

تاثیر ۱۲ هفته تمرین موازی همراه با مصرف کافئین بر برخی آدیپوکاین‌های منتخب و

مقاومت به انسولین در زنان یائسه چاق

بهناز خزاعی^۱، عبدالرسول دانشجو^۲، علیرضا ایزدی^۳

چکیده

سابقه و هدف: بافت چربی به عنوان یک بافت اندوکرینی که تعداد زیادی آدیپوکین‌ها را ترشح می‌کند شناخته می‌شود. این آدیپوکین‌ها علاوه بر تنظیم متابولیسم چربی، نقش مهمی در فرایندهای پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی دارند. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین موازی همراه با مصرف کافئین بر پروتئین وابسته به فاکتور نکروزه‌ی توموری ۳، پروتئین وابسته به فاکتور نکروزه‌ی توموری ۹، آدیپولین، مایونکتین و مقاومت به انسولین در زنان یائسه چاق بود. **مواد و روشها:** در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۴۴ زن یائسه (۴۶-۵۸ سال) به روش نمونه‌گیری در دسترس و هدفمند انتخاب و بصورت تصادفی به چهار گروه کنترل، کافئین، تمرین، تمرین+کافئین تقسیم شدند. تمرینات ورزشی به مدت ۱۲ هفته، سه جلسه در هفته بود که شامل تمرینات هوازی تداومی (۲۰ دقیقه؛ ۶۵-۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی دایره‌ای (۱۰ ایستگاه با ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه) بود. ۶ میلی گرم کافئین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲ وهله ۳ میلی گرمی) در روزهای تمرین به گروه‌های دریافت‌کننده مکمل به صورت خوراکی داده شد. **یافته‌ها:** نتایج حاکی از افزایش معنادار CTRP-12، CTRP-15 و کاهش معنادار مقاومت به انسولین در زنان یائسه چاق می‌باشد. مقادیر CTRP-3 و CTRP-9 نیز تغییر معناداری نیافتند. **نتیجه‌گیری:** ۱۲ هفته تمرین موازی همراه با مصرف کافئین می‌تواند عامل موثری برای تغییرات مطلوب در شاخص CTRP-12، CTRP-15 و مقاومت به انسولین در زنان یائسه چاق باشد.

واژه‌های کلیدی: CTRP-3، CTRP-9، CTRP-12، CTRP-15، مقاومت به انسولین

۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

۲ استادیار بیومکانیک ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ایران نویسنده مسئول hdanesh@yahoo.com

۳ استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

یائسگی، پدیده‌ای کاملاً طبیعی است و در واقع نقطه‌ای از حیات یک زن است که به دلیل کاهش فعالیت تخمدان‌ها و کمبود استروژن، دوره‌های قاعدگی به پایان می‌رسد و با قطع دائم جریان قاعدگی که حداقل دوازده ماه است، آشکار می‌گردد. در این دوران، بسیاری از زنان متحمل تغییرات و دگرگونی‌های جسمی، روانی و هورمونی و بروز علائم و نشانه‌هایی می‌شوند (۱).

بافت چربی به عنوان یک بافت اندوکروینی که تعداد زیادی آدیپوکین‌ها را ترشح می‌کند شناخته می‌شود، این آدیپوکین‌ها علاوه بر تنظیم متابولیسم چربی، نقش مهمی در فرایندهای پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی دارند (۲). پروتئین‌های مرتبط با فاکتور نکروز توموری C1q (CTRP) عضو ۱ از خانواده آدیپونکتین می‌باشند که شامل CTRP-1 تا CTRP-15 می‌باشند (۲). مطالعات نشان می‌دهد که CTRP-3 و CTRP-9 در تنظیم متابولیسم لیپید از طریق تغییر در حساسیت به انسولین نقش دارند (۳). گزارش شده است که بیان CTRP-3 در بافت چربی احشایی با افزایش مقاومت انسولینی کاهش پیدا می‌کند اما افزایش بیان آن در مدل‌های حیوانی با بهبود حساسیت به انسولین همراه می‌باشد (۴). علاوه بر این، CTRP-3 موجب افزایش بیان ژن و پروتئین‌های دیگر از قبیل ویسفاتین، آپلین و لپتین می‌شود اما مقاومت به انسولین موجب کاهش این پروتئین‌ها می‌شود که این نشان دهنده ارتباط بین این آدیپوکین‌ها و مقاومت به انسولین می‌باشد (۵). سطح سرمی CTRP-9 در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن نرمال می‌باشد که بعد از کاهش وزن غلظت CTRP-9 کاهش پیدا می‌کند و با افزایش در سطح آدیپونکتین سرم همراه می‌باشد (۶). علاوه بر این محققین گزارش نمودند که افزایش متوسط در سطح در گردش CTRP-12 با کاهش سطح گلوکز خون و بهبود حساسیت به انسولین همراه می‌باشد (۷) که احتمالاً CTRP-12 از طریق کاهش التهاب بافت چربی موجب بهبود مقاومت به انسولین کل بدن می‌شود (۸). در کل مکانیسم سلولی تاثیر این آدیپوکین‌ها بیشتر از طریق AMPK و مستقل از انسولین اعمال می‌شود. AMPK یکی از مهمترین فاکتورهای پایین دست فعال شده توسط CTRP-3 و CTRP-9 می‌باشد (۹). فعال شدن AMPK توسط CTRP-3 با افزایش در بیان آدیپونکتین در بافت چربی همراه می‌باشد (۴). CTRP-9 نیز موجب تحریک فسفوریلاسیون و فعال شدن AMPK، پروتئین کیناز B و پروتئین کیناز فعال شده میتوزن p44/42 (MAPK) می‌شود (۱۰).

قهوه یکی از نوشیدنی‌های محبوب در سراسر جهان می‌باشد که دارای سطح بالایی از کافئین می‌باشد. نشان داده شده است که کافئین با اختلال در عملکرد انسولین همراه می‌باشد اما بر سیگنال‌های انسولین تأثیر ندارد. با این وجود مصرف حاد کافئین با افزایش سطح پلاسمایی اپی نفرین و غلظت داخل سلولی AMP حلقوی همراه می‌باشد (۱۱). اپی نفرین موجب افزایش انتقال گلوکز وابسته به انسولین در عضلات اسکلتی می‌شود (۱۲). کافئین با تحریک AMPK موجب افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی از طریق GLUT4 مستقل از انسولین می‌شود (۱۳)، که این مشابه با تغییرات متابولیکی وابسته به AMPK در عضلات اسکلتی ناشی از ورزش بوده که نشان دهنده تنظیم کننده متابولیسم عضلات اسکلتی از طریق فعال شدن AMPK می‌باشد (۱۳). به نظر می‌رسد کافئین احتمالاً از CTRPs به عنوان میانجی در فعال کردن AMPK برای تنظیم متابولیسم گلوکز استفاده نماید که هنوز این مکانیسم مشخص نیست.

¹ C1q Tumor Necrosis Factor-Related Proteins

² p44/42 Mitogen-Activated Protein Kinase

یکی از مکانیسم های افزایش وزن در اثر یائسگی کاهش انرژی مصرفی در این زنان می باشد. توضیح احتمالی کاهش انرژی مصرفی در این زنان می تواند به کاهش فعالیت جسمانی و از دست دادن فاز لوتالی باشد که در افزایش انرژی مصرفی نقش دارد. بنابراین ممکن است که تمرین ورزشی موجب بهبود حساسیت به انسولین از طریق تنظیم سطح در گردش و عملکرد آدیپوکلین ها (۱۴) در زنان یائسه شود. در این زمینه نشان داده شده است که تمرینات ورزشی با افزایش سطح در گردش آدیپونکتین و همچنین کاهش توده چربی همراه می باشد (۱۵) و می تواند موجب افزایش سطح در گردش CTRP-15 در افراد چاق شود (۱۵). در این راستا چوی^۱ و همکاران (۲۰۱۳) بیان نمودند که اثر ورزش بر حساسیت به انسولین به بیان CTRP-3 وابسته می باشد و تمرینات ترکیبی از طریق القاء CTRP-3 در بافت چربی موجب بهبود حساسیت به انسولین می شود (۱۶). از آنجایی که یائسگی با افزایش توده چربی کل و چربی مرکزی و کاهش قدرت عضلانی همراه می باشد بنظر می رسد که فعالیت جسمانی ممکن است یکی از روش های مؤثر در مهار و کاهش علائم مرتبط با یائسگی باشد (۱۷). همچنین محققین پیشنهاد نموده اند که کافئین، مشابه با ورزش، موجب برداشت گلوکز مستقل از انسولین می شود. از طرف دیگر با توجه به عمل CTRPs بر متابولیسم مستقل از انسولین و از طریق AMPK می باشد، به نظر می رسد که تمرینات ورزشی و کافئین اثرات مفید خود بر متابولیسم گلوکز را از طریق AMPK و به واسطه تغییر در CTRPs اعمال می کنند. با این وجود ارتباط بین بهبود مقاومت به انسولین ناشی از ورزش و سطح در گردش CTRPs و تأثیر تمرینات ورزشی بر CTRPs مشخص نیست. بنابراین هدف از مطالعه حاضر تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی + مقاومتی همراه با مصرف مکمل کافئین بر سطح در گردش CTRP-3، CTRP-9، CTRP-12، CTRP-15 و ارتباط آن ها با شاخص مقاومت انسولینی می باشد.

روش پژوهش

این تحقیق از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون - پس آزمون با گروه کنترل است که بر زنان یائسه ۵۸-۴۶ سال دارای اضافه وزن یا چاق انجام شد. مطالعه حاضر بر مبنای اصول اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی تهران شرق و با کد کمیته اخلاق IR. IAUETB.96032 انجام شد. جامعه آماری این تحقیق را زنان یائسه دارای اضافه وزن یا چاق در منطقه ۸ تهران با دامنه سنی بین ۴۶ تا ۵۸ سال تشکیل دادند (N=50). از میان افراد واجد معیارهای انتخاب ۴۴ نفر با استفاده از جدول مورگان به روش نمونه گیری در دسترس و هدف دار گزینش و به طور تصادفی به چهار گروه کنترل (۱۱ نفر)، مکمل (۱۱ نفر)، گروه تمرین (۱۱ نفر)، گروه تمرین + مکمل (۱۱ نفر) تقسیم شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی فشار خون و سلامتی عمومی، حداقل یک سال از آخرین قاعدگی آن ها گذشته باشد، مدت یائسگی آن ها بیشتر از ۱۰ سال نباشد، BMI در محدوده ۳۰-۲۵ و عدم سابقه فعالیت منظم ورزشی طی ۶ ماه گذشته قبل از شرکت در تحقیق بود. آزمودنی ها بر اساس شرایط تحقیق به صورت دواطلبانه در تحقیق شرکت کرده و فرم رضایت نامه را امضا نمودند. یک تکرار بیشینه آزمودنی ها با استفاده از معادله برزیسکی محاسبه شد. روش تعیین یک تکرار بیشینه به این صورت است که ابتدا فرد با وزنه سبک گرم می کند سپس وزنه ای انتخاب می کند که حداکثر تا ۱۰ تکرار بتواند انجام دهد. اگر وزنه سبک باشد و تعداد تکرارها بیشتر از ۱۰ تکرار شد، بعد از کمی استراحت وزنه بیشتری انتخاب می شود تا جایی که بتواند کمتر از ۱۰ تکرار انجام دهد. مقدار وزنه و تعداد تکرارها در هر حرکت ثبت و در فرمول قرار داده شد (۱۸).

¹ Choi

(۰/۲۷۸× تعداد تکرار تا خستگی) - ۱/۰۲۷۸ / وزن جابه‌جا شده (کیلوگرم) = یک تکرار بیشینه

پروتکل تمرینی: پروتکل تمرینی از تمرینات هوازی (استقامتی) و تمرینات مقاومتی دایره ای به مدت ۱۲ هفته، هر هفته سه جلسه و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه بود. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی نوار گردان (Impulse China) به مدت ۲۰ دقیقه با شدتی معادل ۶۵-۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره بود. تمرین مقاومتی شامل ۱۰ حرکت ایستگاهی به صورت دایره ای با شدتی معادل ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه همراه با ۱۰ تکرار در هر حرکت برای ۲ ست متوالی با زمان استراحت ۳۰ ثانیه ای بین هر ایستگاه و در مجموع دو دقیقه ای بین هر دور در نظر گرفته شد؛ که ایستگاه ها به ترتیب شامل: دورسی فلکشن مچ پا، اکستنشن زانو، پرس پا، اسکات، کشش زیر بغل، پرس سینه، حرکت صلیب با دمبل، جلو بازو، پشت بازو و دراز و نشست بودند. ۱۰ تا ۱۵ دقیقه گرم کردن در ابتدا و ۱۰ دقیقه سرد کردن در انتهای هر جلسه تمرینی انجام می شد (۱۹). آزمودنی‌های گروه تمرین مکمل، همچنین در روزهای تمرینی، ۹۰ دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه بعد از فعالیت ۳ میلی گرم کافئین به ازای کیلوگرم وزن (۲ وهله ۳ میلی گرمی/کیلوگرم وزن بدن) را مصرف نمودند (۲۰). گروه کنترل نیز فعالیت روزمره خود را ادامه داد و فقط شش میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارونما مصرف کرد و گروه کافئین نیز روزانه شش میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین دریافت کرد.

درصد چربی بدن از طریق اندازه گیری ضخامت چربی زیر پوستی با استفاده از کالیپر هارپندن (دقت اندازه گیری ۱/ میلی متر) و با استفاده از فرمول سه نقطه ای جکسون و همکاران (۱۹۸۷) برای زنان محاسبه شد (۲۱). حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) آزمودنی‌ها با استفاده از آزمون راکپورت ارزیابی شد. در این تحقیق نمونه های خونی در ۴۸ ساعت پیش از شروع تمرینات و ۷۲ ساعت بعد از جلسه تمرین جمع آوری شد. CTRP-3 سرمی با استفاده از کیت Human C1q/TNF-Relatde protein 3/ ctrp3/ cors-26 ELISA Kit از شرکت Cusabio چین با حساسیت ۰/۰۳۹ نانوگرم بر میلی لیتر به روش الیزا اندازه گیری شد. مقادیر سرمی CTRP-9 با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA Kit از شرکت Cusabio با حساسیت ۱/۱۵ نانوگرم بر لیتر اندازه گیری شد. مقادیر سرمی CTRP-12 با کیت ساخت شرکت Human Adipolin ELISA-Zellbio آلمانی با حساسیت ۱/۸ نانوگرم بر میلی لیتر اندازه گیری شد. از کیت الیزا شرکت BT Lab کشور چین برای اندازه گیری مقادیر سرمی CTRP-15 استفاده شد. سطح انسولین سرم با استفاده از کیت آزمایشگاهی Mercodia AB ساخت کشور سوئد به روش الیزا با حساسیت ۱۵/ میکرو واحد بر میلی لیتر و درصد ضریب تغییرات درون آزمودنی ۶/۴۸ اندازه گیری شد. گلوکز ناشتا نیز به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (پارس آزمون، ایران) با حساسیت ۵ میلی گرم بر دی سی لیتر و درصد ضریب تغییرات درون آزمودنی ۱/۱۹ اندازه گیری شد. شاخص مقاومت انسولین با روش مدل ارزیابی هومئوستاز (-HOMA IR) از طریق فرمول محاسبه گردید (۲۲).

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو - ویلک استفاده شد. همچنین برای بررسی اختلاف معناداری هر یک از متغیرهای تحقیق، بین گروه های تمرین و کنترل از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات ($P < 0/05$) در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج مربوط به ترکیب بدنی آزمودنیها در جدول ۱ گزارش شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس بین گروه های تجربی و کنترل در مقادیر CTRP-3، CTRP-9، CTRP-12، CTRP-15 و مقاومت به انسولین آزمودنی ها قبل و بعد از ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف مکمل کافئین در جدول ۲ ارائه شده است. در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف مکمل کافئین در زنان یائسه چاق مقادیر CTRP-3 و CTRP-9 تغییر معناداری نیافتند. همچنین، در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف مکمل کافئین مقادیر CTRP-12 و CTRP-15 افزایش معناداری و شاخص مقاومت به انسولین کاهش معناداری یافت ($P < 0.05$).

جدول ۱: میانگین ویژگی های آنترپومتریکی و ترکیب بدن

گروه	زمان	وزن (کیلوگرم)	نمایه توده بدن (kg/m ²)	درصد چربی (درصد)	V _{O2} max (ml.kg/ min)
کنترل	پیش آزمون	۷۱/۴۵ ± ۲/۷۲	۲۷/۵۵ ± ۱/۳۱	۳۴/۵۵ ± ۱/۳۸	۲۷/۷۳ ± ۱/۷۰
	پس آزمون	۷۱/۷۳ ± ۲/۵۸	۲۷/۵۹ ± ۱/۲۷	۳۴/۶۰ ± ۰/۸۹۸	۲۷/۱۴ ± ۲/۶۶
مکمل	پیش آزمون	۷۲/۷۳ ± ۴/۵۷	۲۷/۶۹ ± ۲/۲۱	۳۴/۱۲ ± ۱/۴۵	۲۷/۳۰ ± ۱/۴۶
	پس آزمون	۷۱/۵۷ ± ۵/۷۶	۲۷/۲۶ ± ۲/۶۵	۳۲/۱۸ ± ۱/۳۷	۲۹/۲۷ ± ۱/۵۰
تمرین	پیش آزمون	۷۱/۸۵ ± ۵/۳۸	۲۸/۷۱ ± ۲/۰۵	۳۳/۱۴ ± ۱/۹۲	۲۷/۰۴ ± ۱/۱۶
	پس آزمون	۶۷/۵۱ ± ۵/۲۸	۲۶/۲۳ ± ۲/۲۵	۲۹/۹۰ ± ۱/۵۵	۲۸/۷۷ ± ۱/۴۷
تمرین + مکمل	پیش آزمون	۷۷/۰۴ ± ۱/۹۶	۲۸/۸۲ ± ۱/۰۲	۳۴/۱۸ ± ۱/۵۵	۲۸/۶۴ ± ۱/۵۰
	پس آزمون	۷۲/۳۹ ± ۱/۵۲	۲۷/۰۸ ± ۰/۹۵۶	۲۹/۹۳ ± ۱/۷۲	۳۰/۱۹ ± ۱/۳۲

جدول ۲. متغیرهای پژوهش قبل و بعد از هشت هفته تمرین و مصرف کافئین

متغیر	زمان	کنترل	مکمل	تمرین	تمرین + مکمل	p	اندازه اثر
CTR-3 (نانوگرم بر میلی لیتر)	پیش آزمون	۲۴۷/۶۳ ± ۲۹/۴۸	۲۴۴/۹۰ ± ۳۸/۹۶	۲۴۱/۲۷ ± ۲۲/۶۸	۲۳۸/۸۱ ± ۳۶/۵۳	-/۱۳	-/۱۳
	پس آزمون	۲۴۷/۴ ± ۲۹/۱۹	۲۳۹/۱۸ ± ۳۸/۲۱	۲۵۳/۹۱ ± ۲۹/۷۳	۲۲۹/۵۵ ± ۲۹/۹۶		
CTR-9 (نانوگرم بر لیتر)	پیش آزمون	۱۰۱/۷۴ ± ۱/۳۳	۱۰۲/۸۱ ± ۳/۹۶	۱۲۷/۹۹ ± ۳/۱۶	۱۱۵/۰۸ ± ۳/۰۵	-/۱۳	-/۱۰
	پس آزمون	۱۰۱/۸۴ ± ۱/۳۱	۱۰۳/۷۳ ± ۳/۸۹	۱۳۲/۹۶ ± ۲/۲۷	۱۱۹/۴۳ ± ۲/۵۵		
CTR-12 (نانوگرم بر لیتر)	پیش آزمون	۳۴۵/۳۷ ± ۶۶/۵۳	۳۶۷/۹۴ ± ۵۶/۵۷	۳۴۱/۰۴ ± ۴۹/۵۶	۳۴۴/۵۵ ± ۲۹/۶۵	-/۰۰۱	-/۷۲
	پس آزمون	۳۴۶/۳۸ ± ۶۶/۶۴	۳۷۰/۲۴ ± ۵۵/۴۳	۳۵۱/۸۳ ± ۴۷/۶۱	۳۸۰/۲۰ ± ۲۴/۷۵		
CTR-15 (نانوگرم بر میلی لیتر)	پیش آزمون	۱۰/۱۴ ± ۱/۵۶	۱۱/۵۶ ± ۲/۰۷	۱۰/۸۵ ± ۱/۷۱	۱۲/۶۰ ± ۱/۵۲	-/۰۰۱	-/۵۸
	پس آزمون	۱۰/۲۸ ± ۱/۵۶	۱۲/۷۹ ± ۱/۸۷	۱۳/۶۱ ± ۱/۷۸	۱۴/۳۹ ± ۲/۰۳		
مقاومت به انسولین	پیش آزمون	۴/۰۴ ± ۰/۴۹۲	۳/۸۳ ± ۰/۵۵۶	۴/۰۶ ± ۰/۵۴۹	۴/۰۶ ± ۰/۵۴۴	-/۰۰۱	-/۷۷
	پس آزمون	۴/۱۳ ± ۰/۵۳۹	۳/۱۹ ± ۰/۶۰۰	۲/۶۱ ± ۰/۶۱۳	۱/۸۲ ± ۰/۲۹۹		

* سطح معنی داری ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شده است.

بحث و بررسی

یافته‌های پژوهش حاضر بیانگر عدم تاثیر معناداری بر CTRP-3، CTRP-9 در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف کافئین در زنان یائسه چاق بود. همچنین یافته‌ها بیانگر افزایش معنادار CTRP-12، CTRP-15 و کاهش معنادار شاخص مقاومت به انسولین در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف کافئین در زنان یائسه چاق بود.

CTR-3 آدیپوکاین شناخته شده جدیدی است که دارای چندین عملکرد از جمله کاهش سطح گلوکز خون، مهار گلوکونئوز، افزایش رگ زایی و اثر ضد التهابی است و CTRP-3 مهار کننده التهاب ناشی از تولید سایتوکاین‌های التهابی در بافت چربی و مونوسیت‌های انسانی است (۲۳). انجام تمرین‌های ورزشی با شدت بالا از طریق انقباض عضلانی و ایجاد تغییر در فعالیت آدیپونکتین منجر به فعال سازی مسیر AMPK می‌گردد. از سوی دیگر به دلیل ساختار مشابه CTRP-3 و آدیپونکتین، به نظر می‌رسد که CTRP-3 از مسیر سیگنال دهی AMPK نقش ضد التهابی خود را ایفا می‌کند (۲۳). چوی و همکاران (۲۰۱۳) تاثیر سه ماه تمرین استقامتی-مقاومتی را در زنان چاق بررسی کردند و نتیجه گرفتند تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب و نیز ۲۰ دقیقه تمرین مقاومتی، میزان CTRP-3 را به طور معناداری افزایش و مولفه‌های سندرم متابولیک و نیز مقاومت به انسولین را به طور معناداری کاهش می‌دهد. در نهایت این محققین گزارش کردند که تمرین سبب کاهش سطوح CTRP-3 و افزایش CTRP-5 می‌گردد (۱۶). به نظر می‌رسد که کاهش CTRP-3 در نتیجه‌ی تمرین ورزشی به دلیل بهبود در مقاومت به CTRP-3 همانند بهبود در مقاومت به انسولین و لپتین است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد با وجود بهبود مقاومت به انسولین و افزایش معنادار CTRP-12 و CTRP-15 تمرین همراه با مصرف کافئین تاثیر معناداری بر CTRP-3 ندارد. همسو نتایج پژوهش حاضر، علمداری و همکاران (۱۳۹۵) تاثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره بر تغییرات آدیپونکتین و CTRP-3 بررسی کردند و بیان کردند علی‌رغم افزایش معنادار سطوح آدیپونکتین، تغییری در سطوح CTRP-3 افراد دارای سندرم متابولیک حاصل نشد (۲۴). این محققین در توجیه این تغییرات نوع و شدت تمرین ورزشی را عامل اصلی عدم افزایش معنادار CTRP-3 دانستند. در مقابل، هاسگاوا^۱ و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی در افزایش معنادار CTRP-3 و آدیپونکتین در افراد میانسال اثر دارد. آن‌ها گزارش کردند به دلیل ساختار مشابه CTRP-3 و آدیپونکتین، تغییرات CTRP-3 تحت تاثیر کاهش توده چربی احشایی و توده چربی بدنی است (۲۵). چربی با اتصال به گیرنده‌ی خود در سطح سلول عضله اسکلتی منجر به فعال سازی مسیر سیگنال دهی AMPK درون سلولی می‌شود. این تغییرات منجر به افزایش فعالیت اکسیداسیون اسید چرب، افزایش انتقال گلوکز، بیوزن میتوکندریایی و مهار مسیر mTOR می‌گردد (۲۵). از طرفی، بافت چربی در چاقی به وسیله نفوذ تعداد زیادی از ماکروفاژها افزایش یافته و منجر به التهاب سیستمیک می‌شود (۲۶). کلروژنیک اسید موجود در کافئین یکی نوع پلی فنل در مواد غذایی گیاهی و قهوه می‌باشد و دارای خاصیت ضد التهابی است می‌تواند در این زمینه موثر باشد (۲۶). مصرف ترکیبات متیل گزانتینی (از جمله قهوه و کافئین) در افراد عادت کرده به مصرف روزانه این گونه ترکیبات منجر به بیان مثبت ایزوفرم‌های گیرنده‌های درون سلولی و برون سلولی آدنوزینی می‌گردد. گیرنده‌ی آدنوزینی در سرتاسر بدن از جمله دستگاه قلبی و عروقی، عصبی مرکزی، تنفسی، اسکلتی، کلیوی، گوارش و بافت چربی موجود است (۲۷). به طوری که این گیرنده‌ها نقش‌های متفاوتی در بدن بازی می‌کنند. گاهی وابسته یا غیر وابسته به مسیر آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) نسبت داده می‌شوند (۲۸).

¹ Hasegawa

یافته دیگر پژوهش حاضر، بیانگر افزایش معنادار CTRP-12 در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف کافئین در زنان یائسه چاق بود. رحمت الهی و همکاران (۱۳۹۶) بیان کردند هشت هفته تمرین تداومی کم شدت می تواند میزان آدیپولین پلاسمایی را در موش های صحرائی افزایش دهد و میزان چربی، به دنبال آن چاقی تعدیل شود که موید این مطلب است که کاهش وزن تاثیر قابل ملاحظه ای بر افزایش سطوح در گردش آدیپولین دارد. گمان می رود؛ احتمالاً حجم تمرین در چگونگی پاسخ آدیپولین عامل اثر بخشی است به گونه ای که فعالیت ورزشی طولانی مدت با حجم تمرینی (شدت، مدت و تواتر) کم تا متوسط بر میزان آدیپولین پلاسمایی در گردش تاثیر گذار است (۲۹). در نتایج ناهمسو با این پژوهش، سوری و همکاران (۱۳۹۵) در پژوهشی گزارش کردند ده هفته تمرینات هوازی بر سطوح سرمی آدیپولین در مردان دارای اضافه وزن تاثیر معناداری ندارد و به دنبال تمرینات تداومی کم شدت و کاهش وزن آدیپولین کاهش می یابد (۳۰) دلایل یافته های متناقض در پژوهش های انجام شده احتمالاً می تواند به علت تفاوت در مدت، شدت و سطح تمرینی آزمودنی ها باشد. بیان ژنی و سطوح آدیپولین سرم در نمونه های انسانی و حیوانی چاق کاهش می یابد. در واقع بیان آدیپولین تحت تنظیم منفی استرس های مرتبط با چاقی قرار می گیرد. به طوری که با القای TNF- α و استرس شبکه آندوپلاسمی به محیط کشت سلول های چربی، بیان ژنی آدیپولین کاهش می یابد. TNF- α از جمله آدیپوسایتوکاین های پیش التهابی مشتق از بافت چربی و تنظیم کننده ی منفی، آدیپولین است که به دنبال تمرینات ورزشی و کاهش وزن کاهش می یابد (۳۱). استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) نیز دیگر عامل التهابی است که با چاقی ارتباط تنگاتنگ دارد و به گسترش التهاب، آپوپتوز سلول های بتای پانکراس، اختلال در سنتز انسولین و بروز مقاومت به انسولین کمک می کند (۸) و بیان آدیپولین در سلول های چربی کشت شده را کاهش می دهد. انسولین نیز می تواند یکی از عوامل تاثیر بر تنظیم سطوح آدیپولین باشد (۸). در رابطه با سازوکار اثر گذار مصرف کافئین نیز می توان گفت طبق نتایج تحقیقات افزایش سطوح پلاسمایی پاراگزانتین (از مشتقات کافئین) به طور قوی با افزایش اسیدهای چرب آزاد در ارتباط است. همچنین کافئین به عنوان یک مهار کننده غیر انتخابی باعث جلوگیری از عملکرد آنزیم های گروه چرخه نوگلویتیدی فسفودی استراز شده و باعث فعال شدن مسیر پروتئین کیناز A و متعاقباً باعث فسفریله کردن آنزیم لیپاز حساس به هورمون می شود.

همچنین از یافته های دیگر پژوهش حاضر افزایش معنادار CTRP-15 در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف کافئین در زنان یائسه چاق بود. پوررنجبر و همکاران (۱۳۹۸) در پژوهشی گزارش کردند سطح سرمی مایونکتین پس از هشت هفته تمرین هوازی به طور معنی داری افزایش یافت (۳۲) که با نتایج پژوهش حاضر همسو است. در حالیکه، میرزایی (۱۳۹۷) در پژوهشی گزارش کرد پس از ۴ هفته تمرین تناوبی شدید به همراه انسداد جریان خون، سطوح سرمی مایونکتین تغییر معناداری نیافت (۳۳) که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. عوامل ناهمسویی ممکن است در به کار بردن شیوه های خاص تمرین، روش های مختلف آزمایشی، جنسیت، تعداد نمونه ها، عوامل وراثتی و غیره باشد. عملکرد مایونکتین مرتبط با سوخت و ساز چربی است و از طریق برداشت اسیدهای چرب سلول های چربی بالغ و کبدی موجب کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد پلاسمای می شود. این آثار با افزایش پروتئین های حمل و نقل کننده مانند (CD36)^۱، پروتئین حمل و نقل اسید چرب (FATP1)^۲ و پروتئین متصل به اسید چرب

¹ Cluster of Differentiation 36

² Fatty Acid Transporter 1

(FABP4)^۱ صورت می گیرد. با انجام تمرینات مقاومتی و انقباض های کانستریک و استریک و تحریکات انقباضی عضلات اسکلتی، مقدار این پروتئین های انتقال دهنده در سلول های عضلانی و پلازما افزایش یافته و خود باعث افزایش بیان ژن و افزایش برداشت چربی می شود. مسیرهای سیگنالی که در جابه جایی انتقال دهنده های اسید چرب نقش دارند، تا حدودی ناشناخته است ولی به نظر می رسد فعال شدن آدونوزین مونوفسفات کیناز (AMPK)^۲ را بر انتقال پروتئین های حمل و نقل کننده (FABP, FAT, CD36) موثر دانست. از طرفی دیگر پژوهش هایی نیز از ارتباط تغییرات سطوح مایونکتین و مقاومت به انسولین اشاره کردند (۳۴). به نظر می رسد که افزایش پروتئین های حمل و نقل کننده باعث کاهش اسیدهای چرب و بهبود نقش چاقی و سطوح بالای اسید چرب در شاخص مقاومت به انسولین باشد. به نظر می رسد بیان و ترشح مایونکتین احتمالاً متأثر از مقاومت انسولینی است و مایونکتین با تنظیم متابولیسم گلوکز از طریق افزایش فعالیت مسیر AMPK و تاثیر بر روی افزایش پروتئین های انتقال دهنده GLUT4 و اکسیداسیون گلوکز و برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی باعث بهبود و پیشگیری از توسعه مقاومت انسولینی خواهد شد. مطالعه حاضر نیز احتمالاً تغییرات مقاومت به انسولین را عاملی موثر در افزایش سطح مایونکتین تحت تاثیر تمرین با پروتکل اجرا شده می داند که افزایش این مایوکاین با کاهش مقاومت به انسولین همراه است و احتمالاً از این طریق در متابولیسم بدن مشارکت دارد.

علاوه بر آن نتایج، حاکی از کاهش معنادار مقاومت به انسولین در اثر ۱۲ هفته تمرین همراه با مصرف کافئین در زنان یائسه چاق بود. سازوکارهای دخیل در کاهش گلوکز خون و افزایش عملکرد انسولین ناشی از انجام فعالیت بدنی احتمالاً از طریق افزایش پیام رسانی گیرنده های انسولین، افزایش جابه جایی انتقال دهنده گلوکز از ذخایر درون سلولی به غشاء پلاسمایی، کاهش در آزاد سازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش فعالیت آنزیم های گلیکوژن سنتاز و هگزوکیناز، افزایش فراخوانی مویرگ های عضلانی و تغییر در ترکیب عضله جهت برداشت گلوکز انجام می شود (۳۵).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد انجام تمرین هوازی+ مقاومتی و مصرف کافئین می تواند بر سطوح برخی از آدیپوکاین های منتخب در پژوهش حاضر تأثیرگذار باشد؛ به طوری که سبب افزایش CTRP-12، CTRP-15 و کاهش شاخص مقاومت انسولینی شود. تمرین هوازی+ مقاومتی همراه با مصرف کافئین می تواند روش مداخله ی موثری در افزایش سطوح پلاسمایی CTRP-12 و CTRP-15 در زنان یائسه چاق باشد، بنابراین پیشنهاد می شود از تمرین هوازی+ مقاومتی همراه با مصرف کافئین به عنوان یک مایوکاین تنظیم کننده سوخت و ساز بدن و دارای نقش عملکردی در مقاومت به انسولین بهره ببرند.

منابع

1. Wang Q, Ferreira DLS, Nelson SM, Sattar N, Ala-Korpela M, Lawlor DA. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC medicine*. 2018;16(1):17-28
2. Yang Y LY, Ma Z, Jiang S, Fan C, Hu W, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection. *Progress in lipid research*. 2016;64:170-7.

¹ Fatty Acid Binding Protein

² Activated Adenosine Monophosphate Protein Kinase

3. Lei X, Li Q, Rodriguez S, Tan SY, Seldin MM, McLenithan JC, et al. Thromboxane synthase deficiency improves insulin action and attenuates adipose tissue fibrosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(9):792-804.
4. Liu M, Xiang R, Wilk SA, Zhang N, Sloane LB, Azarnoush K, et al. Fat-specific DsbA-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(11):2776-86.
5. Li X, Jiang L, Yang M, Wu Y-w, Sun S-x, SunJ-z. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in T3-L1 adipocytes. *Endocrine journal*. 2014:EJ14-0161.
6. Wolf R, Steele KE, Peterson LA, Zeng X, Jaffe AE, Schweitzer MA, et al. C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) levels are associated with obesity and decrease following weight loss surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2211-7.
7. Wei Z, Peterson JM, Lei X, Cebotaru L, Wolfgang, MJ, Baldeviano GC, et al. C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(13):10301-15.
8. Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, Izumiya Y, et al. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(40):34552-8.
9. Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation*. 2012;125(5):3159-69.
10. Wong G, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Ge G, Spooner E, Hug C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. *The FASEB Journal*. 2009;23(1):241-58.
11. Thong F, Derave W, Kiens B, Graham TE, Ursø B, Wojtaszewski JF, et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes*. 2002;51(3):583-90.
12. Laurent D, Petersen KF, Russell RR, Cline GW, Shulman GI. Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis and insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1998;274(1):130-8.
13. Egawa T, Hamada T, Kameda N, Karaike K, Ma X, Masuda S, et al. Caffeine acutely activates 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and increases insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism*. 2009;58(11):1609-17.
14. Berggren J, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 99(2):757-64.
15. You T, Wang X, Murphy KM, Lyles MF, Demons JL, Yang R, et al. Regional adipose tissue hormone/cytokine production before and after weight loss in abdominally obese women. *Obesity*. 2014;22(7):1679-84.
16. Choi H, Park JW, Lee N, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3321-7.
17. Li S, Holm K, Gulanick M, Lanuza D, Penckofer S. The relationship between physical activity and perimenopause. *Health Care for Women International*. 1999;20(2):163-78.
18. Ebrahim k, bassami m, kolahdoz s, karimnia saheb v. The Effects of Circuit Resistance Exercise on Fat and Carbohydrate Metabolism During Endurance Exercise in Overweight Men. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;14(3):257-66.

19. Assarzade Noushabadi M, Abedi B. Effects of combination training on insulin resistance index and some inflammatory markers in inactive men. *The Horizon of Medical Sciences*. 2012; 18 (3):95-105.
20. Schubert M, Hall S, Leveritt M, Grant G, Sabapathy S, Desbrow B. Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment. *Journal of Applied Physiology*. 2014;117(7):745-54.
21. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978; 40: 497-504.
22. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews*. 2009 ;3(4) :240-54.
23. Kim JY, Min JY, Baek JM, Ahn SJ, Jun HY, Yoon KH, et al. CTRP3 acts as a negative regulator of osteoclastogenesis through AMPK-c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and RANKL-induced calvarial bone destruction in vivo. *Bone*. 2015; 79: 242-51.
24. Azali Alamdari K, Ghorbanian B. Effect of aerobic training on serum adiponectin and ccrp-3 in males with metabolic syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017; 18: 368-77.[Persian]
25. Hasegawa N, Fujie S, Horii N, Uchida M, Kurihara T, Sanada K, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2018; 314: R94-R101.
26. Weisberg SP, Desai M, Rosenbaum M. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808.
27. Zhang X, Yang T ,Ye Y, Shan JH, Yin ZM, et al. Chlorogenic acid protects mice against lipopolysaccharide induced acute lung injury. *Inj Int J Care Inj*. 2010;41:746–52.
28. Fredholm BB. Caffeine and the biological role of adenosine receptors. *J Alzheimers Dis*. 2009;4.
29. Rahmatollahi M, Ravasi A, Soori R. Effect of 8 Weeks of Low-Intensity Continuous Training on Plasma Adipolin, Insulin Resistance, and Weight of Fatty Fat Filled Rats. *Adv Obes Weight Manag Control*. 2017; 7(5): 00211.[Persian]
30. Soori R, Salehian O. Effects of high and low intensity endurance training on levels of leptin, cortisol, testosterone, growth hormone, and insulin resistance index in sedentary obese men. *J Sport Biomotor Sci*. 2012;6:17-28.[Persian]
31. Lau DC, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ*. 2007;176(1-13).
32. Pournjbar M, Arabnejad N, Naderi Pourkh, Rafiei F. The effect of aerobic exercise on serum adiponectin and insulin resistance in obese and overweight women. *of Medical and Life Journal*. 2018; 11 (4): 381-6. [Persian]
33. Mirzaei M. The effect of four weeks of intense intermittent exercise with restricted blood flow (BFR) on serum levels of adiponectin in young men active. Master Thesis in Sports Physiology, Tarbiat Modares University. 2018. [Persian]
34. Gamas MP, Seiça R. Irisin and adiponectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *Journal of diabetes research*. 2015
35. Dasilva LA, Medeiros TE, Osiecki R, Garcia Michel R, Snak AL, et al. Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged low-intensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colombia Médica*. 2014;45(2):72-6.

Effect of 12 Weeks of Concurrent Training with Caffeine Supplementation on Selected Adipokines and Insulin Resistance in Obese Postmenopausal Women

Behnaz Khazaei, Abdolrasoul Daneshjoo, Alireza Izadi.

Department of Physical Education and Sport Sciences, East Tehran branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Email: phdanesh@yahoo.com

Abstract

Background and Purpose: Adipose tissue is known as an endocrine tissue that secretes a large number of adipokines. In addition to regulating fat metabolism, these adipokines play an important role in pathological and physiological processes. The aim of this study was to determine the effect of 12 weeks of Concurrent training with caffeine supplementation on C1q/TNF-Related Protein3, C1q/TNF-related protein 9, Adipoline, Mayonctin and insulin resistance in postmenopausal women.

Methodology: In this quasi-experimental study 44 postmenopausal women (46-58 years) were selected and divided into four groups (Control, Caffeine, training, training + Caffeine). Twelve weeks training, 3 sessions per week included continuous aerobic exercises (20 min, 65-75% of HRR), and circular resistance training (10 stations with 70% 1RM). The aerobic training included 20 min duration with 65-75% HRR per session and the resistance training program included 10 stationary exercise as did circular with 70% 1RM. 6 milligrams of caffeine per kilogram of body weight (2 to 3 mg) was given orally to supplemental groups.

Results: The results showed a significant increase in CTRP-12, CTRP-15 and significantly reduced insulin resistance in obese postmenopausal women. CTRP-3 and CTRP-9 not change significantly.

Conclusion: 12 weeks of Concurrent training with caffeine consumption can be an effective factor for optimal changes in CTRP-12, CTRP-15 and insulin resistance in obese postmenopausal women.

Key words: CTRP-3, CTRP-9, CTRP-12, CTRP-15, Insulin Resistance