

فصلنامه علمی - پژوهشی طب مکمل، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۶

## تأثیر چهار هفته مکمل‌دهی کافئین همراه با تمرین ترکیبی بر شاخص‌های قندی و مقاومت به انسولین سرم در دختران دارای اضافه‌وزن

سارا فرج‌پور خزاعی<sup>۱</sup>، افشار جعفری<sup>۲\*</sup>، محمدرضا علیپور<sup>۳</sup>، علی ضرغامی خامنه<sup>۴</sup>

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی کاربردی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۳. دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. دانشجوی دکترای بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۰۱

### چکیده

**مقدمه:** مقاومت به انسولین یکی از بزرگ‌ترین مشکلات بالینی جمعیت مبتلا به اضافه‌وزن است. هدف پژوهش حاضر، تعیین تأثیر چهار هفته تمرین ترکیبی با و بدون مصرف کافئین بر سطوح شاخص‌های مقاومت به انسولین در دختران مبتلا به اضافه‌وزن است.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، ۲۰ دختر دانشجوی مبتلا به اضافه‌وزن ساکن خوابگاه دانشگاه تبریز شرکت کردند. از همه افراد رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. میانگین درصد چربی نمونه‌ها  $۳۳/۴۳ \pm ۱/۹۱$  و شاخص توده بدنی آنان  $۲۸/۲۱ \pm ۲/۰۵$   $\text{kg.m}^2$  بود. آزمودنی‌ها در دو گروه همگن ۱۰ نفری کافئین و دکستروز (هر یک  $۵ \text{ mg.kg}^{-1}.\text{day}$ ) قرار گرفتند و به مدت چهار هفته و هر هفته ۳ روز در تمرین ترکیبی ایروبیک - مقاومتی (۳۰ دقیقه فعالیت ایروبیک با شدت بین ۶۵ تا ۸۵٪ HRreserve و ۳۰ دقیقه فعالیت مقاومتی با شدت ۷۰ تا ۷۵٪ 1-RM) شرکت کردند. تغییرات شاخص‌ها طی دو مرحله (حالت پایه و ۲۴ ساعت پس از دوره مکمل‌دهی و فعالیت ورزشی) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی زوجی در سطح آلفای ۵٪ بررسی شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که سطوح گلوکز ( $۶۲/۹۸$  در مقابل  $۶۷/۵۱ \text{ mg.dl}$ ) و انسولین ناشتای سرمی ( $۱۴/۲۷$  در مقابل  $۱۶/۱۵ \text{ } \mu\text{m.ml}$ ) و شاخص مقاومت به انسولینی به ترتیب در گروه کافئین و دارونما پس از ۴ هفته کاهش معنی‌داری یافت ( $P=۳\%$ )؛ در صورتی که این کاهش در گروه کافئین در مقایسه با گروه دارونما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P>۵\%$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد انجام ۴ هفته تمرینات ترکیبی ایروبیک - مقاومتی به‌تنهایی و همچنین در تعامل با مکمل‌دهی کافئین، بر بهبود نسبی این شاخص‌ها تأثیر مثبت دارد.

**کلیدواژه‌ها:** کافئین؛ گلوکز؛ انسولین؛ اضافه‌وزن.

\*نویسنده مسئول: E.mail: afshar.jafari@gmail.com

## مقدمه

اضافه وزن (با میانگین شاخص توده بدنی ۲۹/۵ کیلوگرم بر مجذور متر) را بررسی کردند؛ آنان اظهار کردند که در مقایسه با گروه کنترل، مصرف ۵ فنجان قهوه فوری کافئین دار (با ۳۴۵ میلی‌گرم کافئین) باعث افزایش آدیپونکتین، افزایش تحمل گلوکز و حساسیت انسولینی و کاهش سطوح فتوئین A می‌شود (۵). باوجود این آثار مثبت، به شکل متناقضی، تعدادی از مطالعات نشان می‌دهند که مصرف خالص و کوتاه‌مدت (تک‌وهله‌ای) کافئین، علاوه بر اینکه تأثیری بر کاهش شاخص‌های دیابت ندارد، منجر به بروز آثار زیان‌باری در تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در کارآزمایی‌های بالینی کوتاه‌مدت می‌شود (۹، ۱۰). چنان‌که گروه تحقیقاتی کُلنس<sup>۲</sup> و همکاران اعلام کردند که برداشت گلوکز تحریک‌شده بر اثر انسولین و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز B (PKB) در عضلات اپی‌تروکلئاریس ساعد موش‌های ویستار نر انکوبه‌شده با مقادیر ۱، ۳، ۵ و ۱۰ میلی‌مول کافئین و تیوفیلین (متابولیت کافئین) متوقف می‌شود (۹). به‌علاوه، ساکرامنتو<sup>۳</sup> و همکاران با بررسی آثار یک‌وهله‌ای تجویز کافئین بر حساسیت به انسولین کل بدن اعلام کردند که مصرف حاد (۵-۰/۰۰۱ میکرومول) کافئین باعث کاهش حساسیت به انسولین از طریق یک اثر وابسته به غلظت می‌شود (۱۰). در سطح سلولی نشان داده شده است که مصرف کوتاه‌مدت کافئین امکان دارد از طریق چند مکانیسم متفاوت، تأثیر مهاری خود را بر هومئوستاز گلوکز بدن و تحریک برداشتن گلوکز ناشی از انسولین اعمال کند. این تأثیر شامل افزایش فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیکی (SNS) در ارتباط با افزایش سطح هورمون‌های ضدتنظیمی گلوکز (آدرنالین و کورتیزول) (۱۱) است؛ همچنین شامل مهار چرخه نوکلئوتید فسفودی‌استراز است که منجر به افزایش درون‌سلولی CAMP و هایپرفسفوریلاسیون باقیمانده سیرین IRS-1 (۱۲) و مهار گیرنده‌های آدنوزینی ایزوفرم A<sub>1</sub> و A<sub>2B</sub> موجود بر روی عضلات اسکلتی و بافت آدیپوزی می‌شود (۱۳) که خود، بروز مقاومت به انسولینی را در پی دارد. از طرفی، نتایج مطالعه کُنده<sup>۴</sup> و همکاران حاکی از آن است که مصرف مزمن کافئین از مقاومت به انسولینی ناشی از رژیم غذایی پرچرب از طریق کاهش در فعالیت SNS

چاقی عامل خطر قوی در بروز بیماری‌های متابولیکی شامل فشارخون، اختلال لیپیدی، بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت نوع ۲ است که به یک عامل اپیدمیولوژیک در سراسر جهان تبدیل شده است (۱)؛ چنان‌که هدف بسیاری از مطالعات، شناسایی فرآیندهای حیاتی مؤثر در کاهش علائم نامطلوب ابتلا به دیابت و پیامدهای متابولیکی آن است (۳ و ۴). در این راستا، مدت زیادی است که از فعالیت ورزشی به‌عنوان یک راهکار درمانی مفید در مدیریت چاقی و دیابت استفاده می‌شود. مطالعات انجام‌شده در انسان و حیوان به‌خوبی نشان داده شده است که فعالیت ورزشی، تنظیم‌کننده بالقوه ترشح انسولین است، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد و منجر به افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی می‌شود (۲ - ۴). برای نمونه، طیبی و همکاران با مطالعه مردان غیرورزشکار چاق اظهار داشتند که انجام تمرینات ترکیبی هوازی با شدت ۶۵ تا ۸۵٪ ضربان قلب بیشینه به مدت ۴۰ دقیقه و انجام تمرینات مقاومتی با ۵۰ تا ۸۰٪ یک تکرار بیشینه، منجر به تعدیل معنی‌دار سطوح پلاسمایی ۴۸ ساعته گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و ویسفاتین می‌شود (۳). این در حالی است که امروزه محققان پزشکی - ورزشی از ترکیب فعالیت بدنی با برخی از مداخلات دارویی در کنترل چاقی و علائم دیابت نوع ۲ بهره‌دوچندان می‌برند (۴). در این زمینه، استفاده از قهوه به‌عنوان محبوب‌ترین و رایج‌ترین نوشیدنی در سراسر جهان، نشانگر کاهش وزن و بهبود علائم مربوط به دیابت نوع ۲ است (۵)؛ به‌طوری‌که برخی با استنباط از ادبیات تحقیقی موجود، ادعا می‌کنند که آثار مفید قهوه از طریق مهم‌ترین و فعال‌ترین ترکیب موجود در آن یعنی کافئین، میانجیگری می‌شود (۵). کافئین (۱،۳،۷-تری متیل‌گزانتین) آلکالوئید پورینی متیل‌دار مشتق‌شده از خانواده متیل‌گزانتین‌ها با فرمول شیمیایی C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> است که به‌دلیل برخورداری از پتانسیل قوی در تغییر متابولیسم انرژی و آثاری که بر هومئوستاز گلوکز در افراد چاق و مبتلا به دیابت دارد، در مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی بررسی شده است (۵ - ۷). به‌عنوان نمونه، ودیک<sup>۱</sup> و همکاران در یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر، ۴۵ داوطلب سالم دارای

<sup>2</sup> Kolnes

<sup>3</sup> Sacramento

<sup>4</sup> Conde

<sup>1</sup> Wedick

دانشگاه تبریز انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل قرار داشتن در دامنه سنی ۲۰ - ۳۰ سال، دارا بودن شاخص توده بدنی ۲۵ - ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع و نسبت دور کمر به باسن ۰/۸۵ - ۰/۸۰ سانتی‌متر، و نداشتن فعالیت بدنی منظم طی ۳ تا ۴ ماه گذشته بود. معیارهای خروج نیز، سابقه انواع بیماری‌های متابولیکی، مصرف دخانیات، وجود حساسیت به مصرف داروها و رژیم غذایی و شیوه درمانی خاص، ابتلا به فشارخون بالا و بیماری‌های قلبی - عروقی، و مصرف هر نوع مکمل ضد اکسایشی در ۶ ماه اخیر را در برمی‌گرفت.

بیست نفر از افراد به‌عنوان نمونه آماری انتخاب شدند و به‌صورت تصادفی در دو گروه همگن تمرینات ترکیبی با مکمل‌دهی کافئین و تمرینات ترکیبی بدون مکمل‌دهی کافئین (دارونمای دکستروز) قرار گرفتند. حجم نمونه آماری در هر گروه، با استفاده از نرم‌افزار MedCalc نسخه 10.0.2.0، با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۵٪ درصد و توان آزمون ۰/۸، حدود ۱۰ نفر تعیین شد.

در ابتدا، همه داوطلبان در جلسه هماهنگی حضور یافتند و اهداف و روش‌های اندازه‌گیری به‌طور کامل برای آنان شرح داده شد. سپس فرم رضایت آگاهانه، پرسش‌نامه سلامتی و پرسش‌نامه یادآمد ۲۴ ساعته رژیم غذایی را تکمیل کردند و در نهایت، تحت معاینات پزشکی قرار گرفتند. به‌علاوه، افراد بر اساس پرسش‌نامه‌های خودگزارشی، عنوان کردند که مصرف‌کننده دائمی کافئین نیستند. به‌منظور همگن‌سازی گروه‌ها، یک هفته قبل از شروع تحقیق و پیش از اولین مرحله خون‌گیری، برخی از ویژگی‌های فردی (آنتروپومتریک) آنان اندازه‌گیری شد. سپس آزمودنی‌های داوطلب بر اساس شاخص‌های قد، وزن، سن، توده بدن، درصد چربی، اکسیژن مصرفی بیشینه (سنجیده‌شده با آزمون بروس) و میزان کافئین مصرفی روزانه، به‌طور تصادفی در دو گروه همگن تمرینات ترکیبی + کافئین و تمرینات ترکیبی + دارونمای دکستروز قرار گرفتند. از آزمودنی‌ها خواسته شد که ۴۸ ساعت قبل از هر مرحله خون‌گیری از مصرف هرگونه دارو و مکمل، به‌ویژه محصولات کافئین‌دار و هرگونه عامل کاهنده قند خون خودداری کنند.

نمونه‌خون‌ها در دو مرحله قبل از شروع مطالعه در حالت پایه و مرحله ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره ۴ هفته‌ای مکمل‌دهی و اجرای برنامه تمرینی تهیه شد. به‌علاوه،

جلوگیری می‌کند (۱۴). همچنین، داسیلوا<sup>۱</sup> و همکاران بیان کردند که مصرف حد ۱/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم کافئین در تعامل با پروتکل فعالیت بدنی با شدت ۴۰٪ HR<sub>max</sub> به مدت ۴۰ دقیقه روی نوارگردان، باعث کاهش معنی‌دار گلوکز محیطی طی فعالیت، در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۱۵). این یافته‌های متناقض، پیشنهاد می‌کنند که تجویز کوتاه و بلندمدت کافئین و یا تجویز کوتاه‌مدت آن همراه با انجام فعالیت بدنی، آثار به‌ظاهر متضاد و فارماکولوژیک و اهداف متفاوتی دارد؛ بنابراین، باوجود این‌که آثار مثبت تمرینات ترکیبی بر بسیاری از جنبه‌های مختلف زیستی در مطالعات حیوانی و انسانی بررسی و مشخص شده است، ولی مطالعات جامع و مدونی در زمینه تعامل این‌گونه تمرینات همراه با مصرف مکمل‌های چربی‌سوز مانند کافئین بر پاسخ شاخص‌های گلاسمیک، در دست نیست. از این‌رو هدف تحقیق حاضر، بررسی این موضوع و پاسخ به این پرسش است که آیا مکمل‌دهی ۵ میلی‌گرم کافئین در وزن بدن به مدت چهار هفته همراه با تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی) می‌تواند بر سطوح شاخص‌های قندی (گلوکز ناشتای سرمی) و مقاومت به انسولینی (انسولین ناشتا، کورتیزول سرمی و شاخص مقاومت به انسولین) در دختران دارای اضافه‌وزن، مفید باشد؟

به‌هرحال، ضرورت ایجاد می‌کند تا از این طریق مریدان پزشکی - ورزشی و متخصصان بالینی بتوانند با استناد به داده‌های حاصل، به برخی از ابهامات موجود در رابطه با آثار تعاملی تمرینات بدنی و مکمل‌دهی کافئین پاسخ دهند و اعلام کنند که آیا تعامل این مداخلات درمانی (تمرینات بدنی و مکمل‌دهی کافئین)، توانایی کاهش مطلوب برخی عوارض مرتبط با چاقی و نشانه‌های نامطلوب آن را دارد یا خیر؟

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر، در قالب یک طرح نیمه‌تجربی دوگروهی پیش‌آزمون - پس‌آزمون دو سو کور در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه تبریز اجرا شد. مجوز اخلاق این طرح از دانشگاه علوم پزشکی تبریز اخذ شد. همچنین در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شد.

آزمودنی‌ها از بین ۳۵ دانشجوی دختر به‌ظاهر سالم داوطلب مبتلا به اضافه‌وزن و یا نسبتاً چاق ساکن در خوابگاه

<sup>1</sup> da Silva

زنجیره‌ها آزمودنی‌ها به حالت اولیه فعال (درجا زدن و راه رفتن معمولی) برمی‌گشتند. فرایند یافتن نبض سرخرگ کاروتید گردن و نبض میچ دست با استفاده از دو انگشت اشاره و وسط و نحوه شمارش ضربان در ۱۰ ثانیه به افراد آموزش داده شد (محل نبض روی پوست علامت زده می‌شد) و افراد در طول تمرین، ضربان خود را در زمان‌های خواسته شده اعلام می‌کردند. پس از نیم ساعت و اجرای بخش ایروبی و بعد از پنج دقیقه استراحت فعال، هر یک از آزمودنی‌ها بخش مربوط به تمرینات مقاومتی را شروع می‌کردند. تمرینات این قسمت شامل حرکات پرس پا، کشش لت جلو، پرس سینه با هالتر روی نیمکت صاف و پشت ران با شدت ۷۰ تا ۷۵٪ یک تکرار بیشینه و در سه نوبت با ۱۰ تکرار و ۹۰ ثانیه استراحت بین نوبت‌ها و ۲ دقیقه استراحت بین حرکات اصلی بود (۳). لازم به ذکر است که قبل از اجرای پروتکل اصلی تمرین، تمام آزمودنی‌ها دو هفته به منظور آموزش حرکات زنجیره‌های ورزش ایروبی و رسیدن به شدت مناسب آن و آشنایی با دستگاه‌ها و شیوه درست انجام هر یک از حرکات مقاومتی و تعیین یک تکرار بیشینه، در سالن ورزشی حضور یافتند. افزایش شدت تمرینات مقاومتی در هفته اول آماده‌سازی، ۵۰٪ یک تکرار بیشینه و در هفته دوم، ۶۰٪ یک تکرار بیشینه بود و تا زمان شروع تمرینات اصلی، این شدت به ۷۰ تا ۷۵٪ یک تکرار بیشینه رسید و تا پایان پروتکل تمرینی حفظ شد (۳). در ضمن، تمام مراحل عملیات تحقیق در شرایط یکسان و استاندارد (با رطوبت ۵۰ تا ۵۵٪ و دمای ۲۴ - ۲۶ درجه سانتی‌گراد) در ساعت ۱۰ - ۱۲ صبح روزهای یکشنبه، سه‌شنبه و پنجشنبه آبان و آذرماه در روز هشتم تا شانزدهم دوره ماهانه (مرحله فولیکولی) هر یک از آزمودنی‌ها در یک سالن ورزشی با تهویه و میزان نوردهی یکسان انجام شد.

افراد گروه مکمل، به‌طور مساوی روزانه دو عدد کپسول حاوی کافئین ساخت شرکت مرک<sup>۴</sup> آلمان و دارای مجوز از وزارت بهداشت (با شماره ثبت ۱/۰۲۵۸۴/۰۲۵۰) را با توجه به تناسب وزن (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین) مصرف کردند. افراد گروه دارونما نیز مشابه با گروه مکمل و به همان مقدار، ۵ میلی‌گرم دکستروز طعم‌داده شده به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (ساخت شرکت کارن یزد) را مصرف کردند. طی دوره یک‌ماهه به هر یک از آزمودنی‌ها،

تجزیه و تحلیل رژیم غذایی روزانه افراد جهت بررسی میزان دریافت کالری و درصد انرژی دریافتی از درشت‌مغذی‌ها، با استفاده از پرسش‌نامه یادآمد تغذیه‌ای ۲۴ ساعته و بر اساس بانک اطلاعاتی نرم‌افزار تغذیه‌ای (Nutritionalist IV)<sup>۱</sup> انجام شد.

درصد چربی نمونه‌ها با دستگاه ضخامت‌سنج پوستی (مدل RH.15.9LB ساخت آلمان) با حساسیت ۰/۱ میلی‌متر و فرمول سه‌نقطه‌ای (سه‌سر بازو، ران و فوق‌خاصره) در سمت راست بدن اندازه‌گیری شد و درصد چربی زنان پس از جای‌گذاری در معادله عمومی جکسون و پولاک<sup>۲</sup> در شرایط تجربی تعیین شد (۱۶):

$$X_1 = \text{ران} / X_2 = \text{فوق خاصره} / X_3 = \text{بازو} \\ + (\text{سن} \times 0.001392) + (0.00023 \times \sum X_{1,2,3}) \\ BF = 1/0.994921 - (0.0009929 \times (\sum X_{1,2,3}))$$

قرارداد تمرینی مطالعه حاضر شامل شرکت آزمودنی‌ها در یک برنامه تمرینی چهارهفته‌ای مشتمل بر ۱۲ جلسه فعالیت ترکیبی یک‌ونیم ساعته تمرین ایروبی با شدت ۶۵ تا ۸۵٪ ضربان قلب ذخیره به علاوه تمرین مقاومتی حرکات پرس پا، کشش لت جلو، پرس سینه با هالتر روی نیمکت صاف و پشت ران با شدت ۷۰ تا ۷۵٪ یک تکرار بیشینه همراه با درک فشار بین ۱۳ تا ۱۷ بود. بیست‌وچهار ساعت قبل از اولین روز قرارداد، از آزمودنی‌ها خواسته شد که از انجام حرکات ورزشی اضافه خودداری کنند. به‌علاوه، به‌منظور برآورد شدت فعالیت بین ۶۵ تا ۸۵٪ ضربان قلب ذخیره برای هر یک از آزمودنی‌ها، از روش کاروون<sup>۳</sup> استفاده شد. هر جلسه تمرینی شامل مدت‌زمان ۱۰ - ۲۰ دقیقه گرم کردن ابتدایی با استفاده از حرکات کششی، نرمشی و اجرای زنجیره‌ای از حرکات سبک بود. سپس، در بدنه اصلی تمرین، آزمودنی‌ها اجرای زنجیره حرکات را شروع کردند. در هنگام شروع هر زنجیره، آزمودنی‌ها به مدت دو دقیقه زنجیره را انجام می‌دادند تا جایی که به ضربان قلب هدف می‌رسیدند و پس‌از آن، پنج دقیقه استراحت فعال داشتند. شروع اجرای حرکات در هر جلسه با ضربان ۶۵٪ ذخیره قلب آغاز می‌شد و درنهایت به ۸۵٪ ذخیره قلبی می‌رسید. همچنین، در زمان استراحت بین

<sup>1</sup> Nutritionist IV. Copyright 2004. N-Squared computing and First Data Bank Inc. The Hearst Corporation 1111 Bayhill DR, San Bruno, CA 94066.

<sup>2</sup> Jackson & Pollock Equations

<sup>3</sup> Karvonen

<sup>4</sup> Merck Group

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری ابتدا توزیع طبیعی و همگنی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد به ترتیب با استفاده از آزمون‌های کولموگروف - اسمیرنوف و تی مستقل مشخص شد. با توجه به تأیید وضعیت طبیعی توزیع داده‌ها، به منظور بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی و بین‌گروهی از آزمون‌های بونفرونی و تی زوجی استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری مساوی و کمتر از ۵٪ با استفاده از نرم‌افزار SPSS 22 انجام شد. نمودارهای آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار Excel 2013 ترسیم شد.

### یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد ویژگی‌های آنتروپومتریکی دو گروه مصرف‌کننده کافئین و دارونما، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد میزان سطوح انسولین ناشتای سرمی دختران دارای اضافه‌وزن، متعاقب چهار هفته تمرین ترکیبی ایروبیک - مقاومتی همراه با دریافت دارونما و کافئین، به طور معنی‌داری، به ترتیب در حدود ۵۹/۸۷٪ و ۶۷/۴۳٪ کاهش یافت ( $P < 4\%$ )؛ در حالی که کاهش بیشتر حدود ۷/۶ درصدی در گروه مکمل کافئین در مقایسه با گروه دارونما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P > 4\%$ ) (نمودار شماره ۱). همچنین، گلوکز ناشتای سرمی در گروه دارونما حدود ۱۷/۱۹٪ و در گروه کافئین حدود ۲۶/۲۰٪ کاهش یافت که معنی‌دار بود ( $P < 4\%$ ). باین حال، کاهش بیشتر گلوکز در گروه مکمل کافئین در مقایسه با گروه دارونما از لحاظ آماری متفاوت نبود ( $P > 5\%$ ) (نمودار شماره ۲). شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) نیز در هر دو گروه (تمرین ترکیبی + کافئین) و (تمرین ترکیبی + دارونما) کاهش معنی‌دار (به ترتیب ۷۸/۲٪ و ۶۰/۷٪) پیدا کرد ( $P < 32\%$ )؛ هرچند این کاهش از لحاظ آماری بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $P > 5\%$ ) (نمودار شماره ۳). از سویی، تغییرات کورتیزول سرمی به دنبال یک ماه تمرین ترکیبی ایروبیک - مقاومتی در هر دو گروه، افزایش ناچیزی پیدا کرد (به ترتیب ۴/۴۹٪ و ۱/۱۲٪) ( $P > 5\%$ )؛ هرچند این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود. ولی در گروه دریافت‌کننده مکمل کافئین در مقایسه با دارونما روند افزایشی کمتری داشت (نمودار شماره ۴).

بدون اطلاع او، روزانه نیم ساعت پس از صرف صبحانه یک عدد کپسول کافئین یا دکستروز همراه با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب داده شد. مقدار کافئین مصرفی در تحقیق حاضر، بر اساس نتایج مطالعات قبلی در دامنه اثرگذاری ۳ تا ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از انجام قرارداد تمرینی بود که برای ارتقای سطح پلاسمایی و بهبود عملکرد ورزشکاران، مورد نیاز است (۱۵). طی مدت مداخله، روزانه با بیماران تماس تلفنی گرفته شد و ضمن سؤال از بروز عوارض جانبی ناخواسته و احتمالی، به آنان توصیه شد که کپسول‌ها را به طور مرتب مصرف کنند.

نمونه خون آزمودنی‌ها در دو مرحله قبل و ۲۴ ساعت بعد از آخرین وهله قرارداد تمرینی و مصرف مکمل، در حالت ناشتا گرفته شد. قبل از هر نوبت خون‌گیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته استراحت کردند و سپس از ورید بازویی چپ آن‌ها ۵ سی‌سی خون گرفته شد و جهت تهیه سرم در درون لوله‌های خلأ ریخته شد. سپس نمونه خون‌ها، سریعاً به مدت ۸ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با تعداد ۳۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند و سرم به دست‌آمده، برای آزمایش‌های بعدی در لوله‌های مجزا با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. میزان گلوکز ناشتا به روش رنگ‌سنجی آنزیمی بر اساس واکنش گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس‌آزمون) با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و با دستگاه اتوآنالایزر مدل ۹۰۲ (هیتاچی<sup>۱</sup> آلمان) اندازه‌گیری شد. میزان انسولین ناشتای سرم نیز به روش الایزا نوع ساندویچی رقابتی با حساسیت ۰/۵ میکرو واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر ( $\mu\text{U/ml}$ ) و ضریب تغییرات درون‌سنجی و برون‌سنجی ۶/۴۵٪ از شرکت الایزایدر (دی.آر.جی آلمان) محاسبه شد. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از روش ارزیابی مدل هومئوستازی (HOMA)<sup>۲</sup> و با معادله زیر محاسبه شد:

$$22/5 \div (\text{گلوکز ناشتا (mmol/l)} \times \text{انسولین ناشتا})$$

$$\text{HOMA-IR} = (\mu\text{U/ml})$$

غلظت کورتیزول به روش سنجش الایزا (با کیت دیامترا) تعیین شد؛ کمترین میزان غلظت قابل‌ردیابی که ممکن بود با این ابزار از استاندارد صفر متمایز شود ۵٪ نانوگرم بر میلی‌لیتر، یعنی با اطمینان ۹۵٪ بود.

<sup>1</sup> Hitachi

<sup>2</sup> Homeostatic model assessment

## بحث

در تناقض با یافته‌های پژوهش حاضر مبنی بر کاهش معنی‌دار سطوح سرمی گلوکز و انسولین در گردش به‌دنبال مصرف کافئین، نتایج برخی از مطالعات موجود همچون کُنس و همکاران و گاو<sup>۱</sup> و همکاران حاکی از آن است که مصرف حاد کافئین منجر به اختلال در متابولیسم گلوکز و مهار پیام‌رسانی مربوط به انسولین شده باعث القای مقاومت به انسولینی می‌شود (۹، ۱۷). به‌عنوان نمونه، کُنس و همکاران اعلام کردند که مصرف کافئین در غلظت‌های بالا، برداشت گلوکز تحریک‌شده بر اثر انسولین از طریق فسفوریلاسیون<sup>308</sup> Thr و<sup>473</sup> Ser پروتئین کیناز B را به‌طور کامل متوقف می‌کند و فسفوریلاسیون GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> تحریک‌شده بر اثر انسولین نیز به‌وسیله کافئین مهار می‌شود (۹). گاو و همکاران با بررسی عضلات اپی‌تروکلئاریس موش‌های نر اسپرادوگوالی تحت انکوباسیون با کافئین ۳-۰/۱ میلی‌مول به مدت ۱۵ دقیقه اظهار داشتند که کافئین منجر به سرکوب فسفوریلاسیون<sup>612</sup> Tyr سوبسترای ۱-گیرنده انسولین (IRS-1) در یک روش وابسته به دوز - زمان می‌شود (۱۷). به‌علاوه، کافئین باعث سرکوب فسفوریلاسیون باقیمانده IRS-1<sup>636/639</sup> Ser تحریک‌شده بر اثر انسولین و کینازهای پائین‌دستی شامل هدف راپاماسین پستانداران (mTOR) و کیناز P70<sup>S6K</sup> شد. درحالی‌که منجر به افزایش فسفوریلاسیون<sup>307</sup> Ser IRS-1 و کیناز IRS-1<sup>307</sup> Ser،<sup>176/180</sup> Ser کیناز مهارکننده- $\text{kb}(\text{IKK})$  و مهم‌تر از همه افزایش فسفوریلاسیون<sup>789</sup> Ser ( $\alpha/\beta$ ) IRS-1 تحریک‌شده بر اثر انسولین می‌شود (۱۷). این در حالی است که در مطالعات درون‌آزمایشگاهی ارتباط بین فسفوریلاسیون<sup>789</sup> Ser و مقاومت به انسولینی مشاهده شده است (۱۷)؛ بنابراین، می‌توان چنین اظهار داشت که دلیل مهم این تناقضات، مدت‌زمان قرارگیری در معرض کافئین حاد در مطالعات یادشده در مقابل کافئین نسبتاً مزمن در تحقیق حاضر است. همچنین، این را نیز باید ذکر کرد که عدم بررسی مسیرهای پیام‌رسانی بالادستی انسولین می‌تواند از محدودیت‌های اصلی این تحقیق برای درک آثار بالقوه کافئین باشد.

به‌علاوه، گروه تحقیقاتی بئودین<sup>۲</sup> و همکاران در مطالعه‌ای با بررسی ۲۴ آزمودنی داوطلب (۱۲ مرد و ۱۲ زن) شرکت‌کننده در ۴ کارآزمایی به‌دنبال آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته (OGTT) و مصرف مقادیر متفاوت (۱)، ۳ و ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) اظهار داشتند که حتی مصرف مقادیر پائین کافئین (۱ میلی‌گرم) نیز باعث افزایش در هر دوی مساحت زیرمنحنی (AUC) انسولین و گلوکز در طی آزمون OGTT شد و تفسیر نتایج به این صورت بود که مصرف هر میلی‌گرم از کافئین باعث تشدید مقاومت به انسولینی به میزان ۵ تا ۱۰٪ می‌شود؛ این پاسخ‌ها بین مردان و زنان یکسان بود (۱۸). همچنین مشخص شد که کافئین باعث مهار جابه‌جایی GLUT4 ناشی از انسولین به غشای پلاسمایی در غلظت مهاری (IC<sub>50</sub>) برابر با ۰/۱۵ میلی‌مول می‌شود (۱۹). چنین پیشنهاد شد که مهار برداشت گلوکز به‌وسیله کافئین متعاقب محدود کردن جابه‌جایی GLUT4 به غشای پلاسمایی، از طریق متوقف کردن فعال‌سازی Akt انجام می‌شود (۱۸، ۱۹). در مطالعات بسیاری مشخص شد که فعال‌سازی PI3K فراهم‌کننده یک پیام محوری برای تحریک جابه‌جایی GLUT4 به‌وسیله انسولین است. درحالی‌که کافئین به‌عنوان یک مهارکننده PI3K باعث مهار جابه‌جایی GLUT4 ناشی از انسولین می‌شود (۱۷). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که مهار برداشت گلوکزی که به‌وسیله کافئین رخ می‌دهد احتمالاً از طریق متوقف کردن مسیر پیام‌رسان IRS-PI3K-Akt/AS160 صورت می‌پذیرد (۱۷ - ۱۹).

دسته دیگری از اطلاعات نشان می‌دهند که آنتاگونیست‌های آدنوزینی باعث کاهش حساسیت انسولینی در بافت آدیپوز و عضلات قلبی و افزایش حساسیت انسولینی در عضله اسکلتی می‌شوند. بر اساس مطالعه‌ای که به‌تازگی منتشر شده است ساکرامنتو<sup>۳</sup> و همکاران اعلام کردند که مصرف حاد کافئین (۵-۰/۰۱ میکرومول) باعث کاهش حساسیت به انسولین (مقاومت به انسولینی) از طریق یک اثر وابسته به غلظت ( $E_{\text{MAX}}=55/54$ ) و  $IC_{50}=11/61$  نانو مول) می‌شود؛ آثاری که به‌وسیله گیرنده‌های آدنوزینی A<sub>1</sub> و A<sub>2B</sub> میانجی‌گری می‌شوند. به‌علاوه، تجویز حاد کافئین در مقادیر ۵٪ و ۰/۵ میکرومول

<sup>2</sup> Beaudoin<sup>3</sup> Sacramento<sup>1</sup> Egawa

از طریق تحریک رهایش کلسیم از ذخایر سارکوپلاسمیک و فعال‌سازی مسیر بالادستی یعنی پروتئین کیناز وابسته به کلسیم / کالمودولین (CaMK) و پروتئین کیناز فعال‌شونده با AMP (AMPK) باعث افزایش برداشت گلوکز می‌شود (۲۲). در ضمن، کافئین ترشح انسولین را به‌وسیله سلول‌های بتای پانکراسی تحریک کرده باعث افزایش فعالیت آبخار و تقویت مسیر بهبود ترشح انسولین از طریق متوقف کردن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در پانکراس و افزایش غلظت کلسیم می‌شود (۲۱). کافئین همچنین منجر به افزایش هورمون‌های اینکرتین شامل GLP-1 و پلی‌پپتید اینسولوتروپیک وابسته به گلوکز (GIP) می‌شود. این دو هورمون با عمل روی سلول‌های بتای پانکراسی باعث افزایش ترشح انسولین می‌شوند (۲۱)، (۲۳). بر اساس مطالعه تازه منتشرشده زاهاریوا<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۶)، مشخص شد که یک دوز کافئین تک‌وهله‌ای به‌میزان ۶ میلی‌گرم در وزن بدن در ۶۰ دقیقه قبل از فعالیت ورزشی با شدت  $VO_{2max}$  ۶۰٪ به مدت ۴۵ دقیقه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ با HbA1C برابر با ۷/۴٪ باعث تعدیل در کاهش میزان قند خون در مقایسه با مصرف دارونما در طی فعالیت می‌شود (۲۳). همچنین نظارت بر داده‌های مداوم گلوکز خون نشان داد که مصرف کافئین در ارتباط با افزایش قند خون در زمان استراحت پس از فعالیت انجام می‌شود درحالی‌که غلظت‌های گلوکز خون در صبح روز بعد کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد که ممکن است منجر به افزایش خطر هایپوگلیسمی دیررس پس از فعالیت ورزشی شود (۲۳). به‌طوری‌که پارک<sup>۳</sup> و همکاران اظهار داشتند که در سلول‌های کشت‌داده‌شده در لوله‌های آزمایشگاهی، کافئین به‌عنوان یک عامل رها‌ساز کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک دارای آثار دوگانه‌ای بر روی بیان GLUT4 و برداشت گلوکز است (۲۴). به‌گونه‌ای که در غلظت‌های پائین (۱/۵ تا ۲ میلی‌مول) و در یک دوره کوتاه‌مدت ۴ ساعته، تیمار با کافئین همراه با آنالوگ AMPK یعنی AICAR دارای آثار تجمعی روی بیان GLUT4 است (۲۴). درحالی‌که در غلظت‌های بالا (۲/۵ تا ۵ میلی‌مول) و در مدت‌زمان طولانی (۴ تا ۳۰ ساعت) باعث کاهش در بیان GLUT4 ناشی از AMPK بدون تأثیر روی بقای سلولی می‌شود

به‌طور معنی‌داری به‌ترتیب باعث کاهش ۲۳/۲۳٪ و ۳۱/۸۱٪ در جابه‌جایی GLUT4 می‌شود (۱۰). از طرفی، نتایج تحقیق حاضر با تأیید یافته‌های داسیلوا و همکاران حاکی از آن است که مکمل‌دهی کافئین در تعامل با فعالیت بدنی منجر به تعدیل شاخص‌های گلیسمیک و مقاومت به انسولینی می‌شود (۱۵). داسیلوا و همکاران بیان کردند که کافئین باعث تعدیل در دسترسی به گلوکز محیطی در طی فعالیت طولانی‌مدت با شدت کم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. این گروه تحقیقاتی با بررسی ۸ آزمودنی دیابتی دریافت‌کننده یک گرم در کیلوگرم مالتودکسترین یا ۱/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم کافئین، به‌تنهایی یا در ارتباط با یک پروتکل فعالیت بدنی با شدت ۴۰٪ HRmax به مدت ۴۰ دقیقه با ۱۰ دقیقه ریکاوری روی نوارگردان اظهار داشتند که پس از ۴۰ دقیقه پروتکل فعالیتی، گلوکز پلاسما در گروه مصرف‌کننده کافئین در مقایسه با گروه کافئین + کربوهیدرات و کربوهیدرات به‌تنهایی، به‌ترتیب، ۸۳٪ و ۸۷٪ کاهش یافت (۱۵). در مطالعه دیگری داسیلوا و همکاران با بررسی موش‌های ۶۰ روزه با وزن متوسط ۲۳۸ گرم که از طریق تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوسین (STZ)، دیابتی شده بودند و تحت مصرف گاوآذ دوز حاد کافئین (۶ میلی‌گرم در وزن بدن) در آب مقطر ۶۰ دقیقه قبل از تحمل Ballast به میزان ۶٪ وزن بدنشان قرار داشتند و وادار به انجام شنا به مدت ۶۰ دقیقه شدند، اظهار داشتند که در گروه دریافت‌کننده کافئین در مقایسه با گروه کنترل، گلوکز خون سرمی به میزان ۲۵٪ (از ۴۰۳ به ۳۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) کاهش یافت (۲۰). همچنین پس از فعالیت، گلوکز خون گروه دیابتی ۴۲٪ بیشتر از گروه دیابتی + کافئین بود. لازم به ذکر است که در تحقیق حاضر، میزان کاهش سطوح گلوکز و انسولین ناشتای سرمی نیز به‌ترتیب در حدود ۱۳٪ و ۷/۶٪ در گروه دریافت‌کننده کافئین نسبت به گروه کنترل به‌طور غیرمعنی‌داری بیشتر بود. به‌رحال، محققان چنین ادعا می‌کنند که مصرف مزمن کافئین احتمال دفع گلوکز از گردش خون را از طریق فعال‌سازی مسیرهای بیان GLUT4 با افزایش غلظت کلسیم درون‌سلولی و همچنین بیان آنزیم AMPK بهبود می‌بخشد. در این ارتباط، جینسن<sup>۱</sup> و همکاران گزارش کردند که انکوباسیون عضلات نعلی موش‌های صحرائی با کافئین

<sup>2</sup> Zahariva<sup>3</sup> Park<sup>1</sup> Jensen

کاتکولامین‌های در گردش و جلوگیری از مقاومت به انسولینی ناشی از رژیم غذایی با چربی بالا (HF) و رژیم غذایی با سوکروز بالا (HFu) شد (۱۴). به‌هرحال، نخستین مکانیسم پیشنهادی برای نقش محافظتی کافئین در بهبود دیابت و کاهش وزن، ناشی از آثار ترموژنیک، لیپولیز و اکسایش چربی به‌وسیلهٔ این متیل‌گزانتین، اعلام شده است (۶، ۷).

در این بین، نباید از آثار تعدیل‌کنندهٔ تمرینات ترکیبی (ایروبیک + مقاومتی) بر شاخص‌های پیش‌ساز ابتلا به دیابت در تحقیق حاضر غافل شد. چنان‌که تمرینات بدنی با سهم اثر بالا منجر به کاهش سطوح گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولینی در مقایسه با حالت قبل از اعمال مداخلات تمرینی شد. در این راستا، داسیلوا و همکاران با بررسی ۸ آزمودنی دیابتی، گزارش کردند که اجرای پروتکل فعالیت بدنی با شدت ۴۰٪ HRmax به مدت ۴۰ دقیقه با ۱۰ دقیقه ریکاوری روی نوارگردان موجب کاهش ۸۷ درصدی گلوکز خون می‌شود (۱۵). همچنین، زاهاریوا و همکاران نشان دادند که انجام فعالیت ورزشی (با شدت ۶۰٪ VO<sub>2max</sub> به مدت ۴۵ دقیقه) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ (با HbA1C برابر با ۷/۴٪) باعث کاهش میزان قند خون در مقایسه با مصرف دارونما در طی فعالیت می‌شود (۲۱). محققان چنین اظهار داشتند که سازوکارهای دخیل در کاهش گلوکز خون و افزایش عملکرد انسولین ناشی از انجام تمرینات بدنی احتمالاً از طریق افزایش در پیام‌رسانی گیرنده‌های انسولین، افزایش جابه‌جایی انتقال‌دهندهٔ گلوکز از ذخایر درون‌سلولی به غشاء پلاسمایی، کاهش در رهایش و یا کلیرانس اسیدهای چرب آزاد، افزایش فعالیت آنزیم‌های گلیکوژن سنتاز و هگزوکیناز، افزایش فراخوانی مویرگ‌های عضلانی و تغییر در ترکیب عضله جهت برداشت گلوکز، میانجی‌گری می‌شود (۳، ۱۵ و ۲۱). هرچند، عدم اندازه‌گیری مسیرهای بالادستی و پائین‌دستی پیام‌رسانی انسولین یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های تحقیق حاضر است. با این حال، پیشنهاد می‌شود که انجام فعالیت بدنی از طریق افزایش در فعالیت مسیر پیام‌رسانی پراگزیمال انسولین (فعالیت کیناز تیروزینی IR و فعالیت PI3K یا فسفوریلاسیون تیروزین IRS-1) و با تأثیر بر قسمت‌های دیستال همچون AS160 باعث افزایش اگزوسیتوز GLUT4 ها به غشاء سلولی به مدت ۴۸ ساعت پس از فعالیت می‌شود و حساسیت به انسولینی

(۲۴). با وجود این، تناقض موجود شاید به میزان غلظت‌های فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی پلاسمایی کافئین برای فعال کردن مسیرهای پیام‌رسانی وابسته باشد. چنان‌که به‌تازگی تسودا<sup>۱</sup> و همکاران با بررسی عضلات اپی‌تروکلئاریس ساعد (عضلهٔ تند انقباض) جداشدهٔ موش‌ها در شرایط انکوبه‌شده در حضور و یا عدم حضور ۳ میلی‌مول در لیتر کافئین به مدت ۳۰ یا ۱۲۰ دقیقه و انجام تحریک الکتریکی (ES) با ایجاد انقباض‌های تیتانی در طی ۱۰ دقیقهٔ انتهایی دورهٔ انکوباسیون، اعلام کردند که ترکیب کافئین به‌علاوهٔ فعالیت انقباضی دارای آثار تجمعی روی فسفوریلاسیون AMPK $\alpha$  Thr<sup>172</sup>، فعالیت ایزوفرم  $\alpha$  ویژهٔ AMPK و انتقال ۳-اُم-متیل-دی-گلوکز (3MG) است (۱۲). این در حالی است که به‌طور جالبی، بیشتر مطالعات، اعمال مهارتی کافئین بر متوقف کردن برداشت گلوکز تحریک‌شده بر اثر انسولین در عضلهٔ اسکلتی را از طریق سازوکارهای مستقل از کلسیم و به‌واسطهٔ افزایش محتوای CAMP می‌دانند؛ افزایش سطوح CAMP درون‌سلولی به‌وسیلهٔ کافئین باعث هاپیرفسفوریلاسیون باقیماندهٔ تیروزینی IRS و اختلال در مسیر پیام‌رسانی انسولین می‌شود (۲۱). نتایج برخی از مطالعات نشان داد که افزایش فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیکی (SNS) در ارتباط با افزایش سطح هورمون‌های ضدتنظیمی در گردش (کاتکولامین‌ها و کورتیزول) بوده است که سرانجام باعث مقاومت به انسولینی خواهد شد (۱۱). چنان‌که بادرام<sup>۲</sup> و همکاران اشاره کردند که مصرف کپسول کافئین (۵ میلی‌گرم در وزن بدن) در مردان سالم متعاقب آزمایش کلامپ یوگلیسمی - هاپیرانسولینمیک (HEC) ۳-ساعته با افزایش سطوح آدرنالین به میزان ۰/۶ نانو مول، میزان تزریق گلوکز (GIR) در ارتباط با میزان مصرف تام گلوکز بدن و حساسیت به انسولین را به‌طور معنی‌داری در حدود ۱۳٪ در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد (۱۱). این در حالی است که میزان سطوح کورتیزول گروه مصرف‌کنندهٔ کافئین در پژوهش حاضر در مقایسه با گروه کنترل، کمتر تحت تأثیر قرار گرفت. از سوی دیگر، گروه تحقیقاتی کُنده و همکاران نشان دادند که 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

<sup>1</sup> Tsuda<sup>2</sup> Battram



را بهبود می‌دهد. بنابراین، توصیه می‌شود که نباید بیش از دو روز میان فعالیت‌های بدنی برای حفظ حساسیت انتقال‌دهنده‌های انسولینی وقفه بیفتد.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، چنین به نظر می‌رسد که انجام چهار هفته تمرینات ترکیبی ایروبیک - مقاومتی به‌تنهایی و در تعامل با مکمل‌دهی کافئین بتواند بر شاخص‌های دخیل در مقاومت به انسولینی تأثیر مثبت داشته باشد. چنان‌که برخی از محققان، آثار محرک کافئین را به‌عنوان سازوکار دخیل بر مسیرهای بالادستی و پائین‌دستی پیام‌رسانی انسولین در برداشت گلوکز محیطی و سرکوب تولید گلوکز کبدی دانسته‌اند.

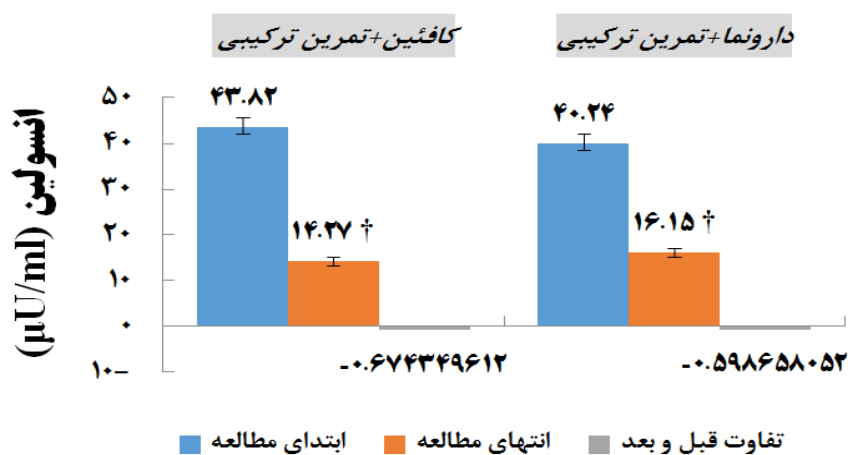
### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر پس از اخذ مجوز اخلاق در پژوهش با کد مقاله TBZMED.REC.1394.812 از دانشگاه علوم پزشکی تبریز، با کد IRCT2015062922973N1 در مرکز کارآزمایی بالینی ایران ثبت و اجرا شد. این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از تمام افراد شرکت‌کننده در تحقیق اعلام می‌دارند.

جدول شماره‌ی (۱) جدول شماره (۱) میانگین و انحراف استاندارد ویژگی‌های فردی دختران دارای اضافه‌وزن (هر گروه ۱۰ نفر)

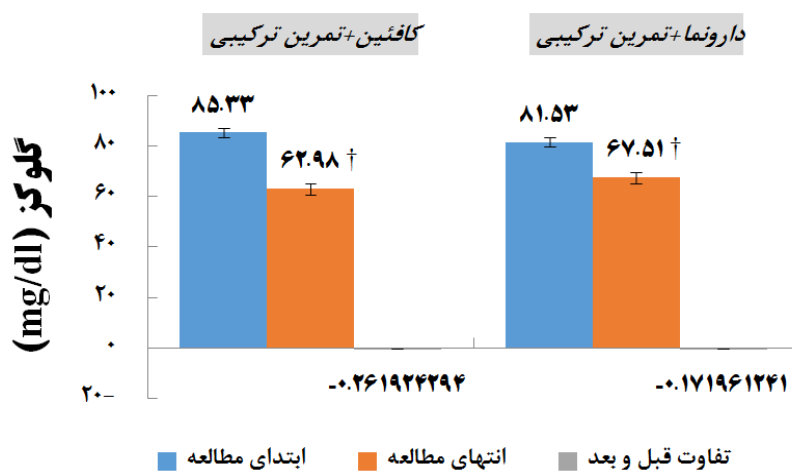
مقدار P بین گروهی	گروه‌های مورد مطالعه		شاخص‌های مورد مطالعه
	کافئین + تمرین ترکیبی	دارونما + تمرین ترکیبی	
۰/۵۶	۲۴/۲۵ ± ۴/۲۶	۲۴/۲۱ ± ۱/۳۰	سن (سال)
۸٪	۱۶۱/۷۵ ± ۲/۵۹	۱۵۷/۰۰ ± ۱/۲۲	قد (سانتی‌متر)
۰/۵۴	۷۵/۳۸ ± ۷/۶۸	۶۸/۸۸ ± ۵/۴۶	وزن (کیلوگرم)
۰/۱۲	۲۹/۲۰ ± ۲/۲۱	۲۷/۲۳ ± ۱/۸۹	شاخص توده بدن (kg.m <sup>2</sup> )
۰/۶۲	۳۳/۹۷ ± ۲/۳۲	۳۲/۸۹ ± ۱/۵۰	چربی (%)
۰/۱۵	۳۵/۷۱ ± ۴/۸۳	۳۹/۲۰ ± ۶/۴۳	اکسیژن مصرفی بیشینه* (ml.kg.min <sup>-1</sup> )
۰/۳۱	۰/۸۵ ± ۱٪	۰/۸۳ ± ۵٪	نسبت دور کمر به باسن (سانتی‌متر)
۰/۴۸	۱۱۴/۲۹ ± ۷/۴۰	۱۲۰/۰۴ ± ۵/۱۱	کافئین مصرفی (میلی‌گرم در روز)

\* با استفاده از آزمون فزاینده بروس.



نمودار شماره (۱) میزان تغییرات (Mean±SD) انسولین ناشتای سرم به چهار هفته تمرین ترکیبی (ایروبیک - مقاومتی) با و بدون مکمل‌دهی کافئین

† معنی‌داری درون گروهی در سطح (P&lt;۵٪) با استفاده از آزمون تی زوجی.



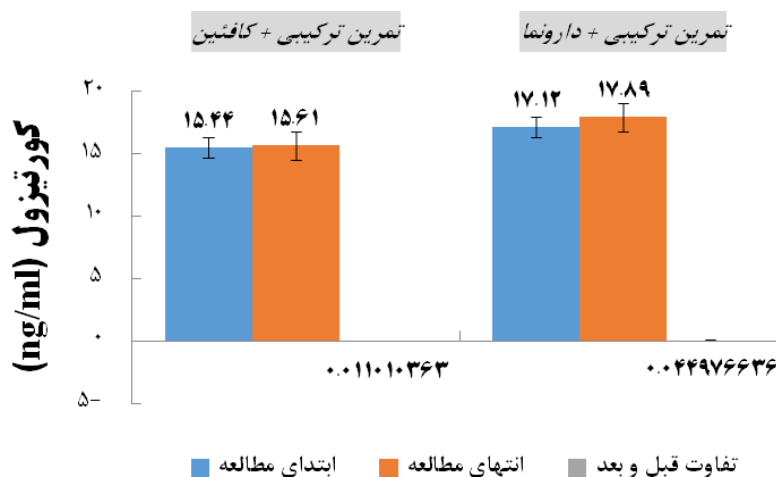
نمودار شماره (۲) میزان تغییرات (Mean±SD) گلوکز ناشتای سرم به چهار هفته تمرین ترکیبی (ایروبیک - مقاومتی) با و بدون مکمل - دهی کافئین

† معنی داری درون گروهی در سطح (P<۵%) با استفاده از آزمون تی زوجی.



نمودار شماره (۳) میزان تغییرات (Mean±SD) شاخص مقاومت به انسولین به چهار هفته تمرین ترکیبی (ایروبیک - مقاومتی) با و بدون مکمل دهی کافئین

† معنی داری درون گروهی در سطح (P<۵%) با استفاده از آزمون تی زوجی.



نمودار شماره (۴) میزان تغییرات (Mean±SD) سطوح کورتیزول سرم به چهار هفته تمرین ترکیبی (ایروبیک - مقاومتی) با و بدون مکمل دهی کافئین

† معنی داری درون گروهی در سطح (P<۵%) با استفاده از آزمون تی زوجی.

**References:**

1. Taylor AW, Shi Z, Montgomerie A, Dal Grande E, Camprostrini S. The use of a chronic disease and risk factor surveillance system to determine the age, period and cohort effects on the prevalence of obesity and diabetes in south australian adults - 2003–2013. *Plos ONE* 2015; 10(4): 125233.
2. Moore G, Durstine JL, Patricia P. *ACSM's Exercise Management For Persons With Chronic Diseases And Disabilities-4th Edition*. Human Kinetics. 2016: 258-309.
3. Tayebi SM, Saeidi A, Khosravi M. Single and Concurrent Effects of Endurance and Resistance Training on Plasma Visfatin, Insulin, Glucose and Insulin Resistance of Non-Athlete Men with Obesity. *Annals of Applied Sport Science*. 2016;4(4):21-31.
4. Schultes B. Pharmacological Interventions against Obesity: Current Status and Future Directions. *Visceral medicine*. 2016; 32(5):347-51.
5. 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.
6. Zarghami-Khameneh A, Jafari A. The Effect Of Different Doses Of Caffeine And A Single Bout Of Resistant-Exhaustive Exercise On Muscle Damage Indices In Male Volleyball Players. *Feyz Journal Of Kashan University Of Medical Sciences*. 2014; 18 (3): 220-232. [Persian]
7. James DLane. Caffeine, Glucose Metabolism, And Type 2 Diabetes. *Journal Of Caffeine Research*. 2011; 1(1): 23-28.
8. Kim HJ, Yoon BK, Park H, Seok JW, Choi H, Yu JH, et al. Caffeine inhibits adipogenesis through modulation of mitotic clonal expansion and the AKT/GSK3 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *BMB reports*. 2016; 49(2):111-5.
9. Kolnes A, Ingvaldsen A, Bolling A, Stuenkel J, Kreft M, Zorec R, et al. Caffeine and theophylline block insulin-stimulated glucose uptake and PKB phosphorylation in rat skeletal muscles. *Acta physiologica*. 2010;200(1):65-74.
10. Sacramento JF, Ribeiro MJ, Yubero S, Melo BF, Obeso A, Guarino MP, et al. Disclosing caffeine action on insulin sensitivity: effects on rat skeletal muscle. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 70:107-16.
11. Battram DS, Graham TE, Richter EA, Dela F. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans— influence of adrenaline. *The Journal of physiology*. 2005;569(1):347-55.
12. Satoshi Tsuda, Tatsuro Egawa, Kazuto Kitani. Caffeine and contraction synergistically stimulate 5'-AMP-activated protein kinase and insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscle. *Physiological reports*. 2015; 3(10): 12592.
13. Johnston-Cox H, Koupenova M, Yang D, Corkey B, Gokce N, Farb MG, et al. The A2b adenosine receptor modulates glucose homeostasis and obesity. *PLoS One*. 2012;7(7):40584.
14. Conde SV, Nunes da Silva T, Gonzalez C. 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.
15. da Silva LA, de Freitas 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.
  16. Ehrman, Jk. ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters kluwer health lippincott williams & wilkins. USA, 2013: 200-284.
  17. Egawa T, Tsuda S, Ma X, Hamada T, Hayashi T. Caffeine modulates phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs insulin signal transduction in rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2011; 111(6): 1629-36.
  18. 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.
  19. Akiba T, Yaguchi K, Tsutsumi K, Nishioka T, Koyama I, Nomura M, et al. Inhibitory mechanism of caffeine on insulin-stimulated glucose uptake in adipose cells. *Biochemical pharmacology*. 2004; 68(10):1929-37.
  20. Silva LAD, Pereira RA, Túrmina JA, Kerppers I, Altimari LR, Malfatti CRM. Acute caffeine intake lowers glycemia before and after acute physical exercise in diabetic rats. *Revista de Nutrição*. 2014;27(2):143-9.
  21. Zaharieva DP, Riddell MC. Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013;38(8):813-22.
  22. Jensen TE, Rose AJ, Hellsten Y, Wojtaszewski JF, Richter EA. Caffeine-induced Ca<sup>2+</sup> release increases AMPK-dependent glucose uptake in rodent soleus muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(1):286-92.
  23. 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.
  24. Park S, Scheffler T, Gunawan A, Shi H, Zeng C, Hannon K, et al. Chronic elevated calcium blocks AMPK-induced GLUT-4 expression in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;296(1): 106-15.
  25. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012:1-9.
  26. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, et al. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):22-8.

## The effect of four weeks caffeine supplementation with concurrent training on glycemic markers and insulin resistance in serum of girls with overweight

Farajpour Khazaei S<sup>1</sup>, Jafari A\*<sup>2</sup>, Alipour M<sup>3</sup>, Zarghami Khameneh A<sup>4</sup>

1. MSc Exercise & Sport Physiology; University of Tabriz, Tabriz, Iran.
2. Associate professor in Exercise & Sport Physiology; University of Tabriz, Tabriz, Iran.
3. Associate professor in Respiratory and Exercise Physiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
4. PhD student of Exercise Physiology in Biochemistry and Sport Metabolism, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Received: 28 April, 2017 ;Accepted: 22 November, 2017

### Abstract

**Introduction:** Insulin resistance is one of the biggest medical problems in overweight population. So, the purpose of the present study is to determine the effectiveness of a four-week concurrent training with and without caffeine ingestion on the levels of insulin resistance indices of the overweight girls.

**Methods:** For this purpose, 20 overweight female students resident in dormitories of Tabriz university (mean body fat  $33.43 \pm 1.91\%$  and BMI  $28.21 \pm 2.05 \text{ kg.m}^2$ ) were chosen. After completing consent forms in a randomized double-blind clinical trial, they were divided into two homogeneous groups of 10 subjects; Caffeine and Placebo (each one  $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{day}$ ) along with a 4-week concurrent aerobic-strength training (30 min of aerobic activity with intensity between 65-85% HRreserve and 30 min of resistance exercise with the intensity of 70-75% 1-RM; 3 days per week). Blood samples were taken at two phases (baseline and 24-hours after supplementation and exercise training period). Data were analyzed using dependent t-test at level  $\alpha \leq 0.05$ .

**Results:** The results showed that the fasting serum blood glucose (62.98 vs 67.51 mg.dl) and insulin levels ( $14.27$  vs  $16.15 \text{ } \mu\text{m.ml}$ ) and insulin resistance index were significantly decreased in two groups ( $P=0.03$ ) after the 4-week supplementation. Whereas, this reduction in caffeine group was not statistically significant ( $P>0.05$ ) compared with placebo group.

**Conclusion:** It seems that four weeks of compound training of aerobic and resistance training alone and also in interaction with caffeine supplementation is effective on relative improvements of this indices.

**Key words:** Caffeine, Glucose, Insulin, Overweight.

\*Corresponding author: E.mail: afshar.jafari@gmail.com