



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

# **EFFECTOS TERAPEUTICOS DEL CAFÉ: SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD**

**Ana Isabel Nicolás Pedreño**

**Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana.**

***(Nutrición clínica)***

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Año Académico 2020-21**

# **EFFECTOS TERAPÉUTICOS DEL CAFÉ: SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD.**

**Ana Isabel Nicolás Pedreño**

**Trabajo de Fin de Máster**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2020-21**

Palabras clave del trabajo:

Síndrome metabólico, café, cafeína, obesidad, enfermedad cardiovascular.

*Tutor del Trabajo: Xavier Capó Fiol*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
ACRÓNIMOS.....	6
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	7
<b>Obesidad y Síndrome Metabólico</b> .....	8
Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico .....	9
<b>Efectos del café sobre la salud</b> .....	9
Café, enfermedad cardiovascular e hipertensión .....	9
Café e hiperglucemia. ....	11
Café y obesidad. ....	11
Café y dislipemia.....	12
Efectos adversos asociados al café y la cafeína .....	12
HIPÓTESIS .....	14
OBJETIVOS.....	14
<b>Objetivos generales</b> .....	14
<b>Objetivos específicos</b> .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	14
MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
<b>Población de referencia y de estudio</b> .....	16
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	16
<b>Tamaño muestral y procedimiento de muestreo</b> .....	17
<b>Diseño del estudio</b> .....	18
<b>VARIABLES</b> .....	18
<b>Recogida de datos y fuentes de información</b> .....	19
<b>Análisis de los datos</b> .....	20
<b>Posibles dificultades y limitaciones del estudio</b> .....	20
PLAN DE TRABAJO.....	21
EXPLORACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	22
ANEXOS.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	36

## RESUMEN

Recientemente se han asociado al café determinados efectos que se correlacionan con factores protectores frente a ciertas enfermedades y trastornos metabólicos, entre ellos, capacidad hipoglucemiante, neuroprotectora, estrogénica y antibacteriana. Numerosos estudios muestran relación entre el café y menor incidencia de Parkinson, Diabetes, Obesidad y Cáncer. Estos descubrimientos ponen esta bebida en el punto de mira de muchos estudios en salud. En relación con ella, el síndrome metabólico se ha convertido en un problema que afecta cada vez a más personas en la sociedad, sobre todo debido a la pandemia de obesidad de la época moderna, esta es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades. El objetivo de este estudio es describir los efectos del consumo de café sobre el síndrome metabólico, centrándose en personas obesas que presentan dos o más de las patologías asociadas al síndrome metabólico. Se realizará un ensayo clínico con una población de personas con obesidad y síndrome metabólico no consumidores de café. Se hará una división de la población, una de control y otra con un aumento progresivo del consumo de café hasta llegar a dos tazas o más al día. Se proporcionará a ambos grupos pautas de ejercicio y dieta, que se irán controlando trimestralmente. También se controlarán parámetros de salud periódicamente (índice de Masa Corporal, colesterol total, LDL, triglicéridos, niveles de HbA1c y tensión arterial), así como posibles efectos adversos.

## **ABSTRACT**

Recently, certain effects associated with coffee are positively correlated with protective factors against certain diseases and metabolic disorders, including hypoglycaemic, neuroprotective, estrogenic and antibacterial capacity. Numerous studies show a relationship between coffee and lower incidence of Parkinson's, Diabetes, Obesity and Cancer. These discoveries put this drink in the spotlight of many health studies. In relation to it, the metabolic syndrome has become a problem which is affecting every time more and more people in society, especially due to the obesity pandemic of modern times, this is in fact one of the greatest risk factors for development of multiple diseases. The objective of this study is to describe the effects of coffee consumption on metabolic syndrome, focusing on obese people with two or more of the pathologies associated with metabolic syndrome. A clinical trial will be performed with a population of obese people with metabolic syndrome who are not coffee consumers. There will be a division of the population, a control one and another with a progressive increase in coffee consumption until reaching two or more cups a day. Both groups will follow the same exercise and diet pattern, which will be monitored on a quarterly basis. Health parameters will also be monitored periodically (Body Mass Index, total cholesterol, LDL, triglycerides, HbA1C levels and blood pressure), as well as possible adverse effects.

## **ACRÓNIMOS:**

DM: Diabetes mellitus

ECV: Enfermedad cardiovascular

HTA: Hipertensión arterial

PA: Presión arterial

DLP: Dislipemia

EO: Estrés oxidativo

OMS: Organización Mundial de la Salud

RR: Riesgo Relativo

SM: Síndrome metabólico.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El café es una de las bebidas más consumidas en Europa, sus beneficios han sido ampliamente estudiados en el campo del deporte desde hace décadas. La cafeína, fue incluso, hasta las olimpiadas de Atenas de 2004, considerado sustancia dopante. Sin embargo, recientemente se han asociado al café, determinados efectos que se correlacionan positivamente con factores protectores frente a ciertas enfermedades y trastornos metabólicos <sup>1</sup>.

La composición química del café es compleja, una taza contiene gran cantidad de polisacáridos, sacarosa, proteínas, minerales y lípidos, pero las propiedades sobre la salud del café se deben principalmente a su gran cantidad de antioxidantes y cafeína <sup>2</sup>. Por un lado, contiene ácidos clorogénicos, los cuales actúan como antioxidantes y han demostrado efectos protectores frente enfermedades provocadas por el estrés oxidativo <sup>1,2</sup>. La cafeína, por otro lado, se ha asociado con un incremento del metabolismo, además de proteger contra enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson <sup>1,6</sup>. La trigonelina, otro compuesto del café ha demostrado tener capacidad hipoglucemiante, neuroprotectora, anti-invasiva, estrogénica y antibacteriana <sup>1</sup>. Los esteres de ácidos grasos contribuyen en la defensa contra el daño oxidativo, actuando como potentes antioxidantes, aunque son los responsables de incremento de colesterol asociado al café. Las melanoidinas también actúan como antioxidantes y proporcionan ciertas cualidades organolépticas al café <sup>1,2</sup>.

Si bien la bibliografía existente hasta el momento no es concluyente, existen numerosos estudios cuyos resultados parecen mostrar una ligera relación entre el café y una menor incidencia de enfermedades asociadas a la edad y al estrés oxidativo <sup>1,8</sup>, como diabetes <sup>7</sup>, Parkinson <sup>6</sup> o ciertos tipos de cáncer <sup>10-12</sup>.

Se ha demostrado que el café, junto a la fruta, es una de las principales fuentes de antioxidantes en la dieta europea, los cuales, se asocian con efectos positivos y protectores en salud <sup>8,30,35</sup>.

Debido a la gran variedad de efectos positivos que se asocian al café, podría ser necesario investigar un posible efecto protector frente a ciertas enfermedades muy extendidas en la sociedad como son las cardiopatías, muchas de ellas asociadas a otros factores de riesgo, principalmente la obesidad y el síndrome metabólico.

### **Obesidad y Síndrome Metabólico.**

En España, según la *Organización Mundial de la Salud*, el 28% de las muertes anuales son asociadas a enfermedades cardiovasculares <sup>5</sup>. El síndrome metabólico es uno de los mayores factores de riesgo de estas enfermedades y se define por la presencia de dos o más alteraciones, como son la hipertensión, hiperglucemia, dislipemia y obesidad abdominal <sup>13</sup>. Este último, parece ser uno de los factores desencadenantes del resto de alteraciones. Son numerosos los estudios que han demostrado el papel de la obesidad en el desarrollo del síndrome metabólico <sup>15</sup> y en la aparición de los factores de riesgo asociados a él, así como otras enfermedades, desde las cardiopatías al cáncer <sup>3</sup>.

La obesidad favorece el aumento de la acumulación de radicales libres y el desequilibrio de los sistemas antioxidantes, provocando un aumento del llamado estrés oxidativo, el cual provoca alteración de las células, dando lugar a una disminución de la actividad de estas, del sistema inmune y una mayor inflamación <sup>3</sup>. En personas obesas la inflamación crónica junto con el estrés oxidativo parece ser una de las principales causas que provocan mayor incidencia de enfermedades <sup>13</sup>. Las dietas ricas en antioxidantes y vitaminas, así como la práctica de ejercicio físico, son claves para mejorar el estado de salud en general <sup>3</sup>. El café, como fuente de antioxidantes (principalmente polifenoles) <sup>30</sup>, podría jugar un papel clave como protector frente a las enfermedades derivadas del estrés oxidativo <sup>1,8,9</sup>.



### Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico.

Los criterios para diagnosticar el SM son controvertidos y hasta hace dos décadas no había acuerdo sobre ellos. Los criterios actuales responden a cinco factores, de los cuales al menos 3 de ellos deben estar presentes <sup>13</sup>:

<u>Circunferencia de la cintura:</u> por encima de 88 cm mujeres y mayor de 102 cm hombres.
<u>Triglicéridos elevados:</u> por encima o igual a 150mg/dl o el uso de medicación para reducir los niveles de triglicéridos
<u>Colesterol HDL-C reducido:</u> por debajo de 40 mg/dl en hombres y por debajo de 50 mg/dl en mujeres o el uso de medicación para tratar los niveles bajos de HDL-C
<u>Presión arterial elevada:</u> por encima de 130/85 mm Hg o en tratamiento con antihipertensivos en pacientes con historia de hipertensión
<u>Glucosa en ayunas elevada:</u> por encima de 100mg/dl o en tratamiento farmacológico.

\*Criterios de diagnóstico según el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)

### **Efectos del café sobre la salud**

#### Café, enfermedad cardiovascular e hipertensión.

Son varios los estudios que hablan de los beneficios del café, en concreto un estudio de cohortes llevado a cabo en Europa en más de 20000 individuos asoció el consumo de 3 o 4 tazas de café al día con un menor riesgo de mortalidad vinculada a enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer (IC del 95%) <sup>8</sup>. Aunque comúnmente se ha asociado el consumo de café con cafeína a un incremento de la presión arterial, la cual se asocia con mayor riesgo de sufrir ECV, no existe

evidencia concluyente que asocie el consumo de café a mayor riesgo de estas enfermedades. Un metaanálisis de 21 estudios de cohortes no pudo asociar el consumo de café con las ECV, incluso mostró una menor incidencia en el RR de ECV en aquellos hombres y mujeres que consumían entre 1 y 4 tazas de café al día <sup>16</sup>.

La evidencia también parece imprecisa a la hora de asociar el consumo de café con la hipertensión arterial (HTA), al parecer si tenemos en cuenta todos los componentes del café, y no solo la cafeína, este podría incluso tener efectos beneficiosos para el sistema cardiovascular, incluyendo la presión arterial (PA), los cuales parecen incrementarse a mayor dosis de café <sup>19-21</sup>.

Contrariamente, existen algunos estudios que han encontrado relación de riesgo entre el consumo de café y las ECV cuando el tabaco es uno de los factores asociados. Es el caso de Klatsky y colaboradores en un estudio de gran envergadura con 127.212 participantes, en el cual asociaron el consumo de café en fumadores con un aumento de ECV, pero en el mismo estudio no se encontró relación entre estas enfermedades y los consumidores de café no fumadores <sup>17</sup>. También se ha asociado incremento en la PA en aquellos consumidores de café y fumadores en un metaanálisis de 7 estudios de cohortes con un total de 205.349 individuos <sup>21</sup>.

En la misma línea, un estudio encontró que el consumo de café con cafeína (más de 800 ml al día) provocó un aumento del riesgo de infarto y cardiopatías. En este mismo estudio no se pudo relacionar el consumo de café con problemas crónicos, expresando que es más probable que el efecto potencial del café sea agudo. También se llegó a la conclusión de que es más beneficioso el consumo diario de café en cantidades moderadas (400-800ml) que el intermitente o en pequeñas cantidades <sup>22</sup>.

A raíz de la evidencia disponible, parece necesario mayor investigación para asociar el café con las ECV, tanto de forma beneficiosa como perjudicial, ya que la evidencia no parece concluyente, sería, además, necesario eliminar otros

factores de riesgo conocidos, como es el tabaco, para un estudio más exhaustivo y claro de los efectos de esta bebida.

### Café e hiperglucemia.

La hiperglucemia se define como un aumento de la glucosa sanguínea por encima de valores considerados normales, este incremento persistente, acompañado de una resistencia a la insulina, da lugar a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), una de las enfermedades metabólicas más comunes en los países desarrollados <sup>23</sup>. Además de diabetes el aumento prolongado de la glucosa sanguínea se ha asociado a enfermedades como la hipertensión, obesidad, dislipemia y cardiopatías, así como disfunciones en diferentes órganos, dando lugar a úlceras vasculares, pie diabético, insuficiencia renal y ceguera entre otros <sup>24</sup>.

Algunos ensayos clínicos han demostrado que la cafeína influye en la tolerancia a la glucosa y disminuye la sensibilidad a la insulina, provocando una disminución de la glucemia o glucosa en sangre <sup>25,26</sup>. Varios estudios transversales a largo plazo encontraron que un consumo habitual de café está asociado inversamente con la intolerancia a la glucosa <sup>27,28,29</sup>.

Otro componente del café, la trigonelina, ha demostrado, en estudios animales, reducir los niveles de glucosa sanguíneos, así como el colesterol total y los triglicéridos <sup>14</sup>.

Todos estos estudios parecen dar un punto a favor del café para mejorar la glucemia sanguínea.

### Café y obesidad.

Un gran número de estudios parece relacionar el consumo de café con un mayor gasto energético <sup>1,2,31,32</sup>. Este efecto podría ser debido a la cafeína, la cual puede incrementar el metabolismo hasta en 79 kcal por día, pero además aumenta la

oxidación lipídica y por tanto tiene un efecto en la pérdida de peso, reduciendo el riesgo de obesidad <sup>1,31</sup>. Se han descrito varios mecanismos por los cuales el café podría aumentar el gasto energético. Principalmente mediante la estimulación y activación de la termogénesis, así como la regulación de la lipólisis mediante proteínas desacoplantes en el tejido adiposo <sup>31</sup>. Aunque su impacto es muy moderado, ciertos estudios han llegado a la conclusión de que, incluso la suplementación con extracto de café verde facilita la pérdida de peso <sup>32</sup> y una combinación con ejercicio físico podría reforzar sus resultados.

### Café y dislipemia.

Ya desde hace décadas existen estudios que parecen demostrar una asociación entre el consumo regular de café y un incremento en los niveles de LDL y colesterol total <sup>40</sup>. Aunque, la trigonelina presente en el café, parece reducir el colesterol total y los triglicéridos en animales <sup>14</sup>, se han encontrado numerosos estudios que demuestran el papel del café en el aumento del colesterol y los triglicéridos, aunque sin asociarlo a mayor incidencia de ECV <sup>33,34</sup>.

El Cafestol, un diterpeno soluble en lípidos, parece ser el principal responsable del efecto del café sobre la elevación de los lípidos sanguíneos <sup>34</sup>. Estos efectos pueden ser muy moderados, pero habría que tenerlos en cuenta en personas con tendencia a colesterol total y LDL altos como son aquellos con síndrome metabólico.

### Efectos adversos asociados al café y la cafeína

En 2011 se celebró en Méjico un simposio internacional de medicina para proporcionar información científica reciente sobre la cafeína. La Asociación Americana de Medicina (AMA) y Canadá ya se habían pronunciado con respecto a la seguridad de un consumo moderado de cafeína <sup>37,39</sup>. Hasta 4 tazas,

aproximadamente 1 litro de café, puede considerarse como consumo moderado<sup>39</sup>.

En primer lugar, en el simposio se expuso uno de los efectos más conocidos de la cafeína, el aumento del estado de alerta y la sensación de energía, con incremento de la capacidad de concentración y de ejecución cognitiva, pero en este sentido también puede provocar insomnio y afectar al descanso<sup>36,37,38,39</sup>. Estos efectos pueden además incrementarse como consecuencia de la retirada brusca del consumo de cafeína<sup>38,39</sup>.

Se han asociado también molestias gastrointestinales debido al reflejo gastrocólico posterior al consumo de café, que puede manifestarse en mayor medida en deportistas por el esfuerzo físico<sup>36</sup>.

A nivel cardiovascular se han descrito efectos de la cafeína en el aumento de la presión arterial y en el aumento de la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca. Estos efectos suelen ser dosis dependientes y el consumo moderado no parece afectar a las arritmias cardíacas<sup>37,39</sup>

Efectos descritos en la bibliografía como la taquicardia y el nerviosismo pueden darse también en personas más sensibles a la cafeína<sup>36</sup>.

El café ha demostrado tener efectos sobre diferentes aspectos de la salud, muchos estudios antiguos han quedado obsoletos tras nuevas investigaciones que eliminan factores de riesgo que no se tuvieron en cuenta y llegado a resultados completamente opuestos como es el caso al eliminar el factor de riesgo del tabaco<sup>17,21</sup>. Parece necesario continuar investigando los efectos de esta bebida, ya que su consumo va en aumento y ya se ha convertido en una de las más consumidas a nivel mundial.

## **HIPÓTESIS**

El consumo diario de más de 2 tazas café es beneficioso para controlar los factores asociados al síndrome metabólico en personas obesas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales**

El objetivo de este estudio es describir si existe una relación entre el consumo habitual de café y una mejora del síndrome metabólico (SM) en pacientes obesos con dos o más patologías asociadas al SM, así como exponer posibles efectos adversos del consumo de café en esta población.

### **Objetivos específicos**

- Demostrar un posible papel terapéutico del café en el síndrome metabólico asociado a la obesidad.
- Describir los efectos del consumo de café sobre estas patologías, centrándonos en la obesidad y controlando la dieta y la actividad física.
- Exponer los efectos adversos asociados al café.

## **JUSTIFICACIÓN**

El café despierta especial interés, sobre todo con respecto a posibles efectos terapéuticos. Es mucha la evidencia que demuestra la relación entre la ingesta de café y una menor prevalencia de ciertas patologías, y, al contrario, también existen estudios que lo relacionan con algunos efectos adversos. Sin embargo, son escasos los ensayos clínicos que han intentado demostrar un posible efecto terapéutico del café para mejorar estas enfermedades. De esta forma se busca describir una posible relación entre el consumo de esta bebida y una mejora del

síndrome metabólico (SM), definido por la presencia de dos o más patologías tales como dislipemia, hipertensión, hiperglucemia y obesidad. Ya que la obesidad es el principal problema al que se asocia el SM y otros problemas de salud, nuestro estudio se centrará en personas con problemas de obesidad (IMC > 30) para valorar el efecto del café también sobre el peso, el cual parece ser uno de los temas que más preocupan a la población en general.

Por tanto, este estudio intentará demostrar la capacidad terapéutica del café a la hora de mejorar los parámetros de la enfermedad metabólica en personas con obesidad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Población de referencia y de estudio**

A los participantes se les realizará un cuestionario clínico (anexo 1) previo para valorar su estado de salud actual. Se valorará el consumo de café habitual, historial médico, antecedentes clínicos y comportamientos de riesgo. Las conductas consideradas de riesgo son el consumo de tabaco y otras drogas.

La población será escogida entre usuarios del Sistema Murciano de Salud. La población de referencia serán los individuos entre 35 y 44 años con IMC superior a 30.

Se les pedirá consentimiento (anexo 2) para realizar un seguimiento médico durante al menos un año de los parámetros relacionados con el síndrome metabólico, IMC, perímetro de la cintura, colesterol total, LDL, triglicéridos, niveles de HbA1c y tensión arterial, así como de posibles efectos adversos que puedan experimentar.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Los participantes serán personas obesas con edades comprendidas entre 35 y 44 años con presencia de estas patologías: dislipemia e hiperglucemia. Deben estar exentos de otras patologías y cumplir los criterios de inclusión. En todo el estudio cuando hablamos de café debe ser con cafeína.

#### Criterios de inclusión:

- a) Edad entre 35 y 44 años.
- b) Obesidad: Índice de masa corporal por encima de 30 y circunferencia de la cintura en mujeres por encima de 88 cm y mayor de 102 cm en hombres.
- c) Dislipemia: triglicéridos por encima o igual a 150 mg/dl y colesterol HDL-C por debajo de 40 mg/dl en hombres y 50mg/dl en mujeres.



- d) Hiperglucemia: Glucosa en ayunas por encima de 100mg/dl o en tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión:

- a) Hipertensión: Presión arterial por encima de 130/85 mm Hg o en tratamiento con antihipertensivos en pacientes con historia de hipertensión. Aunque la hipertensión es uno de los factores asociados al SM se ha decidido excluir a estos pacientes del estudio por posibles efectos adversos descritos en esta patología concreta.
- b) Consumidores de más de dos tazas de café con cafeína al día.
- c) Fumadores.
- d) Embarazadas.
- e) Presencia de otras patologías diferentes a las descritas.
- f) Participantes con conductas consideradas de riesgo. Consumo de tabaco, alcohol (más de una copa al día) y otras drogas.

**Tamaño muestral y procedimiento de muestreo**

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), a 31 diciembre de 2020, la población total en Murcia de adultos entre 35 y 44 años fue de 235.156 y según el INE en España el 16.2% de personas en estas edades son obesas, por lo que para conseguir una población significativa nuestro tamaño muestral debe ser de 350 personas, con un nivel de confianza del 95% y una margen de error de  $\pm 5\%$ . El tamaño muestral se ha conseguido usando una calculadora de tamaño muestral disponible en internet.

Se realizará un ensayo clínico con una población diana de al menos 400 pacientes obesos con síndrome metabólico y no consumidores de café, con el objetivo de minimizar sesgos por pérdida de participantes.

A partir del 1 de enero de 2022 se asignará a los participantes aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a uno de los dos grupos de intervención: consumo progresivo y habitual de café hasta llegar a tres tazas al día y como mínimo dos tazas diarias y el otro grupo sin consumo de café, lo que se considera como menos de 1 taza a la semana, se proporcionará a ambos grupos las mismas recomendaciones dietéticas y de actividad física. La aleatorización se realizará de forma centralizada mediante una secuencia de números aleatorios generada por ordenador.

### **Diseño del estudio**

Se va a realizar un ensayo clínico dividiendo nuestra población de forma homogénea en dos grupos. No se hará distinción entre sexo, edad o etnia, intentando que ambos grupos sean similares.

### **Variables**

- a) Variables independientes: el consumo de café con cafeína para las mismas recomendaciones dietéticas (ANEXO 3) y de actividad física (ANEXO 4).
- **Grupo 1**: consumidores de café (al menos 2 tazas de café al día)
  - **Grupo 2**: no consumidores (menos de 1 taza de café a la semana)

Dividiremos la población en dos, una de control no consumidores de café y otra con un aumento progresivo del consumo de café con cafeína (variable independiente) hasta llegar a tres tazas o más al día. Se considerará no consumidor de café a la toma de menos de un café con cafeína a la semana o un café descafeinado al día, mientras que el grupo consumidor de café tomará, a los doce meses del inicio del estudio, al menos dos tazas de café al día.

El grupo 1 iniciará la toma de un café diario durante tres meses, para aumentar progresivamente hasta la toma de tres cafés al día a los doce meses del inicio del estudio. Mientras el grupo 2, será el de control sin consumo de café.

- b) VARIABLES DEPENDIENTES: IMC, perímetro de la cintura, colesterol total, LDL, triglicéridos, niveles de HbA1c y tensión arterial. También se incluirán las variables de posibles efectos adversos descritos por los participantes.

Se irán controlando parámetros de salud periódicamente, así como posibles efectos adversos. Para el control de los sujetos se realizará un seguimiento médico, durante al menos un año, de los parámetros relacionados con el síndrome metabólico (variables dependientes): Índice de Masa Corporal (IMC), perímetro de la cintura, colesterol total, LDL, triglicéridos, niveles de HbA1c y tensión arterial. Estos parámetros serán medidos en su centro de salud de referencia.

También se controlarán posibles efectos adversos que puedan experimentar, tales como taquicardia, hipertensión, insomnio y nerviosismo. Estos parámetros serán medidos mediante entrevista telefónica o en el centro de salud de referencia.

### **Recogida de datos y fuentes de información**

La recogida de información se realizará por el personal médico de los centros de salud de referencia de cada uno de los participantes. Se someterá a los participantes a un análisis previo de constantes vitales, analítica y entrevista.

Se pedirá el consentimiento informado para el uso de estos datos tanto a cada uno de los participantes como al personal médico y jefes de servicio de cada una de las áreas de salud. Se necesitará la participación del personal para poder medir los parámetros médicos, mediante el análisis sanguíneo, la toma de

constantes y el peso. Se valorarán posibles efectos adversos mediante entrevista a los participantes.

En el ANEXO 5 se esquematizan los métodos de recogida de datos.

### **Análisis de los datos**

Basado en el análisis de datos de estudios similares se realizará un ANOVA de dos factores, es decir, un análisis de varianza de las variables toma de café y tiempo. Las variables dependientes pueden ser afectadas por la toma de café y el tiempo, así como la interacción entre ambos. Se estima que una muestra de 350 personas proporciona un nivel de confianza del 95% y un margen de error de  $\pm 5\%$ . Se realizará el análisis con cada una de las variables dependientes por separado para poder compararlas individualmente, además se explorarán los datos de ambos grupos también por separado para después compararlos con un análisis T-students de datos aparejados con la hipótesis de que el grupo que ha tomado café tendrá una mejora superior de las variables dependientes que el grupo que no ha tomado café.

### **Posibles dificultades y limitaciones del estudio**

Debido a la duración requerida del estudio, de al menos un año, algunos participantes pueden perder interés y no continuar con el estudio, por lo que existe riesgo de pérdida de participantes.

Por otro lado, aunque el estudio pretende demostrar el papel del café con independencia de la dieta y la actividad física intentado controlar ambas en los participantes, si estos no siguen las recomendaciones, los resultados podrían no ser válidos. Factores como el estrés, pueden ser muy diferentes entre los individuos lo que podría afectar a los resultados.

## **PLAN DE TRABAJO**

La introducción del café en la dieta de los participantes se hará de forma paulatina comenzando por 1 taza de café al día, hasta llegar a tres en la fase 4. La intervención dietética se llevará a cabo con recomendaciones e información (anexos 3 y 4), y se pedirá a los participantes, mediante encuesta (anexo 6), que evalúen el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y de actividad física. Se realizará también una evaluación de posibles efectos adversos en ambos grupos. (anexo 7)

### **Fases de trabajo:**

#### 1. Fase 1: Semanas 1 - 4

Búsqueda de la población, realización de entrevistas, explicación del estudio y entrega de consentimiento informado a participantes. Toma de muestras de sangre y medidas de parámetros pre-intervención. Entrega recomendaciones dietéticas y de actividad física. División de la muestra en casos y controles.

#### 2. Fase 2: Semanas 5 – 13

Inicio de la intervención en la semana 5, con la toma de 1 taza de café al día en el grupo de casos. Control del cumplimiento de las recomendaciones y posibles efectos adversos por entrevista telefónica al final de la fase 2.

#### 3. Fase 3: Semanas 14 – 22

Toma de 2 tazas de café al día en el grupo de casos. Control del cumplimiento de las recomendaciones y posibles efectos adversos por entrevista telefónica al final de la fase 3.

#### Fase 4: Semanas 23 – 30

Comienzo con 3 tazas de café al día en el grupo de casos. Toma de muestras de sangre y medidas de parámetros en ambos grupos, así como

control del cumplimiento de las recomendaciones y posibles efectos adversos por entrevista telefónica al final de la fase 4.

Fase 5: Semana 52: Fin del estudio.

Toma de muestras de sangre, medidas de parámetros y medición de seguimiento de recomendaciones dietéticas y actividad física en ambos grupos.

### **EXPLORACIÓN DE LOS RESULTADOS**

- Los resultados obtenidos en el estudio servirán para conocer mejor los efectos del café sobre personas con ciertas patologías.
- Se podrá descubrir la seguridad de la toma de café prolongada en el tiempo.
- Proporcionarán más evidencia para la comparación con resultados de estudios similares para completar información y contrarrestarla.
- Los resultados obtenidos pueden ser utilizados para la elaboración de recomendaciones dietéticas en pacientes con síndrome metabólico o con alguna de las patologías asociadas a éste.
- Por último, ayudarán a describir posibles efectos adversos que pueden aparecer al incluir el café en la dieta de forma progresiva, lo que podría ser interesante si aparecen más beneficios que perjuicios o al contrario.

## ANEXOS

### ANEXO 1:

#### CUESTIONARIO CLÍNICO

**Peso:**

**Talla:**

**IMC:**

¿Realiza algún tipo de actividad física? *SI/NO* ¿Cuántas veces por semana?

¿Cómo considera su trabajo? *Sedentario/Activo/Muy activo*

¿Es fumador? *SI/NO*

¿Toma algún tipo de droga o sustancia excitante? *SI/NO*

¿Toma alcohol? ¿cuántas copas a la semana?

¿Cómo considera su alimentación? *BUENA/MEDIOCRE/MALA*

¿Toma de 3 a 5 piezas de fruta y verdura al día? *SI/NO*

¿Toma bollería habitualmente? *SI/NO* ¿Cuántas veces por semana?

¿Come fuera habitualmente? *SI/NO*

¿Suele cocinar su propia comida? *SI/NO*

¿Toma cafeína habitualmente? *SI/NO* ¿Cuántas veces a la semana?

¿Sufre de algún trastorno de sueño? *SI/NO* ¿Cuál?

¿Está embarazada o planear estarlo en el próximo año? *SI/NO*.

**ANEXO 2:** *La siguiente hoja ejemplo se ha basado en la disponible por el CEIm de las Áreas de Salud de León y del Bierzo* <sup>41</sup>

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio clínico de investigación titulado Efectos terapéuticos del café: Obesidad y Síndrome metabólico que está siendo realizado por el personal médico del Servicio Murciano, dirigido por la investigadora Ana Isabel Nicolás Pedreño.*

### **Antecedentes**

Numerosos estudios muestran relación entre el café y menor incidencia de Parkinson, diabetes, obesidad y cáncer.

El síndrome metabólico, caracterizado por sobrepeso, niveles de glucosa altos, hipertensión y/o colesterol alto, se ha convertido en un problema que afecta cada vez a más personas en la sociedad, sobre todo debido al sobrepeso, el cual es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades.

### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo de este estudio es describir los efectos del consumo de café sobre el síndrome metabólico, para la misma dieta y ejercicio.

### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

*Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de alguna de las patologías asociadas al síndrome metabólico. Su evolución puede verse afectada por la intervención con dieta y ejercicio, pero es importante comparar entre pacientes a los que se aplique una terapia más la toma de café frente a pacientes a los que se aplique la misma dieta y pauta de ejercicio sin toma de café.*

### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

*Se dividirá a los participantes en dos grupos, a ambos se le proporcionará una dieta y una tabla de actividades físicas semanales. Uno de los grupos tomará café mientras el otro no podrá tomarlo. En su centro de salud de analizarán sus parámetros de enfermedad para ver su mejora, esto se realizará cada 6 meses. Se espera que ambos grupos mejoren sus parámetros de enfermedad al aplicar la dieta y el ejercicio, es necesario comparar la rapidez con la que se mejora en*



*ambos grupos. Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los resultados de incluirlo al azar en uno de los dos grupos de tratamiento.*

### **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

*No se prevé ningún riesgo adicional para usted, pues aquellas personas muy sensibles a la cafeína serán destinadas al grupo control donde se le informará sobre la pauta de dieta y ejercicio, pero no tomarán café. Los posibles efectos secundarios asociados al consumo de cafeína serán reportados al investigador y usted puede abandonar el estudio en cualquier momento.*

### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

*Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.*

### **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

*Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.*

### **¿Existen intereses económicos en este estudio?**

*Esta investigación es promovida por la Universitat de les Illes Balears. El investigador no recibirá retribución por su dedicación al estudio. Usted no será retribuido por participar.*

### **Confidencialidad:**

*Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran*

*susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación. Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.*

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Proyecto:** Efectos terapéuticos del café: Síndrome metabólico y Obesidad.

**Investigador principal:** Ana Isabel Nicolás Pedreño

**Servicio:** Centro de estudios de Postgrado. Universidad de las Illes Balears.

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

*El DNI y la fecha deben ser escritos a mano por el voluntario, junto con la firma*

DNI del paciente:

Fecha:

Firma:

Fecha:

Firma del investigador:

---

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de  
participación en el estudio, arriba firmado, con fecha -

\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

### **ANEXO 3:**

#### **PAUTAS DIETÉTICAS.**

Este documento no es una dieta específica, se trata de una lista con recomendaciones consideradas saludables por el investigador y que podrían ayudar a los participantes a conseguir un estilo de vida más saludable. En ningún caso se trata de una dieta estricta y específica para la pérdida de peso.

Estas son las pautas que debe seguir durante su participación en el estudio. Si necesita aclarar algún detalle no dude en comunicárselo a su enfermera del centro de salud o contacte con la investigadora.

**Desayuno:** Evitar la bollería y los productos azucarados. Comenzar el día con hidratos de carbono con fibra (es decir integrales), proteínas y grasas saludables

Ejemplos para elegir:

- a. 1 tostada de pan integral con queso fresco o jamón y tomate, leche y una pieza de fruta.
- b. Leche o yogurt sin azúcar con 2 cucharadas soperas de cereales integrales sin azúcar y una pieza de fruta.

**Almuerzo/snack 1:** Si es fuera de casa optar por frutas fáciles de transportar como los plátanos, las manzanas o las mandarinas, dependiendo de la estación. Evitar las barritas industriales y la bollería.

Ejemplos para elegir:

- a. 1 piezas de fruta y un puñado de frutos secos al natural
- b. 1 pieza de fruta y un yogurt desnatado y sin azúcar.
- c. Un bocadillo pequeño de jamón curado o jamón de pavo con aceite (evitar embutidos grasos)

**Comida:** Evitar fritos y comidas muy grasas, así como locales de comida rápida. Si se come fuera elegir como primer plato una ensalada o gazpacho, que suponga un buen aporte de vegetales. Utilizar cocciones al vapor, a la plancha o al horno.

**Primer plato:** Verduras

- a. Ensalada o gazpacho
- b. Pure de verduras
- c. Verdura a la plancha

**Segundo plato:** Cualquier elaboración, evitando fritos y productos grasos, así como la comida precocinada. Algunos ejemplos:

- a. Plato de legumbres
- b. Carne o pescado cocinado a la plancha, hervido o al horno que puede acompañarse con patatas cocidas o al horno
- c. Guisos

**Postre:** Evitar dulces procesados.

- a. Yogurt
- b. Fruta

**Merienda/Snack 2:** Si es fuera de casa optar por frutas fáciles de transportar como los plátanos, las manzanas o las mandarinas, dependiendo de la estación. Evitar las barritas industriales y la bollería.

Ejemplos para elegir:

- a. Yogurt con una cucharada de cereales y semillas de chía.
- b. 1 pieza de fruta y un yogurt desnatado y sin azúcar.
- c. Un bocadillo pequeño de jamón curado o jamón de pavo con aceite (evitar embutidos grasos)

**Cena:** Evitar fritos y comidas muy grasas, así como locales de comida rápida. Utilizar cocciones al vapor, a la plancha o al horno.

Ejemplos para elegir:

- a. Huevos en tortilla, a la plancha, duros con verduras al gusto y una rebanada de pan integral.

- b. Carne o pescado a la plancha, horneado o al vapor acompañado de patatas y verdura al gusto.

Recomendaciones a tener en cuenta:

1. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y azucaradas. Priorizar el consumo de agua e infusiones sin azúcar.
2. Evitar comer fuera de casa, si lo hacemos elegir la opción más saludable evitando hamburguesas, pizzas y bollería.
3. Elegir cereales integrales a ser posible.
4. Evitar añadir azúcar a los alimentos.
5. Comer legumbres al menos 1 o 2 veces por semana.
6. Elegir carnes blancas y magras.
7. Comer pescado al menos 2 veces por semana.
8. Tomar al menos 5 raciones de fruta y verdura al día.
9. Asegurar variedad en los alimentos y elegir frutas y verduras según la estación del año y los gustos personales.
10. Elegir cocciones ligeras, como la plancha, hervido o al horno.
11. Reducir a menos de 2 veces por semana el consumo de productos ultraprocesados como snacks industriales, bollería, patatas fritas, gusanitos...
12. Evitar el consumo de barritas u otros productos calificados como productos light.

## **ANEXO 4:**

### **RECOMENDACIONES DE ACTIVIDAD FÍSICA.**

1. Caminar al menos durante 60 minutos al día o realizar entre 8000 y 12000 pasos.
2. Realizar algún tipo de actividad física al menos 3 veces a la semana durante 20 minutos.
  - a. Jugar a algún deporte como tenis, futbol, baloncesto
  - b. Salir a correr, saltar a la comba o bailar durante 20 minutos.
  - c. Acudir a alguna clase dirigida tipo crossfit, aerobio o zumba
  - d. Ejercicios de pesas y fuerza en el gimnasio.



## ANEXO 5:

### MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS:

<b>Variables dependientes</b>	<b>Fuente</b>	<b>Método</b>
IMC, peso y medición del perímetro de la cintura.	Personal sanitario en centro de salud	Pesado del paciente en báscula común y medidas con cinta métrica.
Colesterol total, LDL, triglicéridos y niveles de HbA1c	Personal sanitario en centro de salud	Análisis sanguíneo
Tensión arterial	Personal sanitario en centro de salud	Toma de constantes
Taquicardia	Personal sanitario en centro de salud e Investigador	Toma de constantes y entrevista telefónica
Insomnio	Investigador	Entrevista telefónica
Nerviosismo	Investigador	Entrevista telefónica

## **ANEXO 6**

### **Evaluación del cumplimiento de las recomendaciones.**

- ¿Ha llegado al objetivo de 8000 pasos o ha caminado durante 60 minutos al menos 5 días a la semana?
- ¿Ha realizado algún tipo de actividad física (descrita en las recomendaciones) al menos 3 veces a la semana durante al menos 20 minutos?
- ¿Considera que ha cumplido con las recomendaciones de actividad física?
- ¿Cuántas piezas de fruta y verdura ha consumido al día desde que empezó el estudio?
- ¿Cuántas piezas de bollería industrial ha consumido durante la semana desde que comenzó el estudio?
- ¿Ha consumido alcohol desde que comenzó el estudio? ¿cuántas veces a la semana?
- ¿Ha consumido refrescos azucarados? ¿Cuántas veces por semana?
- ¿Considera que ha cumplido con las recomendaciones dietéticas?

## **AENXO 7**

### **Evaluación de posibles efectos adversos.**

1. ¿Cómo describiría su descanso en los últimos meses desde el inicio del estudio? *Mejor / igual / peor*
2. ¿Se despierta más a menudo por la noche? *Sí / No*
3. ¿Ha tenido algún signo o síntoma que pueda asociar con el consumo de cafeína? Por ejemplo, mayor estado de alerta, palpitaciones o nerviosismo.
4. ¿Ha tenido cambios de humor o nerviosismo desde el inicio del estudio?  
*Sí / No*
5. Desea aportar información acerca de posibles cambios asociados con las nuevas pautas dietéticas que está siguiendo desde que comenzó el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Santos F. Aumento del rendimiento físico deportivo por el café-cafeína. Tribuna Valladolid [Internet]. 2011 noviembre [consultado 11 de enero de 2021] Disponible en: <https://www.tribunavalladolid.com/blogs/feliz-con-poco/posts/aumento-del-rendimiento-fisico-deportivo-por-el-cafe-slash-cafeina>
2. Ludwig IA, Clifford MN, Lean ME, Ashihara H, Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct.* 2014 Aug;5(8):1695-717. DOI: 10.1039/c4fo00042k. Citado en: PubMed; PMID: 24671262.
3. Rani V. Deep G., Singh R.K., Palle K., Yadav U.C.S. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* Feb 2016; 147: 183-193.
4. Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Disease.* 2015 Apr; 6 (2): 109-120.
5. OMS: Mortalidad en España. [Internet] Organización Mundial de la Salud. Modificado en 2018 [consultado 10 de enero de 2021] Disponible en: [https://www.who.int/nmh/countries/esp\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/esp_es.pdf?ua=1)
6. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA.* [Internet] 2000;283(20):2674–2679. doi:10.1001/jama.283.20.2674 [consultado 11 de enero de 2021] Disponible En: Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease | Complementary and Alternative Medicine | JAMA | JAMA Network
7. Huxley R, Lee CMY, Barzi F, et al. Coffee, Decaffeinated Coffee, and Tea Consumption in Relation to Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review With Meta-analysis. *Arch Intern Med.* [Internet] 2009;169(22):2053–2063. doi:10.1001/archinternmed.2009.439. 2018. [consultado 11 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 20008687

8. Grosso, G., Stepaniak, U., Micek, A., Stefler, D., Bobak, M., & Pajak, A. (2017). Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: Results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study. *Public Health Nutrition*, 20(1), 82-91. [Internet] doi:10.1017/S1368980016001749 [consultado 11 de enero de 2021] Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/coffee-consumption-and-mortality-in-three-eastern-european-countries-results-from-the-hapiee-health-alcohol-and-psychosocial-factors-in-eastern-europe-study/C99A9122E3BA19143265B3B6C59F0F08>
9. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011 Apr;51(4):363-73. doi: 10.1080/10408390903586412. [consultado 11 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 21432699.
10. Wilson KM, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):876-84. Epub 2011 May 17. [consultado 11 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 21586702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586702/>
11. Michels KB, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. [Internet] Febrero de 2015 16;97(4):282-92. doi: 10.1093/jnci/dji039. [consultado 11 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 15713963
12. Xiaofeng Yu, Zhijun Bao, Jian Zou & Jie Dong. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC cancer* [Internet]. 15 de marzo de 2011; [consultado 11 de enero de 2021] Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-96>
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute.

Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. [Internet] 25 de Octubre de 2005;112(17):2735-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. Epub 2005 Sep 12. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e297. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e298. [consultado 11 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 16157765.

14. Zeng JZSZ. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on  $\beta$  cell and pancreatic oxidative parameters. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. [Internet]16 de diciembre de 2011;27(3):279–87. [consultado 14 de enero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.01022.x>
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. [consultado 14 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 12485966.
16. Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL, Chen YM. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2009 Nov 12;137(3):216-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.051. Epub 2008 Aug. [consultado 14 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 18707777.
17. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006;166:1190-1195. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID:16772246.
18. Van Woudenberg GJ, Vliegenthart R, van Rooij FJ, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC, Geleijnse JM. Coffee consumption and coronary calcification: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol. 2008 May;28(5):1018-23. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160457. Epub 2008 Mar 6. [consultado 14 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 18323515.
19. D'Elia L, La Fata E, Galletti F, Scalfi L, Strazzullo P. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2019 Feb;58(1):271-280. doi: 10.1007/s00394-017-1591-z. Epub 2017 Dec 8. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 29222637.
  20. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jun;93(6):1212-9. doi: 10.3945/ajcn.110.004044. Epub 2011 Mar 30. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 21450934.
  21. Grosso G, Micek A, Godos J, Pajak A, Sciacca S, Bes-Rastrollo M, Galvano F, Martinez-Gonzalez MA. Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017 Aug 17;9(8):890. doi: 10.3390/nu9080890. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 28817085; PMCID: PMC5579683.
  22. Pertti Happonen, Sari Voutilainen, Jukka T. Salonen, Coffee Drinking Is Dose-Dependently Related to the Risk of Acute Coronary Events in Middle-Aged Men, *The Journal of Nutrition*, Volume 134, Issue 9. [Internet] September 2004, Pages 2381–2386. [consultado 20 de enero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/134.9.2381>
  23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes care* [Internet]. enero de 2014;37. [consultado 20 de enero de 2021] Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full-text.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full-text.pdf)

24. Carlos A. Aguilar Salinas Dr. Pablo Aschner. Revista de la ALAD. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [www.revistaalad.com](http://www.revistaalad.com); 2019. [consultado 20 de febrero de 2021] Disponible en: [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
25. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001 Jul;79(7):559-65. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 11478588.
26. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*. 2001 Oct;50(10):2349-54. doi: 10.2337/diabetes.50.10.2349. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 11574419.
27. Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Kono S. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. *Diabetologia*. 2004 Dec;47(12):2145-51. doi: 10.1007/s00125-004-1590-5. Epub 2004 Dec 15. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 15662555.
28. Soriguer F, Rojo-Martínez G, de Antonio IE. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 17;141(4):321-3; author reply 323-4. doi: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00017. [consultado 20 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 15313753.
29. Gao, F., Zhang, Y., Ge, S. et al. Coffee consumption is positively related to insulin secretion in the Shanghai High-Risk Diabetic Screen (SHiDS) Study. *Nutr Metab (Lond)* 15, 84 (2018). [Internet] [consultado 20 de enero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0321-8>



30. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Pérez-Jiménez J, Martínez-González MA, Covas MI, Corella D, Salas-Salvadó J, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Arós F, Fiol M, Ros E, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MA, Saez GT, Ruiz-Gutiérrez V, Warnberg J, Estruch R, Lamuela-Raventós RM. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;23(10):953-9. doi: 10.1016/j.numecd.2012.10.008. Epub 2013 Jan 17. [consultado 30 de enero de 2021] Citado en PubMed; PMID: 23332727.
31. Gustavo D. Pimentel, Thayana O. Micheletti, Renata C. Fernandes, Astrid Nehlig, Chapter 24 - Coffee Intake and obesity, Editor(s): Ronald Ross Watson, *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity (Second Edition)*, Academic Press, 2019, Pages 329-351, ISBN 9780128160930 [Internet] [consultado 10 de febrero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816093-0.00024-0>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128160930000240>)
32. Zahra Gorji, Hamed Kord Varkaneh, Sam talaie, Ali Nazary-Vannani, Cain C.T. Clark, Somaye Fatahi, Jamal Rahmani, Shekoufeh Salamat, Yong Zhang. 32. The effect of green-coffee extract supplementation on obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine.* Marzo de 2020;153199. [Internet] [consultado 10 de febrero de 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711319301849?via%3Dihub>
33. Ang Zhou, Elina Hyppönen. Habitual coffee intake and plasma lipid profile: Evidence from UK Biobank. *Clinical Nutrition.* Enero de 2021, ISSN 0261-5614. [Internet] [consultado 20 de febrero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.042>.

34. Ming Wei, Caroline A. Macera, Carlton A. Hornung, Steven N. Blair, The impact of changes in coffee consumption on serum cholesterol, *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 48, Issue 10, 1995, Pages 1189-1196, ISSN 0895-4356. [Internet] [consultado 20 de febrero de 2021] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00023-W](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00023-W).
35. Pulido, R., Hernández-García, M. & Saura-Calixto, F. Contribution of beverages to the intake of lipophilic and hydrophilic antioxidants in the Spanish diet. *Eur J Clin Nutr* 57, 1275–1282 (2003). [Internet] [consultado 22 de febrero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601685>.
36. Lizarraga Dallo M. A. (2009). Consideraciones actuales sobre el consumo de café en la actividad física y el deporte [Current considerations on coffee consumption and sport]. *Atención primaria*, 41(12), 698–701. [Internet] [consultado 22 de febrero de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.014>.
37. Roberto Barreda-Abascal, Luis Molinab, Reyes Haro-Valenciac, Chris Alfordd, Joris C. Verstere. Revista Médica del Hospital General de México Actualización sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas. Vol. 75. Núm. 1. páginas 60-67 (Enero 2012) [Internet] [consultado 28 de febrero de 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-actualizacion-sobre-los-efectos-cafeina-X018510631223160X>
38. Castellanos R, Rossana MR, Frazer G. Efectos fisiológicos de las bebidas energizantes. *Rev Fac Cienc Méd* 2006;1:43-49. [Internet] [consultado 28 de febrero de 2021] Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2006/pdf/RFCMVol3-1-2006-8.pdf>
39. Medline Plus. La dieta y la cafeína. [Base de datos en Internet]. Bethesda [MD]; Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. [consultado

16 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002445.Htm>

40. CEIM de las Áreas de Salud de León y del Bierzo. [Internet] [consultado 10 de Abril de 2021] Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/Profesionales/es/investigacion/comite-etico-investigacion/documentos-150de7>