

## آثار مداخله‌ی هم‌زمان کافئین و تمرین هوازی بر نسبت لپتین به آدیپونکتین (LAR) در

### مردان مبتلا به دیابت نوع دو

بهرام جمالی قراخانلو<sup>۱\*</sup>، اکرم آملانی<sup>۲</sup>، علی ضرغامی خامنه<sup>۳</sup>

#### چکیده

**مقدمه:** تولید نامتوازن آدیپوکین‌هایی همچون لپتین و آدیپونکتین در بیماران دیابتی ممکن است منجر به گسترش عوارض متابولیکی گردد. لذا، هدف از پژوهش حاضر، تعیین اثرات دو ماه مصرف کافئین همراه با تمرین هوازی بر تغییرات سطوح لپتین و آدیپونکتین سرم و نسبت لپتین/آدیپونکتین (LAR) در مردان دیابتی نوع دو بود.

**روش‌ها:** ۳۲ مرد مبتلا به دیابت نوع دو در قالب یک طرح نیمه تجربی چهار گروهی به مدت دو ماه در یک دوره تمرینات هوازی (۳ جلسه در هفته راه‌رفتن نوارگردان، ۱/۵ ساعت در جلسه، ۸۵-۶۵٪ HRR) با و بدون مصرف کافئین ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) شرکت کردند. تغییرات سرمی لپتین و آدیپونکتین طی دو مرحله (حالت پایه و ۲۴ ساعت پس از اتمام برنامه‌ی تمرینی) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ANOVA یک راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح  $P \leq 0/05$  بررسی شد.

**یافته‌ها:** تجویز دو ماه مکمل کافئین (CA) به تنهایی و همراه با تمرینات هوازی (AT) توانست به ترتیب سبب کاهش و افزایش معنی‌دار در لپتین و آدیپونکتین شود ( $P=0/001$ ). به طوری‌که، آثار گروه ترکیبی (AT+CA) به مراتب مداخله‌ی مناسب‌تری در تغییر شاخص‌های مورد مطالعه بود ( $P=0/001$ ). همچنین، روش LAR به طور مطلوبی در همه‌ی گروه‌های مورد مطالعه به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود، چنانچه این آثار در گروه ترکیبی (AT+CA) معنی‌دارتر بود ( $P=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تجویز دو ماه مکمل کافئین و تمرین هوازی تأثیر مناسبی بر بهبود نسبی شاخص‌های لپتین و آدیپونکتین و همچنین نسبت آنها در افراد دیابتی داشته باشد، هرچند نشان داده شد ترکیب این دو متغیر دارای آثار به مراتب مضاعف‌تری است.

**واژگان کلیدی:** کافئین، تمرین هوازی، لپتین، آدیپونکتین، دیابت نوع دو

۱- گروه علوم پایه، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه تربیت‌بدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

\***نشانی:** تبریز، خیابان گلگشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده‌ی پیراپزشکی، گروه علوم پایه، تلفن: +۹۸۳۳۳۶۱۹۰۰، نمابر:

+۹۸۴۱۳۳۳۶۱۹۰۰، پست الکترونیک: jamalib@tbzmed.ac.ir

## مقدمه

بافت آدیپوز احشایی همچون یک ارگان اندوکرین با اهمیت ترشح کننده‌ی سیتوکین‌هایی است که روی هم رفته با عنوان آدیپوسایتوکین<sup>۱</sup> شناخته می‌شوند [۱]. لپتین<sup>۲</sup> و آدیپونکتین<sup>۳</sup> دو آدیپوکین مهم و مورد توجه محققان هستند که نقش مهمی در تنظیم عملکرد قلبی-عروقی، آبشار التهابی، تعادل سوخت و سازی و سبب شناسی دیابت نقش محوری بازی می‌کنند [۲، ۳]. نشان داده شده است که افراد به‌طور خاص با بیماری سرخرگ کرونری شدید، چاقی شکمی و مبتلاء به دیابت در ارتباط با کاهش غلظت‌های آدیپونکتین و افزایش سطوح لپتین در گردش هستند [۲]. لپتین به‌عنوان ژن ضدگرسنگی و هورمون افزایش دهنده‌ی هزینه‌ی انرژی و در مقابل، آدیپونکتین هورمون تنظیم کننده‌ی متابولیسم گلوکز و اکسیداسیون چربی درکل به‌عنوان تنظیم کننده‌ی هومئوستاز انرژی دارای اثرات متضادی بر التهاب تحت بالینی و مقاومت به انسولینی هستند [۳]. با این حال، برخی از تحقیقات پیشنهاد می‌کنند که بررسی نسبت لپتین به آدیپونکتین (LAR)<sup>۴</sup> ممکن است ابزار مفیدی برای مطالعه‌ی سندرم متابولیکی و خطر طبقه‌بندی افراد، نسبت به سنجش هر یک از این هورمون‌ها به تنهایی و حتی مدل ارزیابی هموستازیس برای مقاومت به انسولینی (HOMA-IR)<sup>۵</sup> در آزمایشات بالینی باشد [۴]. در حمایت از این موضوع، Ayina و همکاران (۲۰۱۷) متعاقب مطالعه‌ای مقطعی به بررسی ارتباط نسبت L/A در جمعیت آفریقای جنوبی پرداخته و اظهار داشتند که این نسبت با سندرم متابولیکی در ارتباط بوده به‌طوری‌که سطوح لپتین و آدیپونکتین به‌ترتیب به‌طور مثبت و منفی در ارتباط با چاقی، دیابت ملیتوس و پُرفشارخونی است [۴].

از طرفی، ارزیابی این نسبت می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی جدید و قوی‌تر برای اندازه‌گیری اثربخشی درمان‌های ضددیابتی سودمند باشد [۵]. به جهت آثار سوخت و سازی متضاد لپتین و آدیپونکتین، نسبت LAR به‌عنوان شاخص ارزشمندی برای

بیماری‌های سوخت و سازی بوده و ممکن است ارتباط به‌مراتب قوی‌تری با خطر ابتلاء به دیابت نوع دو و حوادث قلبی-عروقی در مقایسه با ارزیابی هر یک از این هورمون‌ها به تنهایی داشته باشد. یافته‌های روبه رشدی پیشنهاد می‌کنند که لپتین ممکن است برای کنترل وضعیت گلاسمیکی مستقل از آثار آن بر روی مصرف کالری و هزینه‌ی انرژی است. از طرفی دیگر، آسیب به پیام‌رسانی لپتین ممکن است سبب کاهش در بیان دیگر هورمون آدیپوسایتوکینی یعنی آدیپونکتین داشته باشد [۳-۵].

چنانچه، نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن است که تجویز کافئین (۷،۳،۱-تری‌متیل‌گزانتین)<sup>۶</sup> به‌عنوان یک مکمل خوراکی ترموژنیک قابل دسترس از طریق افزایش هزینه انرژی می‌تواند به طرق مختلف در کاهش چاقی، مقاومت به انسولین و لپتین مؤثر واقع شود [۶]. در این راستا، Yamashita و همکاران (۲۰۱۲) مصرف قهوه‌ی کافئین‌دار در کارگرهای مرد و زن ژاپنی را بررسی و به افزایش غلظت‌های آدیپونکتین و کاهش در میزان لپتین پلاسمایی اشاره داشتند. این در حالی است که نتایج قطعی در این زمینه وجود ندارد [۷]. به‌طوری‌که، Shirali و همکاران (۲۰۱۶) عنوان داشتند که مصرف طولانی‌مدت مکمل‌دهی کافئین (۶ میلی‌گرم در وزن بدن) به تنهایی و همراه با کارنیتین در سرم بازیکنان مرد فوتبال اثر قابل توجهی بر سطوح سرمی لپتین افراد ندارد [۸]. حتی، Kempf و همکاران (۲۰۱۰) اشاره داشتند که مصرف قهوه‌ی کافئین‌دار علاوه بر اینکه تغییر مثبتی در غلظت‌های لپتین نداشت، حتی منجر به افزایش غیرمعنی‌دار لپتین به‌دنبال افزایش مصرف قهوه نیز گردید [۹]. به‌علاوه، ثابت شده است که تغییرات توده‌ی چربی احشایی و تام و افزایش در هزینه‌ی انرژی متعاقب اعمال استرس‌های فیزیولوژیایی همچون فعالیت‌های بدنی منظم به‌خوبی قادر است سطوح شاخص‌های نشان‌دهنده‌ی مقاومت به انسولینی را تنظیم نماید [۶]. برای نمونه، Saremi و همکاران (۲۰۱۷) با مطالعه‌ی موش‌های دیابتی اظهار داشتند که انجام تمرینات ترکیبی، هوازی و مقاومتی به‌مدت ۱۰ هفته منجر به افزایش معنی‌دار سطوح نسبت آدیپونکتین به لپتین در تمامی گروه‌های تمرینی می‌شود [۱۰]. همچنین، Akbarpour

<sup>1</sup> Adipocytokines

<sup>2</sup> Leptin

<sup>3</sup> Adiponectin

<sup>4</sup> Leptin/Adiponectin Ratio (LAR)

<sup>5</sup> Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

<sup>6</sup> 1,3,7-Trimethylxanthine

رضایتنامه‌ی شرکت آگاهانه که جهت شرکت در تمرینات و آزمون‌ها تهیه شده بود را امضا نمودند؛ قبل از شروع هرگونه فعالیت بدنی نیز پرسشنامه‌ی 'PAR-Q' (برای سنجش سطح فعالیت افراد) توسط شرکت‌کنندگان جهت غربالگری پاسخ داده شد [۱۳]. همچنین پرسشنامه‌ی مصرف ترکیبات کافئینی نیز از آنها جهت بررسی میزان مصرف و سنجش احتمالی عادت به مصرف کافئین بر اساس مطالعات قبلی انجام گرفته، از آنان اخذ گردید.

اصلی‌ترین معیارهای ورود آزمودنی‌ها در این مطالعه شامل؛ قرار داشتن در محدوده‌ی سنی ۶۰-۴۰ سال، قند خون ناشتای بین ۲۵۰-۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، عدم ابتلاء به بیماری‌های مربوط به دیابت (همچون نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی)، عدم شرکت منظم در فعالیت ورزشی منظم بیش از یک جلسه در هفته در طی ۳ ماه گذشته، نداشتن فشارخون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و داشتن بیشتر از یک سال سابقه‌ی ابتلاء به دیابت بود. در ضمن، هیچکدام از افراد تحت انسولین درمانی نبوده و تمامی بیماران در طول دوره‌ی پژوهش از داروهای متفورمین و گلی‌بن‌کلامید به‌صورت خوراکی استفاده می‌نمودند. همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل؛ دارابودن عوارض دیابت همچون پای دیابتی، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، آریتمی کنترل نشده، فشار خون بالا بود. حجم نمونه براساس مطالعات قبلی، در سطح معنی‌داری (آلفا یا خطای نوع اول) ۰/۰۵ درصد و توان (بتا یا خطای نوع دوم) ۰/۸ با استفاده از نرم‌افزار Medcalc نسخه‌ی 10.0.2.0 برای هر گروه ۸ نفر و در مجموع ۳۲ نفر تعیین شد.

به‌علاوه، رژیم غذایی روزانه‌ی افراد با استفاده از پرسشنامه‌ی یادآمد تغذیه‌ای ۲۴ ساعته جهت بررسی میزان دریافت کالری و درصد انرژی دریافتی از درشت مغذی‌ها بر اساس بانک اطلاعاتی نرم‌افزار تغذیه‌ای (Nutritionalist IV)<sup>۲</sup> تجزیه و تحلیل گردید (جدول ۱).

(۲۰۱۳) اظهار داشت که انجام تمرینات هوازی شامل ۳ جلسه در هفته به‌مدت ۱۲ هفته با شدت ۷۵-۸۵٪ ضربان قلب بیشینه در مردان چاق باعث کاهش در سطوح پلاسمایی لپتین و افزایش در آدیپونکتین در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد [۱۱]. از طرفی دیگر، Saremi و همکاران (۲۰۱۲) این گونه بیان داشتند که انجام تمرینات هوازی به‌مدت ۶۰-۵۰ دقیقه در روز، ۳ روز در هفته به‌مدت ۱۲ هفته در مردان چاق دارای اضافه وزن هیچگونه تأثیری بر سطوح سرمی لپتین و گرلین ندارد [۱۲].

با این حال، با توجه به مطالعات محدود و متناقض و عدم دسترسی به یک مطالعه‌ی جامع در رابطه با بررسی آثار توامان و جداگانه‌ی دو ماه مکمل‌دهی کافئین (۳ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم از وزن بدن در روز) و تمرینات هوازی (با شدت ۷۰-۶۰٪ ضربان قلب ذخیره) بر نسبت لپتین به آدیپونکتین، در مردان غیرفعال مبتلاء به دیابت نوع دو انجام شد.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع کارآزمایی‌های بالینی نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. این تحقیق پس از دریافت تأییدیه از کمیته‌ی اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد (IR.TBZMED.REC.1398.1197) بر روی ۳۲ نفر از مردان مبتلاء به دیابت نوع دو ساکن شهر تبریز با میانگین سنی  $53.31 \pm 1.26$  سال و نمایه‌ی توده‌ی بدنی  $33.10 \pm 1.08$  کیلوگرم بر متر مربع انجام گردید. آزمودنی‌های این مطالعه از بین ۳۵ نفر مبتلاء به دیابت نوع دو (با بیش از یک سال سابقه‌ی دیابت تشخیص داده شده بر اساس معیارهای ارائه شده توسط WHO) به روش نمونه‌گیری انتخابی در دسترس و هدفدار انتخاب و به‌طور تصادفی ساده (مانند قرعه‌کشی) به چهار گروه ۸ نفری شامل؛ گروه دارونما (P)، مکمل کافئین (CA)، تمرین هوازی (AT) و گروه تمرین هوازی با مکمل کافئین (AT+CA) تقسیم شدند. کل دوره‌ی پژوهش بر اساس مفاد معاهده‌ی هلسینکی انجام گردید. به‌طوری‌که، ابتداء تمامی شرکت‌کنندگان با چگونگی و نحوه‌ی همکاری با پژوهش آشنا شدند و

<sup>1</sup> Physical Activity Readiness - Questionnaire

<sup>2</sup> Nutritionist IV. Copyright 2004. N-Squared computing and First DataBank Inc. The Hearst Corporation 1111 Bayhill DR, San Bruno, CA 94066.

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد ویژگی‌های فردی مردان مبتلاء به دیابت نوع دو (هر گروه ۸ نفر)

مقدار P بین گروهی	گروه‌های مورد مطالعه				شاخص‌های مورد مطالعه
	تمرین هوازی+کافئین (AT+CA)	تمرین هوازی (AT)	کافئین (CA)	دارونما (P)	
۰/۳۶	۵۱/۷۸± ۴/۸۲	۵۴/۰۲± ۲/۱۴	۵۳/۲۵± ۴/۲۶	۵۴/۲۱± ۱/۳۰	سن (سال)
۰/۱۲	۳۲/۷۴± ۳/۵۶	۳۳/۴۳± ۱/۶۶	۳۲/۲۰± ۳/۲۱	۳۴/۲۳± ۱/۸۹	نمایه‌ی توده‌ی بدن (kg.m <sup>2</sup> )
۰/۰۸	۳۵/۲۳± ۴/۳۸	۳۵/۰۱± ۱/۵۹	۳۳/۹۷± ۲/۳۲	۳۲/۸۹± ۱/۵۰	چربی (%)
۰/۲۸	۳۲/۰۳± ۳/۴۲	۳۳/۵۱± ۲/۶۷	۳۱/۲۹± ۷/۰۹	۳۰/۰۴± ۵/۱۱	اکسیژن مصرفی بیشینه (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
۰/۸۷	۲۵۷۵/۲±۱۸۵	۲۶۱۰/۵±۱۶۷	۲۵۵۰/۶±۲۱۰	۲۵۲۵/۳±۱۱۵	انرژی دریافتی (کیلوکالری/روز)

قرارداد ورزشی توسط پژوهشگر کنترل می‌شد. در انتهای هر جلسه تمرینی نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام شد [۱۴].

#### = درصد ضربان قلب کاروون

ضربان قلب استراحتی + (ضربان قلب استراحتی - ضربان قلب بیشینه) / (۷۰-۶۰) %  
 همچنین شدت تمرین در تحقیق حاضر بر اساس شاخص میزان ادراک سختی (RPE)<sup>۱</sup> مقیاس امتیازدهی ۲۰-۶ بورگ<sup>۲</sup> اندازه‌گیری شد. فعالیت در شدت بین ۷۰-۶۰٪ ضربان قلب ذخیره در مطالعه‌ی ما معادل با ۱۶-۱۱ (سبک تا سخت) درجه بندی شده است [۱۴].

#### نحوه‌ی مصرف مکمل کافئین

همچنین، افراد گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل، به‌طور مساوی روزانه یک عدد کپسول حاوی کافئین ساخت شرکت مرک<sup>۳</sup> آلمان و دارای مجوز از وزارت بهداشت (با شماره ثبت ۱/۰۲۵۸۴/۰۲۵۰) را با توجه به تناسب وزن (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین) مصرف نمودند. همچنین، افراد گروه دارونما نیز مشابه با گروه مکمل به همان مقدار دکستروز (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) مصرف کردند. به‌طوری‌که، طی دوره‌ی دو ماهه به هریک از آزمودنی‌ها بدون اطلاع از محتوای (طرح دوسو کور) روزانه یک عدد کپسول کافئین یا دکستروز نیم ساعت پس از صرف صبحانه همراه با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب در روزهایی (چهار روز در هفته) که

در این تحقیق برای ارزیابی ترکیبات بدن به‌ترتیب طول قد آزمودنی‌ها با قدسنج Seca217 (ساخت کشور آلمان) با حساسیت یک میلی‌متر، وزن بدن از ترازوی دیجیتالی Seca با دقت ۰/۱ کیلوگرم و درصد چربی بدن توسط دستگاه Body Composition Analyzer (InBody-570 ساخت کشور کره جنوبی) اندازه‌گیری شد.

#### برنامه‌ی تمرین هوازی

قرارداد ورزشی تحقیق حاضر شامل راه رفتن روی نوارگردان (با شدت ۷۰-۶۰٪ ضربان قلب ذخیره و شیب صفر درجه) بود. به‌طوری‌که ضربان قلب پایه هر یک از آزمودنی‌ها پس از ۱۰ دقیقه استراحت (به حالت نشسته) با ضربان‌سنج پولار ساخت کشور فنلاند ثبت شد. درحالی‌که ضربان قلب بیشینه‌ی آزمودنی‌ها، با استفاده از فرمول کاروون محاسبه گردید. سپس برای کنترل شدت فعالیت ۷۰-۶۰٪ ضربان قلب بیشینه از روش کاروون یا همان ضربان قلب ذخیره که درصد آن برابر با درصدی از اکسیژن مصرفی بیشینه (توان هوازی) استفاده شد. آزمودنی‌ها قبل از اجرای قرارداد ورزشی، به‌منظور گرم کردن ۱۰ دقیقه حرکات کششی انجام دادند و سپس از هفته اول تا سوم با ۶۰٪ ضربان قلب ذخیره به‌مدت ۲۵ دقیقه، از هفته چهارم تا ششم با ۶۵٪ ضربان قلب ذخیره به‌مدت ۳۰ دقیقه و از هفته هفتم تا هشتم با ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره به مدت ۴۰ دقیقه روی نوارگردان با شیب صفر درجه پیاده‌روی کردند؛ ضربان قلب آزمودنی‌ها و سرعت نوارگردان تا پایان

<sup>1</sup> Rating of perceived exertion

<sup>2</sup> Borg

<sup>3</sup> Merck Group

میزان هورمون لپتین بر اساس روش الایزا با روش آنتی‌بادی دوگانه (ساندویچ)<sup>۳</sup> و کیت تهیه شده از شرکت بیوندر<sup>۴</sup> آلمان شماره سریال RD191001100 سنجش شد که طبق دستورالعمل و با استفاده از منحنی استاندارد و کنترل در یک زمان مشخص تمام نمونه‌ها با هم اندازه‌گیری شدند. در این روش حساسیت حداقل ۰/۰۵ نانوگرم در میلی‌لیتر است و ضریب تغییرات روزانه‌ی آن ۰/۱۳ در ۰/۳۲ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۵/۸٪ در ۲/۸ نانوگرم در لیتر است. برای سنجش سطوح سرمی آدیپونکتین نیز از روش الایزا و کیت تجاری شرکت بیوندر با کد رهگیری: RD195023100 و حساسیت ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر انجام شد.

### روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

تمامی داده‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد (Mean±SD) بیان شدند و برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌های اولیه از آزمون شاپیرو-ویلک (S-W)<sup>۵</sup> استفاده گردید. سپس میانگین تغییرات هر یک از متغیرها طی مراحل دوگانه‌ی اندازه‌گیری و تأثیر متقابل گروه‌ها و مراحل خون‌گیری، از آزمون‌های تحلیل واریانس (ANOVA)<sup>۶</sup> با اندازه‌گیری مکرر ۲×۴ (گروه×مراحل) استفاده شد. در صورت مشاهده‌ی اختلاف بین مراحل زمانی، از آزمون تعقیبی بونفرونی<sup>۷</sup> و برای تعیین اختلاف بین گروهی از آزمون t مستقل استفاده گردید. تمامی عملیات‌ها و تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری پنج درصد ( $\alpha \leq 0.05$ ) با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS 22 و Excel 2010 انجام شد.

### یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد برخی از ویژگی‌های آنترپومتریکی و جسمانی گروه‌های مورد مطالعه به تفکیک در جدول ۱ نشان داده شده است. یافته‌های تحقیق حاضر نشان

تمرینات را انجام نمی‌دادند و در روزهای تمرینی (سه روز در هفته) ۶۰ دقیقه قبل از فعالیت داده شد. به طوری که مقدار کافئین مصرفی در تحقیق حاضر، بر اساس نتایج مطالعات قبلی در دامنه‌ی اثرگذار (۳ تا ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) کمترین مقدار مورد نیاز برای ارتقای سطح پلاسمایی و بهبود عملکرد جسمانی افراد در نظر گرفته شده بود [۱۵، ۵]. همچنین، در طی مدت مداخله با بیماران تماس تلفنی به صورت روزانه گرفته شده و سؤالاتی جهت بروز عوارض جانبی ناخواسته احتمالی و همچنین توصیه‌هایی در ارتباط با مصرف مرتب کپسول‌ها به افراد داده شد.

### روش نمونه‌گیری و اندازه‌گیری متغیرها

نمونه‌های خونی در دو مرحله (مرحله‌ی اول: قبل از شروع مکمل‌دهی و تمرینات و مرحله‌ی دوم ۲۴ ساعت پس از اجرای آخرین جلسه‌ی تمرینی) به میزان ۵ میلی‌لیتر از ورید پیش آرنجی<sup>۱</sup> (Antecubital vein) بازوی چپ آزمودنی‌ها در وضعیت نشسته و در حالت استراحت ۲۴ ساعت پیش از شروع تمرینات و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین هر بار پس از ۱۰-۸ ساعت ناشتایی شبانه جمع‌آوری گردید. سپس نمونه‌ها در دمای معمولی آزمایشگاه برای تشکیل لخته قرار داده شد و در ادامه برای جداسازی سرم در سانتریفیوژ ساخت شرکت بهداد-ایران با ۴۰۰۰-۳۵۰۰۰ دور در دقیقه (RPM)<sup>۲</sup> قرار داده شد. تمامی اندازه‌گیری‌ها در ساعت ۹-۸ صبح، دمای ۲۸-۲۶ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۵۰ درصد، تهویه و نور محیطی یکسان انجام گردید. به علاوه، آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت قبل از انجام آزمون، ضمن حفظ رژیم غذایی معمولی از مصرف هرگونه ترکیبات کافئینی و مکمل غذایی اثرگذار بر تغییرات شاخص‌های دیابتی خودداری کردند. همچنین از انجام هرگونه فعالیت ورزشی شدید و استفاده از هرگونه فعالیت (مانند ماساژ، سونا، داروهای ضدالتهابی و ضددیابتی و ...) که منجر به کاهش قندخون گردد، اجتناب نمودند.

<sup>۱</sup> Antecubital vein

<sup>۲</sup> Revolutions per minute

<sup>۳</sup> Sandwich

<sup>۴</sup> Biovendor

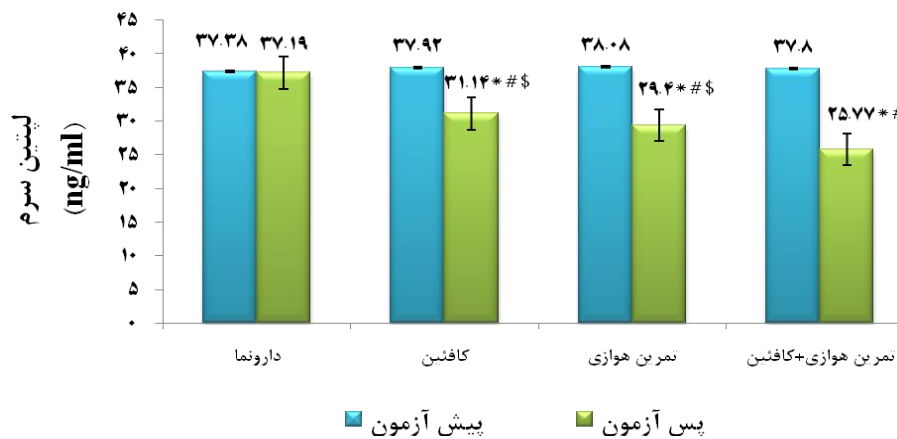
<sup>۵</sup> Shapiro-wilk

<sup>۶</sup> Analysis of variance test

<sup>۷</sup> Bonferroni post hoc

در مقایسه با قبل از مداخله کاهش یافته بود ( $P=0/001$ )؛ به طوری که، مداخله‌ی همزمان دو متغیر تمرین هوازی و مکمل کافئین (AT+CA) دارای آثار تعدیل‌کنندگی به‌مراتب بیشتری در مقایسه با اعمال جداگانه‌ی هر یک از دو متغیر مستقل بود ( $P=0/001$ ) (نمودار ۱).

داد که سطوح لپتین سرم پایه‌ی افراد مبتلاء به دیابت نوع دو در سطح بالایی قرار دارد. چنانچه، دو ماه تیمار افراد دیابتی با مکمل کافئین (CA) به‌طور معنی‌داری سبب کاهش ۱۷/۸۷ درصدی غلظت لپتین در مقایسه با گروه دارونما (P) شد ( $P=0/001$ )؛ به‌علاوه، مقادیر لپتین در دیگر دو گروه تجربی یعنی تمرین هوازی (AT) و تمرین هوازی+مکمل کافئین (AT+CA) به‌طور معنی‌داری به‌ترتیب ۲۲/۷۹ و ۳۱/۸۲ درصد



نمودار ۱- تغییرات لپتین سرم مردان دارای دیابت نوع دو متعاقب دو ماه تمرین هوازی با و بدون مصرف کافئین

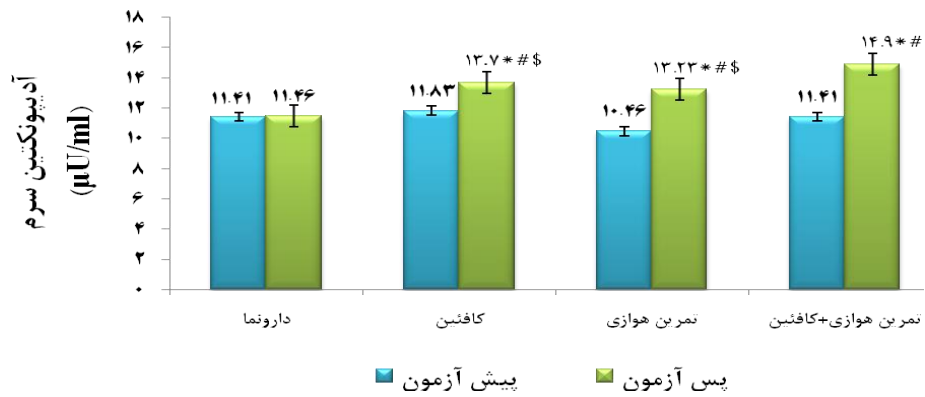
\* معنی‌داری درون گروهی در سطح ( $P<0/05$ )

# معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما ( $P<0/05$ )

\$ معنی‌داری در مقایسه با گروه ترکیبی (AT+CA) ( $P<0/05$ )

طوری که ترکیب دو متغیر مستقل دارای آثار افزایشی مضاعفی بر میزان شاخص مورد تحقیق در مقایسه با مداخله‌ی جداگانه‌ی هر یک از تمرین هوازی (AT) و مکمل کافئین (CA) بود ( $P=0/001$ ) (نمودار ۲). به‌طوری که، تجویز همزمان و جداگانه‌ی تمرین هوازی (AT) و مصرف مکمل کافئین (CA) در افراد دیابتی نوع دو باعث کاهش معنی‌دار در نسبت لپتین به آدیپونکتین (LAR) گردید ( $P=0/001$ ) (نمودار ۳).

همچنین، نتایج حاکی است که مقادیر سرمی دیگر آدیپوکاین مورد مطالعه یعنی آدیپونکتین در گروه‌های تجربی افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما (P) پیدا کرده است ( $F=0/001$ ). به‌طوری که، مصرف کافئین (CA) منجر به افزایش ۱۵/۸۰ درصدی در مقایسه با گروه دارونما (P) می‌گردد. همچنین، اعمال تمرین هوازی (AT) موجب افزایش ۲۷/۳۴ درصدی و مداخله‌ی همزمان تمرین هوازی و مکمل کافئین (AT+CA) سبب افزایش ۳۰/۵۸ درصدی در میزان سرمی آدیپونکتین در مقایسه با قبل از مطالعه می‌شود ( $P=0/001$ ). به

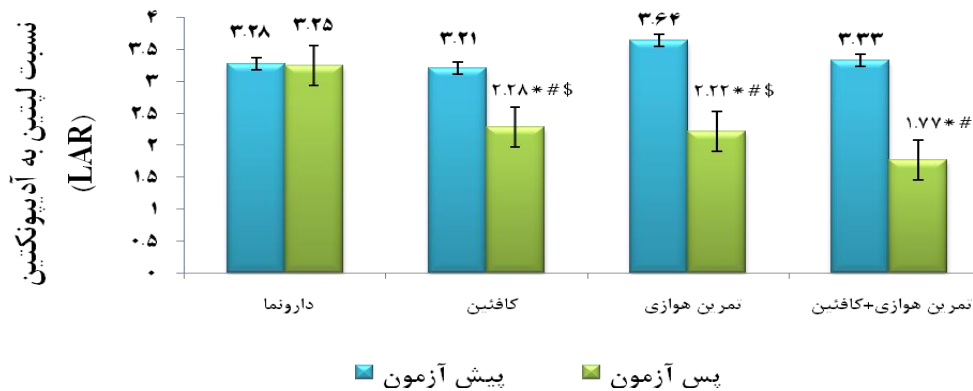


نمودار ۲- تغییرات آدیپونکتین سرم مردان دارای دیابت نوع دو متعاقب دو ماه تمرین هوازی با و بدون مصرف کافئین

\* معنی داری درون گروهی در سطح (P<0/05)

# معنی داری در مقایسه با گروه دارونما (P<0/05)

\$ معنی داری در مقایسه با گروه ترکیبی (AT+CA) (P<0/05)



نمودار ۳- تغییرات نسبت لپتین به آدیپونکتین (LAR) مردان دارای دیابت نوع دو متعاقب دو ماه تمرین هوازی با و بدون مصرف کافئین

‡ معنی داری درون گروهی در سطح (P<0/05).

### بحث

بررسی ۴۷۶ فرد بالغ گزارش کردند نسبت LAR به طور معنی دار و مثبتی در ارتباط با BMI، دور کمر، سطح انسولین و TG است. به علاوه، تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک دو حالتی نشان داد که میزان آدیپونکتین و لپتین به طور قابل توجهی با سندرم متابولیکی با یک نسبت شانس (OR)<sup>۱</sup> برابر با ۱/۴۳ در ارتباط است [۴]. لپتین و آدیپونکتین دو هورمون مترشحه‌ی اصلی از بافت چربی هستند. چنانچه، لپتین به درون خون آزاد و به گیرنده‌های ویژه خود (ObR)<sup>۲</sup> در سطح سلول متصل شده و سبب تحریک فعال‌سازی

نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو با یافته‌های پژوهش Bidulesca و همکاران (۲۰۲۰) و Ayin و همکاران (۲۰۱۷) حاکی از آن است ابتلا به دیابت نوع دو منجر به افزایش در غلظت لپتین و کاهش در سطوح آدیپونکتین سرمی و در نتیجه سبب افزایش در نسبت LAR می‌گردد [۴، ۱۶]. Bidulesca و همکاران (۲۰۲۰) متعاقب مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر در میان ۳۳۳۳ نفر از جمعیت آمریکایی آفریقایی تبار بیان نمودند که غلظت لپتین به طور مستقیم در ارتباط با شیوع T2D بوده و میزان آدیپونکتین نیز به طور معکوسی در ارتباط با T2D است [۱۶]. همچنین، Ayin و همکاران (۲۰۱۷) با

<sup>1</sup> odds ratio

<sup>2</sup> leptin receptor

نوروپیتیدهای اشتهاآور، تنظیم هومئوستاز گلوکز توسط سرکوب بیان ژن‌های گلوکوژنیک در کبد و تحریک فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده‌یانسولین-۱ (IRS-1) می‌شود [۴، ۲]. به‌علاوه، عنوان شده است که فعال‌سازی فارماکولوژیکی گیرنده‌های  $\beta$ -آدرنرژیک جفت شونده با پروتئین گوانوزین تحریکی (Gs)<sup>۲</sup> باعث کاهش بیان ژن و ترشح لپتین می‌شود. بنابراین، چنین می‌توان استنباط کرد که کافئین با مهارگیرنده‌های جفت شونده با پروتئین گوانین (GPCRs)<sup>۳</sup> به‌ویژه ایزوفرم A1 و A3 آدنوزینی و از طرفی با افزایش سطح هورمون‌های استرسی (کاتکولامین‌ها و کورتیزول) و مهار چرخه‌ی نوکلئوتید فسفودی‌استراز که همگی این سازوکارها منجر به افزایش تحریک آبخار پیام‌رسانی PKA/cAMP می‌شود، می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی مفید برای کاهش ترشح لپتین در گردش باشد [۱۹].

همچنین، Kempf و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که مصرف ۴ الی ۸ فنجان قهوه به‌مدت دو ماه متوالی موجب افزایش ۶ درصدی در غلظت آدیپونکتین در افراد عادت کرده به مصرف قهوه می‌گردد [۹]. از طرفی، Kim و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که یک هفته مصرف کافئین به‌میزان ۳ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن در افراد سالم سبب افزایش در سطوح لپتین و میزان تعریق شده که این تغییرات با افزایش در هزینه‌ی انرژی افراد در ارتباط بود [۲۰]. همچنین، گروه مطالعاتی Rasaei و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی اثرات مصرف قهوه‌ی کافئین‌دار (سه فنجان در شب شامل ۱۹۵ میلی‌گرم کافئین) در مردان سالم عادت کرده به قهوه بر عدم تأثیر بر سطوح لپتین اشاره داشتند. چنین به نظر می‌رسد که شرایط آزمودنی‌ها از جمله افراد دیابتی در مقابل افراد سالم، عادت کرده به مصرف کافئین و سطوح پایه‌ی هر یک از شاخص‌های اندازه‌گیری شده از جمله دلایل احتمالی تفاوت و تضاد مطالعه‌ی حاضر با نتایج پژوهش‌های یاد شده باشد [۲۱].

این در حالی است که نتایج یافته‌های گروه‌های تحقیقات شیرعلی و همکاران (۲۰۱۶) و Hongu و همکاران (۲۰۰۰) در تناقض با نتایج تحقیق حاضر بیانگر عدم تأثیر اعمال فعالیت‌های بدنی در میزان مقاومت به لپتین می‌باشد [۲۲، ۸]. Shirali و همکاران (۲۰۱۶)

مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی می‌شود [۱۷]. در سطح طبیعی لپتین تنظیم‌کننده‌ی دریافت غذا، وزن بدن، هزینه‌ی انرژی و عملکرد اندوکرینی است. با این حال، به‌طور متناقضی افزایش لپتین در گردش خون در افراد مبتلا به سندرم متابولیکی و دیابت موجب گسترش مفهومی به‌نام مقاومت به لپتین می‌گردد [۲]. در سطح فیزیولوژیکی، لپتین القاء‌کننده‌ی آثار حساسیت به انسولینی توسط بهبود در اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد و کاهش تجمع چربی اکتوییک<sup>۱</sup> در بافت غیرآدیپوزی می‌شود [۱]. چنانچه در مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داده شده غلظت‌های سرمی لپتین در افراد دیابتی به طور قابل توجهی از مقادیر طبیعی آن (۲۱/۸-۲/۵ ng/ml) بیشتر بود. به‌علاوه، مدارک موجود نشان می‌دهد که دیگر هورمون مترشح از بافت چربی یعنی آدیپونکتین می‌تواند با عملکرد لپتین مخالفت نماید. آدیپونکتین با افزایش در سطح پروتئین PTP1B و سپس دفسفریله کردن STAT3 و JAK2 با محور پیام‌رسانی لپتین مخالفت می‌نماید [۳-۱].

به‌طوری‌که، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد مصرف کافئین در افراد دیابتی باعث کاهش معنی‌دار لپتین سرم در حدود ۱۸ درصد و افزایش ۱۶ درصدی در سطوح آدیپونکتین می‌شود. ادبیات موجود به‌خوبی نشان داده است که مصرف مکمل کافئین از طریق تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به لپتین باعث کاهش در مقاومت به لپتین در افراد دیابتی می‌گردد. در راستای این مفهوم، یافته‌های Hosoi و همکاران (۲۰۱۴) و Yamashita و همکاران (۲۰۱۲)، همسو با تحقیق پیش‌رو حاکی است که مکمل‌دهی کافئین در مردان دارای اضافه‌وزن اثر کاهشی قابل ملاحظه‌ای بر تغییرات شاخص‌های مقاومت به لپتین مورد مطالعه دارد [۱۸، ۷]. چنانکه، Hosoi و همکاران (۲۰۱۴) گزارش نمودند که انکوباسیون سلول‌های نورویلاستوما‌ی انسان کشت داده شده در معرض مقادیر مختلف کافئین (۰/۱، ۱ و ۳ میلی‌مول)، باعث تعدیل مقاومت به لپتین از طریق کاهش استرس شبکه‌ی اندوپلاسمیک به‌دنبال بازیابی پیام‌رسانی و فسفوریلاسیون پروتئین‌های مسیر JAK2/STAT3 می‌گردد [۱۸]. فسفوریلاسیون مسیر ذکر شده توسط لپتین، باعث تنظیم رونویسی افزایشی در نوروپیتیدهای ضدآشتهایی و کاهش در

<sup>2</sup> Guanine-stimulatory protein

<sup>3</sup> G Protein-Coupled Receptors (GPCRs)

<sup>1</sup> ectopic

آدیپونکتین و تعدیل در میزان لپتین در گردش خون زنان دارای سرطان سینه متعاقب مداخله‌ی فعالیت ورزشی با دوز پائین (۱۵۰ و ۳۰۰ دقیقه در هفته) با شدت ۶۰-۷۰٪ ضربان قلب بیشینه می‌گردد. در مطالعات بالینی به‌خوبی نشان داده شده است که میزان بزرگی چربی شکم در ارتباط با کاهش در غلظت‌های آدیپونکتین می‌شود [۲۵]. به‌طور مثال، سطوح پلاسمایی آدیپونکتین در افراد طبیعی در دامنه‌ی ۵ تا ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است، درحالی که افراد چاق دارای سطوح پلاسمایی کمتر از ۶ میکروگرم است. به‌طوری‌که، ثابت شده است اعمال فعالیت ورزشی موجب تغییر در چربی بدن حتی به‌میزان کمتر از ۱٪ سبب تغییر در سطوح پلاسمایی آدیپونکتین و لپتین افراد سالم می‌گردد [۶].

همچنین، یافته‌های دیگر مطالعات موجود نیز بیانگر رابطه‌ی معکوس بین غلظت‌های لپتین در گردش با مقاومت به انسولینی است. چنین نشان داده شده است که گیرنده‌های لپتین در سلول‌های بتای پانکراسی باعث مهار بیوستتر انسولین و ترشح آن از سلول‌های پانکراسی می‌شود [۲، ۱]. از طرفی، انسولین نیز باعث تحریک ترشح لپتین از بافت آدیپوز می‌شود. این حلقه‌ی بازخورد تنظیم کننده‌ی هورمونی، دارای یک محور آدیپو-انسولار<sup>۲</sup> بسیار مهم است [۵]. به‌طوری‌که، اختلال در عملکرد محور پیام‌رسانی ذکر شده نقش مهمی در گسترش هیپرانسولینمی<sup>۳</sup> بازی می‌کند. Azarbayejani و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که انجام یک جلسه تمرین ترکیبی شامل فعالیت هوازی (دویدن روی نوارگردان به مدت ۲۰ دقیقه با ۷۰-۶۰٪ اکسیژن مصرفی بیشینه) و فعالیت مقاومتی با ۷۰٪ یک تکرار بیشینه با ۱۰ تکرار در هر نوبت باعث کاهش معنی‌دار شاخص مقاومت به انسولینی، گلوکز و لپتین سرمی ۲۴ ساعته در افراد می‌گردد [۲۶]. دیگر سازوکار احتمالی برای تعدیل در ترشح لپتین ناشی از فعالیت بدنی را می‌توان این‌طور بیان نمود که بهبود حساسیت انسولینی ناشی از فعالیت ورزشی از طریق افزایش جابجایی پروتئین انتقال دهنده‌ی نوع ۴ گلوکز (GLUT4)<sup>۴</sup> به غشای پلاسمایی موجب انتقال گلوکز به درون سلول‌های چربی

اثرات مصرف کافئین (۶ میلی‌گرم در وزن بدن) به تنهایی و همراه با کارنتین در تعامل با قرارداد تمرینی (شامل ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۲۰ دقیقه فعالیت) در سرم بازیکنان مرد فوتبال را مورد بررسی قرار داده و بیان نمودند که مصرف کافئین با وجود کاهش چربی بدن اثر قابل توجهی بر سطوح سرمی لپتین افراد ندارد [۸]. به‌علاوه، Hongu و همکاران (۲۰۰۰) به‌دنبال مکمل دهی ۲۸ روزه‌ی کافئین (۰/۱ گرم در وزن بدن)، کارنتین و کولین در موش‌های نر اسپرادوگاولی با یا بدون انجام فعالیت بدنی گزارش کردند که غلظت‌های لپتین سرم به‌طور برابری در گروه‌های مصرف کننده‌ی مکمل و فعالیت کاهش برابری نشان داد که این کاهش به‌طور مثبتی در ارتباط با کاهش درصد چربی، وزن بدن و گلوکز پلاسمایی بود [۲۲]. به‌طوری‌که در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد که تجویز هم‌زمان کافئین همراه با تمرین هوازی دارای آثار تجمعی مثبت و منفی به ترتیب بر تغییرات آدیپونکتین و لپتین سرمی و نسبت این دو عامل بر هم -LAR- در افراد دیابتی است. چنانچه ترکیب دو متغیر مستقل (تمرین هوازی+کافئین) باعث کاهش معنی‌دار در سطوح لپتین به میزان ۶ و ۴ ng/ml به‌ترتیب بیش‌تر از مداخله‌ی جداگانه‌ی کافئین و تمرین هوازی گردید. همچنین، اعمال همین مداخلات به‌طور ترکیبی باعث افزایش معنی‌دار در غلظت آدیپونکتین به‌میزان ۱۵ و ۵ درصد به‌ترتیب در مقایسه با مصرف کافئین و تمرین هوازی شد. در این راستا، Kazemi و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی موش‌های صحرایی مبتلاء به دیابت نوع دو اظهار نمودند که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۵-۷۵٪ VO<sub>2</sub>max موجب کاهش مقاومت به لپتین می‌گردد [۲۳]. همچنین، Amani و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند که اعمال تمرینات هوازی پیشرفته به‌مدت ۶ هفته با افزایش در مقادیر آدیپونکتین و کاهش در سطوح لپتین سرمی همراه است. ادبیات موجود نشان می‌دهد، اعمال استرس فیزیولوژیکی همچون تمرینات بدنی باعث تحریک بیان ایزوفرم Y گیرنده‌ی فعال‌کننده پرولیفراسیون پروکسی زوم (PPAR $\gamma$ )<sup>۱</sup> شده که به‌طور مثبتی منجر به افزایش در میزان آدیپونکتین می‌شود [۲۴]. علاوه بر این، sturgeon و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند ارتباط خطی معنی‌داری میان کاهش در بافت چربی و افزایش در غلظت‌های

<sup>2</sup>Adipoinular axis<sup>3</sup>Hyperinsulinemia<sup>4</sup> Glucose transporter type 4<sup>1</sup> peroxisome proliferator-activated receptors

گلاسیسمیک مرتبط با بیماری دیابت نوع دو از انجام فعالیت‌های هوازی در ترکیب با مکمل دهی کافئین استفاده نمایند.

### سیاسگزاری

پژوهش حاضر بخشی از یافته‌های طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز ثبت شده در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شناسه (IRCT 20170116031982N2) است. نویسندگان بدین‌وسیله مراتب قدردانی خود را از ریاست این مرکز و افراد شرکت‌کننده در تحقیق اعلام می‌دارند.

می‌شود. سپس گلوکز به‌عنوان پیام‌رسانی داخل سلولی عمل کرده و باعث تحریک ترشح لپتین از سلول‌های چربی خواهد شد [۱۰، ۱۲]. در نهایت، باتوجه به یافته‌های مطالعه‌ی انجام شده چنین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً مصرف توآمان کافئین در کنار فعالیت هوازی ترکیب مناسبی در جهت تغییر مثبت در تعدیل نسبت لپتین به آدیپونکتین (LAR) سرمی به‌دنبال کاهش در سطوح لپتین و افزایش در میزان آدیپونکتین باشد. به‌طوری‌که مداخله‌ی هم‌زمان مکمل دهی کافئین و تمرین هوازی دارای آثار هم‌افزایی بر روی شاخص‌های مورد مطالعه است. از این‌رو، با در نظر گرفتن جوانب احتیاط می‌توان به افراد مبتلاء به دیابت نوع دو پیشنهاد کرد که به‌منظور تعدیل در برخی شاخص‌های افزایش یافته‌ی هورمونی و

### مآخذ

- Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gomez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018; 7(1): 57-62.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537-56.
- Choi HM; Doss HM; Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int. J. Mol. Sci* 2020; 21, 1219.
- Ayina CNA, Endomba FTA, Mandengue SH. et al. Association of the leptin-to-adiponectin ratio with metabolic syndrome in a sub-Saharan African population. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9, 66.
- Kim AR, 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 Rep* 2016; 49: 111-5.
- Jafari A, Zarghami Khameneh A, Akhtari Shojaei E. The effect of different caffeine doses on acute inflammatory response following one-session exhaustive resistance training in male volleyball players. *Iran South Med J* 2014; 17: 847-859.
- Yamashita K, Yatsuya H, Muramatsu Takashi, Toyoshima H, Murohara T, Tamakoshi K. Association of coffee consumption with serum adiponectin, leptin, inflammation and metabolic markers in Japanese workers: A cross-sectional study. *Nutrition & diabetes* 2012; 2; e33.
- Shirali S, Daneghian S, Hosseini SA, Ashtary-Larky D, Daneghian M, Mirlohi MS. Effect of Caffeine Co-Ingested with Carnitine on Weight, Body-Fat Percent, Serum Leptin and Lipid Profile Changes in Male Teen Soccer Players: a Randomized Clinical Trial. *Int J Ped* 2016; 4: 3685-3698.
- Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 950-7.
- Saremi A. Comparison of the effects of endurance, resistance and concurrent training on insulin resistance and adiponectin-leptin ratio in diabetic rat. *Journal of Inflammatory Diseases* 2017; 21 (3) :22-13.
- Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biol Sport* 2013; 30(1): 21-27.
- Saremi A, Shavandi N, Bayat N. The effect of aerobic training on ghrelin and leptin serum levels and sleep quality in obese and overweight men. *J Arak Uni Med Sci* 2012; 15 (1) :52-6.
- David PS. *ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. 7th ed. Philadelphia: Wolters kluwer health lippincott williams & wilkins. USA, 2014; 200-284.
- Kline G, Porcari J, Hintermeister R, Freedson P, Ward A, McCarron R, Ross J, Rippe J. Estimation of vo2max from a 1-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc* 1987;19:253-59.
- da Silva LA, de Freitas L, Medeiros TE, et al. Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colomb Med (Cali)* 2014; 30 (2):72-6.

16. Bidulescu A, Jr P, Sarwary S, Forsyth E, Luetke M, King, David L, Jiankang D, Sharon C, Adolfo. Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1):31.
17. Lopez-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, Lopez-Lopez J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2014; 18. 37-45.
18. Hosoi T, Toyoda K, Nakatsu K, Ozawa K. Caffeine attenuated ER stress-induced leptin resistance in neurons. *Neurosci Lett* 2014; 569: 23-6.
19. Rice AM, Fain JN, Rivkees SA. A<sub>1</sub> adenosine receptor activation increases adipocyte leptin secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 1442-5.
20. Kim T, Lee J. The Effects of Caffeine Ingestion Before Passive Heat Loading on Serum Leptin Levels in Humans. *Applied biochemistry and biotechnology* 2013; 171.
21. Rasaei B, Karim NA, Talib RA, Noor IM, Karandish M. The Effect of Simultaneous Consumption of Coffee Caffeine and Sleep Deprivation on Plasma Ghrelin and Leptin Levels. *Int J Nutr Sci* 2019; 4(2):88-96.
22. Hongu N, Sachan DS. Caffeine, carnitine and choline supplementation of rats decreases body fat and serum leptin concentration as does exercise. *J Nutr* 2000; 130: 152-7.
23. Kazemi F, Asl S. The correlation of plasma apelin with insulin resistance and plasma leptin in diabetic rats after aerobic exercise training. *7th International Congress of Laboratory and Clinic (Infectious Diseases) and 1st Conference of Clinical Virology*, 2015.
24. Amani S, Daneshfar A, Hassanzadeh Sablouei M, Fiatarone Singh MA, Kazemi A. The Effect of Aerobic Training on Tumor Growth, Adiponectin, Leptin and Ghrelin in Mice Models of Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J* 2018; 20(2):e13305.
25. Sturgeon K, Digiovanni L, Good J, Salvatore D, Fenderson D, Domchek S, Stopfer J, Galantino M, Bryan C, Hwang Wei-Ting, Schmitz K. Exercise-Induced Dose-Response Alterations in Adiponectin and Leptin Levels Are Dependent on Body Fat Changes in Women at Risk for Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2016; 25.
26. Azarbayejani M, Abedi B, Piri M, Rasaie M. The Effects of a Single Session of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Leptin Levels and Insulin Resistance Index in Sedentary Men. *Qom Univ Med Sci J* 2012; 6: 46-54.

## The Effects of Simultaneous Interventions of Caffeine and Aerobic Training on Leptin-To-Adiponectin Ratio (LAR) In Type 2 Diabetic Men

Bahram Jamali Gharakhanlou<sup>1\*</sup>, Akram Ameghani<sup>2</sup>, Ali Zarghami Khameneh<sup>3</sup>

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Paramedicine Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Department of Physical Education, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tabriz, Tabriz, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Imbalanced production of adipokines as leptin and adiponectin in diabetic patients may lead to the development of metabolic complications. Therefore, the aim of this study was to determine the effects of 2-month of caffeine ingestion along with aerobic training on changes in serum leptin and adiponectin levels and leptin/adiponectin ratio (LAR) in type 2 diabetic men.

**Methods:** Thirty-two diabetic men participated in a quasi-experimental designs in the four groups for two-months period of a aerobic training (treadmill walking 3 times/week, 1.5 hour/session, 65-85% HRR) with and without caffeine ingestion (3 mg.kg<sup>-1</sup>.day). Serum changes in leptin and adiponectin were measured during two phases (baseline and 24-hours after completing of the training program). Data were analyzed by one-way ANOVA and bonferroni's post-hoc test at level P≤0.05.

**Results:** Administration of two-months caffeine (CA) alone and combination with aerobic training (AT) were significantly could reduced and increased in leptin and adiponectin level, respectively (P=0.001). Thus, the combined group (AT+CA) effect were far more appropriate intervention in changing the studied indices (P=0.001). Also, the LAR method was notable reduced in all study groups, although these effects were more significantly in the combined group (AT+CA) (P=0.001).

**Conclusion:** It seems administration of caffeine supplementation and aerobic training for two-months have a positive effects on the improved relative of leptin and adiponectin levels as well as their ratio in diabetics, although the combination of these two variables has been shown to have far more dual effects.

**Keywords:** Caffeine, Aerobic Training, Leptin, Adiponectin, Diabetes Type 2

\* Department of Basic Sciences, School of Paramedical Sciences, Tabriz university of medical sciences, Golgasht street, Tabriz, Iran. Phone: +9833361900, Fax: +9833361900, E-mail: jamalib@tbzmed.ac.ir

