

## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برخی از شاخص‌های التهابی و

### ترکیب بدن در مردان چاق

هادی قرنی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا ذوالفقاری<sup>۲</sup>، جمال رسول پور<sup>۳</sup>، صلاح شریفان<sup>۴</sup>

ص.ص: ۱۱-۲۶

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۱۰

تاریخ تصویب: ۹۶/۱۰/۱

#### چکیده

افزایش عوامل التهابی در بروز سندروم متابولیک که مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی می‌باشد مؤثر است. سطح استراحتی اینترلوکین-۶ با چاقی و سبک‌زندگی غیرفعال ارتباط دارد که غلظت آن در سرم بیماران مبتلا به چاقی افزایش می‌یابد، بنابراین هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر مصرف طولانی مدت کافئین و تمرینات هوازی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ و ترکیب بدن در مردان چاق بود. در این مطالعه نیمه‌تجربی، ۴۰ مرد چاق با میانگین سنی  $32/8 \pm 2/74$  سال، وزن  $94/22 \pm 8/41$  کیلوگرم و میانگین شاخص توده‌بدنی  $30/98 \pm 1/37$  کیلوگرم/مترمربع به صورت تصادفی در ۴ گروه ۱۰ نفری: دارونما، مکمل، دارونما+تمرین، مکمل+تمرین قرار گرفتند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن با شدت  $HR_{max} / 65-85\%$  به مدت ۸ هفته، ۴۰-۲۵ دقیقه و ۳ جلسه در هفته بود. میزان مصرف مکمل، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم کافئین و دارونما نیز از دکستروز ۲٪ بود. نمونه‌گیری خونی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی قبل از شروع مطالعه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌تمرینی جهت اندازه‌گیری سطوح اینترلوکین-۶ انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح  $P < 0/05$  تجزیه و تحلیل شد. در گروه‌های تمرین-دارونما و تمرین-کافئین، کاهش معنی‌داری در سطح سرمی اینترلوکین-۶ نسبت به گروه کافئین و دارونما در پس‌آزمون مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). همچنین کاهش معنی‌داری در ترکیب بدن گروه‌های تمرین-دارونما، تمرین-کافئین و کافئین نسبت به گروه دارونما در پس‌آزمون مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). براساس یافته‌های پژوهش حاضر، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی و همچنین تمرین هوازی همراه با مصرف کافئین به واسطه کاهش عوامل التهابی، می‌تواند در کاهش التهاب و بهبود ترکیب بدن افراد چاق مؤثر باشد

**واژه‌های کلیدی:** کافئین، تمرین هوازی، اینترلوکین-۶، ترکیب بدن، مردان چاق

<sup>۱</sup> . کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۲</sup> . استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> . کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

\* ایمیل نویسنده مسئول: Haditba@yahoo.com

سندروم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی شامل چاقی شکمی، اختلال در متابولیسم گلوکز و انسولین، دیس لیپیدمی و پرفشار خونی می‌باشد. تجمع چربی در ناحیه شکم از مشکلات عمده سندروم متابولیک است. بافت چربی یک عضو اندوکراین و پاراکراین فعال است که پروتئین‌های متعددی به نام آدیپوسایتوکین را ترشح می‌کنند که شامل عامل نکروز کننده تومور آلفا (TNF-a) اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ می‌باشد (۵). اینترلوکین ۶-سایتوکینی التهابی است که توسط بافت چربی ترشح و باعث کاهش حساسیت به انسولین می‌شود و بر اساس یافته‌ها، غلظت آن در سرم بیماران مبتلا به سندروم متابولیک افزایش می‌یابد (۳). سطح استراحتی اینترلوکین-۶ با چاقی و سبک زندگی غیرفعال ارتباط دارد. این عامل التهابی، باعث بازدارندگی لیپو پروتئین لیپاز و تحریک لیپولیز در آدیپوسیت‌ها و افزایش اسیدهای چرب غیراشباع در جریان خون می‌شود که پیامد آن افزایش مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک است (۵) و همچنین انجام فعالیت‌های ورزشی با شدت بالا به علت افزایش فشارهای مکانیکی- متابولیکی و سرکوب دستگاه ایمنی موجب آغاز آبشارهای التهابی مختلفی می‌شوند (۵). از طرفی دیگر طبق گزارش‌های پژوهشی موجود، سبک زندگی فعالانه با کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی و بهبود حساسیت به انسولین همراه است (۵) که در این رابطه بالدوچی ۱ و همکاران (۲۰۱۰) بیان کردند ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۳). در پژوهشی دیگر نیز هامیت ۲ و همکاران (۲۰۰۶) افزایش سطح سرمی اینترلوکین-۶ پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را گزارش کردند (۱۷). با توجه به تناقضات موجود در رابطه با تأثیر تمرین هوازی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ پژوهش‌ها نشان داده‌اند التهاب مزمن در افراد مبتلا به سندروم متابولیک، مهم‌ترین عامل مرتبط کننده افزایش توده بافت چربی و مقاومت به انسولین است (۱۴) که تمرین هوازی می‌تواند با کاهش بافت چربی و بهبود حساسیت به انسولین موجب کاهش علائم مرتبط با سندروم متابولیک شود (۵).

درعین حال در سالیان اخیر برخی محققین پزشکی ورزشی عنوان کرده‌اند که با استفاده از درمان‌های دارویی و خوراکی (مکمل‌های غذایی) به میزان قابل توجهی می‌توان از بروز تظاهرات التهابی جلوگیری کرد (۱۹) در این راستا متخصصین در بخش‌های مکمل غذایی مصرف ترکیبات متیل گزانتینی از جمله کافئین به‌عنوان یک آکالوئید پورینی متیل دار مشتق شده از خانواده‌ی متیل گزانتین ها (با فرمول شیمیایی  $C_8H_{10}N_4O_2$ ) را که دارای اثرات ضدالتهابی و ضد اکسیدانی است، معرفی کرده‌اند (۱۹). نتایج برخی از تحقیقات موجود حاکی است که مصرف ترکیبات کافئینی از طریق جلوگیری از فعالیت آنزیم‌های چرخه نوکلئوتید فسفودی استراز (PDE) (۱۸)، افزایش آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) (۱۸)، مخالفت با گیرنده‌های آدنوزینی، پاک‌سازی بنیان‌های آزاد و تعدیل بیان ژنی عوامل التهابی (TNF-a و NGF-kb) می‌تواند از بروز فشار متابولیکی و پاسخ‌های التهابی

1. Balducci

2. Hammett

بکاهد (۹). باین حال، مطالعات محدود و متناقصی درباره‌ی تأثیرات بلندمدت کافئین و متابولیت هایش بر شاخص‌های التهابی وجود دارد. به‌عنوان مثال، درای ۱ و همکاران (۲۰۰۷) با بررسی تریقی مقادیر مختلف کافئین (۵٪، ۵ و ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) بر بافت جداشده‌ی زنان بیان نمودند که تنها مقادیر بیشتر کافئین توانست به‌طور معنی‌داری منجر به تعدیل IL-6 گردد (۹). در مقابل، نتایج مطالعات ماچادو و همکاران (۲۰۱۰) حاکی از آن است که مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۴/۵ و ۵/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) هیچ‌گونه تأثیری بر کاهش شاخص‌های التهابی متعاقب فعالیت ورزشی ندارند (۲۶)؛ حتی یافته‌های پژوهشی تاولر و همکاران (۲۰۱۳) نشان‌دهنده‌ی تشدید پاسخ شاخص‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ متعاقب مصرف حاد ۶ میلی‌گرم کافئین در تعامل با فعالیت ورزشی است (۳۵). جمالی و همکاران (۱۳۹۲) با مطالعه اثر مصرف حاد کافئین 6mg/kg قبل از ورزش، فعالیت هوازی و ماندن ساز تست بروس بر روی ۲۰ دانش‌آموز غیر ورزشکار گزارش کردند که کافئین باعث کاهش معنی‌دار اینترلوکین ۶ گردید (۱۲). با توجه به مشخص بودن اثر مکمل دهی کوتاه‌مدت کافئین بر پاسخ شاخص‌های التهابی، تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای در رابطه با تعیین اثرات مصرف مزمن کافئین بر شاخص‌های التهابی به‌ویژه در افراد چاق به‌طور هم‌زمان صورت نگرفته است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مکمل دهی کافئین بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ در مردان چاق می‌باشد.

### روش‌شناسی تحقیق

مطالعه حاضر از نوع طرح‌های نیمه تجربی با اندازه‌گیری دومرحله‌ای پیش‌آزمون- پس‌آزمون می‌باشد. جامعه آماری این پژوهش را مردان چاق شهرستان پیرانشهر در محدوده سنی ۲۸ تا ۳۸ سال با  $BMI \leq 30$  تشکیل دادند که آزمودنی‌هایی مجاز به شرکت در این پژوهش بودند که در دو سال گذشته در هیچ نوع برنامه منظم ورزشی فعالیت نداشته و سابقه مصرف مکمل و داروی خاص نداشته همچنین فاقد هرگونه بیماری قلبی-عروقی، تنفسی، دیابت، پر فشارخونی و ... بودند. از میان جامعه آماری مورد مطالعه پنجاه‌وسه نفر به‌صورت داوطلبانه به‌عنوان آزمودنی جهت شرکت در این پژوهش انتخاب شدند. پس از اندازه‌گیری‌های اولیه و بر اساس معیارهای اولیه تحقیق ۴۰ نفر از این نمونه جهت شرکت در تحقیق انتخاب و به‌طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ نفری، ۱- دارونما، ۲- مکمل، ۳- دارونما- تمرین، ۴- مکمل-تمرین جایگزین شدند. پس از توضیح طرح تحقیق و اطلاع از اهداف این تحقیق آزمودنی‌ها رضایت‌نامه کتبی حضور در تحقیق و پرسشنامه‌های آمادگی برای فعالیت‌های جسمانی و تندرستی را تکمیل نمودند. اطلاعات مربوط به رژیم غذایی آزمودنی‌ها توسط پرسشنامه یاد آمد غذایی ۲۴ ساعته در سه روز توسط آزمودنی‌ها در برگه مخصوص رژیم غذایی ثبت گردید. از آزمودنی‌ها

1. Dray

2. Machado

3. Tauler

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برتری از شاخص‌های التهابی و ترکیب بدن در مردان پاق <sup>⊗</sup> خواسته شد در طول مطالعه، رژیم غذایی خود را تغییر ندهند و مشتقات الکلی، کافئین و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی استفاده ننمایند و همچنین از انجام فعالیت بدنی خارج از برنامه تمرینی خودداری فرمایند. با توجه به ویزیت شخصی هر روز در طول مطالعه از مصرف مکمل و عدم تغییر رژیم غذایی توسط آزمودنی‌ها اطمینان حاصل شد.

سه روز پیش از شروع مطالعه، از تمامی آزمودنی‌ها خواسته شد ضربان قلب استراحت خود را به مدت ۳ روز و در هر روز ۳ بار به مدت ۱۵ ثانیه، هنگام صبح و قبل از برخاستن از بستر شمارش نمایند و در عدد ۴ ضرب نمایند تا ضربان استراحتی آن‌ها به دست آید. اندازه‌گیری وزن، قد، شاخص توده بدن و درصد چربی با استفاده از دستگاه آنالیز ترکیب بدن X-Contact 356 ساخت شرکت Jawon medical اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌های دور کمر و دور باسن نیز به وسیله متر نواری با حساسیت ۰/۱ سانتی‌متر به دست آمد (نسبت دور کمر به دور باسن با تقسیم اندازه این دو به هم محاسبه شده) و حداکثر اکسیژن مصرفی نیز به وسیله آزمون اصلاح شده بروس اندازه‌گیری گردید.

برنامه تمرین: برنامه تمرین هوازی که در جدول ۱ به آن اشاره شده، شامل هشت هفته دویدن به صورت سه جلسه در هفته با شدتی بین ۶۵ تا ۸۵ درصد HRmax آزمودنی‌ها بود (۳۳). به طوری که تمرینات بر اساس اصل اضافه بار طراحی شده بود. هر جلسه تمرین شامل مرحله گرم کردن، برنامه اصلی تمرین و مرحله برگشت به حالت اولیه در سالن آمادگی جسمانی بود. محدوده ضربان قلب تمرین هر آزمودنی، قبل از شروع تمرین برآورد شد و همچنین اندازه‌گیری ضربان قلب از ناحیه سرخرگ کاروتوئید، هر پنج دقیقه توسط آزمودنی‌ها گرفته می‌شد و با اعلام آزمودنی‌ها، محقق از شدت تمرین آگاه می‌شد. ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول ۲۲۰ منهای سن محاسبه شد.

جدول ۱- پروتکل برنامه تمرین هوازی

مراحل تمرین حجم تمرین	حرکات کششی	گرم کردن پویا	شدت و مدت برنامه تمرینی	برگشت به حالت اولیه	راه رفتن و استراحت فعال
هفته اول و دوم	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۲۵ دقیقه با شدت HRmax ۶۵٪	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه
هفته سوم تا پنجم	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۳۵ دقیقه با شدت HRmax ۷۵- ۶۵٪	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه
هفته ششم تا هشتم	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۴۰ دقیقه با شدت HRmax ۸۵- ۷۵٪	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه

### جمع‌آوری نمونه‌های خونی و روش اندازه‌گیری

۲۴ ساعت قبل از شروع برنامه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی دست راست همه شرکت‌کنندگان گرفته شد. نمونه‌ها به منظور جداسازی سرم، در لوله‌های آزمایشی بدون ماده ضد انعقاد ریخته شد. به منظور کاهش زمان نگهداری نمونه‌ها در شرایط آزمایشگاهی، طی ۵ دقیقه آنکوباسیون در دمای محیط و تشکیل

لخته، سرم نمونه‌ها توسط دستگاه سانتریفیوژ (۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) جدا شد و برای انجام مراحل بعدی، نمونه‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. سرم به‌دست‌آمده برای سنجش سطوح سرمی اینترلوکین-۶ مورد استفاده قرار گرفت. سطح سرمی اینترلوکین-۶ با کیت پژوهشی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت تجاری ساخت آلمان شرکت بندر مند) تهیه شد و طبق دستورالعمل شرکت سازنده به روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت مذکور، ۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۶/۵ درصد بود. به علاوه، تمام مراحل پژوهش در شرایط استاندارد با رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد، دمای ۲۶-۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد و در ساعت ۸ الی ۱۱ صبح انجام شد.

### قرارداد مصرف مزمن کافئین

برای این منظور، ابتدا مکمل کافئین ساخت شرکت نیترومس (Nitro mass) آمریکا با تائید از وزارت بهداشت و درمان از داروخانه معتبر به مقدار مورد نیاز خریداری شد و با استفاده از ترازوی دیجیتالی با دقت اندازه‌گیری آن ۰/۱ گرم و ظرفیت ۳۱۰ گرم، به مقدار مناسب (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) در بسته‌های پلاستیکی مخصوص قرار داده شد (۸). دارونما برای تحقیق حاضر، مالتو دکسترین بود، که به همین صورت در بسته‌ها قرار داده شدند. قبل از مصرف مکمل‌ها، طریقه مصرف آن‌ها توسط محقق به آزمودنی‌ها توضیح داده شد و گروه مکمل، ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن کافئین و گروه دارونما، ۵ میلی‌گرم از مالتو دکسترین را به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در طول هشت هفته دوره‌ی تمرینی (مطالعه دوسویه کور) مصرف کردند. مصرف مکمل و دارونما توسط محقق به‌طور دقیق کنترل می‌شد و به آزمودنی‌ها توصیه‌شده بود تا در وعده صبحانه بعد از غذا آن را مصرف کنند. با توجه به هدف تحقیق هیچ‌کدام از آزمودنی‌ها از ماهیت بسته‌ها اطلاعی نداشتند.

### روش تجزیه و تحلیل آماری

در تحقیق حاضر از آزمون آماری شاپیرو-ویلک برای تعیین وضعیت طبیعی بودن داده‌ها و برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون تی وابسته، و تغییرات هر یک از شاخص‌ها طی مراحل مختلف با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه دو به دو گروه‌ها استفاده شد و نیز تجزیه و تحلیل تمامی داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-21 در سطح  $p < 0/05$  معنی‌داری صورت گرفت و برای رسم نمودار از نرم‌افزار Excel ۲۰۱۳ استفاده شد.

<sup>1</sup>. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برخی از شاخص‌های التهابی و ترکیب بدن در مردان پاق

### یافته‌های تحقیق

در جدول شماره ۱ تغییرات وزن، BMI، درصد چربی بدن، محیط دور کمر، محیط دور باسن، نسبت محیط کمر به باسن، Vo2max و IL-6 به دنبال مداخلات آمده است.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها در تغییرات وزن بدن ( $p=0/379$ )، محیط دور باسن ( $p=0/083$ ) و WHR ( $p=0/470$ ) وجود ندارد، درحالی‌که اختلاف معنی‌داری بین تغییرات BMI ( $p=0/010$ )، درصد چربی بدن ( $p=0/001$ )، محیط دور کمر ( $p=0/050$ ) و Vo2max ( $p=0/018$ ) بین گروه‌ها مشاهده شد؛ همچنین در گروه‌های کافئین+تمرین، دارونما+تمرین و کافئین تفاوت معنی‌داری در وزن، BMI، درصد چربی بدن، محیط دور کمر، محیط دور باسن، WHR و Vo2max در درون گروه‌ها مشاهده شد ( $p\leq 0/05$ ).

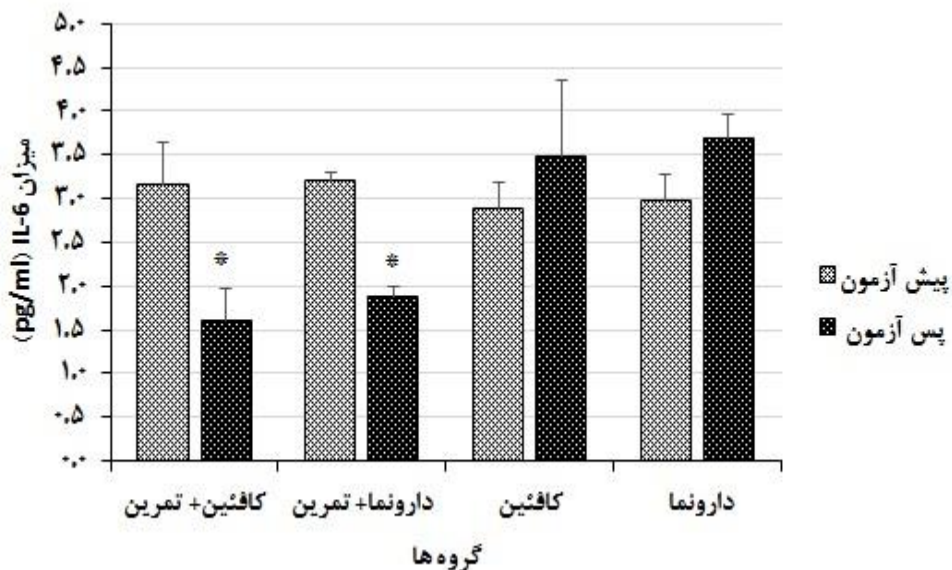
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد بین تأثیر مداخلات مختلف، اختلاف معنی‌داری در میزان IL-6 وجود دارد ( $p=0/021$ ). که نتایج آزمون توکی نشان‌دهنده اختلاف معنی‌داری بین گروه کافئین+تمرین و گروه دارونما+تمرین بود.

جدول ۱- تغییرات ویژگی‌های متغیرهای تحقیق در درون گروه‌ها و بین گروه

متغیرها	گروه	کافئین+تمرین	دارونما+تمرین	کافئین	دارونما	P بین گروهی
وزن (kg)	پیش‌آزمون	۱۰۱/۵۶±۶/۷۴	۱۰۰/۲۸±۶/۷۳	۹۹/۹۸±۷/۶۷	۱۰۲/۰۴±۷/۵۹	۰/۳۷۹
	پس‌آزمون	۹۲/۱۰±۷/۳۲	۹۵/۰۲±۶/۳۵	۹۲/۵۷±۷/۸۳	۱۰۳/۶۱±۶/۴۵	
	p درون گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۴۸۲	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	پیش‌آزمون	۳۲/۸۶±۰/۹۸	۳۰/۲۳±۰/۹۶	۳۲/۰۲±۱/۱۰	۳۰/۸۹±۰/۷۵	۰/۰۱۰*
	پس‌آزمون	۳۱/۴۷±۰/۸۵	۲۹/۱۵±۱/۰۳	۳۱/۱۹±۱/۲۹	۳۱/۱۵±۱/۰۱	
	p درون گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*	۰/۳۶۸	
درصد چربی بدن	پیش‌آزمون	۳۰/۱۷±۱/۱۰	۳۱/۹۰±۱/۹۰	۳۱/۸۶±۲/۴۲	۳۱/۷۱±۱/۳۲	۰/۰۰۱*
	پس‌آزمون	۲۶/۰۸±۱/۷۳	۲۹/۶۵±۱/۳۴	۳۰/۸۵±۲/۲۸	۳۱/۹۵±۱/۱۶	
	p درون گروهی	۰/۰۲۱*	۰/۰۰۵*	۰/۰۰۱*	۰/۲۲۵	
محیط دور کمر (cm)	پیش‌آزمون	۱۰۴/۸۴±۵/۴۴	۱۰۲/۴۳±۵/۸۴	۱۰۲/۱۰±۸/۹۹	۱۰۶/۴۲±۴/۳۴	۰/۰۵۰*
	پس‌آزمون	۹۷/۶۵±۶/۲۴	۹۶/۹۰±۶/۴۰	۹۹/۸۹±۷/۲۴	۱۰۷/۱۰±۴/۱۶	
	p درون گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۸۰۶	
محیط دور باسن (cm)	پیش‌آزمون	۱۰۴/۲۳±۴/۰۹	۱۰۲/۶۴±۷/۴۶	۱۰۶/۳۵±۶/۱۲	۱۰۳/۶۰±۴/۲۷	۰/۰۸۳
	پس‌آزمون	۱۰۲/۶۵±۴/۵۴	۹۹/۰۶±۶/۷۶	۱۰۴/۷۴±۷/۲۶	۱۰۴/۸۰±۴/۱۲	
	p درون گروهی	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*	۰/۰۴۵*	۰/۵۲۳	

					درون گروهی	
۰/۴۷۰	۱/۰۲±۰/۰۸	۰/۹۶±۰/۰۶	۰/۹۹±۰/۰۴	۱/۰۰±۰/۰۷	پیش آزمون	WHR
	۱/۰۲±۰/۰۸	۰/۹۵±۰/۰۷	۰/۹۷±۰/۰۴	۰/۹۵±۰/۰۴	پس آزمون	
	۰/۹۲۷	۰/۰۰۱*	۰/۰۱۲*	۰/۰۲۷*	p درون گروهی	
۰/۰۱۸*	۳۰/۱۹±۵/۶۰	۳۱/۰۹±۳/۳۶	۳۰/۱۴±۲/۷۶	۳۲/۱۵±۳/۰۶	پیش آزمون	Vo2max (ml/kg/min)
	۳۱/۰۸±۲/۷۶	۳۴/۱۱±۴/۱۹	۳۵/۱۳±۶/۵۹	۳۸/۸۰±۴/۳۲	پس آزمون	
	۰/۵۲۶	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	p درون گروهی	
۰/۰۲۱*	۲/۹۸±۰/۲۹	۲/۸۸±۰/۳۰	۳/۲۱±۰/۱۰	۳/۱۷±۰/۴۸	پیش آزمون	IL-6 (pg/mL)
	۳/۶۸±۰/۲۸	۳/۴۹±۰/۸۷	۱/۸۷±۰/۱۲	۱/۶۰±۰/۳۶	پس آزمون	
	۰/۵۸۹	۰/۸۹۳	۰/۰۳۶*	۰/۰۴۴*	p درون گروهی	

\* معنی داری در سطح  $\alpha \leq 0.05$



شکل ۱- تغییرات مربوط به سطوح IL-6 در قبل و پس از اجرای ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف کافئین  
\*معناداری نسبت به پیش آزمون

### بحث و نتیجه گیری

تحقیقات فراوان نشان داده‌اند که یکی از مهم‌ترین دلایل اثرات چاقی به افزایش توده چربی بدن و افزایش اینترلوکین-۶ مربوط می‌شود و همچنین نتایج نشان‌دهنده ارتباط قوی بین اینترلوکین-۶ و درصد چربی بدن وجود دارد، اینترلوکین-۶ (IL-6) یکی از سایتوکاین‌های پیش التهابی است که از بافت چربی ترشح می‌شود و سطوح موجود در گردش خون آن به‌طور مستقیم با چاقی در ارتباط است،

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برتری از شاخص‌های التهابی و ترکیب بدن در مردان پاق =  
به طوری که هر چه وزن بدن بیشتر باشد سطوح گردش خون IL-6 نیز بیشتر است و بالعکس (۳۲). از سوی دیگر تمرینات منظم ورزشی با افزایش سوخت‌وساز انرژی مصرفی، تأثیر بسزایی در پیشگیری و درمان چاقی و عوارض ناشی از آن دارد (۴). بنابراین بررسی تأثیر تمرین‌های ورزشی و مکمل دهی کافئین در مردان چاق بر سطح اینترلوکین-۶ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در پژوهش حاضر سطح سرمی اینترلوکین-۶ متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل دهی کافئین در مردان چاق در گروه تمرین دارونما و تمرین مکمل کاهش معنی‌داری داشت.

اثر ورزش و فعالیت بدنی بر تولید IL-6 به‌شدت، مدت تمرین و حجم عضلانی بدن وابسته است (۲۱). غلظت گلیکوژن درون سلولی عضلات محرک مهمی برای تولید IL-6 است. به‌عبارت دیگر IL-6 به‌عنوان یک سایتوکین حساس به ذخایر انرژی (گلیکوژن) عمل می‌کند (۲۱). IL-6 تولید شده توسط عضله در حال انقباض اغلب در ورزش‌های شدید و کوتاه مدت زیاد می‌شود (۲۱). این افزایش ناشی از اثرات ورزش بر بافت چربی و افزایش لیپولیز و اکسیداسیون چربی بر هموستاز گلیکوژن در کبد و تأثیر ضدالتهابی است آن است (۳۱). افزایش IL-6 در این شرایط با افزایش IL-1ra و IL-10 و کاهش TNF $\alpha$  می‌تواند تأثیر مہاری بر فعالیت سلول‌های تنظیم‌کننده T (Tregs) داشته باشد (۲۹).

از سوی دیگر نتایج مطالعات صورت گرفته در بررسی اثر تمرینات ورزشی بر غلظت IL-6 ضد و نقیص می‌باشند. مطالعات مقطعی به‌طور همسویی ارتباط بین فعالیت جسمانی و کاهش التهاب را نشان داده‌اند (۶). در این زمینه، غلظت پایین‌تر نشانگرهای پیش التهابی در افرادی مشاهده شده است که فعالیت جسمانی بیشتر و شدیدتری را گزارش کرده‌اند (۱۶). برخی مطالعات به نتایجی همسو با یافته‌های پژوهش حاضر دست‌یافته‌اند (۱۶) بیشتر مطالعات مداخله‌ای با آزمودنی‌های دارای التهاب به دلیل بیماری‌های مزمن یا چاقی، اثر مطلوب تمرین ورزشی هوازی روی نشانگرهای التهابی ویژه را نشان داده‌اند (۱۶، ۱۳). برای مثال، در گزارش شد که ۱۰ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌داری در غلظت IL-6 در سالمندان شده است (۲۴). همچنین در این زمینه مطالعه‌ای نشان داد با انجام ۱۰ ماه تمرین هوازی مقادیر IL-6 سرم در مردان و زنان بالغ کاهش می‌یابد (۱۵). در تحقیقی دیگر اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی روی ۲۸ سالمند با بیماری کرونری قلبی کاهش در IL-6 نشان داده شد که مستقل از تغییرات در وزن بدن یا BMI بود (۱۶). همچنین یافته‌های پژوهشی نشان داد که انقباض‌های عضلانی ناشی از فعالیت ورزشی برای مدت ۱۲ هفته به کاهش بیان سایتوکین‌های التهابی منجر می‌شود (۳۰). در مقابل، ۳ ماه تمرین هوازی تناوبی شدید در افراد نشانگان سندروم متابولیک تغییر معنی‌داری در IL-6 ایجاد نکرد (۳۴). همچنین تیمرمن ۱ و همکاران (۲۰۱۵) گزارش دادند سطح سرمی اینترلوکین-۶ در اثر تمرین در زنان مبتلا به آسیب مغزی افزایش می‌یابد (۳۶). از دلایل احتمالی این نوع ناهمخوانی‌ها می‌توان به نیازهای سوخت‌وسازی، نوع آزمودنی و برنامه کاهش وزن آزمودنی (۳۶) اشاره کرد. با مروری بر مطالعات صورت گرفته و نتایج پژوهش حاضر می‌توان چندین سازوکار احتمالی تغییرات سایتوکین‌های التهابی را نام برد. به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای احتمالی



برای توجیه کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ طی اجرای تمرینات ورزشی در مطالعه حاضر، کاهش درصد چربی بدن به دنبال این تمرینات باشد، زیرا بافت چربی یکی از منابع اصلی تولید اینترلوکین-۶ است. افزایش اینترلوکین-۶ سرم در افراد چاق می‌تواند از طریق پروتئین علامت‌دهی انسولین<sup>۲</sup> (SOCSs) موجب افزایش مقاومت انسولینی شود و احتمالاً ابتدا به سندروم متابولیک را افزایش دهد (۱۰). بنابراین می‌توان گفت کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ متعاقب تمرین ورزشی و کاهش توده چربی در افراد مبتلا به سندروم متابولیک، با کاهش مقاومت به انسولین موجب بهبود علائم بالینی بیماری می‌گردد. به‌علاوه تمرینات ورزشی ممکن است از طریق سازوکارهای دیگری غلظت سایتوکین-های التهابی را تغییر دهد. افزایش بیان گیرنده‌های اینترلوکین-۶ عضله در افراد با ظرفیت هوازی زیاد که یک پیامد ورزشی است، به نظر می‌رسد می‌تواند پیامد کاهش پلاسماهی اینترلوکین-۶ را توجیه کند (۲۳). همچنین در مطالعات حیوانی بهبود مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی پس از فعالیت ورزشی نشان داده شده است. ممکن است افزایش حمایت آنتی‌اکسیداتیو، تولید IL-6 را کاهش دهد (۷).

از طرفی دیگر در سالیان اخیر برخی محققین پزشکی ورزشی عنوان کرده‌اند که با استفاده از درمان‌های دارویی و خوراکی (مکمل‌های غذایی) به میزان قابل‌توجهی می‌توان از بروز تظاهرات التهابی جلوگیری کرد (۱۱). یکی از این مکمل‌های گیاهی که دارای خواص ضدالتهابی است و امروزه از آن برای مقصد درمانی و کاهش وزن استفاده می‌شود مکمل کافئین می‌باشد (۱۱). بنابراین بررسی تأثیر مکمل دهی کافئین در مردان چاق بر سطوح اینترلوکین-۶ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که می‌توان گفت کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ متعاقب مکمل دهی بلندمدت کافئین و کاهش درصد چربی بدن در افراد چاق، موجب بهبود علائم بالینی بیماری می‌گردد. و با توجه به این‌که تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای در رابطه با تأثیر مکمل دهی بلندمدت کافئین بر سطوح اینترلوکین-۶ صورت نگرفته است و تمامی تحقیقات صورت گرفته به بررسی اثر تمرینات ورزشی حاد در این زمینه پرداخته‌اند، بنابراین یافته‌های محدود و متناقضی در رابطه با این موضوع در دسترس می‌باشد. این یافته‌ها در حالت پایه تأییدی بر نتایج مطالعات کمیف<sup>۱</sup> و همکاران (۲۲) و آرسنالت<sup>۲</sup> و همکاران (۲) مبنی بر کاهش شاخص‌های التهابی در حالت پایه متعاقب مصرف ترکیبات کافئینی است. درحالی‌که یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج تحقیق ودیک<sup>۳</sup> و همکاران (۴۰) اوتا<sup>۴</sup> و همکاران (۲۸) در تضاد است. به طوری که، نوع آزمودنی مورد استفاده و قرارداد مصرف مکمل کافئین می‌تواند از جمله دلایل احتمالی تفاوت و تضاد نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مطالعات فوق‌الذکر باشد. در این راستا، برخی از یافته‌های مطالعات اخیر چنین عنوان می‌نمایند که مصرف ترکیبات متیل‌گزانثینی (از جمله قهوه و کافئین) در افراد عادت کرده به مصرف روزانه این‌گونه ترکیبات منجر به بیان مثبت ایزوفرم‌های گیرنده‌های درون و بیرون سلولی آدنوزینی می‌گردد (۱۱، ۱۸).

1. Kempf  
2. Arsenault  
3. Wedick  
4. Ohta

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برتری از شاخص‌های التهابی و ترکیب بدن در مردان پاق

در سرتاسر بدن از جمله دستگاه قلبی و عروقی، عصبی مرکزی، تنفسی، اسکلتی، کلیوی، گوارش و بافت چربی موجود است (۱۱). به طوری که این گیرنده‌ها نقش‌های متفاوتی در بدن بازی می‌کنند. گاهی وابسته یا غیروابسته به مسیر آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) نسبت داده می‌شوند (۱۱). علاوه بر اثرات متعددی که این گیرنده‌ها در بافت‌های مختلف بدن از نظر فیزیولوژی و فارماکولوژی دارند، نقش برجسته‌ی آن‌ها دخالت در پاسخ به آسیب سلولی مانند التهاب یا ایسکمی است (۱۱). بنابراین، با توجه به استرس یا آسیب، نخستین عملکرد آدنوزین در درجه ی اول محافظت از صدمات بافتی در طی هایپوکسی، ایسکمی و یا التهاب می‌باشد (۱۱). در تأیید این موضوع، واران‌ی و همکاران (۲۰۱۰) اظهار داشتند که تحریک افزایشی گیرنده‌های آدنوزینی به‌ویژه  $A_2A$  و  $A_3$  باعث کاهش فعالیت هسته کاپایی (NF-KB) و عامل نکروز توموری آلفا از طریق فعال‌سازی مسیر ضدالتهابی آدنوزین مونوفسفات حلقوی/ پروتئین کیناز A (cAMP/PKA) می‌گردد (۳۸). این در حالی است که تضاد با این یافته‌ها، اوتا<sup>۲</sup> و همکاران به دنبال بررسی تأثیر مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۲۰، ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) در موش‌های مبتلا به التهاب کبدی بیان کردند که مصرف مقادیر مختلف کافئین از طریق بلوکه کردن موقت گیرنده‌های آدنوزینی  $A_2A$  منجر به تشدید آسیب کبی و افزایش پاسخ سیتوکین‌های التهابی می‌شود (۲۸).

همچنین، نتایج تحقیق حاضر به دنبال مصرف مقادیر کافئین، حاکی از کاهش میزان اینترلوکین-۶ پس از هشت هفته تمرین هوازی در گروه‌های مصرف‌کننده‌ی کافئین بود و این کاهش در گروه مکمل-تمرین و دارونما-تمرین بیشتر بود. به طوری که نتایج این تحقیق با یافته‌های مطالعه‌ی جعفری<sup>۳</sup> و همکاران و مکدونالد<sup>۴</sup> و همکاران همسو است (۲۵، ۲۰). در این راستا جعفری و همکاران (۲۰۱۲) به دنبال مکمل سازی ۱۴ روزه‌ی ۵ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین در روز در مردان فعال متعاقب انجام ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شیب منفی اظهار داشتند، مکمل‌سازی کافئین به‌طور معنی‌داری از افزایش علائم التهابی ۲۴ ساعت پس از فعالیت جلوگیری می‌نماید (۲۰). مکدونالد و همکاران (۲۰۱۰) با تحقیق روی ۲۱ قایق سوار ( ۱۱ زن و ۱۰ مرد) با مصرف یک نوشیدنی شکلاتی و یا شیر شکلاتی در مقایسه با دو نوشیدنی آلکالوئیدی دیگر بعد از فعالیت که ۹۰ دقیقه قایق‌رانی با شدت ۶۰٪ تا ۷۰٪ اکسیژن بیشینه مصرفی که هر ۵ دقیقه سرعت انجام فعالیت افزایش می‌یابد. منجر به کاهش IL-6 در گروه نوشیدنی کاکائویی بعد از فعالیت و کاهش دو برابری IL-6 در گروه شیر شکلاتی ۶ ساعت بعد از ورزش شد (۲۵). به طوری که نتایج این تحقیق با یافته‌های مطالعه‌ی تاولر<sup>۵</sup> و همکاران، واکر<sup>۶</sup> و همکاران، نیمن<sup>۷</sup> و همکاران، الگرو<sup>۱</sup> و همکاران در

1. Varani

2. Ohta

3. Jafari

4. Macdonald

5. Tauler

6. Walker

7. Nieman

تضاد است (۳۵،۳۹،۲۷،۱). به عنوان مثال، گروه تحقیقاتی تائولر و همکاران (۲۰۱۱) متعاقب بررسی مصرف حاد ۶ میلی گرم بر وزن بدن کافئین در ۳۳ دهنده مرد و انجام فعالیت ۱۵ کیلومتر دویدن اظهار داشتند که مصرف کافئین بلافاصله و دو ساعت پس از فعالیت بدنی منجر به تشدید برخی شاخص‌های التهابی سیستمیک (تعداد لکوسیت‌های خون محیطی، اینترلوکین-۶ و ۱۰ سرمی) در مقایسه با گروه دارونما می‌شود (۳۵). همچنین، واکر و همکاران (۲۰۰۸) در قالب یک طرح نیمه تجربی دو گروهی در راستای بررسی مصرف حاد مکمل کافئین (۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن) در ۱۲ مرد دوچرخه‌سوار بلافاصله پس از انجام ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری تعقیبی با ۰/۷۰٪ اکسیژن مصرفی بیشینه اشاره داشتند که مصرف حاد کافئین باعث افزایش لکوسیتوز و رهاش هورمون‌های استرسی می‌گردد (۳۹). و همچنین نیمن و همکاران (۲۰۱۳) با تحقیقی بر روی ۱۳ فرد تمرین کرده (۱۳ زن و ۸/۱ مرد) با مصرف ۴۰ گرم چای سبز در روز شامل: ۳۴۴ میلی گرم کافئین و ۱۰۰۱ میلی گرم فلاونول که ۱۵۰ دقیقه دویدن با شدت ۰/۷۰٪ اکسیژن بیشینه در ۳ روز متوالی که از روز ۱۴ به بعد از مکمل سازی شروع شد هیچ تغییری در اینترلوکین-۶ پلاسما مشاهده نشد (۲۷) و الگرو و همکاران (۲۰۱۱) مطالعه‌ای بر روی ۲۰ مرد سالم انجام دادند که با مصرف ۴۰ گرم قالب شکلات ۲ بار در روز به مدت ۲ هفته و ۲ ساعت قبل از فعالیت ورزشی ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری با شدت ۰/۶۰٪ اکسیژن بیشینه مصرفی همراه با ۱۰ دقیقه دوچرخه‌سواری ۳۰ ثانیه‌ای تفاوتی در اینترلوکین-۶ مشاهده نکردند (۱).

با این حال، تفاوت در نتایج تحقیق حاضر با مطالعات ذکر شده احتمالاً می‌تواند ناشی از قرارداد کافئین مصرفی نیازهای سوخت‌وسازی، نوع آزمودنی (۳۶) و برنامه کاهش وزن آزمودنی اشاره کرد. در تائید این فرضیه، واران و همکاران (۲۰۰۵) با مطالعه‌ی ۳۳ مرد سالم به دنبال مصرف مزمن کافئین (۴۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم به مدت دو هفته) اظهار داشتند که مصرف تمامی مقادیر کافئین ۱۲،۲۴ و ۳۶ ساعت پس از قطع مصرف منجر به افزایش میزان اتصال گیرنده‌های آدنوزینی A2A در نوتروفیل‌ها و تعدیل شاخص التهابی و اکسایشی گردید (۳۷). به طوری که کافئین با این عمل خود منجر به افزایش بیان مثبت، انتقال گیرنده‌ها به سطح غشاء سلول و افزایش حساسیت گیرنده‌های آدنوزینی به خصوص A2A و A3 می‌شود (۳۴). افزایش فعالیت این گیرنده‌های آدنوزینی نیز به نوبه‌ی خود منجر به افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز و تحریک مسیر ضدالتهابی PKA/cAMP شده و باعث کاهش کیموتاکسی، حرکت، چسبندگی و فعالیت انواع سلول‌های T کشنده‌ی طبیعی، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌گردد (۳۷).

نتایج مطالعه‌ی حاضر تأییدی است بر این نکته که مصرف کافئین به شکل بلند مدت باعث بروز یک پاسخ التهابی (کاهش معنی‌دار اینترلوکین-۶) در دامنه‌ی طبیعی مربوط به افراد چاق سالم می‌گردد. هر چند با توجه به برخی تضادهای مربوط به یافته‌های قبلی و محدودیت‌های تحقیق حاضر (عدم اندازه‌گیری میزان گیرنده‌های آدنوزینی، سطح هورمون‌های استرسی و سایر شاخص‌های

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کافئین بر برتری از شاخص‌های التهابی و ترکیب بدن در مردان پاق التهابی و ضدالتهابی) می‌توان اذعان داشت که هنوز برای دستیابی به نتیجه‌گیری قطعی، مطالعات بیشتری ضرورت دارد.

#### منابع

1. Allgrove J, Farrell E, Gleddon M, Williamson G, Cooper K. (2011). Regular dark chocolate consumptions reduction of oxidative stress and increase of free- fatty-acid mobilization in response to prolonged cycling. *Int. J. sport Nurt. Exerc. Metab*, 21: 113-123.
2. Arsenault BJ, Earnest CP, Després JP, Blair SN, Church TS. (2009). Obesity, coffee consumption and CRP levels in postmenopausal overweight/obese women: importance of hormone replacement therapy use. *Eur J Clin Nutr*, 63(12):1419-1424.
3. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. (2010). Antiinflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20:608-17.
4. Berggren JR, Hulver MW. and Houmard JA. (2005). Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol*, 99: 757-764.
5. Bluher M. (2013). Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Obesity*, 27:163-77.
6. Bruunsgaard H, Galbo H. Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. (1997). "Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage". *J Physiol*, 499(3): 833-841.
7. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blain SN. (2002). "Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men". *Arteriosclerosis Vascular Biology*, 22(12): 1869-1876.

8. Da Silva LA, de Freitas L, Medeiros TE, Osiecki R, Garcia Michel R, Snak AL, et al. (2014). Caffeine modifies blood glucose availability during prolonged lowintensity exercise in individuals with type-2 diabetes. *Colombia Médica*, 45(2):72-6.
9. Dray C, Guigné C, Valet P, Castan-Laurell I. (2007). Caffeine reduces TNFalpha up-regulation in human adipose tissue primary culture. *J Physiol Biochem*, 63(4):329-336.
10. Fischer CP, Bernsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. (2007). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*, 17: 580-7.
11. Fredholm BB. (2009). Caffeine and the biological role of adenosine receptors. *J Alzheimers Dis*, 4.
12. Gharakhanlou Jamali, B., Amqan, ekram, Tofiqi, Asghar. (2014). The effect of caffeine supplementation on the response of the CK and IL-6 non-active men after an exhaustive aerobic exercise. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*, 30(1): 25-18.
13. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. (2003). "Antiinflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure". *J Am Coll Cardiol*, 42(5): 861-868.
14. Glund S, Krook A. (2008). Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol*, 192:37-48.
15. Gokhale R, Chandrashekara S, Vasanthakumar KC. (2007). "Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes- an adaptive response". *Cytokine*, 40(2), 123-7.

16. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U and Sagiv M. (2005): "Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients". *Int J Cardiol.*, 100(1): 93-99.
17. Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC, Varo N, Schoenbeck U, Ameratunga R, et al. (2006). Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *Am Heart J*, 151:367-16.
18. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. (2008). Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 7(9):759-770.
19. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci*, 75(3):77-87.
20. Jafari A, Nik-kherad J, Malekirad AA. (2012). Effect of short-term caffeine supplementation on downhill running- induced inflammatory response in nonathletes males. *J Cell Tissue*, 2:377-85. [Persian]
21. Keller P, Keller C, Carey AL, Jauffred S, Fischer CP, Steensberg A. and Pedersen BK. (2003). Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*, 310: 550-554.
22. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. (2010). Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 91(4):950-957.
23. Khalighfard S, Gaeini A, Nazarali P. (2001). "The effect of endurance exercise on cardiac stress and exercise induced immune

- response in elite kayakers". *Razi Journal of Medical Sciences*, 17(80 & 81): 8- 15. [Persian].
24. Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. (2006). Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*, 20(3): 201-9.
25. Macdonald SL, Perry TL, Rose MC. (2010). Glycaemic, insulinaemic, and immune responses to commercially available beverages consumed during recovery from rowing training. *Eur. J, Sport Sci*, 10: 337-345.
26. Machado M, Koch AJ, Willardson JM, dos Santos FC, Curty VM, Pereira LN. (2010). Caffeine does not augment markers of muscle damage or leukocytosis following resistance exercise. *Int J Sports Physiol Perform*, 5(1):18-26.
27. Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F, Lila MA. (2013). influence of a Polyphenol-Enriched protein powder on Exercise-induced inflammation and Oxidative Stress in athletes: A Randomized Trial Using a Metabolomics Approach *PLoS ONE*, 8: e72215.
28. Ohta A, Lukashev D, Jackson EK, Fredholm BB, Sitkovsky M. (2007). 1,3,7-trimethylxanthine (Caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism. *J Immunol*, 179(11);7431-7438.
29. Pasare C. and Medzhitov R. (2003). Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*, 299: 1033-1036.

30. Pedersen B. (2011). "Muscles and their myokines". *J Exp Biol*, 15(2): 337346.
31. Petersen AM. and Pedersen BK. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, 98: 1154-1162.
32. Rudin E. and Barzilai N. (2005). Inflammatory peptides derived from adipose tissue. *immun Ageing*, 2: 1.
33. Sheikholeslami D, Ahmadi S, mojtahedi H, Marandi M, Ahmadi K, Faraji F. (2001). Mild and intense resistance training on cardiac risk factors. *cardiovascular medicine at non. athlete students Kosar Medical Journal*, 16 (2): 115- 121.
34. Stensvold D, Slordahl SA, and Wisloff U. (2012). Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab syndr relat disord*, 10: 267-272.
35. Tauler P, Martínez S, Moreno C, Monjo M, Martínez P, Aguiló A. (2013). Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. *Med Sci Sports Exerc*, 45(7):1269-1276.
36. Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, et al. (2015). Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *Eur J Appl Physiol*, 115:111-8.
37. Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Cattabriga E, et al. (2005). Caffeine intake induces an alteration in human neutrophil A2A adenosine receptors. *Cell Mol Life Sci*, 62(1920):2350-238.
38. Varani K, Vincenzi F, Tosi A, Gessi S, Casetta I, Granieri G, et al. (2010). A2A adenosine receptor overexpression and functionality, as well as TNF- $\alpha$  levels, correlate with motor symptoms in Parkinson's disease. *FASEB J*, 24(2):587-598.



39. Walker GJ, Dziubak A, Houghton L, Prendergast C, Lim L, Bishop NC. (2008). The effect of caffeine ingestion on human neutrophil oxidative burst responses following time-trial cycling J Sports Sci, 26(6):611-619.
40. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, Van Dam RM. (2011). Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Nutr J, 13:1475-2891.