

اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین بر شاخص‌های گلاسمی و

مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر دیابتی

مریم سید حیدری^۱، عباس صادقی^{۱*}، علی همتی عقیف^۱

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از مکمل‌ها و تمرینات ورزشی برای کنترل دیابت متداول است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین بر شاخص‌های گلاسمی و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی است.

روش‌ها: در یک مطالعه نیمه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی نر دیابتی شده به گروه‌های مساوی (کنترل، کنترل دیابتی، دیابتی + مکمل، دیابتی + تمرین و دیابتی + تمرین + مکمل) تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه (۶ تا ۱۲ و هله ۲ دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵٪ سرعت ماکزیمم) بود و هر هفته پنج روز ۷۰ mg/kg پودر کافئین تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی سطوح سرمی گلوکز و انسولین ناشتا و شاخص مقاومت و حساسیت به انسولین اندازه‌گیری شد.

نتایج: تحلیل واریانس یک‌طرفه کاهش معنی‌دار گلوکز و افزایش معنی‌دار انسولین ناشتا را در دو گروه دیابتی + مکمل و گروه دیابت + مکمل + تمرین نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد ($p=0/001$). گروه دیابت + تمرین اثرگذاری بیشتری در کاهش مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت ($p=0/001$)، اما در مقایسه با سایر گروه‌ها این تفاوت معنادار نبود ($p=0/85$). بیشترین افزایش در شاخص حساسیت به انسولین نیز در گروه دیابتی + مکمل مشاهده شد ($p=0/007$).

نتیجه‌گیری: مصرف توأم کافئین همراه با تمرینات تناوبی شدید احتمالاً می‌تواند با بهبود سطوح گلوکز خون، انسولین، حساسیت و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی نوع دو نقشی مؤثری داشته باشد که البته مستلزم تحقیقات بیشتر است.

کلیدواژه‌ها:

تمرین تناوبی شدید، کافئین، دیابت، مقاومت به انسولین، حساسیت به انسولین

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

مقدمه

مهم‌ترین عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ است و لذا فعالیت بدنی به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی حساسیت انسولینی را در افراد دیابتی و غیر دیابتی افزایش می‌دهد. تمرینات بدنی منظم باعث افزایش ظرفیت اکسیداتیو، متابولیسم لیپید و حساسیت سیگنالینگ انسولین می‌شود (۲).

تمرین هوازی سطح انتقال‌دهنده گلوکز در عضله اسکلتی و همچنین سطح سنتز گلیکوژن عضله و هگزوکیناز و در نتیجه

دیابت نوع ۲ با هایپرگلیسمی ناشی از عدم دسترسی به انسولین و یا کاهش حساسیت سلول‌ها به آن همراه است. با توجه به روند روبه رشد این بیماری درکشورهای درحال توسعه پیش‌بینی می‌شود که تعداد افراد مبتلا به دیابت در ایران نیز از ۲ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به مرز ۶/۴ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد (۱). عوامل مختلفی از جمله پیشینه ژنتیکی، رژیم غذایی و کاهش فعالیت‌های بدنی از

آثار مفید قهوه از طریق کافئین که فعال‌ترین ترکیب موجود در آن است در تخفیف علائم و کنترل قند خون مورد توجه قرار گرفته است (۱۰). کافئین یک آلکالوئید با خصوصیتی ذاتاً ضدالتهابی است و به دلیل ماهیت قوی در تغییر متابولیسم انرژی و هموستاز گلوکز، در افراد دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است. گرچه اجزای مسئول اثرگذاری کافئین بر متابولیسم گلوکز هنوز نامشخص است. مصرف کافئین در بلندمدت و کوتاه‌مدت و اثر آن بر شاخص‌های گلیسمی متفاوت است (۱۱). مصرف کوتاه‌مدت کافئین با کاهش حساسیت به انسولین و افزایش غلظت گلوکز خون همراه است (۱۲). همچنین کافئین اثر محافظتی بر سلول‌های پانکراس دارد و مانع تخریب آن‌ها می‌شود (۱۳). از طرفی، برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف کوتاه‌مدت کافئین نه تنها تأثیری بر کاهش شاخص‌های دیابت ندارد بلکه باعث بروز اثرات سوء تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین می‌شود (۱۴). اطلاعات اندکی در مورد اثربخشی کافئین در درمان مبتلایان به دیابت ناقص در دسترس است و به وضوح مشخص نیست که کافئین را می‌توان به‌عنوان مکمل در بهبود مقاومت و حساسیت به انسولین در نظر گرفت یا خیر. همچنین تعیین پروتکل تمرینی مناسب و مطلوبی که در ترکیب با کافئین به بهبود شاخص‌های گلیسمی بیانجامد اهمیت بالایی دارد؛ زیرا هنوز تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و حساسیت انسولینی در بیماران دیابتی نوع ۲ مشخص نیست و مطالعات موجود در این زمینه اندک است. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) همراه با مصرف کافئین بر شاخص‌های گلیسمی و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر مدل دیابتی به نقش آن‌ها در درمان بیماری دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی است. در این تحقیق تجربی تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار با سن حدود سه ماه و در محدوده‌ی وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرمی به روش در

بهبود جذب گلوکز در پاسخ به تحریک انسولین را افزایش می‌دهد (۳). انجام تمرینات ورزشی گوناگون موجب بهبود بیماری‌ها و کاهش خطرات متابولیکی می‌شود. تمرینات تناوبی شدید (High-intensity interval training) یکی از این پروتکل‌های تمرینی است که مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است و شامل تناوب‌های فعالیت ورزشی با شدت بسیار زیاد و وهله‌های استراحتی فعال با شدت کم است که باعث کاهش قند خون می‌شود (۴). تمرینات تناوبی شدید به‌عنوان یک راهبرد قادر به ارائه مزایای مشابه تمرین مداوم با شدت متوسط سنتی، اما با هزینه و زمان کمتر است که این اثرات با افزایش حساسیت به انسولین و کنترل گلیسمی بهبود یافته، مرتبط است. با توجه به مشکل کمبود وقت افراد، تمرین شدید تناوبی نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط محبوبیت بیشتری داشته و معمولاً نتایج بهتری در زمان کوتاه‌تر به همراه دارد (۵). از این رو استفاده از تمرینات تناوبی شدید، به‌عنوان بخشی از برنامه تمرینی مدیریت پزشکی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پیشنهاد گردیده است (۵).

در یک مطالعه با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین شدید بر سایتوکاین‌های التهابی مرتبط با دیابت در بیماران با خطر بالایی سندرم متابولیک مشخص گردید که تنها تمرینات با شدت متوسط می‌تواند بر مقاومت به انسولین این افراد اثر مثبت داشته باشد (۶). تمرینات کوتاه‌مدت شدید نیز می‌توانند جایگزینی مناسبی برای تمرینات هوازی به منظور ایجاد تغییرات مثبت در مارکرهای خطر بیماری دیابت نوع ۲ مطرح باشند (۷). نتایج پژوهش دیگری نشان داد که هر دو تمرین شدید و با شدت متوسط تأثیر یکسانی بر مقاومت به انسولین در افراد بیش وزنی دارند. به نظر می‌رسد بهبود مقاومت به انسولین به‌شدت و نوع تمرین بستگی دارد و یک برنامه ورزشی منظم در مدت زمان و شدت مناسب می‌تواند سبب تغییرات معنادار در مقاومت به انسولین گردد (۸). از این رو ترکیب فعالیت بدنی و درمان‌های چند دارویی در کنترل علائم دیابت نوع ۲ سودمند است (۹).

فیزیولوژیک برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه‌های دریافت‌کننده مکمل تزریق شد. یک هفته پس از روش دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز بررسی و غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ وارد تحقیق شدند. به‌منظور کنترل بیشتر، وزن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف تحقیق توسط ترازوی دیجیتالی انجام شد (جدول ۱).

تیمار با مکمل کافئین

سطح منحنی‌های جذب و فراهمی زیستی کافئین بر اساس غلظت-زمان، AUC (Area under the curve) در بین انسان و موش مشابه است. به‌گونه‌ای که در مدت‌زمان تقریباً یک ساعت پس از مصرف مقادیر بالای ۱۰ میلی‌گرم، معمولاً ۹۹٪ از مقادیر مصرفی در طی ۴۵ دقیقه جذب‌شده و این مقادیر نیز در یک اثر وابسته به دوز است (۱۶)؛ بنابراین، برای ارتقاء سطوح کافئین پلاسمایی در طی فعالیت در تحقیق حاضر نیز، کافئین ۶۰ دقیقه قبل از انجام پروتکل تمرینی تزریق شد. طریقه‌ی تیمار با کافئین بدین شکل بود که پودر کافئین خالص تهیه‌شده از شرکت آلمانی مرک با شماره مجوز (۲۰۱۸۳۰۹۴۳۰۵۷۱۰۲۰) از سازمان غذا و دارو، ۵ روز در هفته قبل از پروتکل تمرینی با توجه به وزن بدن حیوانات به‌صورت کافئین هیدراته و تزریق درون صفاقی (IP) صورت گرفت (۱۴ میلی‌گرم کافئین به ازای هر ۲۰۰ گرم از وزن بدن موش).

پروتکل تمرینی (HIIT)

قبل از اجرای پروتکل، آزمون رسیدن به واماندگی برای محاسبه بیشینه سرعت موش‌ها انجام گرفت. به‌طوری‌که سرعت دویدن با ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و تا زمان واماندگی

دسترس از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و به روش تخصیص تصادفی به پنج گروه مساوی ۱۰ تایی به شرح زیر گروه بندی شدند: ۱- گروه کنترل سالم ۲- گروه کنترل دیابتی ۳- گروه دیابتی + مکمل ۴- گروه دیابتی + تمرین و ۵- گروه دیابتی + تمرین + مکمل.

به‌منظور ایجاد حالت سازش با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، آزمودنی‌ها در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با دارا بودن شرایط دمای 20 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی $50 \pm 5\%$ ، با کمترین سروصدا و چرخه‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته به‌صورت ۳ تا ۵ عدد موش در هر قفس از جنس پلی‌کربنات شفاف باقابلیت اتو کلاو قرار گرفتند. در طی این دوره دوماهه تمامی حیوانات به آب و غذای استاندارد حیوانی (پلت تهیه‌شده از شرکت خوراک سازان اصفهان) که به‌صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت‌شده بود، دسترسی آزاد داشتند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام‌شده است.

روش دیابتی کردن موش‌ها

پس از گذشت دو هفته از شرایط سازگاری موش‌ها با محیط آزمایشگاه، برای القای دیابت نوع ۲، طبق روش مطالعات موجود، دو هفته مصرف غذای پرچرب (۴۵٪ چربی، ۲۱٪ پروتئین و ۳۴٪ کربوهیدرات) که توسط محققان و با همکاری شرکت خوراک‌سازان اصفهان تهیه گردید و سپس تزریق درون صفاقی (IP) استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلد ریچ، آمریکا) در یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) بعد از شش ساعت ناشتایی به‌صورت تک وهله‌ای اعمال شد (۱۵). برای گروه کنترل سالم و دیابتی (بدون مکمل و بدون تمرین) نیز همان مقدار سرم

جدول ۱. وزن اولیه (قبل از مداخله) و وزن ثانویه (بعد از مداخله و قبل قربانی کردن) گروه‌های مختلف تحقیق

متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابت+کافئین	دیابت+تمرین	دیابت+تمرین+کافئین
وزن اولیه (گرم)	۱۵/۸۸±۲۹۹/۱۲	۲۷/۶۱±۳۰۸/۸۵	۲۷/۱۵±۳۰۱/۸۵	۵۴/۳۰±۲۹۲/۰۰	۶۲/۲۱±۲۹۹/۱۴
وزن ثانویه (گرم)	۲۴/۰۴±۳۲۹/۲۵	۱۸/۴۹±۲۹۶/۱۴	۳۹/۰۳±۳۱۲/۸۵	۸۳/۵۹±۲۷۹/۴۲	۱۹/۶۶±۳۱۲/۲۸

حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در یخچال و در دمای (۸۰-) سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان گلوکز ناشتا با روش کالری متری آنزیمی با فناوری گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته پژوهان سارای-ایران) اندازه‌گیری شد. سطح انسولین ناشتای سرم مبتنی بر روش الیزای ساندویچی با استفاده از (Rat Insulin Elisa Kit) ساخت شرکت Elabscience آمریکا اندازه‌گیری شد. از لحاظ حساسیت، حداقل مقدار اندازه‌گیری ۰/۱۹ ng/mL دامنهی تشخیص آن ۲۰ ng/mL تا ۳۰ بود. دقت تکرارپذیری و درون سنجی کیت بیش از ۹۰٪ بود. همچنین برای محاسبه شاخص مقاومت انسولینی نیز از روش (HOMA-IR) و برای تخمین میزان حساسیت به انسولین، شاخص حساسیت به انسولین (QUICKi) محاسبه گردید.

$HOMA\ IR = (Fasting\ insulin\ (\mu U/ml) \times Fasting\ glucose\ (mmol/l)) \div 22.5$

$QUICKi = (Quantitative\ insulin\ sensitivity\ check\ index) = 1 / [\log (IO) + \log (GO)]$

تجزیه و تحلیل آماری: به منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها به منظور بررسی اثر متغیر مستقل بر متغیرهای وابسته از آزمون آماری پارامتریک آنالیز واریانس یکطرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنادار آماری از آزمون توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شد.

نتایج

نتایج حاصل از تحلیل واریانس (جدول شماره ۲) نشان داد که سطح گلوکز ناشتا در سه گروه دیابتی + مکمل، دیابتی + تمرین و گروه دیابتی + تمرین + مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به‌طور معنی‌داری پایین تر است ($p = 0.001$).

سطح گلوکز ناشتا در سه گروه دیابتی + مکمل، دیابتی + تمرین و گروه دیابتی + تمرین + مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به‌طور معنی‌داری پایین تر است ($p = 0.001$)، ولی بین

موش‌ها ادامه یافت. در هر دو دقیقه یکبار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن اضافه شد. زمان خستگی با عدم توانایی موش‌ها در دویدن روی نوار گردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص شد. آزمودنی‌های دو گروه تمرینی تحقیق حاضر (دیابتی با تمرین و دیابتی با تمرین و مکمل) برای ۵ روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنج‌شنبه) و به مدت ۸ هفته در محدوده‌ی ساعت ۱۶-۱۸ عصر بر روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی شرکت کردند. روش تمرین HIIT شامل سه مرحله‌ی گرم کردن، بدنه‌ی اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحله‌ی گرم و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۴۰-۳۰٪ VO_{2max}) برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنه‌ی اصلی تمرین نیز برابر با شدت ۹۰-۸۵٪ سرعت بیشینه در ۶ تا ۱۲ وهله (هر هفته یک نوبت به وهله‌های فعالیت حیوانات اضافه شد) بود. بعلاوه، تناوب‌های یک‌دقیقه‌ای استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود در میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد. همچنین، گروه کنترل سالم که در هیچ‌گونه برنامه فعالیتی شرکت نکرده بود، برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با سایر گروه‌های تمرینی، ۵ روز در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند. به‌منظور تحریک موش‌ها برای دویدن نیز از محرک الکتریکی با ولتاژ کم که در قسمت عقبی نوار گردان تعبیه شده، استفاده شد (۱۷).

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) به روش بدون درد توسط متخصصین کارآموده بی‌هوش و جراحی شدند. سپس با سرنگ و به میزان کافی مستقیماً از بطن چپ قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خون به‌منظور تهیه سرم با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جدا شد. سپس سرم

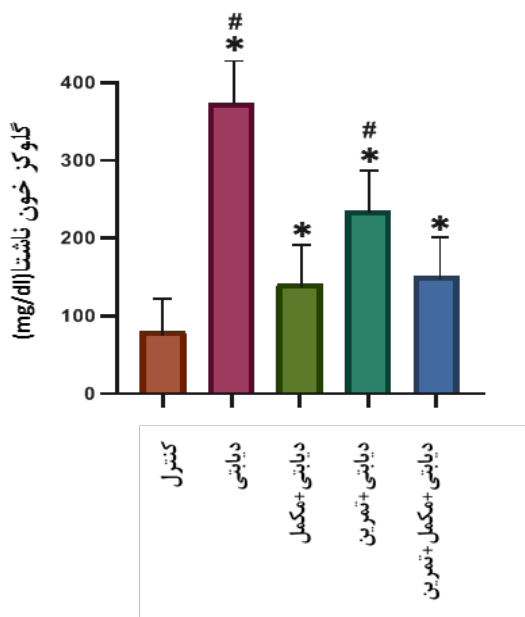
تناوبی شدید کاهش بیشتری بهتری در گلوکز ناشتا نشان داد (شکل ۱).

گروه دیابتی + مکمل با گروه دیابتی + مکمل + تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/99$) همچنین گروه مصرف‌کننده مکمل کافئین به‌تنهایی در مقایسه با گروه کافئین + تمرین

جدول ۲. میانگین غلظت گلوکز، انسولین ناشتا و مقاومت و حساسیت به انسولین و تحلیل واریانس یک‌طرفه در گروه‌های تحقیق

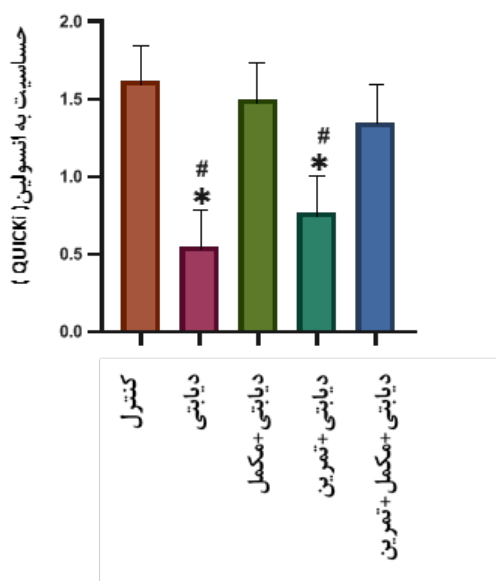
متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابت+کافئین	دیابت+تمرین	دیابت+تمرین+کافئین	آماره F	p-value
گلوکز (mg/dl)	۸۰/۶±۵/۲۳	۳۷۳/۹۰±۸۹/۷۸	۱۴۱/۸۰±۵۰/۱۸	۲۳۵/۸۰±۴۸/۹۵	۱۵۰/۶۰±۲۹/۴۵	۴۶/۴۵	۰/۰۰۱
انسولین (μu/ml)	۱۳/۲۳±۴/۴۷	۴/۰۲±۲/۷۹	۱۱/۴۶±۳/۴۳	۵/۷۹±۲/۱۳	۹/۶۹±۲/۲۳	۱۵/۰۸	۰/۰۰۱
مقاومت به انسولین (HOMA- IR)	۰/۴۲±۰/۱۳	۱/۰۲±۰/۴۱	۰/۶۶±۰/۳۱	۰/۵۴±۰/۱۲	۰/۵۸±۰/۰۳	۸/۴۷	۰/۰۰۱
حساسیت به انسولین (QUICKi)	۱/۶۲±۰/۱۴	۰/۵۹±۰/۷۱	۰/۷۷±۰/۱۲	۰/۷۷±۱	۱/۳۵±۰/۱۷	۶/۵۳	۰/۰۰۱

همچنین نتایج آزمون توکی نشان داد که تزریق سم استریپتوزوتوسین منجر به افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم شد ($p=0/001$).



شکل ۱. مقایسه میانگین سطوح گلوکز ناشتا میان گروه‌های تحت گروه‌های تحت مطالعه. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P<0/05$), علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی دریافت‌کننده کافئین ($P<0/05$)

سطح انسولین ناشتا در دو گروه دیابتی + مکمل ($p=0/001$) و گروه دیابتی + مکمل + تمرین ($p=0/002$) نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر بود، اما بین گروه دیابتی + تمرین با گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/007$). هم‌چنین میزان انسولین در گروه دیابتی + مکمل نسبت به گروه دیابتی + تمرین به‌طور معناداری بالاتر بود ($p=0/002$), اما نسبت به گروه دیابت + مکمل + تمرین، تفاوت معناداری نداشت ($p=0/071$) (شکل ۲). شاخص مقاومت به انسولین در گروه دیابتی + تمرین ($p=0/001$)، گروه دیابتی + تمرین + مکمل ($p=0/002$) و گروه مصرف‌کننده کافئین ($p=0/016$) نسبت به گروه کنترل دیابت به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود؛ اما بین گروه‌های تجربی باهم تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p=0/085$). به نظر می‌رسد گروه دیابت+تمرین اثرگذاری بیشتری در کاهش مقاومت به انسولین داشت، اما این تفاوت معنادار نبود (شکل ۳). میانگین شاخص حساسیت به انسولین در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معناداری پایین‌تر بود ($p=0/002$). همچنین میانگین آن در دو گروه دیابتی+مکمل ($p=0/007$) و گروه دیابتی+مکمل+تمرین ($p=0/035$) نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر بود، اما بین گروه دیابتی +تمرین با گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p=0/095$) (شکل ۴).

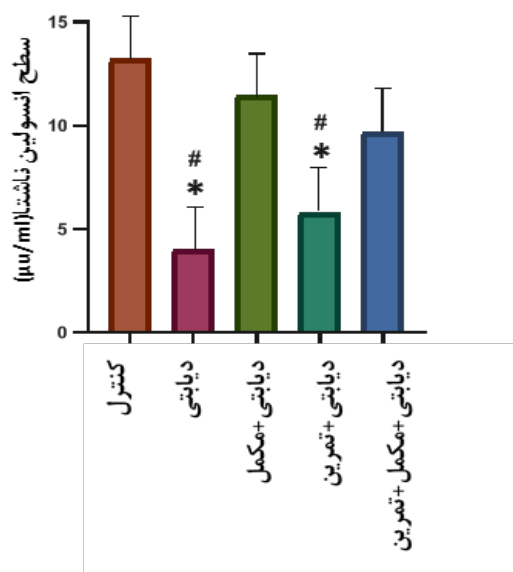


شکل ۴. مقایسه میانگین شاخص حساسیت به انسولین میان گروه‌های تحت مطالعه. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P < 0.05$), علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی دریافت‌کننده کافئین ($P < 0.05$)

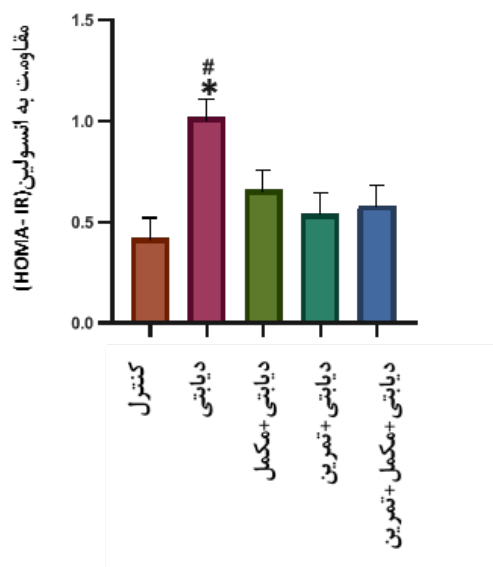
بحث

در پژوهش حاضر به منظور بررسی تأثیر ورزش و مکمل بر شاخص‌های گلیسمی گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و مقاومت و حساسیت به انسولین در موش‌های دیابتی شده از طریق سم استرپتوزوتوسین، از تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مصرف مکمل کافئین استفاده شد. براساس نتایج مصرف کافئین به تنهایی و نیز با انجام تمرینات (HIIT) پس از هشت هفته تأثیر چشمگیری در کاهش سطوح گلوکز خون ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین و نیز افزایش غلظت انسولین و حساسیت به آن در موش‌های دیابتی داشت. در مورد نقش محافظتی کافئین در بهبود دیابت، به آثار ترموژنیک، لیپولیز و اکسایش چربی این متیل‌گزانتین به عنوان نخستین مکانیزم اشاره شده است (۱۸).

مصرف مزمن کافئین به میزان ۱ گرم در لیتر آب نوشیدنی (برابر با ۳ تا ۴ فنجان قهوه) در انسان به مدت ۱۵ روز در موش‌های نوع ویستار باعث کاهش کاتکولامین‌های در گردش و



شکل ۲. مقایسه میانگین سطوح انسولین ناشتا میان گروه‌های تحت مطالعه. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P < 0.05$), علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی دریافت‌کننده کافئین ($P < 0.05$)



شکل ۳. مقایسه میانگین شاخص مقاومت به انسولین میان گروه‌های تحت مطالعه. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P < 0.05$), علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی دریافت‌کننده کافئین ($P < 0.05$).

دقیقه پروتکل ورزشی، گلوکز پلاسما در گروه مصرف‌کننده‌ی کافئین در مقایسه با گروه کافئین + کربوهیدرات و کربوهیدرات به‌تنهایی، به ترتیب، ۸۳ و ۸۷٪ کاهش می‌یابد (۲۱).

پژوهشگران معتقدند مصرف مزمن کافئین احتمال دفع گلوکز از گردش خون را از طریق فعال‌سازی مسیره‌های بیان GLUT-4 (Oral glucose tolerance test) با افزایش غلظت کلسیم درون‌سلولی و همچنین بیان آنزیم Serine/threonine-AMPK (specific protein kinase) بهبود می‌بخشد (۲۴). در مقابل در مطالعه دیگری مشخص گردید پس از ایجاد دیابت در موش‌های صحرایی، مصرف کافئین به‌تنهایی قادر به کاهش میزان گلوکز خون را پایین نبوده، اما پس از ایجاد دیابت و در حضور انسولین القاشده توسط گلی بنکلامید این عمل انجام شده است (۱۴). به نظر می‌رسد مدت‌زمان و میزان مصرف کافئین و نوع فعالیت بدنی می‌تواند از جمله دلایل مهم این تناقضات باشد. همچنین می‌توان اظهار داشت که مصرف کافئین می‌تواند عوارض دیگری به دنبال داشته باشد. بر طبق یافته‌های برخی مطالعات مصرف مزمن کافئین باعث افزایش تحمل در برابر آن می‌شود (۲۵). مصرف ۱ تا ۱/۵ گرم در روز با حالتی به نام کافئینسم مرتبط است. کافئینسم معمولاً وابستگی کافئین را به همراه علائم ناخوشایندی مانند عصبانیت، ناآرامی، بی‌خوابی، سردرد و تپش قلب بعد از مصرف کافئین را به همراه دارد. مصرف بیش از اندازه کافئین منجر به تحریک بیش از اندازه دستگاه اعصاب مرکزی شده که به نام مسمومیت کافئین از آن نام برده می‌شود. این سندروم معمولاً فقط بعد از مصرف مقادیر بالای کافئین، بالاتر از مقادیر موجود در نوشیدنی‌های کافئین دار (بیش از ۴۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم) در هر بار رخ می‌دهد؛ و مصرف ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فرد باعث مرگ می‌گردد. شواهد حاکی از آن است، دوز متوسط و مفید مصرف کافئین ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در افراد تمرین کرده می‌باشد (۲۵).

در یک مطالعه ۲۴ آزمودنی داوطلب به دنبال آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته (OGTT) oral glucose tolerance

جلوگیری از مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی با چربی بالا (High-fat foods) و رژیم غذایی با سوکروز بالا (High-fat foods) می‌گردد (۱۹).

برخی محققین آثار محرک کافئین را به‌عنوان سازوکار دخیل در مسیره‌های پیام‌رسانی انسولین در برداشت گلوکز محیطی و سرکوب تولید گلوکز کبدی دانسته‌اند. همسو با پژوهش حاضر مطالعه‌ی دیگری نشان داد که سطوح سرمی گلوکز و انسولین در گردش، به دنبال انجام چهار هفته تمرینات ترکیبی ایروبیک - مقاومتی به‌تنهایی و در تعامل با مکمل دهی کافئین کاهش معنادار دارد و مصرف کافئین همراه با انجام فعالیت بدنی بر شاخص‌های دخیل در مقاومت به انسولین تأثیر مثبت بجا می‌گذارد (۲۰). به نظر می‌رسد سازوکارهای دخیل در کاهش گلوکز خون و افزایش عملکرد انسولین ناشی از انجام فعالیت بدنی احتمالاً از طریق افزایش پیام‌رسانی گیرنده‌های انسولین، افزایش جابه‌جایی انتقال‌دهنده گلوکز از ذخایر درون‌سلولی به غشاء پلاسمایی، کاهش در آزادسازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش فعالیت آنزیم‌های گلیکوزن سنتتاز و هگزوکیناز، افزایش فراخوانی مویرگ‌های عضلانی و تغییر در ترکیب عضله جهت برداشت گلوکز انجام می‌شود (۲۱).

در مطالعه دیگری تأثیر قهوه و کافئین بر موش‌های با رژیم غذایی پرچرب بررسی و نتایج نشان داد که هم مصرف قهوه و هم کافئین باعث بهبود حساسیت به انسولین و شاخص تحمل گلوکز در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب می‌شود. درواقع محققان کاهش در سطوح mRNA (Messenger RNA) بافت چربی و کمک به سنتز اسیدهای چرب را دلیل ضد دیابتی قهوه و کافئین گزارش نمودند (۲۲) که با نتایج برخی مطالعات همسو است. (۲۳)

گروهی از محققان با بررسی ۸ آزمودنی دیابتی دریافت‌کننده یک گرم در کیلوگرم وزن بدن مالتودکسترین یا ۱/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم کافئین وزن بدن، به‌تنهایی یا در ارتباط با یک پروتکل فعالیت بدنی با شدت ۴۰٪ HRmax به مدت ۴۰ دقیقه با ۱۰ دقیقه ریکاوری روی نوار گردان اظهار داشتند که پس از ۴۰

همراه با مصرف کافئین هم‌زمان مورد بررسی قرار گیرد. همچنین با استفاده از دوزهای مختلف کافئین نیز می‌توان اطلاعات دقیق‌تری در این زمینه حاصل نمود.

نتیجه‌گیری

مصرف توأم کافئین همراه با تمرینات تناوبی شدید احتمالاً می‌تواند با بهبود سطوح گلوکز خون، انسولین، حساسیت و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی نوع دو نقشی مؤثری داشته باشد که البته مستلزم تحقیقات بیشتر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره) با کد ثبت سامانه گلستان ۸۸۳۴ در بهمن‌ماه ۱۳۹۷ می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در انجام این پژوهش نویسندگان را یاری نموده‌اند؛ به‌ویژه از کلینیک یاخته پژوهان ساری برای آنالیز نمونه‌ها قدردانی به عمل می‌آید.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع‌آوری داده‌ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: مریم سید حیدری-عباس صادقی

(۲) تهیه پیش‌نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندانه: علی همتی عقیف

(۳) تایید نهایی دستنوشته پیش از ارسال به مجله: عباس صادقی

(test) اظهار داشتند که حتی مصرف مقادیر پایین کافئین (یک میلی‌گرم) باعث تشدید مقاومت به انسولین به میزان ۵ تا ۱۰٪ می‌شود و احتمالاً مهار برداشت گلوکز به‌وسیله‌ی کافئین متعاقب محدود کردن جابه‌جای GLUT4 به غشای پلاسمایی، از طریق متوقف کردن مسیر فعال‌سازی Akt8 (serine threonine kinase) انجام می‌شود (۲۶). مصرف کافئین گرچه می‌تواند اثرات نامطلوبی داشته باشد، اما در مداخله‌های طولانی‌مدت می‌تواند باعث بهبود متابولیسم گلوکز شود (۲۷).

در رابطه با تعامل تمرین تناوبی و مصرف مکمل کافئین مطالعات جامع محدود است. بر اساس یافته‌های پیشین نمی‌توان به برتری احتمالی تمرینات تناوبی با شدت بالا اطمینان داشت. در این زمینه بین نتایج مطالعات مختلف تناقض وجود دارد (۲۸-۲۹). گرچه در بیشتر مطالعات مشخص گردیده که با توجه به کمبود زمان، تمرین شدید تناوبی نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط، بر عوامل متابولیک و حساسیت انسولین در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک برتری دارند و معمولاً به نتایج مطلوب‌تری در زمان کوتاه‌تری دست یافته‌اند (۲۸). در تحقیق حاضر هشت هفته تمرین تناوبی شدید به‌تنهایی تغییراندکی نسبت به سایر گروه‌ها در بهبود شاخص‌های گلیسمیک انسولین و گلوکز ناشتا (به‌جز مقاومت به انسولین که تمرینات HIIT بیشترین اثر را در کاهش آن داشت) نشان داد (۳۰). در پژوهش حاضر، تغییر اندک در بهبود گلوکز و انسولین ناشتا در گروه تمرینی نسبت به گروه مصرف‌کننده‌ی کافئین را می‌توان به‌شدت و مدت تمرین نسبت داد. این یافته با نتایج برخی مطالعات همسو (۳۱) و با برخی نیز متناقض است (۸).

با توجه به عدم وجود مستندات کافی در خصوص مناسب‌ترین شدت تمرینات اینتروال جهت بهبود شاخص‌های گلیسمی مرتبط با دیابت و اینکه این مطالعه نیز یکی از معدود مطالعاتی است که اثر تمرینات HIIT را همراه با مصرف کافئین در موش‌های دیابتی مورد بررسی قرار داده است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی اثر شدت‌های مختلف تمرینات اینتروال

References

1. Azizi T, Harati H, Mirbolooki M, Saadat N, Azizi F. Association of different anthropometric measures and type 2 diabetes in an Iranian urban population. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2005;7(2):103-10.
2. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):1-58.
3. Mottola MF, Ruchat S-M. Exercise guidelines for women with gestational diabetes. *Gestational Diabetes: IntechOpen*; 2011: pp. 339-62
4. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2011;28(7):824-32.
5. SherafatiMoghadam M, Salesi M, Daryanoosh F, HematiNafar M, Fallahi A. The Effect of 4 Weeks of High Intensity Interval Training on the Content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in Soleus Skeletal Muscle of Rats with Type 2 Diabetes: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(9):843-54.
6. Madsen SM, Thorup AC, Bjerre M, Jeppesen PB. Does 8 weeks of strenuous bicycle exercise improve diabetes-related inflammatory cytokines and free fatty acids in type 2 diabetes patients and individuals at high-risk of metabolic syndrome? *Archives of physiology and biochemistry*. 2015;121(4):129-38.
7. Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*. 2015;119(5):508-16.
8. Ahmadizad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015;21(3):165-73.
9. Schultes B. Pharmacological Interventions against Obesity: Current Status and Future Directions. *Visceral medicine*. 2016;32(5):347-51.
10. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrition journal*. 2011;10(1):93.
11. Færch K, Lau C, Tetens I, Pedersen OB, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. A statistical approach based on substitution of macronutrients provides additional information to models analyzing single dietary factors in relation to type 2 diabetes in danish adults: the Inter99 study. *The Journal of nutrition*. 2005;135(5):1177-82.
12. Bhaktha G, Nayak BS, Mayya S, Shantaram M. Relationship of caffeine with adiponectin and blood sugar levels in subjects with and without diabetes. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(1):BC01.
13. Urzua Z, Trujillo X, Huerta M, Trujillo-Hernandez B, Rios-Silva M, Onetti C, et al. Effects of chronic caffeine administration on blood glucose levels and on glucose tolerance in healthy and diabetic rats. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(6):2220-30.

14. Ghosian M, Khalili N, Ghasemi D, Shoja S. Therapeutic effect of a combination of caffeine and glibenclamide on serum glucose and lipids in type 2 diabetic rats. 2015 Volume 22 , Number 116; Page(s) 65 - 70.
15. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Madhavan A, Nair C, et al. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *BioMed research international*. 2013, 2013: 752870.
16. Francis SH, Sekhar KR, Ke H, Corbin JD. Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases by methylxanthines and related compounds. *Methylxanthines: Springer*; 2011. p. 93-133.
17. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(4):E916-E22.
18. Zaharieva D, Miadovnik L, Rowan C, Gumieniak R, Jamnik V, Riddell M. Effects of acute caffeine supplementation on reducing exercise-associated hypoglycaemia in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2016;33(4):488-96.
19. Conde SV, da Silva TN, Gonzalez C, Carmo MM, Monteiro EC, Guarino MP. Chronic caffeine intake decreases circulating catecholamines and prevents diet-induced insulin resistance and hypertension in rats. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(1):86-95.
20. Jamali Qarakhanlou B. The effect of four weeks caffeine supplementation with concurrent training on glycemic markers and insulin resistance in serum of girls with overweight. *Complementary Medicine Journal of faculty of Nursing & Midwifery*. 2017;7(3):1944-57.
21. Dasilva LA, Defreitas L, Medeiros TE, Osiecki R, Garcia Michel R, Snak AL, et al. Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colombia Médica*. 2014;45(2):72-6.
22. Matsuda Y, Kobayashi M, Yamauchi R, Ojika M, Hiramitsu M, Inoue T, et al. Coffee and caffeine improve insulin sensitivity and glucose tolerance in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2011;75(12):2309-15.
23. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(3):829-38.
24. Jensen TE, Rose AJ, Hellsten Y, Wojtaszewski JF, Richter EA. Caffeine-induced Ca²⁺ release increases AMPK-dependent glucose uptake in rodent soleus muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(1):E286-E92.
25. Graham TE. Caffeine and exercise. *Sports medicine*. 2001;31(11):785-807.
26. Beaudoin M-S, Allen B, Mazzetti G, Sullivan PJ, Graham TE. Caffeine ingestion impairs insulin sensitivity in a dose-dependent manner in both men and women. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012;38(2):140-7.
27. Reis CE, Dórea JG, da Costa TH. Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2018.
28. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats

artificially selected for low aerobic capacity. Cardiovascular research. 2008;81(4):723-32.

29. Soori R, Khosravi N, Yazdandoust Baygi H, Khademi H. The Effect of Continual and Alternative Aerobic Training intensity on Visfatin and RBP4 Serum Levels in Obese Women with Type II Diabetes. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2016;3(4):1-9.

30. Avazpor S, Kalkhoran J, Amini HA. The Comparison of the Effects of Two Types of High Intensity Interval Training (HIIT) on Body Mass and Physiological Indexes in Inactive Female Students. J Sports Sci. 2016;4:219-25.

31. Ghorbanian B, Barani A. Study the Effect of Exercise on Bone Markers, Glycemic and Anthropometric Indices in Postmenopausal Women with Diabetes. J Arak Uni Med Sci 2017, 20(1): 107-117.

Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIIT) and Caffeine Intake on Glycemic Indices and Insulin Resistance in Wistar Diabetic Male Rats

Maryam Seyed Heaydari ¹, Abbas Sadeghi ^{1*}, Ali Hemati Afif ¹

1. Department of Physical Education & Sport Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

Corresponding author: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

Abstract

Background & Aim: The supplements and exercise training are used to diabetes control. The purpose of this study was to investigate the effect of eight weeks high intensity interval training and caffeine intake on glycemic indices and insulin resistance in diabetic rats.

Methods: In a quasi-experimental study, 50 Wistar diabetic male rats were randomly divided into five groups including control, diabetic control, diabetic + supplement, diabetic + exercise and diabetic + exercise + supplement. Training was planned for 8 weeks and 5 sessions weekly. In the supplement groups, caffeine was administered at the dose of 70 mg/kg, five days weekly for 8 weeks. 48 hours after the last training session, fasting serum glucose, insulin levels, insulin resistance and insulin sensitivity were measured. Data were analyzed using ANOVA method ($P < 0.05$).

Results: The results showed a significant decrease in glucose and a significant increase in insulin levels in the two groups of diabetes and in the diabetic + supplement + exercise group compared to the diabetic control group ($P = 0.001$). Diabetic + exercise group showed more effects on insulin resistance than diabetic control group ($P = 0.001$), but this difference was not significant in comparison with other groups ($P = 0.85$). The highest increase of insulin sensitivity was observed in the diabetic + supplement group ($P = 0.007$).

Conclusion: It seems that caffeine can improve blood glucose level, insulin resistance and insulin sensitivity in rats with type 2 diabetes. Also, HIIT exercises can reduce insulin resistance and be used as an intervention in diabetes.

Keywords:

High-Intensity Interval Training,
Caffeine,
Diabetes Mellitus,
Insulin Resistance,
Insulin sensitivity

How to Cite this Article: Seyed Heaydari M, Sadeghi A, Hemati Afif A. Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIIT) and Caffeine Intake on Glycemic Indices and Insulin Resistance in Wistar Diabetic Male Rats. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2019;7(2):11-22.