

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CAFEÍNA SOBRE OS NÍVEIS GLICÊMICOS NO DIABETES TIPO 2 EXPERIMENTAL

GABRIEL FERNANDO ESTEVES CARDIA
PABLO JORDÃO RODRIGUES
RICARDO ALEXANDRE SPIRONELLO
LEONARDO GEALH
ROBERTO KENJI NAKAMURA CUMAN

Laboratório de inflamação, Departamento de farmacologia e terapêutica da Universidade Estadual de Maringá – Maringá – PR – BRASIL
g_cardia@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os suplementos nutricionais ergogênicos são aqueles que podem promover aumento do desempenho físico além da capacidade fisiológica, e apresentam uma ação termogênica no organismo, ou seja, que aquecem o corpo. Isto faz com que a taxa metabólica basal aumente e conseqüentemente contribuem para perda de peso e gordura corporal (SAHLIN, 2014). Neste sentido, indivíduos portadores de doenças, que quando praticam atividade física, têm suas necessidades aumentadas consideravelmente devido às condições da doença mais o gasto energético peculiar. Quanto aos suplementos lipolíticos, que tentam promover maior estímulo à lipólise, diversos suplementos são utilizados com esse objetivo como: cafeína e o guaraná. Esta substância age diretamente nos receptores beta-adrenérgicos, promovendo maior estímulo à lipólise, ou seja, a quebra dos lipídios das reservas adiposas. Seus efeitos, além da lipólise, outras respostas metabólicas, dentre elas o aumento da frequência cardíaca e maior tolerância ao esforço. Em excesso, a cafeína pode promover maior fator de risco cardiovascular, com o aumento da tolerância ao esforço e a sobrecarga cardíaca torna-se ainda mais agressiva e perigosa (SUNIL, 2012).

A prevalência do diabetes vem crescendo mundialmente, configurando-se atualmente como uma epidemia resultante, em grande parte, do envelhecimento da população (ADA, 2004). Contudo, o sedentarismo, a alimentação inadequada e o aumento da obesidade também são responsáveis pela expansão global do diabetes. As hospitalizações atribuíveis ao diabetes mellitus representam 9% dos gastos hospitalares do Sistema Único da Saúde. O Diabetes tipo 2 ou não insulino dependente ou diabetes do adulto e corresponde a 90% dos casos de diabetes. Ocorre geralmente em pessoas obesas com mais de 40 anos de idade e atualmente com maior frequência em jovens, em virtude de maus hábitos alimentares, sedentarismo e stress (DSBD, 2014). Neste tipo de diabetes encontra-se a presença de insulina, porém sua ação é dificultada pela obesidade, o que é conhecido como resistência insulínica, uma das causas de da hiperglicemia. Por ser pouco sintomática, o diabetes na geral mente permanece por muitos anos sem diagnóstico e sem tratamento o que favorece a ocorrência de suas complicações no coração e no cérebro (ADA, 2004).

Nessa busca imediata pela redução de peso e uma melhor estética corporal tem sido frequentemente utilizados os suplementos alimentares, considerados popularmente seguros, menos invasiva e de baixo custo quando comparado aos outros métodos. Entretanto, a atividade biológica e validação científica destes suplementos ainda carecem de estudos para a sua comprovação clínica quanto aos seus benefícios termogênicos, colocando assim em dúvida a eficiência dessas substâncias. Além disso, não há comprovação que estas substâncias promovem a redução dos níveis de gordura corporal, podendo inclusive promover riscos a saúde e na manutenção do peso após seu uso. Portanto, deve ser melhor avaliado os efeitos de tais suplementos para melhor informação aos profissionais da área de saúde

envolvidos na prescrição destes recursos alimentares, principalmente a pacientes portadores de doenças crônicas. (SAHLIN, 2014).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da suplementação com a substância termogênica, a cafeína, sobre os níveis glicêmicos em animais diabéticos tipo 2

MATERIAL E MÉTODOS

ANIMAIS

Foram utilizados 38 ratos machos da linhagem Wistar (com peso entre 216-258 g), sendo 14 normoglicêmicos e 24 diabéticos, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro (12 horas), com ração e água *ad libitum*.

INDUÇÃO DO DIABETES

A diabetes mellitus foi induzida em recém-nascido do sexo masculino (2 dias de idade, pesando de 8 a 10 g) ratos Wistar com injeção *in bolus* de STZ (160mg/kg, ip) dissolvido em tampão de citrato (10 mM, pH 4,5). Os ratos controle foram injetados com o mesmo volume de tampão citrato.

GAIOLA METABÓLICA

Os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais durante 12 horas, com fornecimento de volume conhecido de água durante todo o período de 12 horas, fornecimento de quantidades conhecidas de ração durante o período noturno de 12 horas, após as 12 horas foi determinado peso do animal em gramas, do volume de água ingerido, a quantidade de alimento consumido e do volume de diurese, e foi coletada amostra de 10µL de urina, para a dosagem de glicosúria através de espectrofotometria.

TRATAMENTO

A cafeína foi obtida comercialmente pela Dermatológica farmácia de manipulação. Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: grupo I – Diabéticos (sem tratamento), grupo II – controle (não diabéticos); grupo III – cafeína 250 mg/kg; grupo IV – cafeína 500 mg/kg. Todas as drogas foram administradas por via oral de acordo com seus pesos.

TESTE GTT

Após os animais serem retirados da gaiola metabólica foi coletado 20µL de sangue da calda de cada animal para a dosagem de glicemia. As caldas dos animais foram cauterizadas e realizado o tratamento com cafeína. Uma hora depois foi administrada uma carga de 0.5g/kg de glicose, após 30 minutos e 60 minutos foi coletado 20µL de sangue da calda para a dosagem de glicemia.

DOSAGENS BIOQUÍMICAS

Depois do teste de GTT os animais foram anestesiados para a coleta de sangue da veia cava e em seguida sacrificados. O sangue foi colocado em tubos tipo falcon e centrifugados. Foi retirado o plasma para a dosagem de AST e ALT.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram utilizados 38 ratos machos da linhagem Wistar, sendo 14 normoglicêmicos(N) e 24 diabéticos(D). Os animais D apresentaram uma redução significativa no peso corporal inicial (PI): **D**: $214,6 \pm 10,3g$; **N**: $237,3 \pm 3,5g$.

Na figura 1 estão apresentados os resultados obtidos após o acondicionamento dos animais na gaiola metabólica. Foram analisados consumo de alimento, consumo de água, volume de urina e glicosúria. Não houve alteração no consumo de alimento quando comparados os grupos D ($30,3 \pm 0,9$) e N ($31,6 \pm 1,0$). Não houve alteração significativa do consumo de água para animais **D** ($52,1 \pm 3,6$) comparados aos **N** ($48,3 \pm 2,4$); no volume urinário: **D**: $4.0 \pm 1,1$; **N**: 4.5 ± 1.6); e na glicosúria dos animais: **D**: $20,3 \pm 2,0$ e **N**: $17,5 \pm 3,4$. Os resultados obtidos para a caracterização do estado diabético demonstraram que estes animais apresentam um diabetes compensado, conforme já descrito por Arulmozhi ET AL.(2004)

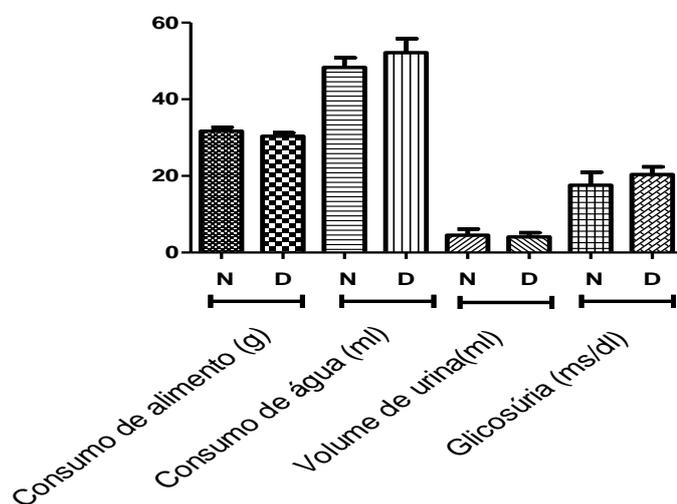


Figura1 – Caracterização do estado diabético em animais tratados ou não com estreptozotocina. N= normoglicêmicos; D = diabéticos.

O teste de tolerância oral à glicose (GTT) é utilizado no diagnóstico do diabetes tipo 2. Na figura 4 apresenta os dados referentes à concentração sanguínea de glicose nos tempos zero (basal), 30 60 minutos após a administração oral de glicose. Tempo zero: **N**: $93,2 \pm 1,0$ mg/dL; **D**: $85,2 \pm 3,1$; **D + Cafeína 250 g/kg**: $92,4 \pm 2,6$ mg/dL; **D + Cafeína 500 g/kg**: $97,6 \pm 4,6$ mg/dL. Tempo 30 min.: **N**: $181,9 \pm 9,9$ mg/dL; **D**: $155,5 \pm 9,6$ mg/dL; **D + Cafeína 250 g/kg**: $226,0 \pm 34,0$ mg/dL; **D + Cafeína 500 g/kg**: $285,8 \pm 11,6$ mg/dL. Tempo 60 min.: **N**: $172,4 \pm 16,7$ mg/dL; **D**: $121,1 \pm 6,0$ mg/dL; **D + Cafeína 250 g/kg**: $274,7 \pm 9,1$ mg/dL; **D + Cafeína 500 g/kg**: $327,6 \pm 0,1$ mg/dL. Nossos resultados demonstraram que a cafeína promove um aumento da glicemia durante o teste do GTT, demonstrando que esta substância apresenta efeito hiperglicemiante em animais diabéticos. Não está descrito na literatura o mecanismo exato desta alteração, porém mecanismos envolvendo hormônios contrarregulatórios, tais como cortisol, glucagon e insulina não podem ser descartados.

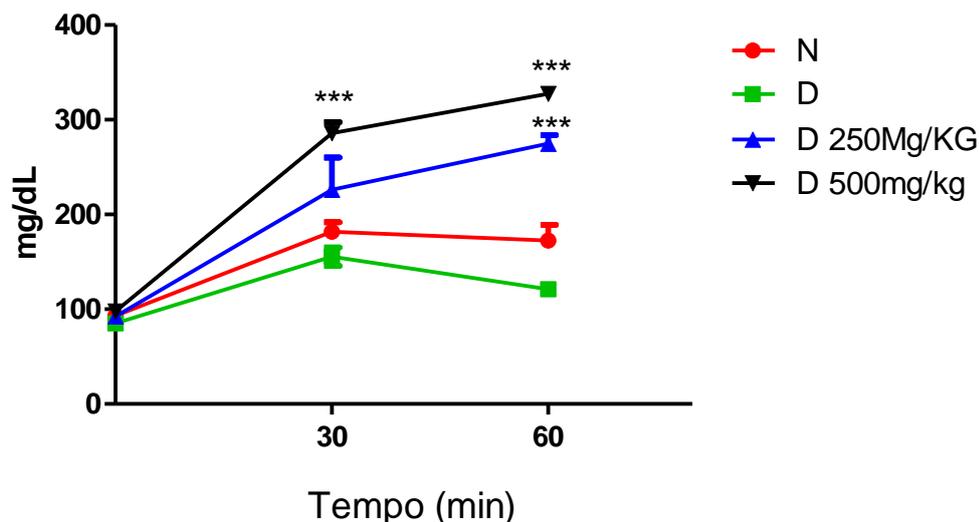


Figura 2 – Teste de tolerância à glicose em animais normoglicêmicos ou diabéticos tratados ou não com cafeína.

Para verificar a toxicidade aguda do tratamento com cafeína, já que as doses eram elevadas, foi avaliada a função hepática pela determinação das transaminases de ALT e AST em ambos os grupos. Não houve diferença significativa nos níveis de ALT, para animais do grupo N tratados com cafeína 250 mg/kg ($54,6 \pm 3,0$ U/L) e D ($49,4 \pm 1,5$ U/L). Pelo tratamento cafeína na dose de 500 mg/kg: N: $296,5 \pm 82,8$ U/L; Os animais diabéticos tratados com este ergogênico morreram, demonstrando o efeito hepatóxico desta substância nos animais diabéticos. O grupo diabético sem tratamento apresentou valores de ALT de $44,1 \pm 3,1$ U/L. Na análise de AST, a média do grupo N tratado com cafeína 250 mg/kg foi de $144,1 \pm 6,7$ U/L e do grupo D: $166,0 \pm 6,3$ U/L. No grupo N tratado com cafeína 500 mg/kg os valores foram $134,4 \pm 46,2$ U/L. O grupo D apresentou valor de AST de $148,9 \pm 13,9$ U/L. Em conjunto a determinação das transaminases mostraram que há uma significativa hepatotoxicidade em animais diabéticos induzida pela cafeína.

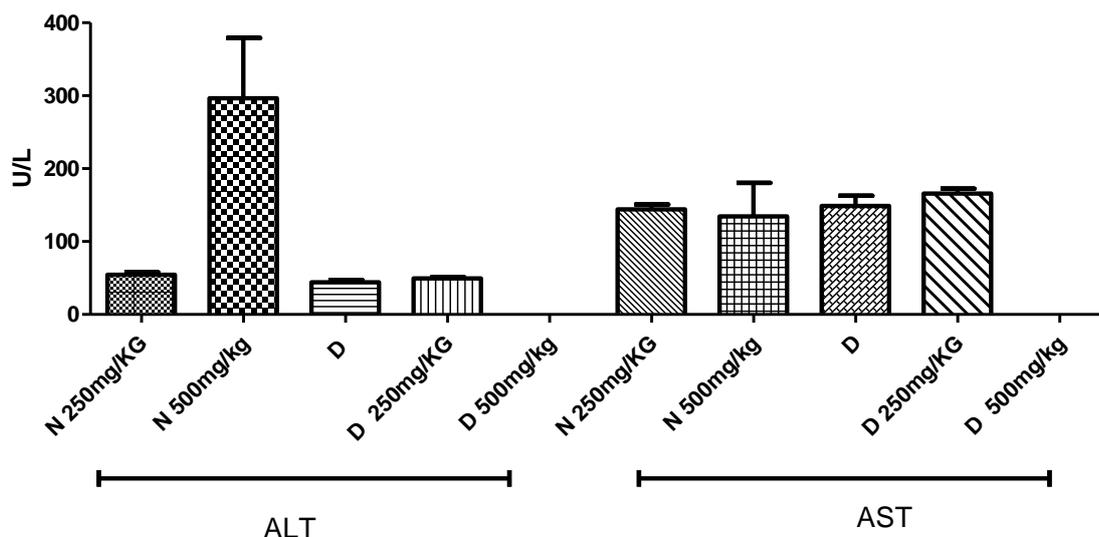


Figura 3 – Dados referentes à ALT e AST

CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que a suplementação com cafeína, um termogênico, frequentemente utilizado em atividades físicas e exercícios induz um estado de hiperglicemia e hepatotoxicidade em animais diabéticos. Portanto, a sua prescrição e utilização deve ser controlada para pacientes diabéticos. Estudos clínicos devem ser realizados para comprovar este efeito.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes. a position statement of the american diabetes association. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 30, p. 48-65, jan. 2007.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

D. K. ARULMOZHI, A. VEERANJANEYULU, AND S. L. BODHANKAR, “Neonatal streptozotocin-induced rat model of type 2 diabetes mellitus: a glance,” *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 36, no. 4, pp. 217–221, 2004.

K SAHLIN. *Muscle Energetics During Explosive Activities and Potential Effects of Nutrition and Training*. Sports Med, 2014

SUNIL K. PANCHAL, WENG-YEW WONG, KATE KAUTER, LEIGH C. WARD, LINDSAY BROWN. Caffeine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats. *Basic nutritional investigation*. 2012

Gabriel Fernando Esteves Cardia.

Universidade Estadual de Maringá - Avenida Colombo, 5790 - Jardim Universitário. Maringá – PR Laboratório de inflamação, Departamento de farmacologia e terapêutica, bloco K68, sala 106 .

EFFECT OF SUPPLEMENTATION WITH CAFFEINE ON GLICEMIC LEVELS IN TYPE EXPERIMENTAL 2 DIABETES

ABSTRAC

The prevalence of diabetes is increasing worldwide, becoming the epidemic now as a result, largely, of aging. However, physical inactivity, poor diet and rising obesity rates are also responsible for the global expansion of diabetes. The ergogenic nutritional supplements are those that can promote increased physical performance beyond the physiological capacity and have a thermogenic action in the body. However, the biological activity and scientific validation of these supplements still require studies for its clinical proof as to its thermogenic benefits, thereby casting doubt on the effectiveness of these substances. The objective of this study was to evaluate the effect of supplementation with thermogenic substance, caffeine, on the glycemc levels in type 2 diabetic animals For this 38 Wistar male rats were used, 14 of 24 normoglycemic and diabetic animals were subjected metabolic cage in order to verify the consumption of food and water, urine volume and glucosuria, after that were treated with caffeine and then subjected to biochemical tests. Our results indicate that supplementation with caffeine, a thermogenic often used in physical activities and exercises induces a state of

hyperglycemia in diabetic animals and hepatotoxicity. So its prescription and use should be controlled diabetic patients.

KEYWORDS: Diabetes; caffeine; hyperglycemia.

EFFET DE LA SUPPLÉMENTATION AVEC DE LA CAFÉINE SUR LES NIVEAUX GLICÉMIQUE DANS LE TYPE EXPÉRIMENTAL 2 DIABÈTE

ABSTRAC

La prévalence du diabète augmente dans le monde entier, en devenant l'épidémie maintenant de ce fait, en grande partie, du vieillissement. Cependant, l'inactivité physique, la mauvaise alimentation et la hausse des taux d'obésité sont également responsables de l'expansion mondiale du diabète. Les suppléments nutritionnels ergogènes sont ceux qui peuvent favoriser l'augmentation des performances physiques au-delà de la capacité physiologique et ont une action thermogénique dans le corps. Cependant, l'activité biologique et la validation scientifique de ces suppléments ont encore besoin d'études pour sa preuve clinique que de ses avantages thermogénique, jetant ainsi le doute sur l'efficacité de ces substances. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la supplémentation en substance thermogénique, la caféine, sur les taux de glycémie chez les animaux diabétiques de type 2 pour ce 38 rats mâles Wistar ont été utilisés, 14 des 24 animaux à glycémie normale et diabétiques ont été soumis cage métabolique pour vérifier la consommation de nourriture et d'eau, le volume d'urine et glycosurie, après qui ont été traités avec de la caféine et ensuite soumis à des tests biochimiques. Nos résultats indiquent que la supplémentation avec de la caféine, un thermogénique souvent utilisé dans les activités physiques et des exercices induit un état d'hyperglycémie chez les animaux diabétiques et hépatotoxicité. Donc, sa prescription et l'utilisation doivent être contrôlées chez les patients diabétiques.

MOTS-CLÉS: diabète; la caféine; hyperglycémie.

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN EN NIVELES DE CAFEÍNA EN EL TIPO 2 DIABETES EXPERIMENTAL GLUCÉMICO

RESUMEN

La prevalencia de diabetes está aumentando en todo el mundo, convirtiéndose en la epidemia de ahora como resultado, en gran parte, del envejecimiento. Sin embargo, la inactividad física, la mala alimentación y el aumento de las tasas de obesidad son también responsables de la expansión mundial de la diabetes. Los suplementos nutricionales ergogénicos son aquellos que pueden promover el aumento de rendimiento físico más allá de la capacidad fisiológica y tienen una acción termogénica en el cuerpo. Sin embargo, la actividad biológica y la validación científica de estos suplementos todavía requieren estudios para su prueba clínica en cuanto a sus beneficios termogénicos, poniendo así en duda la eficacia de estas sustancias. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con sustancia termogénica, la cafeína, en los niveles de glucemia en animales diabéticos tipo 2 para este 38 ratas macho Wistar se utilizaron, 14 de los 24 animales normoglucémicos y diabéticos fueron sometidos jaula metabólica con el fin de verificar el consumo de alimentos y agua, el volumen de orina y la glucosuria, después de que fueron tratados con cafeína y luego sometido a pruebas bioquímicas. Nuestros resultados indican que la suplementación con cafeína, un termogénico menudo utilizado en actividades físicas y ejercicios induce un estado de hiperglucemia en los animales diabéticos y hepatotoxicidad. Por lo que su prescripción y uso deben ser controlados los pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: Diabetes; La cafeína; hiperglucemia.

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CAFEÍNA SOBRE OS NÍVEIS GLICÊMICOS NO DIABETES TIPO 2 EXPERIMENTAL

RESUMO

A prevalência do diabetes vem crescendo mundialmente, configurando-se atualmente como uma epidemia resultante, em grande parte, do envelhecimento da população. Contudo, o sedentarismo, a alimentação inadequada e o aumento da obesidade também são responsáveis pela expansão global do diabetes. Os suplementos nutricionais ergogênicos são aqueles que podem promover aumento do desempenho físico além da capacidade fisiológica, e apresentam uma ação termogênica no organismo. Entretanto, a atividade biológica e validação científica destes suplementos ainda carecem de estudos para a sua comprovação clínica quanto aos seus benefícios termogênicos, colocando assim em dúvida a eficiência dessas substâncias. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da suplementação com a substância termogênica, a cafeína, sobre os níveis glicêmicos em animais diabéticos tipo 2. Para isso foi utilizado 38 ratos machos da linhagem Wistar, sendo 14 normoglicêmicos e 24 diabéticos, os animais foram submetidos a gaiola metabólica afim de verificar o consumo de água e alimento, volume de urina e glicosúria, após isto foram tratados com cafeína, e submetidos aos testes bioquímicos. Nossos resultados indicam que a suplementação com cafeína, um termogênico, frequentemente utilizado em atividades físicas e exercícios induz um estado de hiperglicemia e hepatotoxicidade em animais diabéticos. Portanto, a sua prescrição e utilização deve ser controlada para pacientes diabéticos.

PALAVRAS CHAVE: Diabetes; Cafeína; hiperglicemia.