



## Artículo original

# Cafeína altera la disponibilidad de glucosa en sangre durante ejercicio prolongado de baja intensidad en diabéticos tipo 2

Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes

Luiz Augusto da Silva<sup>1</sup>, Leandro de Freitas<sup>2</sup>, Thiago Emmanuel Medeiros<sup>2</sup>, Raul Osiecki<sup>3</sup>, Renan Garcia Michel<sup>4</sup>, André Luiz Snak<sup>5</sup> Carlos Ricardo Maneck Malfatti<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Midwest State University of Parana, Pharmaceutical Science Postgraduate Program, Guarapuava, PR, Brazil.

<sup>2</sup> State University of Santa Catarina, Physical Education Postgraduate Program, Florianópolis, SC, Brazil.

<sup>3</sup> Federal University of Paraná, Department of Physical Education, Curitiba, PR, Brazil

<sup>4</sup> Campo Real College, Department of Biomedicine, Guarapuava, PR, Brazil

<sup>5</sup> Midwest State University of Parana, Department of Physiotherapy, Guarapuava, PR, Brazil.

da Silva LA, Freitas L, Medeiros TE, Osiecki R, Garcia MR, Snak AL, Maneck MCR. Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colomb Med.* 45(2): 72-76.

© 2014 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

### Historia

Recibido: 9 diciembre 2013

Revisado: 22 abril 2014

Aceptado: 28 mayo 2014

### Palabras clave:

Diabetes mellitus, cafeína, suplementación alimenticia, ejercicio

### Keywords:

Diabetes mellitus, caffeine, supplementary feeding, exercise

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue investigar los efectos de la suplementación con maltodextrina (CHO) sólo o combinado con cafeína durante el ejercicio en sujetos con diabetes tipo 2.

**Métodos:** Estudio piloto que incluyó ocho sujetos con DM2, de 55±10 años, el CHO (1g/kg) o cafeína (1.5 mg/kg) sólo o combinado antes del protocolo de ejercicio. El ejercicio se realizó a 40% de la frecuencia cardiaca (FC). Reserva del corazón durante 40 min con 10 min de recuperación. La presión arterial (PA) y la escala de esfuerzo (Borg) fueron revisados cada 2 min. La glucosa en sangre (GS) se comprobó cada 10 minutos. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA y consideró significación estadística un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Los resultados muestran que PA, FC y Borg no difirió significativamente entre los tratamientos. La cafeína promueve una reducción significativa en los niveles de glucosa en la sangre de 75 mg/dL (65%,  $p < 0.05$ ) durante un protocolo de ejercicio de 40 min en comparación con todos los grupos.

**Conclusiones:** Suplementación con 1.5 mg/kg de cafeína redujo significativamente los niveles de GS durante el protocolo de ejercicio en pacientes con DM2.

### Abstract

**Objective:** The study investigated the effect of supplementation with maltodextrin (CHO) alone or associated to caffeine during exercise in T2DM subjects.

**Methods:** Pilot study, using Eight subjects with T2DM, aged 55±10 years, received CHO (1g/kg) or caffeine (1.5 mg/kg) alone or associated before exercise protocol. The exercise was executed at 40% heart rate (HR) reserve for 40 min, with 10-min recovery. Blood pressure (BP) and perceived exertion scale (Borg) were checked every 2 min. Blood glucose (BG) was checked every 10 min. For statistical analysis, ANOVA test was used and the value was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** The results showed that BP and HR did not change significantly among all treatments. Caffeine promoted a significant reduction in BG of 75 mg/dL (65%,  $p < 0.05$ ) during 40 min of exercise protocol compared to all groups.

**Conclusion:** Supplementation with 1.5 mg/kg of caffeine reduces BG concentration during prolonged exercise in T2DM patients.

### \*Autor de correspondencia:

Carlos Ricardo Maneck Malfatti, Department of Physiotherapy  
Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03, 84015-430; Guarapuava- PR, Brazil  
Phone: +55 42 3621 1000; FAX: +55 42 3621-1090. e-mail: crmalfatti@gmail.com

## Introducción

Es muy importante el control glucémico durante la actividad física porque previene o trata las complicaciones antes y después del ejercicio, como la hipoglucemia y la hiperglucemia, que se encuentran comúnmente en los pacientes diabéticos no controlados. Por lo tanto, el control de la glucosa en sangre (GS) tiene un impacto positivo en el tratamiento a largo plazo para las personas con diabetes incluso porque reduce el mantenimiento y la progresión de las complicaciones asociadas con diabetes mellitus<sup>1</sup>.

La GS pós-prandial está relacionada con informaciones sobre el control glucémico<sup>2</sup> y se ve afectada significativamente por los carbohidratos (CHO) y la tasa de digestión de CHO<sup>3</sup>. La reducción de las tasas de digestión y la absorción después del consumo de CHO de bajo índice glucémico, reducen la media de la GS pós-prandial y reducen los niveles glucémicos de insulina<sup>4</sup>. Sin embargo, las modificaciones en la dieta para personas con diabetes pueden proporcionar otros beneficios intrínsecos<sup>5</sup>. Las mejoras observadas en el rendimiento del ejercicio con la ingestión de CHO fueron atribuidas a la manutención de la glucosa plasmática y disponibilidad de glucogénio<sup>6</sup>. Se sugiere la elevación de la GS, asociada con CHO, para aumentar el desempeño aeróbico tras la reducción del uso de glicogénio muscular o GS, usados como combustibles predominantes<sup>7</sup>. Un reciente estudio caracterizó una mejor dosis de suplementación de CHO porque se aumentó la disponibilidad de glucogénio en el músculo y en el hígado. La suplementación con CHO antes del ejercicio aumenta los estoques hepáticos y musculares de glucogénio después del ejercicio prolongado en 1.0 g/kg en el hígado y 2.0 g/kg en el músculo sin alteraciones en la oxidación de lípidos e insulina plasmática<sup>8</sup>.

En pacientes diabéticos es determinante el control dietético y la liberación de GS pre-ejercicio, por cuanto reducen situaciones de riesgo durante el ejercicio. Estudios previos que manipulan la dieta pre-ejercicio, como consumo de cafeína, pueden ser un agente ergogénico para el control de situaciones de desequilibrio durante el ejercicio físico<sup>9</sup> y como propuesto sus efectos aumentan la oxidación de lípidos y reducen el uso de CHO en músculos activos, pero ello no está soportado por la literatura.

La cafeína está directamente relacionada con el antagonismo de receptores de adenosina en varios tejidos, incluidos el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema muscular esquelético y el tejido adiposo. Ese efecto es una respuesta a la secreción de adrenalina y noradrenalina, alteración del flujo de sangre, aumento de la actividad simpática y de la presión arterial (PA)<sup>10</sup>. Metabólicamente, ocurre un aumento de la movilización de CHO y ácidos grasos<sup>10</sup>.

Es muy limitado el conocimiento del impacto del consumo de cafeína sobre la GS en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Este estudio fue realizado para verificar posibles alteraciones cardiovasculares y de la GS durante el ejercicio aeróbico en pacientes diabéticos y, para ello se asocia el consumo de CHO y de cafeína pre-ejercicio.

## Materiales y Métodos

### Diseño

Es un estudio piloto que incluyó ocho pacientes con DMT2, con edad de 55 ± 10 años (ver condiciones clínicas en la Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas de los sujetos (n= 8)

Variable	Media ± EEM
Edad (años)	55 ± 10
Altura (m)	1.58 ± 0.14
Peso (kg)	78 ± 16
Índice masa corporal	31 ± 2.8
Porcentaje grasa (%)	37 ± 6.7
VO <sub>2</sub> máx ( mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	22 ± 6.5
Glucosa rápida(mg/dL)	156 ± 22
Triglicéridos (mg/dL)	197 ± 38
Colesterol (mg/dL)	136 ± 36
Presión sanguínea sistólica (mmHg)	143 ± 16
Presión sanguínea diastólica (mmHg)	87 ± 12
Frecuencia cardíaca (latidos min <sup>-1</sup> )	85 ± 16

Cifras son: Media ± Error estándar de la media.

Los sujetos recibieron maltodextrina (1 g/kg), cafeína (1.5 mg/kg), cafeína asociada con maltodextrina (bebida con cafeína y maltodextrina) o placebo antes de la prueba. Los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado de acuerdo con la Resolución del Conselho Nacional da Saúde. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de ética (p.79538/2012).

### Criterios de inclusión y exclusión

Solamente fueron incluidos en el estudio los pacientes con diagnóstico médico de DMT2 de acuerdo con el Comité de diagnósticos y clasificación del diabetes mellitus<sup>11</sup>, y libres de complicaciones (i.e., enfermedades cardiovasculares, nefropatía, neuropatía o retinopatía). Todos los sujetos fueron considerados no consumidores de cafeína, definido por el consumo de <2 bebidas cafeinadas (café o té) y/o <5 refrescos/semana que contenían cafeína. Veinte horas antes de la suplementación oral y de la ejecución del ejercicio, y los medicamentos hipertensivos y diabéticos fueron retirados durante este tiempo.

### Protocolo de ejercicio

La medida indirecta de VO<sub>2</sub>max fue determinada con el protocolo del teste de Milha por Kline *et al.*<sup>12</sup>, El protocolo de ejercicio se hizo con una estera ergométrica. Los pacientes realizaron el ejercicio bajo el 40% de la frecuencia cardíaca (FC) de reserva por 40 min, siguiendo una recuperación pasiva de 10 min (FCmax) por la edad (con tablas da American Heart Association). La velocidad del ejercicio fue ajustada para cada individuo para encontrar la intensidad de 40% de FC de reserva.

### Suplementación oral

Los participantes recibieron maltodextrina [1g/kg; Design Nutrition Advanced (DNA)] o cafeína (1.5 mg/kg; SIGMA) o maltodextrina asociada con cafeína en las mismas dosis de los grupos anteriores o placebo (3.5 g of CHO; jugo de mandarina light) disuelto en agua destilada 30 min antes del ejercicio. Los pacientes estuvieron en ayuno desde ocho horas antes de las suplementaciones. Incluso, los participantes fueron instruidos a seguir la dieta sin productos con cafeína y alcohol y evitar actividades físicas extremas durante dos días antes de los experimentos.

**Análisis de laboratorio**

Antes de la prescripción del ejercicio y suplementos (una semana antes), los pacientes fueron evaluados en laboratorio para obtener los datos bioquímicos y fisiológicos, antropométricos y morfológicos. La masa y estatura corporal fueron medidas con una balanza y estadiometro (Welmy Corp., EUA). El porcentaje de gordura fue medido por la media de doblas cutáneas<sup>13,14</sup> usando un adipómetro (Cescorf Corp., EUA).

Los parámetros cardiovasculares de PA (columna de mercurio) y FC (Polar-T-61) fueron medidos en reposo, en diferentes momentos y después de la sesión de ejercicio (verificado cada 2 min). La percepción de esfuerzo y dolor se analizó conforme a las escalas de Borg<sup>15</sup> y Dor<sup>16</sup>, respectivamente, durante la sesión de ejercicio.

Las muestras de sangre venosa (5 mL) fueron tomadas en el laboratorio de bioquímica a las 9.00 a.m. Las muestras fueron centrifugadas a 1,500 rpm, durante 8 min para separación del plasma. Los triglicéridos, colesterol total y glucosa plasmática fueron medidos en todas las pruebas. Para ello se utilizó un kit BioSystems.

Las muestras sanguíneas tomadas en capilar (25 µL) fueron usadas para determinar las concentraciones de glucosa durante el ejercicio en diferentes momentos (verificado cada 10 min) usando un glucómetro digital (ACCU-CHEK Performa, Roche).

**Análisis estadístico**

Todos los datos se expresaron como media ± error estándar (EP). Fue realizado un análisis de variancia (Anova) y se tomaron los valores de F con una p <0.05. El análisis de post hoc se hizo con el test de Tukey.

**Resultados**

La intensidad del ejercicio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de ADA<sup>17</sup> para pacientes diabéticos. La Tabla 2 muestra que el trabajo cardiaco, en diferentes fases, durante 40 min de ejercicios aeróbico, seguido de recuperación de tres min no mostró diferencias significativas entre los tratamientos.

La Figura 1 muestra que los resultados de la GS no tuvieron diferencias en el reposo antes de las suplementaciones. Pero, 30 min después de las suplementaciones, antes de los ejercicios, ocurrieron reducciones de GS inducidas por la cafeína en el grupo que recibió solamente cafeína, en comparación con los grupos CHO+cafeína (87%), sólo CHO (83%) ó placebo (65%). La GS

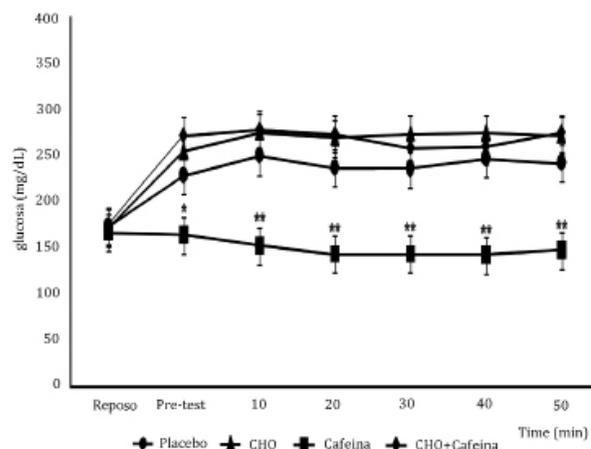


Figura 1. Concentración de glucosa en sangre entre los tratamientos. El ejercicio fue realizado basado en un protocolo de 40 min de ejercicio a 40% de la reserva de la frecuencia cardiaca. Cada punto muestra la media y el error estándar de la media (n= 8). \* diferencias estadísticas entre el grupo con Cafeína vs. CHO y los grupos CHO+Cafeína; \*\* diferencias estadísticas entre el grupo Cafeína vs. grupos Placebo, CHO y CHO+Cafeínas (p <0.05, ANOVA una vía con la prueba de Tukey's post hoc).

fue diferente a los 40 min cuando se usó el protocolo de ejercicio, con reducciones para el grupo de cafeína cuando se comparó con los grupos CHO+cafeína (83%) y solo CHO (87%) [F<sub>(3,28)</sub>: 5.3; p <0.001], pero sin diferencias significativa para el grupo placebo. Al final del ejercicio, los niveles de GS fueron diferentes después de los 10 min del protocolo de ejercicio para el grupo cafeína comparado con los grupos CHO+cafeína (85%), sólo CHO (84%) o placebo (63%) [F<sub>(3,28)</sub>: 5.3; p <0.001].

**Discusión**

Los estudios, pasados y recientes, con modificaciones en la GS por la cafeína, son contradictorios. Algunos estudios muestran aumento de la resistencia a la insulina debido a los efectos de la cafeína por el aumento de la secreción de adrenalina<sup>18</sup>. Sin embargo, estudios epidemiológicos de largo plazo revelan que el consumo de cafeína, como café y té, tiene efectos beneficiosos por mantener la homeostasis glucémica y para reducir los riesgos de DMT2<sup>19</sup>. Un estudio reciente se muestra que ratones diabéticos con reducción y resistentes a la insulina que recibieron cafeína durante un tiempo largo, mejoraron la sensibilidad a la insulina y aumentaron la secreción de la insulina por el páncreas<sup>20</sup>.

Ha sido reportado que concentraciones de cafeína pueden estimular directamente la secreción de insulina de las células

**Tabla 2.** Respuesta cardiovascular antes y después de la suplementación antes del ejercicio (n= 8)

	FC (bpm)			PSD (mm/Hg)			DBP (mm/Hg)		
	Reposo	Ejercicio	Post-Ejercicio	Reposo	Ejercicio	Post-Ejercicio	Reposo	Ejercicio	Post-Ejercicio
Placebo	85 ± 13	108 ± 9	84 ± 13	146 ± 15	166 ± 28	143 ± 18	84 ± 9	88 ± 9	88 ± 14
CHO	84 ± 14	109 ± 10	86 ± 12	144 ± 23	160 ± 28	138 ± 19	85 ± 9	85 ± 13	86 ± 7
Cafeina	78 ± 10	98 ± 11	77 ± 10	136 ± 18	157 ± 28	139 ± 23	88 ± 11	86 ± 9	83 ± 7
CHO+Cafeina	84 ± 17	103 ± 11	81 ± 11	134 ± 12	158 ± 26	137 ± 30	86 ± 11	90 ± 11	82 ± 7

Los datos son expresados como media ± error estándar de la media (EEM). La comparación intra e intergrupo se hizo con Student-Newman-Keuls post hoc ANOVA de una vía. FC: frecuencia cardiaca; PSS: Presión sanguínea sistólica; PSD: Presión sanguínea diastólica

$\beta$ -pancreáticas<sup>20,21</sup>. La cafeína puede alterar la expresión de lo transportador de glucosa 2 (GLUT2) y glucoquinase en células  $\beta$ -pancreáticas, puesto que involucra la fosforilación de las cascadas glucolíticas y, por consiguiente, la liberación de insulina<sup>22</sup>. En el músculo la cafeína puede aumentar la expresión de GLUT4 debido al aumento de las concentraciones de  $Ca^{2+}$  intracelular y también mejorando la expresión de la enzima AMP activada por quinasas (AMPK)<sup>22</sup>. La cafeína también puede estimular los receptores de adenosina en la membrana de las células hepáticas, células involucradas con la glucogenolisis y gliconeogenesis<sup>23</sup>.

En este estudio no se establecieron los mecanismos que promueve la cafeína sobre la homeostasis glucémica. Otros estudios muestran un aumento en los niveles de insulina sérica con el consumo de cafeína<sup>21-23</sup> medidos a través de la concentración sanguínea de péptidos C y soportan la hipótesis de que la cafeína aumenta las concentraciones de insulina por el aumento de la secreción pancreática de la hormona, causada por la alteración del metabolismo de la insulina<sup>24,25</sup> y consecuente reducen las GS. Esto se asocia con el aumento de entrada de glucosa en el músculo esquelético obtenido por el ejercicio físico<sup>20,25</sup> por acción de la cafeína.

La suplementación de cafeína y sus efectos pueden ser vistos desde dos puntos diferentes: aumento de la liberación de insulina y el control de la GS. Pero, se han determinado efectos contrarios como el aumento de la captación de glucosa de la sangre que lleva a la hipoglucemia<sup>20-22,24</sup>, y aun no son claros los efectos de la administración de cafeína sobre la homeostasis glucémica. En el presente estudio, la administración de 1.5 mg/kg de cafeína durante 40 min de ejercicio contribuyó en la manutención de los niveles de GS en 140 mg/dL. Ha sido propuesto que durante el ejercicio, los pacientes diabéticos necesitan una manutención adecuada de GS a una concentración de 100 mg/dL, aproximadamente<sup>17,26</sup>.

Van Nieuwenhoven *et al.*<sup>27</sup>, mostraron que del consumo de 1.4 mg/kg de cafeína y 45 g de glucosa, administrados durante 90 min de ejercicio a 70% de la carga máxima de ejercicio (Wmax) resultó en un aumento significativo del 23% en la absorción intestinal de glucosa comparado con el solo consumo de CHO. De acuerdo con estos autores, la cafeína puede tener influencia en la actividad de transportadores de glucosa en el sistema digestivo y aumento de la GS. En el presente estudio, el consumo de cafeína, asociado con CHO, no obtuvo diferencia en el nivel de GS si se compara con la ingestión de solo CHO, quizá por el efecto causado por la cafeína sobre la absorción intestinal de glucosa, es decir, se mantienen los niveles glucémicos para el grupo Cafeína+CHO, semejante al grupo que solo ingirió CHO. Yeo *et al.*<sup>28</sup>, demostraron en su estudio que no hay diferencia en la concentración de GS durante el ejercicio con el consumo de CHO y cafeína simultáneamente si se compara con el consumo solo de CHO.

En relación con el uso frecuente, Conde *et al.*<sup>29</sup>, concluyeron que, a largo plazo, el consumo de cafeína (1 g/L) previene el desarrollo de resistencia a la insulina por el aumento de liberación de insulina por el páncreas y la reducción de la GS en ratones diabéticos.

En el estudio realizado por Noordzij *et al.*<sup>30</sup>, mostró que la influencia de la cafeína sobre el estímulo cardiovascular está directamente relacionada con la cantidad de cafeína consumida.

Los efectos de la cafeína sobre las respuestas cardiovasculares se deben al aumento de la liberación de catecolaminas, lo que puede influenciar directamente el sistema nervioso simpático y aumentar la PA<sup>31</sup>. En el presente estudio no se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con las respuestas cardiovasculares posiblemente por la dosis de cafeína utilizada de 1.4 mg/kg.

Los resultados de este estudio piloto mostraron que la ingestión de cafeína en dosis bajas antes del ejercicio puede ampliar la captación periférica de glucosa y consumo durante el ejercicio aeróbico.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por las agencias brasileñas: CNPq, Conselho Nacional para Ciência e Tecnologia e FA, Fundação Araucária do estado do Paraná. Declaramos que no hay conflictos potenciales de interés.

#### Conflicto de intereses

Todos los autores no tienen conflictos de intereses

#### Referencias

1. World Health Organization . Diabetes. Descriptive data 312. 2009.
2. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of patients with T2DM: variations with increasing levels of HbA(1c) Diabetes Care. 2003; 3: 881–5.
3. O'Dea K, Snow P, Nestel P. Rate of starch hydrolysis in vitro as a predictor of metabolic responses to complex carbohydrate in vivo. Am J Clin Nutr. 1981; 34: 1991–3.
4. Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. Am J Clin Nutr. 2006;83:1306–1312.
5. Voss AC, Maki KC, Garvey T, Husted DS, Alish C, Fix B, *et al.* Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. Nutrition. 2008; 24: 990–7.
6. Coggan AR, Coyle EF. Reversal of fatigue during prolonged exercise by carbohydrate infusion or ingestion. J Appl Physiol. 1987; 63: 2388–95.
7. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. J Appl Physiol. 1986; 61: 165–72.
8. Ruffo AM, Osiecki R, Fernandes LC, Felipe CS, Osiecki AC, Malfatti CRM. Moderate to high dose of maltodextrin before exercise improves glycogen availability in soleus and liver after prolonged swimming in rats. JEPonline. 2009; 12: 30–8.

9. Graham TE. The possible actions of methylxanthines on various tissues. *Clin Pharmacol Sport Exerc.* 1997;257–267.
10. Paluska SA. Caffeine and exercise. *Curr Sports Med Rep.* 2003; 2: 213–9.
11. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33(1): s62–9.
12. Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R. Estimation of VO<sub>2</sub>max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc.* 1987; 19: 253–9.
13. Jackson AS, Pollock ML, Graves JE, Mahar MT. Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. *J Appl Physiol.* 1998; 64: 529–34.
14. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density. Washington DC: National Academy of Science; 1961.
15. Borg G, Noble BJ. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc.* 1982;14:377–381.
16. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;2:1127–31.
17. American Diabetes Association. Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1433–8.
18. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care.* 2002; 25: 364–9.
19. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, *et al.* Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 1–8.
20. Park S, Jang JS, Hong SM. Long-term consumption of caffeine improves glucose homeostasis by enhancing insulinotropic action through islet insulin/insulin-like growth factor 1 signaling in diabetic rats. *Metab Clin Exp.* 2007; 56: 599–607.
21. Bruton JD, Lemmens R, Shi CL, Persson-Sjögren S, Westerblad H, Ahmed M. Ryanodine receptors of pancreatic beta-cells mediate a distinct context-dependent signal for insulin secretion. *FASEB J.* 2003; 17: 301–3.
22. Park S, Scheffler TL, Gunawan AM, Shi H, Zeng C, Hannon KM, *et al.* Chronic elevated calcium blocks AMPK-induced GLUT-4 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 296(1): c106–15.
23. Yasuda N, Inoue T, Horizoe T, Nagata K, Minami H, Kawata T, *et al.* Functional characterization of the adenosine receptor contributing to glycogenolysis and gluconeogenesis in rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol.* 2003; 459: 159–66.
24. Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A. Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men. *Diabetes Care.* 2010; 33: 278–80.
25. Chu Y-F, Chen Y, Black RM, Brown PH, Lyle BJ, Liu RH, *et al.* Type 2 diabetes-related bioactivities of coffee: Assessment of antioxidant activity, NF-κB inhibition, and stimulation of glucose uptake. *Food Chemistry.* 2011; 124(3): 914–20.
26. American College of Sports Medicine Exercise and Type 2 diabetes. *Med Sci Sport Exerc.* 2010; 42: 2282–303.
27. Van Nieuwenhoven MA, Brummer RM, Brouns F. Gastrointestinal function during exercise: comparison of water, sports drink, and sports drink with caffeine. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 1079–85.
28. Yeo SE, Jentjens RLP, Wallis GA, Jeukendrup AE. Caffeine increases exogenous carbohydrate oxidation during exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 844–50.
29. Conde SV, Nunes da Silva T, Gonzalez C, Mota Carmo M, Monteiro EC, Guarino MP. Chronic caffeine intake decreases circulating catecholamines and prevents diet-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Br J Nut.* 2012; 107(1): 86–95.
30. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijns JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005; 23(5): 921–8.
31. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53(11): 831–9.