JAHSSP **http://jahssp.azaruniv.ac.ir/**
http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
Spring/Summer 2022
Volume 9, Number 1
83-99

Original Article **Open Access**

The Effect of Eight-Week High Intensity Interval Training (HIIT) and Caffeine Intake On The p38α and hsp70 Protein expression in liver in Diabetic rats induced streptozotocin

Maria Rahmani [1], Abbas Sadeghi [2], Hassan Pourrezi [3], Seyed Hamed Ghiami Taklimi* [4]

Receive 2022 February 13; Accepted 2022 May 05

Abstract

Aim: Proteins such as p38α and HSP70 are considered as potential factors for type 2 diabetes disorders treatment. The aim of this study was to evaluate eight weeks of High-intensity Interval Training and caffeine consumption on p38α and HSP70 protein expression in the liver of diabetic rats. **Method:** 50 male Wistar rats with an age range of 2-3 months were randomly divided into 5 groups of 10 rats in each group: Healthy control (C), Diabetic control (D), Diabetic with Training (D+T), Diabetic with Caffeine treatment (D+CA), and Diabetic with Training and Caffeine treatment (D+ T + CA). The training program consisted of 8 sessions and 5 sessions per week (6 to 12 2-minute sessions with an intensity of 85-90% of maximum speed) and 70 mg / kg of Caffeine soluble with saline was injected every day for five days. Western blotting was used to evaluate p38α and HSP70 proteins. Data were analyzed using two-way analysis of variance and if a statistically significant difference was observed, Turkey test was used to determine the location of intergroup differences. **Results:** HSP70 protein levels were significantly different in healthy and diabetic mice. High-intensity Interval Training and caffeine consumption significantly increased HSP70 protein compared to the supplement + diabetic group (P=0.001). exercise + supplement group had a greater effect on increasing p38α than other diabetic groups, but this difference was not significant (P=0.96)**.Conclusion:** High-intensity interval training and caffeine can play an effective role in counteracting damage of diabetes by increasing the expression of HSP70 in the liver. However, high-intensity Interval Training and caffeine consumption have no effect on p38α expression in the liver of diabetic rats.

Keywords: High-intensity Interval, Caffeine, Diabetes, p38α, HSP70

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. MSc, , Department of Physical Education and Sports Science, Allameh Qazvini University, Qazvin, Iran
2. Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.
4. PhD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran.
***(corresponding author):** hamed_ghiyami@uma.ac.ir

Cite as: Maria Rahmani, Abbas Sadeghi, Hassan Pourrezi, Seyed Hamed Ghiami Taklimi . The Effect of Eight-Week High Intensity Interval Training (HIIT) and Caffeine Intake On The p38α and hsp70 Protein expression in liver in Diabetic rats induced streptozotocin. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(1): 83-99.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University
Journal ISSN (online): 2676-6507
Access Type: Open Access
DOI: 10.22049/JAHSSP.2020.26778.1323
DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.1.8.9

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

Extended abstract

Background

Type 2 diabetes is a chronic endocrine disease that is associated with hyperglycemia and is often caused by a lack of insulin secretion. Current treatments for type 2 diabetes are limited to treating symptoms and are unable to restore insulin sensitivity in insulin-sensitive tissues that have become resistant. Proteins such as p38α and HSP70 are potential targets for the treatment of type 2 diabetes. Considering the possible effects of physiological adaptations in response to intense intermittent exercise and the possible role of caffeine as well as the positive role of these interventions in modulating the autophagic process and improving the anti-apoptotic process. p38α was not studied in liver tissue in type 2 diabetes. This study was performed to investigate the effect of eight weeks of High-intensity Interval Training and caffeine consumption on the expression of p38α and HSP70 proteins in type 2 diabetic mice.

Methods

In this experimental study, 50 male rats aged about three months and weighing 225 to 300 g were randomly assigned to five groups equal to 10 as follows: 1- Healthy control group 2- Diabetic control group 3- Diabetic group + Supplement 4- Diabetic group + Exercise and 5- Diabetic group + Exercise + Supplement. One week after the diabetic procedure, blood glucose samples were collected from the animal's venous vein and blood glucose concentrations above 250 mg / dL were studied as type 2 diabetic rats. The method of treatment with caffeine was that caffeine powder was hydrated caffeine and intraperitoneal injection (IP) 5 days 5 weeks before the training protocol according to the body weight of the animals. Exhaustion test was performed to calculate the maximum velocity of mice before the protocol was performed. Samples were anesthetized, killed and operated according to a predetermined schedule. Total protein concentrations were also measured by Bradford Sigma method. After using the blocking buffer to cover the empty areas of the membrane protein from the rabbit primary antibody anti-p38α and anti-HSP70 made by Santa Cruz bitcoin company with code (C-20): sc-535 and (C92F3A-5): sc-66048, respectively. Using glucose content was measured by enzymatic calorimetry with technology. Considering the natural distribution of data to investigate the effect of independent variables on dependent variables of one-way parametric statistical test for glucose index and two-way analysis of variance to examine p38α, HSP70 indices and if there is a statistically significant difference from Turkey test to determine location Intergroup differences were used. All statistical calculations were performed using SPSS software version 24 and graphs were plotted using graph pad software version 8 at the significance level of $p < 0.05$.

Results:

The results show that fasting glucose levels in the three groups of diabetic + supplement, diabetic + exercise and diabetic group + exercise + supplement compared to the diabetic control group are low (0.001 (p = but between the diabetic + supplement + diabetic + group). There was no significant difference between supplement + exercise (p = 0.99). Also, the group consuming the supplement alone showed a greater decrease in impaired glucose compared to the supplement + exercise group. Bilateral analysis of variance test was used to make a decision to examine the differences between groups. HSP70 protein levels were significantly different in healthy and diabetic mice.The results showed that eight weeks of intermittent exercise (p = 0.001, f = 23.6 and effect size 0.425) had a significant effect on HSP70 levels in diabetic male mice but eight weeks of caffeine consumption (518 P = 0.04, f = 0.428 and effect size 0.428) had no significant effect on HSP70 levels of diabetic male mice; also eight weeks of intermittent exercise and caffeine consumption (p = 0.02, f = 5.86 and effect size 0.18) had a significant effect on increasing the rate. HSP70 is present in male diabetic rats and the results also showed eight weeks of intermittent exercise (p = 0.418, f = 0.669 and size 0.016), eight weeks of caffeine consumption (p = 0.22, f = 0.154 and effect size 0.036) and eight weeks of intermittent exercise with caffeine consumption (p = 0.96, f = 1.115 and effect size 0.001) had a significant effect on The p38α protein is not present in diabetic male mice.

Table 1. Comparison of changes in primary and secondary weight and blood glucose levels of laboratory rats in research groups

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

	C group	*D group*	*D+T group*	*D+CA group*	*D+T+CA group*
THE INITIAL WEIGHT (G)	299/12±15/88	308/85 ±27/61	301/85±27/15	292/00±64/30	299/14±62/21
THE SECOND WEIGHT (G)	329/25 ±24/04	296/14±18/49	312/85±39/03	279/42± 83/59	312/28±19/66
GLUCOSE(MG/DL)	80.6±5.23	373.9±89.78	141.8±50.18	235.80±48.95	150.6±29.45

Values are expressed as mean ± SD

Control(C), Diabetic (D), Diabetic + Caffeine (D+CA), Diabetic + Training (D+T) and Diabetic + Training + Caffeine (D+T+CA)

Table 3. Results of two-way analysis of variance for HSP70 and p38α

Variable	*Factor*	*F*	*P*	متغیر
HSP70	*EXERCISE*	*23/688*	*0/001 **	*0/425*
	CAFFEINE	*0/427*	*0/208 **	*0/013*
	EXERCISE+CAFFEINE	*13/68*	*0/001 **	*0/300*
P38A	*EXERCISE*	*0/669*	*0/418*	*0/016*
	CAFFEINE	*1/54*	*0/221*	*0/026*
	EXERCISE+CAFFEINE	*1/11*	*0/96*	*0/001*

Conclusion

However, the results of the study suggest that induction of diabetes increases the expression of HSP70 and p38α proteins. High-intensity Interval Training intensifies HSP70 expression and modulates p38α, respectively, but the combined combination of caffeine with High-intensity Interval Training increases HSP70 and p38α as much as possible. If caffeine consumption seems to eliminate the beneficial and positive effects of intense intermittent exercise.

Article message

If caffeine consumption seems to eliminate the beneficial and positive effects of intense intermittent exercise, then caffeine does not seem to be a good intervention to balance the two main pathways of cell death due to diabetes in the liver tissue of mice. Further studies are needed to reach a definitive conclusion in this case, especially in determining the effect of caffeine consumption alone and in combination with High-intensity Interval Training on apoptotic and autophagic indices in healthy and diabetic specimens in human tissues.

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال نهم، شماره اول ؛

بهار و تابستان ۱٤۰۱؛ صفحات ۸۳-۹۹

Open Access

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین بر بیان پروتئین p38α و HSP70 در کبد موش های‌صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

ماریا رحمانی[۱]، عباس صادقی[۲]، حسن پوررضی[۳]، سیدحامد قیامی تکلیمی*[٤]

تاریخ دریافت: ۱٤۰۰/۱۱/۲٤ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۱/۰۲/۱۵

چکیده

هدف: پروتئین‌هایی نظیر p38α و HSP70 از اهداف بالقوه درمان اختلالات دیابت نوع دو به - شمار می‌روند. هدف از این پژوهش بررسی هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین بر بیان پروتئین p38α و HSP70 در کبد موش‌های صحرایی دیابتی بود. **روش‌شناسی:** در مطالعه تجربی حاضر، ۵۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار با دامنهٔ سنی ۳-۲ ماه به طور تصادفی در ۵ گروه ۱۰ سری شامل: کنترل سالم(C)، کنترل دیابتی(D) ، دیابتی تمرین کرده (D+T)، دیابتی دریافت کننده کافئین (D+CA) و دیابتی تمرین- کافئین (D+T+CA) تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه (۶ تا ۱۲ وهله ۲ دقیقه‌ای با شدت ۹۰- ۸۵٪ سرعت بیشینه) بود و هر هفته پنج روز ۷۰ mg/kg کافئین محلول با سالین تزریق شد. بـرای بررسـی پروتئین‌های p38α و HSP70 از روش وسترن بلات استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنادار آماری از آزمون توکی جهت تعیین اختلاف بین گروهی استفاده شـد . **یافته:** سطح پروتئین HSP70 در موش‌های سالم و دیابتی با هم اختلاف معنادار داشت. تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین موجب افزایش معنادار پـروتئین HSP70 نسبت به گروه مکمل+ دیابتی شـد (P=۰/۰۰۱). گروه تمرین+ مکمل اثرگذاری بیشتری در افزایش p38α نسبت به سایر گروه‌های دیابتی داشت، اما این تفاوت معنادار نبود (P=۰/۹۶). **نتیجه‌گیری:** تمرینات تناوبی شدید و مصرف کافئین با افزایش بیان HSP70 کبد می‌تواند نقشی مؤثری در مقابله با آسیب دیابت داشته باشد. با این حال، تمرینات تناوبی شدید و مصرف کافئین تاثیری بر بیان p38α در کبد موش‌های صحرایی دیابتی ندارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، کافئین، دیابت، p38α، پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www .jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه علامه قزوینی ، قزوین، ایران

۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی(ره) ، قزوین، ایران

۳. .استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی(ره) ، قزوین، ایران

٤. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم‌تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران(نویسنده مسئول):

hamed_ghiyami@uma.ac.ir

نحوه ارجاع: ماریا رحمانی، عباس صادقی، حسن پوررضی، سیدحامد قیامی تکلیمی." اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کافئین بر بیان پروتئین p38α و HSP70 در کبد موش های‌صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱: ۹ (۱)،۸۳-۹۹.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۶۵۰۷

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2020.26778.1323

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.1.8.9

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

مقدمه

دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن غدد درون‌ریز است که با هیپرگلیسمی همراه است و اغلب ناشی از کمبود مطلق یا نسبی ترشح انسولین یا مقاومت به انسولین است. نتایج مطالعات اخیر انجمن بین‌المللی دیابت نشان می‌دهد که در سراسر جهان ۳۸۲ میلیون کودک و بزرگسال در سال ۲۰۱۳ از دیابت رنج می‌برند و پیش‌بینی‌شده است که تعداد بیماران مبتلا به دیابت تا سال ۲۰۲۵ به بیش از ۵۹۲ میلیون نفر در جهان برسد (۱). دیابت نوع ۲ یک معضل بزرگ بهداشت عمومی بوده و هزینه مهمی را برای جامعه به همراه دارد. یک توافق کلی وجود دارد که استرس اکسیداتیو ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی دیابت و عوارض آن داشته باشد (۲). اختلالات چشم، اعصاب، عروق خونی و نارسایی‌های کبدی و کلیوی، از عوامل عمده مرگ‌ومیر در بیماران دیابتی شناخته شده‌اند. بنابراین مدیریت استرس اکسیداتیو یک رویکرد درمانی کلیدی برای درمان دیابت و عوارض آن است (۳). درمان‌های فعلی دیابت نوع ۲ محدود به درمان علائم هستند و قادر به بازگرداندن حساسیت به انسولین در بافت‌های حساس به انسولین که مقاوم شده‌اند، نیستند(۴).

حالت ردوکس سلولی برای تعدیل بیان پروتئین‌های استرس شناخته شده است. دیابت با اختلال در مکانیسم‌های دفاعی بافت درون‌زا و آسیب‌پذیری بافت‌ها در برابر انواع مختلف استرس همراه است. کبد اندامی مؤثر در حفظ سطح گلوکز خون در محدوده طبیعی است و افزایش قند خون به عدم تعادل واکنش‌های اکسیداسیون- احیاء سلول‌های کبدی منجر می‌شود (۵). پروتئین‌های شوک گرمایی یک خانواده حفاظت شده از پروتئین‌ها هستند که به عنوان محافظ مولکولی شناخته می‌شوند (۶). نقش مهمی برای HSP[۱]ها در دیابت و استرس اکسیداتیو گزارش شده است (۷). HSP70 یک محافظ مولکولی سلولی است که در تاخوردگی و تجزیه پروتئین نقش دارد. HSP70 از طریق التهاب، عملکرد میتوکندری و استرس شبکه آندوپلاسمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین نقش دارد. افزایش سطح سرمی HSP70[۲] با طول مدت دیابت مرتبط است. دیابت نوع دو افزایش HSP70 را در پی دارد که حساس‌ترین گروه از خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی می‌باشد. بیان بیش از حد پروتئین HSP70 به علت هایپرگلیسمی مزمن و افزایش رادیکال‌های آزاد در دیابت ادامه می‌یابد، ممکن است موجب کاهش توانایی HSP70 در مقابله با استرس اکسیداتیو شود (۸). به‌طورکلی، مطالعات نشان داده‌اند که کاهش غلظت HSP70 قادر به القای فرآیند التهاب از طریق فعال‌سازی JNK[۳]، مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط میتوکندری از طریق کاهش میتوفاژی و بیوژنز میتوکندری و همچنین فعال کردن SREBP-1c[۴]، منجر به مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شوند (۹). استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی سرین/ترئونین کینازها، از جمله MAPK p38 که سوبسترای گیرنده انسولین ۱ (IRS1) را فسفریله کرده، از عملکرد انسولین جلوگیری می‌کند (۱۰). پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن (p38 MAPK)، عضوی از خانواده MAPK[۵]، توسط عوامل استرس فیزیکی و شیمیایی فعال می‌شود و منجر به ارتقاء رشد، آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و انقباض عروق می‌شود. پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن p38 MAPK به عنوان نقش تنظیم‌کننده در فرآیندهای التهابی در دیابت شناخته شده است.

p38 ایزوفرم غالب در کبد است. چهار ایزوفرم در زیر خانواده p38 MAPK وجود دارد: p38α، p38β، p38γ و p38δ. MAPK p38 در طیف وسیعی از مسیرهای سیگنال دهی بسیاری از عملکردهای بیولوژیکی مختلف را تحریک می‌کند (۱۱). این کینازها اعضای یک خانواده بزرگتر هستند که شامل حداقل سه کیناز اضافی است. ایزوفرم‌های MAPK p38 توسط ژن‌های مختلف کدگذاری می‌شوند و الگوهای بیان خاص بافتی متفاوتی دارند. p38α[۶] همه جا در سطوح قابل‌توجهی در اکثر انواع سلول بیان می‌شود (۱۱). فعال شدن p38α در کبد مدل‌های دیابتی مشاهده شده است. نشان داده شده است که p38α ممکن است نقش تنظیمی در گلوکونئوژنز کبدی داشته باشد (۱۲). همچنین p38α باعث مهار تولید سایتوکاینهای پیش التهابی می‌شود. MAPK p38 توسط تنش‌های مختلف فعال می‌شود و نشان داده شده است که نقش اساسی در ایجاد فیبروز بینابینی در نفروپاتی دیابتی انسانی و تجربی دارد (۴). p38α مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز را در طول سندرم متابولیک واسطه می‌کند (۱۳). نقش مسیر MAPK p38 در ایجاد مقاومت به انسولین بحث برانگیز است. حالت کلی برای دخالت MAPK p38 در مقاومت به انسولین این است که سیگنال‌دهی انسولین را مهار می‌کند (۱۴). دیابت ممکن است حساسیت به آسیب اکسیداتیو را افزایش دهد و محافظت از کبد را مختل کند (۱۱, ۱۵). قرار گرفتن سلول‌های مزانژیال[۷] انسان با غلظت بالای گلوکز، مسیر MAPK p38 را فعال می‌کند (۱۶). پس از فعال شدن، MAPK p38α انواع مختلفی از اهداف درون‌سلولی، از جمله فاکتورهای رونویسی و پروتئین کینازها را فسفریله می‌کند و برخی از این اهداف ممکن است آپوپتوز[۸] را افزایش دهند (۱۰). طی سالیان اخیر نقش دوگانه کافئین بر فرآیندهای اتوفاژی[۹] و آپوپتوز و همسویی موجود بین این دو رویداد مهم سلولی توجه بسیاری از محققان را به سوی خود جلب کرده است (۱۷). کافئین به عنوان یک

۱ highly sensitive person
۲ 70 kilodalton heat shock proteins
۳ c-Jun N-terminal Kinase ۳
۴ Sterol regulatory element-binding protein 1
۵ Mitogen-Activated Protein Kinase
۶ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha;
7 Mesangial cells
۸ Apoptosis
۹ Autophagy

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

آلکالوئید خوراکی باعث بلوکه کردن گیرنده‌های آدنوزینی (۱۸)، افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی، کاهش تولید بنیان‌های آزاد، پروستاگالندینها[۱۰]، عوامل التهابی و سایتوکین‌های[۱۱]پیش التهابی می‌شود (۱۹). رابطه بین مصرف کافئین و سلامتی در حال حاضر مبهم است. تعداد فزاینده‌ای از مطالعات اپیدمیولوژیک اثرات مفید نوشیدن نوشیدنی‌های حاوی کافئین را در پیشگیری از بیماری مزمن کبد، از جمله سیروز کبدی الکلی گزارش کرده‌اند (۲۰). کافئین ممکن است در کنار فعالیت بدنی با کاهش استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی، یک استراتژی محافظتی جدید در برابر آسیب کبدی در موش‌ها باشد (۲۱).کافئین دارای دامنه‌ی گسترده‌ای از فعالیت‌های فارماکولوژیکی شامل مهار نوکلئوتیدهای حلقوی فسفودی استراز (PDEs[۱۲])، افزایش در سطوح cAMP و مهار فعالیت پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی PI3K-Akt-mTOR است (۲۲). سائیکی[۱۳] و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که کافئین موجب القاء آپوپتوز توسط تقویت PI3K-Akt- mTOR- می‌شود (۲۲). لی و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی غلظت کافئین به سرکوب موجودیت سلولی و القاء آپوپتوز از طریق افزایش در بیان پروتئین‌های اتوفاژی اذعان داشتند (۲۳). درحالی‌که یافته‌های پژوهش ناکاسو و همکاران نشان‌دهنده اثرات جلوگیری کنندهٔ کافئین از آپوپتوزیس (کاهش فعالیت کاسپاز-۳) در نرون‌ها از طریق فعال‌سازی مسیر وابسته به Akt می‌گردد (24).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که تحریکات فیزیولوژیکی ناشی از انجام فعالیت‌های بدنی باعث برقراری تعادل متقابل بین این دو حالت از بین برنده‌ی سلولی می‌شوند. ورزش شدید باعث استرس اکسیداتیو و اصلاح پروتئین‌های داخل سلولی می‌شود. تمرینات ورزشی، دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زا و بیان پروتئین شوک حرارتی HSP70 را افزایش می‌دهد. در دیابت، اختلالاتی در آنتی‌اکسیدان درون‌زا و محافظت از HSP70 گزارش شده است. تمرینات استقامتی ممکن است برخی از اثرات نامطلوب دیابت را با تنظیم مجدد بیان HSP خنثی کند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند تمرین مقاومتی با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با التهاب از جمله دیابت همراه است. پاولسن و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند تمرین قدرتی شدید با شدت ۷۰ الی۸۰ درصد یک تکرار بیشینه افزایش معنادار HSP70 را در پی داشته است (۲۵). در مقابل اوگاوا و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند دوازده هفته تمرین مقاومتی با شدت پایین موجب کاهش HSP70 در زنان سالمند شد (۲۶).

میزان فعال شدن MAPK P38 به سطح و مدت حالت ورزش بستگی دارد. MAPK P38 بر فرآیندهای حیاتی لازم برای انطباق با نیازهای متابولیک و نیازهای انرژی عضلات اسکلتی در حال تمرین تأثیر می‌گذارد.

پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) P38 یکی از چندین مسیر سیگنالینگ است که انطباق متابولیکی عضلات اسکلتی را با ورزش هدایت می‌کند (۲۷). در مطالعه‌ای گزارش شده است، p38α جذب گلوکز مستقل از انسولین و متابولیسم اکسیداتیو را در عضلات در طول تمرین افزایش داده است. موش‌های فاقد کیناز تنظیم‌کننده سیگنال آپوپتوز[۱۴] و موش‌های دارای کمبود p38α MAPK خاص قلبی، از طریق افزایش فعالیت Akt در پاسخ به شنا، به عنوان یک محرک ورزشی، شکل تشدید شده‌ای از هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب را ایجاد کردند (۲۷). در مقابل، موش‌هایی با بیان بیش از حد خاص قلبی p38α MAPK، هیپرتروفی پاتولوژیک را در پاسخ به شنا نشان می‌دهند (۲۷). این یافته نشان می‌دهد که فعالیت MAPK p38α برای بازسازی قلب پس از القای دیابت مورد نیاز است و نشان می‌دهد که p38α MAPK ممکن است با کاهش پروتئین‌های اتوفاژی، آپوپتوز کاردیومیوسیت را ارتقا دهد(۲۷). ثابت شده است که استراتژی‌های هدف‌گیری تعدیل HSP70 شامل ورزش بدنی طولانی‌مدت، در افراد دارای مقاومت به انسولین، دارای قدرت درمانی و پیشگیرانه هستند که در مدیریت دیابت نوع دوم امیدوارکننده است. علاوه بر این، ورزش باعث افزایش فسفوریلاسیون p38 MAPK شد و تجویز انسولین پس از ورزش باعث افزایش سطوح فسفوریلاسیون p38 شد که با افزایش حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی انسان مرتبط بود (۲۸). یک مطالعه جدیدتر این فرضیه که ورزش باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود را آزمایش کرد، و گزارش کرد که فعال‌سازی p38α به واسطه آنیزومایسین در عضلات اسکلتی باعث افزایش انتقال گلوکز به واسطه انسولین می‌شود. با این‌حال، همان مطالعه نشان داد که برای افزایش حساسیت به انسولین به دنبال انقباض عضلانی لازم نیست (۲۹). همچنین میرغنی و همکاران (۱۴۰۰) در پژوهشی گزارش کردند تمرینات هوازی باعث کاهش معنادار p38α در رت‌های نر ویستار تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب شده است (۳۰) تمرین تناوبی شدید کوتاه، سیگنالینگ AMPK و MAPK p38 را فعال می‌کند و بیان PGC-1α را در ماهیچه‌های اسکلتی انسان افزایش می‌دهد(۳۱, ۳۲). از این‌رو، با توجه به اثرات مثبت احتمالی سازگاری‌های فیزیولوژیک در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید (۳۳) و نقش احتمالی مکمل کافئین و همچنین نقش مثبت این مداخلات در تعدیل فرآیند اتوفاژیکی و بهبود فرآیند ضدآپوپتوزی (۳۴) و اینکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای اثر ورزش و کافیین بر سطح HSP70 و p38α در محافظت از بافت کبد در دیابت نوع ۲ را بررسی نکرده است، این پژوهش، با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مصرف کافیین بر بیان پروتئین‌های p38α و HSP70 در موش‌های دیابتی نوع۲ انجام شد.

۱۰Prostaglandins
۱۱Cytokines
۱۲Phosphodiesterase
۱۳Saiki
14 Apoptosis signal-regulating kinase 1

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع مطالعات حیوانی بالینی مداخله‌ای تجربی (دو متغیر مستقل) در قالب یک طرح پس‌آزمون دو عاملی است. این مقاله دارای کداخلاق (TBZMED.VCR.REC.1397.389) کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز است.

در این پژوهش اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و مفاد بیانیه هلسینکی و کلیه‌ی موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده 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 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 زیرگروه بندی شدند: ۱ -گروه کنترل سالم ۲-گروه کنترل دیابتی ۳-گروه دیابتی + مکمل ۴-گروه دیابتی+ تمرین و ۵-گروه دیابتی + تمرین + مکمل. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، نمونه‌ها در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با دارا بودن شرایط دمای ۲±۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵±۵۰، با کمترین سروصدا و چرخه‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته به صورت ۳ تا ۵ عدد موش در هر قفس از جنس پلی کربنات شفاف باقابلیت اتو کلاو قرار گرفتند. در طی این دوره دو ماهه تمامی حیوانات به آب و غذای استاندارد حیوانی (پلت تهیه‌شده از شرکت خوراک سازان اصفهان) که به صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت شده بود، دسترسی آزاد داشتند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شده 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 خوراک سازان اصفهان تهیه گردید و سپس تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلدریچ، آمریکا) در یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (۴/۵) ph=[۱۵] بعد از شش ساعت ناشتایی به صورت تک وهله‌ای اعمال شد (۳۵). برای گروه کنترل سالم (بدون مکمل و بدون تمرین) نیز همان مقدار سرم 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 دسی لیتر به عنوان موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ وارد تحقیق شدند. به منظور کنترل بیشتر، وزن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف پژوهش توسط ترازوی دیجیتالی انجام شد (جدول۱). سطح منحنی‌های جذب و فراهمی زیستی کافئین بر اساس غلظت-زمان(AUC[۱۶]) در بین انسان و موش مشابه است. به‌گونه‌ای که در مدت زمان تقریباً یک ساعت پس از مصرف مقادیر بالای ۱۰ میلی‌گرم، معمولاً ۹۹ ٪ از مقادیر مصرفی در طی ۴۵ دقیقه جذب شده و این مقادیر نیز در یک اثر وابسته به دوز است (۳۶) بنابراین، برای ارتقاء سطوح کافئین پلاسمایی در طی فعالیت در تحقیق حاضر نیز، کافئین ۶۰ دقیقه قبل از انجام پروتکل تمرینی تجویز شد. طریقه‌ی تیمار با کافئین بدین شکل بود که پودر کافئین خالص تهیه شده از شرکت آلمانی مرک با شماره مجوز (۲۵۱۸۳۵۹۴۳۵۵۷۱۰۲۰) از سازمان غذا و دارو، ۵ روز در هفته قبل از پروتکل تمرینی با توجه به وزن بدن حیوانات به صورت کافئین هیدراته و تزریق درون صفاقی (IP) صورت گرفت (۱۴ میلی‌گرم کافئین به ازای هر ۲۰۰ گرم از وزن بدن موش).

آزمون رسیدن به واماندگی برای محاسبه بیشینه سرعت موش‌ها قبل از اجرای پروتکل انجام شد. به طوری که سرعت دویدن با ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و در هر دو دقیقه یک بار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن تا زمان رسیدن به واماندگی اضافه شد. به طوری که میانگین بیشینه سرعت به دست آمده به هنگام واماندگی که به وسیله ایجاد شوک الکتریکی انجام شد، معادل ۳±۲۳ متر بر دقیقه بود. 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 ۱۸-۱۶ 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 ۳۰-۴۰ VO2max%)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 فعالیتی حیوانات اضافه شد) بود. بعلاوه، تناوب‌های یک دقیقه‌ای استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود که در میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد (۳۷). 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. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن نیز از محرک الکتریکی با ولتاژ کم که در قسمت عقبی نوار گردان تعبیه شده، استفاده شد (۳۸). نمونه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (جهت از بین بردن اثر حاد تمرین و ۱۴ ساعت ناشتایی) با تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) طبق برنامه از پیش تعیین‌شده بی‌هوش، کشته و جراحی شدند. بخشی از بافت کبد توسط

۱۵ Potential of Hydrogen Ion

16 curve the under Area

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

متخصصین با دقت برداشته و پس از شستشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع (۱۹۶C°-) منجمد و در دمای (۷۰C°-) نگهداری شد. در ادامه نیز برای ارزیابی میزان بیان برخی از پروتئین‌های درگیر در مسیرهای اتوفاژی و آپوپتوز از روش وسترن بلات استفاده گردید. برای تهیه هموژنه ۱۰٪ وزنی حجم بافت کبد از بافر ریپا شرکت سیگما حاوی مهار کنندهٔ پروتئاز کوکتیل سیگما استفاده شد. غلظت تام پروتئین‌ها و همچنین با روش برآدفورد سیگما اندازه‌گیری شد. سپس پروتئین‌ها در ژل ۱۰٪ دِناتوره کنندهٔ پلی آکریل آمید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS) با دستگاه الکتروفورز (Biorad) تفکیک شد. بعد از جداسازی، باندهای پروتئینی بر روی غشاء پلی وینیلیدین دی فلوراید (PVDF) سیگما انتقال یافتند. بعد از استفاده از بافر بلاکینگ برای پوشش دادن نواحی خالی از پروتئین غشاء از آنتی‌بادی اولیه خرگوشی ضد p38α ۱ و ضد HSP70 ساخت شرکت سانتاکروز بیتکنولوژی آمریکا به ترتیب با کُد sc- (C-20): 535و (C92F3A-5): sc-66048 استفاده شد. غشاها پس از چهار بار شستشو هر بار به مدت ۵ دقیقه با بافر فسفات نمکی حاوی ۰/۰۵ ٪ توین ۲۰، در معرض آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با hrp به مدت یک ساعت قرار گرفتند. پس از شستشوی مجدد با روش قبلی این بار به صورت سه تکرار از کیت (ECL، BioRad) که برای آشکارسازی مجموعه‌های ایمنی تشکیل‌شده استفاده شد. غشاها در معرض فیلم رادیوگرافی قرار گرفته و دانسیته باندها توسط نرم افزار Image J ارزیابی شد و دانسیته باندهای پروتئین هدف در مقابل لودینگ کنترل بتا-اکتین نرمالیزه شدند. در انتها نیز نتایج به صورت دانسیته نسبی نسبت به گروه کنترل ارائه شد (۳۹). میزان گلوکز ناشتا با روش کالری متری آنزیمی با فناوری گلوکزاکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته پژوهان سارای-ایران) اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری به منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف- اسمیرنوف و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها به منظور بررسی اثر متغیر مستقل بر متغیرهای وابسته از آزمون آماری پارامتریک یک طرفه برای بررسی شاخص گلوکز و از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه برای بررسی شاخص‌های p38α، HSP70 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 و رسم شکلها با استفاده از نرم‌افزار گراف پد نسخه ۸ در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

نتایج نشان می‌دهد که سطح گلوکز ناشتا در سه گروه دیابتی+مکمل، دیابتی+تمرین و گروه دیابتی+ تمرین+مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابتی پایین تراست (p=۰/۰۰۱). ولی بین گروه دیابتی + مکمل با گروه دیابتی+ مکمل+ تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (p= ۰/۹۹). همچنین گروه مصرف‌کننده مکمل به تنهایی در مقایسه با گروه مکمل + تمرین کاهش بیشتری در گلوکز ناشتا نشان داد.

از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه برای تصمیم‌گیری جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. سطح پروتئین HSP70 در موش‌های سالم و دیابتی باهم اختلاف معنادار داشت. نتایج نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی (p= ۰/۰۰۱، f= ۲۳،۶ و اندازه اثر ۰،۴۲۵) اثر معنی‌داری بر سطوح HSP70 موش‌های نر دیابتی دارد اما هشت هفته مصرف کافئین (p= ۰/۵۱۸، f= ۰،۴۲۸ و اندازه اثر ۰،۴۲۸) اثر معنی‌داری بر سطوح HSP70 موش‌های نر دیابتی ندارد؛ همچنین هشت هفته تمرین تناوبی و مصرف کافئین (۰/۰۲ =p، f= ۵،۸۶ و اندازه اثر ۰،۱۸) اثر معناداری بر افزایش میزان HSP70 در موش‌های نر دیابتی دارد. همچنین نتایج نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی (p =۰/۴۱۸، f= ۰،۶۶۹ و اندازه اثر ۰،۰۱۶)، مصرف هشت هفته کافئین (p= ۰/۲۲، f= ۰،۱۵۴ و اندازه اثر ۰،۰۳۶) و هشت هفته تمرین تناوبی همراه با مصرف کافئین (p =۰/۹۶ ، f= ۱،۱۱۵ و اندازه اثر ۰،۰۰۱) اثر معنی‌داری بر میزان پروتئین p38α موش‌های نر دیابتی ندارد.

بحث

این مطالعه به صورت تجربی با هدف بررسی اثربخشی مکمل کافئین به همراه تمرینات تناوبی با شدت بالا بر روی پروتئین HSP70 و p38α در موش‌های دیابتی نوع۲ انجام شد. سطح پروتئین HSP70 در موش‌های سالم و دیابتی باهم اختلاف معنادار داشت. بیان پروتئین HSP70 در موش‌های گروه دیابتی در بافت کبد افزایش یافت.

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

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

	تعداد	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابتی +تمرین	دیابتی +مکمل	دیابت+تمرین +مکمل
وزن اولیه(گرم)	۱۰	۲۹۹/۱۲ ±۱۵/۸۸	۳۰۸/۸۵ ±۲۷/۶۱	۲۹۲/۰۰±۵۴/۳۰	۳۰۱/۸۵ ±۲۷/۱۵	۲۹۹/۱۴ ±۶۲/۲۱
وزن ثانویه (گرم)	۱۰	۲۹۹/۱۲ ±۲۴/۰۴	±۱۸/۴۹ ۲۹۶/۱۴	۲۷۹/۴۲ ±۸۳/۵۹	۳۱۲/۸۵ ±۳۹/۰۳	۳۱۲/۲۸ ±۱۹/۶۶
گلوکز (ناشتا)	۱۰	۸۰/۶ ±۵/۲۳	±۸۹/۷۸ ۳۷۳/۹۰	۲۳۵/۸۰ ±۴۸/۹۵	۱۴۱/۸۰ ±۵۰/۱۸	۱۵۰/۶۰ ±۲۹/۴۵

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان‌شده‌اند. (P< ۰/۰۵)

جدول ۲ : غلظت‌های سرمی HSP70 p38α

متغیر/ گروه	تعداد	کنترل دیابتی	دیابتی +تمرین	دیابتی +مکمل	دیابت+تمرین +مکمل
HSP70	۱۰	۴/۰۶ ±۱/۱۸	۴/۴۵ ±۰/۸۸۱	۲/۶۵۰ ± ۱/۰۰۰	۵/۴۴۸ ± ۰/۸۰۴
p38α	۱۰	۱/۴۲۶ ± ۰/۴۰۱	۱/۳۴۱ ± ۰/۴۹۲	۱/۴۰۴ ± ۰/۵۴۳	۱/۵۱۹ ± ۰/۶۰۳

*مقادیر HSP70 و p38α در گروه کنترل سالم ۱ می‌باشد.

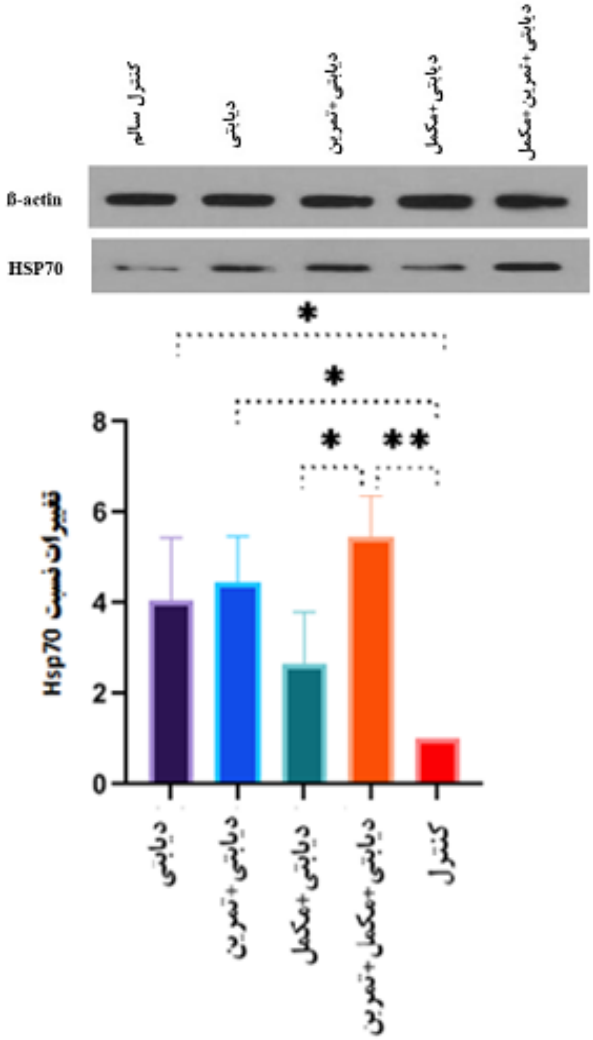
جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه برای مقایسه یافته‌های HSP70 و p38α

متغیر	عامل	F	P	اندازه اثر
HSP70	تمرین	۲۳/۶۸۸	۰/۰۰۱*	۰/۴۲۵
	کافئین	۰/۴۲۷	۰/۲۰۸	۰/۰۱۳
	کافئین+ تمرین	۱۳/۶۸۳	۰/۰۰۱*	۰/۳۰۰
p38α	تمرین	۰/۶۶۹	۰/۴۱۸	۰/۰۱۶
	کافئین	۱/۵۴	۰/۲۲۱	۰/۰۲۶
	کافئین+ تمرین	۱/۱۱۵	۰/۹۶	۰/۰۰۱

از سوی دیگر، بیان پروتئین HSP70 در گروه‌های تمرین+ دیابتی و دیابتی+ مکمل+ تمرین نسبت به گروه موش‌های دیابتی افزایش یافت ولی این افزایش معنی‌دار نبود. HSP70 در گروه مکمل+ دیابت در مقایسه با سایر گروه‌های دیابتی کاهش داشت که این کاهش با گروه دیابتی+ مکمل+ تمرین معنادار بود. در بررسی‌ها تحقیقی که به بررسی اثر تمرینات تناوبی با شدت بالا به همراه مصرف مکمل کافئین بر HSP70 کبد موش‌های دیابتی پرداخته باشد، یافت نشد. اثرات ورزش در این مطالعه با نتایج ملانوری و همکاران (۲۰۱۶)، نامنی و همکاران (۲۰۱۲)(۴۰)، پائولسن و همکاران (۲۰۱۲) و معظمی و همکاران (۱۳۹۲) همسو است (۲۵, ۴۱, ۴۲). ملانوری و همکاران گزارش کردند، سطح HSP70 با تمرین در بافت چربی در موش‌های دیابتی افزایش یافت (۴۱)، پائولسن و همکاران نشان دادند که یازده هفته تمرین حاد با شدت ۸۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه به افزایش HSP70 در مردان جوان و سالم منجر می‌شود. نامنی و همکاران گزارش کردند یک جلسه ۳۵ دقیقه‌ای تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار در دختران HSP70 دختران جوان می‌شود (۴۰). در مطالعه‌ای دیگر معظمی و همکاران گزارش کردند که سطوح HSP70 در طی فعالیت ورزشی هوازی با شدت ۵۰ الی ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی افزایش می‌یابد. همچنین این نتایج با مطالعه ملانوری و همکاران (۲۰۱۶)(۴۱)، مقرنسی و همکاران (۲۰۱۹)(۴۳)، مقرنسی و همکاران (۱۳۹۵)(۴۴)، اوگاوا و همکاران (۲۰۱۰)(۲۶) و ماتوس و همکاران (۲۰۱۳)(۴۵) ناهمسو می‌باشد. نتایج مطالعه مقرنسی و همکاران نشان داد ده هفته تمرین سبب کاهش معناداری در سطوح HSP70 شد. سطوح بیان HSP70 احتمالاً در این مطالعه در نهایت با شدت بیماری و زمان صرف شده تحت فشار متابولیک به اوج رسیده و سپس کاهش یافته است.

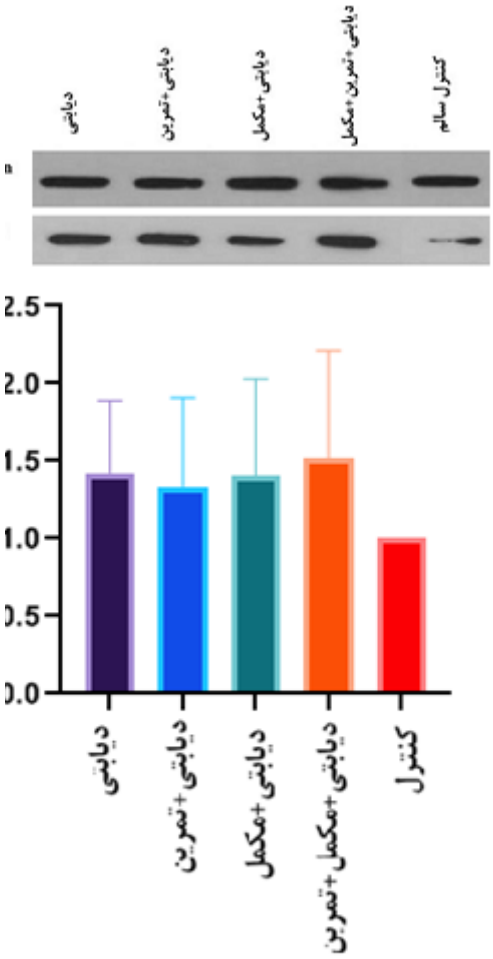
Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445



نمودار ۱. مقایسه میانگین پروتئین HSP70 درگروه های مطالعه
*نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه ها
الف)تصویر ایمونوبلاتینگ پروتئین HSP70

از سوی دیگر مللانوری همکاران گزارش کردند سطح پروتئین HSP70 در موش‌های دیابتی با تمرین مقاومتی در عضله دراز خم کننده شست پا کاهش یافت (۴۱). در تحقیقی مقرنسی و همکاران کاهش معنی‌داری در سطوح HSP70 در گروه تمرین مقاومتی مشاهده شد (۴۳). علت ناهمسو بودن این مطالعات با تحقیق حاضر احتمالاً در نوع تمرینات، نوع آزمودنی، شدت و مدت تمرینات می‌باشد. بیان پروتئین HSP70 تغییرات متفاوتی را در عضلات اسکلتی و بافت چربی در مطالعه مللانوری و همکاران به دنبال تمرین مقاومتی نشان داد (۴۱). شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که پاسخ شوک حرارتی و یا پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از مقاومت به انسولین و ایجاد دیابت نوع ۲ ایفا کند (۴۶).



نمودار ۲. مقایسه میانگین پروتئین P38α درگروه های مطالعه
*نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه ها
ب)تصویر ایمونوبلاتینگ پروتئین p38α

کاهش سطح HSP70 با مقاومت به انسولین و پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی در کبد بیماران چاق مرتبط است. افزایش‌های اولیه HSP70 با اختلال عملکرد متابولیک مبارزه می‌کند، اما بیان بیش از حد در نهایت با شدت بیماری و زمان صرف شده تحت فشار متابولیک به اوج می‌رسد و کاهش می‌یابد (۴۷). گزارش شده است که القا، رونویسی و ترجمه HSPهای محافظ سلولی بیماری کبد چرب غیرالکلی (۴۸) ، بیماری دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد (۴۷). سطح بیان HSP70 با پیشرفت چاقی به بیماری‌های مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد (۴۹). احتمالاً یکی از دلایل افزایش HSP70 در مطالعه حاضر با سایر مطالعات بافت مورد تشریح می‌باشد. به عنوان مثال، تحقیقاتی که کاهش قابل توجهی را در بیان HSP70 در طول چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ گزارش می‌کنند، عمدتاً عضله عرضی جانبی را از

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

افراد انسانی تجزیه و تحلیل کردند (۴۵, ۵۰) که ماهیت پیچیده، یکپارچه و چند اندامی پاسخ HSP70، شناسایی مکانیسم‌های خاص عمل را دشوار می‌کند. به عنوان مثال، HSP70، نقش‌ها و مکانیسم‌های عمل متفاوتی در عضله قلب، عضله اسکلتی، بافت چربی و کبد دارد (۵۱). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کاهش التهاب، بهبود عملکرد میتوکندری، ظرفیت اکسیداتیو و حفظ پروتئوستاز می‌تواند مکانیسم‌های عمل مناسبی برای HSP70 در بافت‌های متابولیک باشد. از مکانیسم‌های HSPs برای کاهش التهاب می‌توان به کاهش پروتئین پیش التهابی c-Jun ترمینال کیناز (JNK) اشاره کرد. نکته مهم، فعال شدن JNK با پیشرفت مقاومت به انسولین و دیابت (۵۲) افزایش می‌یابد، در حالی که بیان HSP70 با کاهش JNK همراه است (۴۶). این رابطه معکوس بین فعال‌سازی JNK و بیان HSP70 نیز در طول پیشرفت به استئاتوهپاتیت غیرالکلی رخ می‌دهد (۵۳). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که القای HSP70 مستقیماً فعال‌سازی JNK را مهار می‌کند، در نتیجه حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد (۵۴). HSP70 در طول پیشرفت کبد چرب غیرالکلی در سلول‌های کوپفر انسانی، ماکروفاژهای خاص کبد کاهش می‌یابد (۵۴). توانایی HSP70 خارج سلولی برای مهار انتشار سایتوکین‌های پیش التهابی از ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های ایمنی می‌تواند در کاهش التهاب موضعی و کاهش توسعه مقاومت به انسولین حیاتی باشد (۵۵). عدم بیان HSP70 منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و مقاومت به انسولین می‌شود (۵۱). از طرفی تمرینات ورزشی با افزایش بیان HSP70 ممکن است با تنظیم میتوفاژی، تخریب هدفمند میتوکندری از طریق اتوفاژی، باعث بهبود عملکرد میتوکندری، ظرفیت اکسیداتیو و حساسیت به انسولین شود (۵۶). ورزش علاوه بر افزایش محتوای HSP70 و در نتیجه توانایی افزایش کنترل کیفیت میتوکندریایی، بیان گیرنده فعال‌کننده فعال‌شده توسط پراکسی‌زوم (PGC1α) را افزایش می‌دهد. در تحقیق گزارش شد یک جلسه حاد تمرین متناوب شدید، آبشارهای سیگنالی مرتبط با بیوژنز میتوکندری در عضله اسکلتی انسان را فعال می‌کند. فسفوریلاسیون پروتئین کیناز فعال شده با AMPK و p38 MAPK بلافاصله پس از تمرین نسبت به قبل از تمرین بالاتر بود. ما نتیجه می‌گیریم که سیگنال‌دهی از طریق AMPK و p38 MAPK به PGC-1α ممکن است تا حدودی بازسازی متابولیک ناشی از تمرینات تناوبی شدید با حجم کم، از جمله بیوژنز میتوکندری و افزایش ظرفیت برای اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب را توضیح دهد (۳۱, ۵۷). به نظر می‌رسد که افزایش بیان HSP70 پس از ورزش نتیجه نه یک، بلکه بسیاری از استرس‌های فیزیولوژیکی مرتبط با ورزش است. افزودن پیچیدگی درک این نکته است که بیان HSP70 ناشی از تمرین به روش، شدت و مدت تمرین وابسته است (۵۸). به عنوان مثال، بیان HSP70 یک رابطه مثبت با شدت تمرین در طول تمرین هوازی نشان می‌دهد. این رابطه همچنین هنگام مقایسه شدت ورزش و نتایج متابولیک وجود دارد، که از سهم بالقوه القای HSP70 در مزایای متابولیک مرتبط با ورزش حمایت می‌کند (۵۱). بازیابی بیان HSP70 پایه از طریق ورزش ممکن است مستقیماً بر حساسیت انسولین اندام خاص تأثیر بگذارد. در طول حالت‌های اختلال متابولیک، بیان HSP70 در کبد به دلیل نقش این اندام در حفظ هموستاز متابولیک کل بدن، نگرانی اصلی است. القای فارماکولوژیک HSP70 در کبد نشان داده شده است که حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را در مدل‌هایی که با HFD تغذیه می‌شوند، بهبود می‌بخشد (۵۸). این اثر محافظتی ممکن است ناشی از افزایش کنترل کیفیت میتوکندری با واسطه HSP70 و بازیابی مسیر سیگنالینگ انسولین در سلول‌های کبدی باشد که هر دو با ورزش و تنظیم مثبت HSP70 در عضله اسکلتی رخ می‌دهند. بنابراین، بیان HSP72 ناشی از ورزش در کبد ممکن است برای بازگرداندن حساسیت به انسولین کبد با مکانیسم‌هایی مشابه آنچه در عضلات اسکلتی مشاهده می‌شود، عمل کند. همچنین مشاهده شد کـه مصرف مکمـل کـافئین در گروه مکمل+ دیابت باعث کاهش معنی‌دار HSP70 در موش‌های دیابتی شده است و عملکرد منفی داشته است. مقادیرHSP70 به میـزان ۳۴,۷۳ درصـد نسبت به گروه دیابتی کاهش داشت. تحقیقات در مورد مصرف کافئین بر HSP70 در دسترس نیست و مکانیسمی که به واسطه آن کافئین موجب کاهش بیان HSP70 می‌شود، هنوز به روشنی مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد این امر به احتمال خیلی زیاد به متابولیسم کافئین وابسته باشد. در پژوهشی قراخانلو و همکاران (۱۳۹۱) گزارش کردند احتمالاً مصرف مکمل کافئین قبل از فعالیت هوازی وامانده‌ساز بر تأثیر مثبت در افزایش HSP72 دارد. احتمالا مکانیزم‌هایی شامل کاهش فعالیت ناحیه پروموتورژ HSP70، کاهش ثبات HSP70 mRNA، کاهش پاسخ پروتئین‌های تا نخورده، کاهش در نوسازی پروتئین‌های استرسی، کاهش میزان ترجمه ژن HSP70 برای این تاثیر منفی کافئین وجود دارد (۵۹). ویتهام و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که مکمل کافئین، پاسـخ HSP72 سـرمی بـه اسـترس تمرین هوازی وامانده ساز را تعدیل می‌کند (۶۰). محتمل‌ترین مکانیسم اثر کافئین در

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

غلظت‌های فیزیولوژیکی، تضاد گیرنده‌های آدنوزین است(۲۰). آزمایش‌های اخیر نشان داده‌اند که درمان با آنتاگونیست A2AR هم از توانایی اتانول در تشدید فیبروز کبدی جلوگیری کرده و هم آن را معکوس می‌کند(۶۱). نتایج این گزارش بینش جدیدی در مورد مکانیسم‌هایی ارائه می‌کند که از طریق آن حضور کافئین ممکن است خطر بیماری‌های مزمن کبدی را با عمل به عنوان یک آنتاگونیست A2AR کاهش دهد. از دیگر یافته‌ای اصلی مطالعه حاضر این بود که ترکیب مصرف کافئین و تمرین تناوبی در موش‌های دیابتی باعث افزایش اندک p38α نسبت به سایر گروه‌ها شد اما این افزایش معنی‌دار نبود. مطالعات نشان می‌دهند تاکنون هیچ مطالعه‌ای در رابطه با اثر ورزش و مصرف گافئین بر بیان p38α انجام نشده است. تحقیقی گزارش کرد که چهار دوره ۳۰ ثانیه‌ای دوچرخه سواری باعث افزایش فسفوریلاسیون AMPKα1، AMPKα2 و p38 MAPK بلافاصله پس از ورزش و بیان mRNA PGC-1α پس از ۳ ساعت بهبودی شد. بنابراین، سیگنال‌دهی خاص از طریق AMPK و p38 MAPK به PGC-1α ممکن است تا حدودی بازسازی متابولیک ناشی از تمرینات ورزشی تناوبی شدید، از جمله بیوژنز میتوکندری و افزایش ظرفیت برای اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب را توضیح دهد(۳۲, ۶۲). این اولین مطالعه‌ای است که نشان می‌دهد یک دوره حاد تمرین تناوبی شدید باعث تحریک سیگنال‌دهی از طریق MAPK p38 می‌شود(۳۱). MAPK P38 با افزایش سطح بیان Glut4 که مستلزم بیوژنز میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو است، باعث تحریک جذب گلوکز در طول ورزش می‌شود. این اثرات مثبت MAPK p38 مستقل از انسولین است و بنابراین می‌تواند مقاومت به انسولین را دور بزند.

MAPK P38 بر فرآیندهای حیاتی لازم برای نیازهای انرژی عضلات اسکلتی در حال تمرین تأثیر می‌گذارد. MAPK این اثرات مثبت را با فسفریله کردن فاکتورهای رونویسی متنوع و فعال کننده های فعال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها واسطه می‌کند(۶۳). نقش احتمالی MAPK p38 در جذب گلوکز از یافته‌هایی استنباط شد که فعالیت آن با AMPK۱۷ همبستگی مثبت دارد. ورزش همچنین فعالیت کیناز p38α/β را افزایش می‌دهد که با Mef2۱۸ مرتبط است و آن را فسفریله می‌کند تا فعالیت رونویسی آن را افزایش دهد. در واقع، چمبرز۱۹ و همکارانش نشان دادند که جذب گلوکز تحریک شده با کشش عضله توسط مهارکننده p38α کاهش می‌یابد (۶۴). ورزش منجر به افزایش فسفوریلاسیون p38 می‌شود که ساعت‌ها طول می‌کشد.گیجر و همکاران (۲۰۰۵) گزارش کردند که ورزش باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود، که فعال سازی p38 با واسطه آنیزومایسین در عضلات اسکلتی باعث افزایش انتقال گلوکز به واسطه انسولین می‌شود. با این حال، همان مطالعه همچنین نشان داد که p38 برای افزایش حساسیت به انسولین به دنبال انقباض عضلانی لازم نیست (۲۹). این نتایج نشان می‌دهد که فعال شدن p38 با افزایش حساسیت به انسولین انتقال گلوکز عضلانی به دنبال دارد. مهار اختصاصی MAPK p38α برای دستیابی به اثر ضد التهابی لازم و کافی است (۲۹). فعالیت دو لبه شمشیر p38 MAPK در متابولیسم عضله اسکلتی این سوال را مطرح می‌کند که چه مداخله‌ای با این کیناز یا مسیر می‌تواند به طور مفید از ایجاد دیابت نوع ۲ جلوگیری کند. از یک طرف، با افزایش فعالیت MAPK p38 انتظار می‌رود متابولیسم اکسیداتیو عضله اسکلتی و جذب گلوکز را افزایش پیدا کند. فعال شدن همزمان سیگنالینگ AMPK و MAPK p38 در طول تمرین نشان می‌دهد که این دو مسیر در افزایش جذب گلوکز و متابولیسم اکسیداتیو در عضله اسکلتی واکنش متقابل و هم افزایی دارند. جالب توجه است، فعال سازی اجباری MAPK p38 در کبد موش‌های چاق، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) را کاهش می‌دهد و اوگلیسمی را ایجاد می‌کند (۲۹) مهار فعالیت MAPK p38 عضله را از آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند و از پروتئولیز جلوگیری می‌کند، و بنابراین به عنوان یک هدف بالقوه برای درمان آتروفی عضلانی پیشنهاد شده است (۲۹). یک گزینه جایگزین برای جلوگیری از مقاومت به انسولین، مهار فعالیت MAPK p38 است. دلیل اصلی این رویکرد، جلوگیری از فسفوریلاسیون مهاری مولکول‌های IRS۲۰ است که p38 MAPK واسطه و متعاقب آن بازیابی سیگنال‌دهی انسولین است. علاوه بر این، مهار MAPK p38 باید گلوکونئوژنز کبدی را مسدود کند و در نتیجه باعث کاهش انتشار گلوکز کبدی و کاهش سطح گلوکز خون شود (۳۲, ۶۲). p38 با تنظیم فسفوریلاسیون CREB، گلوکونئوژنز کبدی را تحریک می‌کند (۱۲). AMPK به عنوان یک مهارکننده مهم گلوکونئوژنز نشان داده شده است. با توجه به مکانیسم‌های فعال‌سازی p38α، مشخص‌شده است که گلوکاگون قادر است p38α را در سلول‌های کبدی فعال کند. به طور خلاصه، مطالعات قبلی قویاً نشان دادند که p38α در کنترل هموستاز گلوکز در پاسخ به استرس متابولیک حیاتی

۱ AMP-activated protein kinase
۲ Myocyte Enhancer Factor 2
۳ Chambers
۴ Insulin receptor substrate

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

است. مطالعات گزارش کرده‌اند که فعال شدن بیش از حد p38α کبدی در دیابت ممکن است به گلوکونئوژنز و پاتوژنز مهار نشده دیابت کمک کند و مهار p38α کبدی ممکن است هدف درمانی باشد (۱۲). گزارش شده است که محرک‌های عصبی مرکزی مانند کافئین احتمالًا با افزایش فسفوریلاسیون AMPK و همچنین تجمع cAMP کهCREB را فعال می‌کند، می‌توانند در نهایت منجر به افزایش بیان PGC1α شوند. یکی از دلایل کاهش p38α در گروه مصرف‌کننده کافئین احتمالا کاهش بیان PGC1α و متعاقب آن کاهش سطح بیان Glut4 باشد که در نهایت با تحریک دفع گلوکز همراه است (۱۲). چوی و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند در میان کینازهای MAP، کافئین به طور خاص p38 MAP کیناز را فعال می‌کند (۶۵). کافئین در حالی به طور خاصp38 MAP کیناز را فعال می‌کند، که فعال‌سازی کینازهای JNK و ERK MAP تغییری نمی‌کند. AMPK انتقال Glut4 به غشای پلاسمایی را تسهیل می‌کند و بیوژنز و تنفس میتوکندری با واسطه PGC1α را افزایش می‌دهد. فعال شدن همزمان سیگنالینگ AMPK و MAPK p38 در طول تمرین نشان می‌دهد که این دو مسیر در افزایش جذب گلوکز و متابولیسم اکسیداتیو عضله اسکلتی واکنش متقابل و هم‌افزایی دارند (۶۶). جالب توجه است، فعال‌سازی اجباری MAPK p38 درکبد موش‌های چاق، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) را کاهش می‌دهد و ائوگلیسمی را ایجاد می‌کند. بنابراین، استفاده از عامل غذایی یا دارویی که فعالیت MAPK p38 را همراه با آگونیست‌های AMPK افزایش می‌دهند، ممکن است به طور هم‌افزایی رها سازی گلوکز و متابولیسم اکسیداتیو عضله اسکلتی را به روشی مستقل از انسولین بهبود بخشد (۶۶). یک گزینه جایگزین برای جلوگیری از مقاومت به انسولین، مهار فعالیت MAPK p38 است. دلیل اصلی این رویکرد، جلوگیری از فسفوریلاسیون مهاری مولکول‌های IRS، بازیابی سیگنال‌دهی انسولین است که MAPK p38 واسطه آن است. علاوه بر این، مهار MAPK p38 گلوکونئوژنز کبدی را مسدود می‌کند و در نتیجه آزادسازی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و سطح گلوکز خون را کاهش می‌یابد (۶۷). با این حال، همانطور که قبلا ذکر شد، از آنجایی که فعالیت MAPK p38 برای عملکرد میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو حیاتی است، مهار آن ممکن است اثرات نامطلوبی بر متابولیسم گلوکز عضلانی داشته باشد. پیش‌بینی می‌شود که مهار MAPK p38 باعث کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو عضلات اسکلتی و جبران انرژی از دست رفته با افزایش گلیکولیز بی‌هوازی شود. تحت این شرایط، MAPK p38 انتقال گلوکز را به شیوه‌ای مستقل از انسولین تسهیل می‌کند و انتقال گلوکز وابسته به انسولین را با القای رونویسی ژن‌هایی که ناقل‌های گلوکز، Glut1 و Glut4 را کد می‌کنند، بهبود می‌بخشد. در مجموع، مسیر MAPK p38 یک شمشیر دو لبه است که جذب گلوکز مستقل از انسولین و فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری را در یک سبک زندگی سالم افزایش می‌دهد، در حالی که در شیوه‌های زندگی ناسالم، فرآیندهای مشابهی را که به واسطه سیگنال‌دهی انسولین انجام می‌شود، مهار می‌کند و منجر به سندرم متابولیک می‌شود (۱۳). در پژوهش حاضر، تغییرات HSP70 و p38α در گروه تمرینی مصرف‌کننده‌ی کافئین را می‌توان به شدت، مدت و نوع تمرین نسبت داد. طبق بررسی‌های ما، این اولین مطالعه‌ای است که تاکنون در مورد اثر تمرینات تناوبی شدید همراه با مکمل سازی کافئین بر HSP70 و p38α در حیوانات مدل دیابتی انجام شده است و تأئید یا رد کامل این نتایج این تحقیق نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است. از طرفی، این مطالعه دارای چندین محدودیت بود، از جمله این که امکان بررسی برخی از شاخص‌ها از جمله سطوح AMPK کبدی به علت محدودیت مالی تحقیق میسر نشد. محدودیت دیگر عدم استفاده از دوزهای مختلف مکمل کافئین در رت های‌مدل دیابتی بود.

نتیجه‌گیری

به هر حال، نتایج مطالعه حاکی است که القاء دیابت موجب افزایش بیان پروتیئن‌های HSP70 و p38α می‌گردد. تجویز تمرین تناوبی شدید به ترتیب موجب تشدید بیان HSP70 و تعدیل p38α می‌شود ولی، ترکیب همزمان کافئین با تمرینات تناوبی شدید باعث افزایش هر چه بیشتر HSP70 و p38α میگردد. چنانچه به نظر میرسد مصرف کافئین سبب از بین بردن اثرات سودمند و مثبت تمرینات تناوبی شدیدی می‌شود، از اینرو، به نظر میرسد کافئین مداخله مناسبی برای تعادل بین دو مسیر اصلی مرگ سلولی ناشی از ابتلاء به دیابت در بافت کبد موش‌ها نباشد. برای نتیجه گیری قطعی در این مورد و به ویژه در رابطه با تعیین اثر مصرف کافئین به تنهایی و همراه با تمرینات تناوبی شدید بر شاخص‌های آپوپتوتیک و اتوفاژی در نمونه‌های سالم و دیابتی در بافت‌های انسانی، نیاز به مطالعات بیشتری است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در انجام این پژوهش نویسندگان را یاری نموده‌اند؛ بـه ویـژه از کلینیک یاخته پژوهان سارای برای آنالیز نمونـه‌هـا قـدردانی بـه عمل می‌آید.

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

References

1. Palizvzn M, Khademi S, Ghazavi A, Mosayebi G. Correlation of two way active avoidance learning with Nitric Oxide and Ferric reduction/antioxidant power in rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2006;9(4):1-8.
2. Kennedy AL, Lyons TJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of diabetic complications. Metabolism. 1997;46:14-21.
3. Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P, Hesselink M, Van Engelshoven J, Nicolay K, Saris W, et al. The increase in intramyocellular lipid content is a very early response to training. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(4):1610-6.
4. Adhikary L, Chow F, Nikolic-Paterson DJ, Stambe C, Dowling J, Atkins RC, et al. Abnormal p38 mitogen-activated protein kinase signalling in human and experimental diabetic nephropathy. Diabetologia. 2004;47(7):1210-22.
5. Nasirian F, Dadkhah M, Moradi-Kor N, Obeidavi Z. Effects of Spirulina platensis microalgae on antioxidant and anti-inflammatory factors in diabetic rats. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2018;11:375. [In Persian]
6. Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. Circulation research. 1998;83(2):117-32.
7. Kurucz I, Morva A, Vaag A, Eriksson K-F, Huang X, Groop L, et al. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. Diabetes. 2002;51(4):1102-9.
8. Højlund K, Wrzesinski K, Larsen PM, Fey SJ, Roepstorff P, Handberg A, et al. Proteome analysis reveals phosphorylation of ATP synthase β-subunit in human skeletal muscle and proteins with potential roles in type 2 diabetes. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(12):10436-42.
9. Mulyani WRW, Sanjiwani MID, Sandra I, Lestari AAW, Wihandani DM, Suastika K, et al. Chaperone-based therapeutic target innovation: Heat shock protein 70 (HSP70) for Type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13:559.
10. Murphy LO, Blenis J. MAPK signal specificity: the right place at the right time. Trends in biochemical sciences. 2006;31(5):268-75.
11. Wang S, Ding L, Ji H, Xu Z, Liu Q, Zheng Y. The role of p38 MAPK in the development of diabetic cardiomyopathy. International journal of molecular sciences. 2016;17(7):1037.
12. Jing Y, Liu W, Cao H, Zhang D, Yao X, Zhang S, et al. Hepatic p38α regulates gluconeogenesis by suppressing AMPK. Journal of hepatology. 2015;62(6):1319-27.
13. Bengal E, Aviram S, Hayek T. P38 mapk in glucose metabolism of skeletal muscle: beneficial or harmful? International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(18):6480.
14. Gehart H, Kumpf S, Ittner A, Ricci R. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? EMBO reports. 2010;11(11):834-40.
15. Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, Gurusamy N, Veeraveedu PT, Konishi T, et al. Dominant-negative p38α mitogen-activated protein kinase prevents cardiac apoptosis and remodeling after streptozotocin-induced diabetes mellitus. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009;297(3):H911-H9.
16. Wilmer WA, Dixon CL, Hebert C. Chronic exposure of human mesangial cells to high glucose environments activates the p38 MAPK pathway. Kidney international. 2001;60(3):858-71.
17. Zarghami Kamaneh A, Pashaei Z. The Effect of Medium-And High-Dose of Caffeine (1, 3, 7-Trimethylxanthine) Intake on Cardiovascular Factors Response at Baseline and Following One-Bout Aerobic Exercise. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2019;6(2):25-3.۱. [In Persian]
18. Mandel H. Update on caffeine consumption, disposition and action. Food and Chemical Toxicology. 2002;40(9):1231-4.
19. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology. 2010;51(1):201-9.
20. Duarte JM, Agostinho PM, Carvalho RA, Cunha RA. Caffeine consumption prevents diabetes-induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ mice. PLoS one. 2012;7(4):e21899.
21. Lv X, Chen Z, Li J, Zhang L, Liu H, Huang C, et al. Caffeine protects against alcoholic liver injury by attenuating inflammatory response and oxidative stress. Inflammation Research. 2010;59(8):635-45.
22. Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, et al. Caffeine

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

biogenesis. The Journal of physiology. 2006;574(1):33-9.

33. Jafari A, Zarghami Khameneh A, Nikookheslat S, Karimi P, Pashaei Z. Effects of Two Months of High Intensity Interval Training and Caffeine Supplementation on the Expression of Beclin-1 and Bcl-2 Proteins in the Myocardium of Type 2 Male Diabetic Rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2021;8(2):83-91. [In Persian]

34. Ebadi B, Damirchi A, Alamdari KA, Darbandi-Azar A, Naderi N. Cardiomyocyte mitochondrial dynamics in health and disease and the role of exercise training: A brief review. Research in Cardiovascular Medicine. 20.۱۰۷:(۳)۷;۱۸. [In Persian]

35. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. BioMed research international. 2013;2013.

36. Francis SH, Sekhar KR, Ke H, Corbin JD. Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases by methylxanthines and related compounds. Methylxanthines. 2011:93-133.

37. Asgari Hazaveh D, Riyahi Malayeri S, Babaei S. Effect of eight weeks high intensity interval training and medium intensity interval training and Aloe vera intake on serum vaspin and insulin resistance in diabetic male rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2018;20(11):67-75. [In Persian]

38. 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.

39. Farhadi H, Siahkohian M, Lotfali B, Pouran K. Effects of aerobic training and hypoxia on expression angiogenic factors in cardiac male Wistar rats. Journal of Sport in Biomotor Sciences. 2016;2(16):70-9. [In Persian]

40. Nameni F. The Effect of a Single Bout Endurance Training on HSP70. World Applied Sciences Journal. 2012;19(2):211-4.

41. Molanouri Shamsi M, Mahdavi M, Quinn LS, Gharakhanlou R, Isanegad A. Effect of resistance exercise training on expression of Hsp70 and inflammatory cytokines in skeletal muscle and adipose tissue of STZ-induced diabetic rats. Cell stress & chaperones. 2016;21(5):783-91. [In Persian]

induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. Autophagy. 2011;7(2):176-87.

23. Li A, Wu N, Zou H, Zhu B, Xiong S, Xiao G. Low concentration of caffeine inhibits cell viability, migration and invasion, and induces cell apoptosis of B16F10 melanoma cells. Int J Clin Exp Pathol. 2016;9(11):11206-13.

24. Nakaso K, Ito S, Nakashima K. Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells. Neuroscience letters. 2008;432(2):146-50.

25. Paulsen G, Hanssen K, Rønnestad B, Kvamme N, Ugelstad I, Kadi F, et al. Strength training elevates HSP27, HSP70 and αB-crystallin levels in musculi vastus lateralis and trapezius. European journal of applied physiology. 2012;112(5):1773-82.

26. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. Mediators of inflammation. 2010;2010.

27. Watanabe K-i, Ma M, Hirabayashi K-i, Gurusamy N, Veeraveedu PT, Prakash P, et al. Swimming stress in DN 14-3-3 mice triggers maladaptive cardiac remodeling: role of p38 MAPK. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;292(3):H1269-H77.

28. Thong FS, Derave W, Urso B, Kiens B, Richter EA. Prior exercise increases basal and insulin-induced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human skeletal muscle. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : ۱۹۸۵). ۲۰۰۳;۹٤(٦):۲۳۳۷-٤۱.

29. Geiger PC, Wright DC, Han D-H, Holloszy JO. Activation of p38 MAP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2005;288(4):E782-E8.

30. Eslami Z, Mohammadnajad PanahKandi Y, Sharifian S, Eghbal Moghanlou A, Sheikh SR, Mirghani SJ. Evaluation of the effect of aerobic exercise on UCP1 and MAPK p38 heat factor gene expression in subcutaneous adipose tissue in male Wistar rats fed a high-fat diet .Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2021;25(4):1020-30.

31. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC۱-α in human skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2009;106(3):929-34.

32. Reznick RM, Shulman GI. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial

Copyright ©The authors

Society B: Biological Sciences. 2018;373(1738):20160529.
52. Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF. c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(5):2896-902.
53. Chung J, Nguyen A-K, Henstridge DC, Holmes AG, Chan MS, Mesa JL, et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(5):1739-44.
54. Morino S, Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Suico MA, Sekimoto E, et al. Mild electrical stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signaling. PloS one. 2008;3(12):e4068.
55. Sondermann H, Becker T, Mayhew M, Wieland F, Hartl F-U. Characterization of a receptor for heat shock protein 70 on macrophages and monocytes. 2000.
56. Le JA DBRV, Henstridge D. Phun J Zhou Z Soleymani T Daraei P Sitz D Vergnes L. HSP72 is a mitochondrial stress sensor critical for parkin action, oxidative metabolism, and insulin sensitivity in skeletal muscle. Diabetes. 2014;63:1488-505.
57. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2− ΔΔCT method. methods. 2001;25(4):402-8.
58. Murlasits Z. Cutlip RG, Geronilla KB, Rao KM, Wonderlin WF, Alway SE. Resistance training increases heat shock protein levels in skeletal muscle of young and old rats Exp Gerontol. 2006;41:398-406.
59. Al-Amin M, Kawasaki I, Gong J, Shim Y-H. Caffeine induces the stress response and up-regulates heat shock proteins in Caenorhabditis elegans. Mol Cells. 2016;39(2):163.
60. Whitham M, Walker GJ, Bishop NC. Effect of caffeine supplementation on the extracellular heat shock protein 72 response to exercise. Journal of Applied Physiology. 2006;101(4):1222-7.
61. Chiang DJ, Roychowdhury S, Bush K, McMullen MR, Pisano S, Niese K, et al. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis. PLoS One. 2013;8(7):e69114.
62. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-κB signaling in skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2007;103(1):388-95.
63. Somwar R, Perreault M, Kapur S, Taha C, Sweeney G, Ramlal T, et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase alpha and beta by insulin and contraction in rat skeletal muscle: potential role in the stimulation of glucose transport. Diabetes. 200.۸۰۰-۱۷۹٤:(۱۱)٤۹;۰
42. Moazami M, Bijeh N, Abbasian S. A Comparison of the Effects of Ramadan Fasting and Regular Aerobic Exercise on 70-Kda Heat Shock Protein (Hsp70), Lipid Profiles and Resistance Insulin in Non-Active Obese Men. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013;15(1):67-77. [In Persian]
43. Mogharnasi M, TajiTabas A, Tashakorizadeh M, Nayebifar SH. The Effects of Resistance and Endurance Training on Levels of Nesfatin-1, HSP70, Insulin Resistance and Body Composition in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. Science & Sports. 2019;34(1):e15-e23. [In Persian]
44. tashakori zade m, mogharnasi m. A Study of the Effect of 10 Weeks of Resistance Training on HSP70 and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Women. Journal of Sport Biosciences. 2016;8(3):341-51. [In Persian]
45. De Matos MA, de Oliveira Ottone V, Duarte TC, da Matta Sampaio PF, Costa KB, Fonseca CA, et al. Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. Cell Stress and Chaperones. 2014;19.۷۰-۲٦۳:(۲)
46. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. Diabetes. 2002;51(11):3163-9.
47. Chung J. Nguyen AK, Henstridge DC, Holmes AG, Chan MH, Mesa JL, Lancaster GI, Southgate RJ, Bruce CR, Duffy SJ, Horvath I, Mestril R, Watt MJ, Hooper PL, Kingwell BA, Vigh L, Hevener A, Febbraio MA. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:1739-44.
48. Cangeri Di Naso F, Rosa Porto R, Sarubbi Fillmann H, Maggioni L, Vontobel Padoin A, Jacques Ramos R, et al. Obesity depresses the anti-inflammatory HSP 70 pathway, contributing to NAFLD progression. Obesity. 2015;23(1):120-9.
49. Silverstein MG, Ordanes D, Wylie AT, Files DC, Milligan C, Presley TD, et al. Inducing muscle heat shock protein 70 improves insulin sensitivity and muscular performance in aged mice. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2015;70(7):800-8.
50. Rodrigues-Krause J, Krause M, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Murphy C, et al. Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter? Cell Stress and Chaperones. 2012;1.۳۰۲-۲۹۳:(۳)۷
51. Archer AE, Von Schulze AT, Geiger PC. Exercise, heat shock proteins and insulin resistance. Philosophical Transactions of the Royal

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.27662.1445

64. Chambers MA, Moylan JS, Smith JD, Goodyear LJ, Reid MB. Stretch-stimulated glucose uptake in skeletal muscle is mediated by reactive oxygen species and p38 MAP-kinase. The Journal of physiology. 2009;587(13):3363-73.
65. Choi J, Choi SY, Lee SY, Lee JY, Kim HS, Lee SY, et al. Caffeine enhances osteoclast differentiation and maturation through p38 MAP kinase/Mitf and DC-STAMP/CtsK and TRAP pathway. Cellular signalling. 2013;25(5):1222-7.
66. Medicherla S, Wadsworth S, Cullen B, Silcock D, Ma JY, Mangadu R, et al. p38 MAPK inhibition reduces diabetes-induced impairment of wound healing. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2009;2:91.
67. Zhang G, Li Y-P. p38β MAPK upregulates atrogin1/MAFbx by specific phosphorylation of C/EBPβ. Skeletal muscle. 2012;2(1):1-9.

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University