Jundishapur
Journal of Medical Sciences

March and April 2022. Volume 21. Number 1

Research Paper

Comparing of The Effect of Long-Term Caffeine Consumption Combined With Aerobic Exercise on Serum Interleukin-6 Level and Body Composition in Obese Men

Jamal Rasoulpour[1], *Hadi Gharani[2], Aziz Zinvand Lourestani[1], Vahid Taeid[1], Mohammad Reza Zoalfaghari[3], Najmedin Espandar[3], Jalal Shirazdi[3]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Science and Physical Education, Tabriz University, Tabriz, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Lorestan, Iran.
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Science, Urmia University, Urmia, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Gharani H, Rasoulpour J, Zinvand Lourestani A, Taeid V, Zoalfaghari M R, Espandar N, et al. [Comparing of The Effect of Long-Term Caffeine Consumption Combined With Aerobic Exercise on Serum Interleukin-6 Level and Body Composition in Obese Men (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2022; 21(1):54-67. https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2481

https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2481

CC BY NC

Received: 25 Apr 2021
Accepted: 07 June 2021
Available Online: 01 Mar 2022

Keywords:
Caffeine, Aerobic exercise, Interleukin-6, Body composition, Obesity

ABSTRACT

Background and Objectives Caffeine is a purine alkaloid with anti-oxidant and anti-inflammatory effects. This study aims to evaluate the effect of long-term caffeine consumption and aerobic exercise on serum interleukin-6 (IL-6) level and body composition in obese men.

Subjects and Methods In this quasi-experimental study, 40 obese men (Mean age=32.8±2.74 years, body mass index=30.98±1.37 kg/m^2) were randomly divided into four Group of 10 including placebo, supplementation, placebo + exercise, and supplementation + exercise. The aerobic exercise program included running for 8 weeks, 3 sessions per week, each for 25-45 minutes with an intensity of 55-85% of the maximum heart rate. The supplementation group received 500 mg caffeine daily and the placebo group received 500 mg capsules of 2% maltodextrin. Blood samples were taken following 12 hours of fasting before and 48 hours after the last training session to measure IL-6 level. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test. The significance level was set 0.05.

Results In the exercise+supplementation and placebo+exercise groups significant decreases were reported in the serum level of IL-6 compared to the supplementation and placebo groups in the post-test phase (P<0.05). There was also a significant decrease in body composition of groups placebo+exercise, exercise+supplementation, and supplementation compared to placebo group in the post-test phase (P<0.05).

Conclusion Aerobic exercise alone and in combination with long-term caffeine consumption can reduce IL-6 level and improve body composition in obese people.

Corresponding Author:
Hadi Gharani
Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Lorestan, Iran.
Tel: +98 (914) 1685774
E-Mail: jamalrasoulpour@gmail.com

Jundishapur
Journal of Medical Sciences

Extended Abstract

Introduction

Metabolic syndrome is a set of metabolic disorders including obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. Abdominal fat accumulation is one of the main problems of metabolic syndrome [1]. Obesity is one of the factors that cause chronic inflammation and increases inflammatory indicators such as interleukin-6 (IL-6) which is a relatively unique cytokine with pleiotropic effects in different organs and systems [4]. Resting state of IL-6 is associated with obesity and inactive lifestyle. This inflammatory factor inhibits lipoprotein lipase and stimulates lipolysis in adipocytes and increases unsaturated fatty acids in the bloodstream, which results in increased insulin resistance and metabolic syndrome [2].

Recent studies have suggested that the use of food supplements can significantly prevent the occurrence of inflammatory manifestations [2]. In this regard, experts have recommended the use of methylxanthine compounds such as caffeine, which has anti-inflammatory effects [10]. Given that metabolic disorders caused by obesity such as insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia are related to inflammatory markers such as IL-6 [2, 8], and considering that both exercise and caffeine consumption have anti-obesity and anti-inflammatory effects, this study aims to compare the effects of aerobic exercise and caffeine consumption on IL-6 levels in obese men.

Methods

This is a quasi-experimental study with a pre-test/post-test design. The study population consists of obese men aged 28-38 years in Piranshahr county, Iran. Based on the inclusion criteria, 40 were randomly selected and divided into four groups of 10 including placebo, supplementation, placebo + exercise, and supplementation + exercise groups. The aerobic exercise program consisted of eight weeks of running on the grass field in the open air three sessions per week with an intensity of 55-85% of the maximum heart rate (HRmax). The exercises were designed based on the overload principle. In the first and second weeks, the sessions were for 25 minutes with an intensity of 55-65% HRmax. In the third to fifth weeks, the sessions were for 35 minutes with an intensity of 65-75% HRmax, and in the sixth to eighth week the sessions were for 45 minutes with an intensity of 75-85% HRmax [18].

After 12 hours of fasting, blood samples were taken from all participants in the morning (8-11 a.m.) under standard conditions (relative humidity of 50-55% and a temperature of 26-28 °C) 24 hours before and 48 hours after the last training session. The amount of caffeine used in the supplementation group was 5 mg per kilogram of body weight. In the placebo group, 5 mg of maltodextrin per kilogram of body weight was administrated during the eight-week training period.

Shapiro-Wilk test was used to check the normality of data distribution. Paired t-test was used for within-group comparison; two-way analysis of variance for between-group comparison, and Tukey's post hoc test for pairwise comparison. Data analysis was carried out in SPSS v.23 software. The significance level was set at 0.05.

Results

Table 1 presents the demographic characteristics of participants. The findings of the present study showed no significant difference between the groups in body weight (P=0.214), hip circumference (P=0.196) and waist-hip ratio (P=0.250), while there was a significant difference

Table 1. Demographic characteristics of participants

Characteristics	Mean±SD	
	Experimental	Control
Age (Year)	32.08±1	32.17±0.93
Weight (Kg)	102.25±2.73	102.83±3.15
Height (Cm)	174.5±3.58	174.91±3.17
BMI (Kg/M2)	31.16±0.65	31.19±0.71

Table 2. Tukey's post-hoc test results

		BMI	BFP	WC	VO2max	IL-6
Placebo	Placebo+Exercise	0.018*	0.062	0.024*	0.031*	0.022*
	Supplementation	0.343	0.343	0.076	1	0.613
	Supplementation+Exercise	0.004*	0.006*	0.041*	0.001*	0.037*
Placebo+Exercise	Supplementation	0.026*	0.089	0.019*	0.008*	0.041*
	Supplementation+Exercise	0.64	0.361	0.255	0.555	0.074
Supplementation	Supplementation+Exercise	0.039*	0.082	0.026*	0.004*	0.046*

Jundishapur
Journal of Medical Sciences

BMI= Body mass index; BFP= Body fat Percentage; WC: Waist Circumference; Vo2max: maximal oxygen consumption.
*Significant (P≤0.05)

in the body mass index (P=0.007), body fat percentage (P=0.001), waist circumference (P=0.025), maximal oxygen consumption (P=0.026), and IL-6 (P=0.037) was observed between the groups. Table 2 presents a summary of Tukey's test results.

Discussion

It has been reported that obesity and abdominal fat accumulation are associated with many diseases, including cardiovascular diseases, type 2 diabetes, high blood pressure, non-alcoholic fatty liver, sleep disorders, and physiological imbalances [3, 19, 20]. Most of the studies on the causes and risks of obesity has shown that regular exercise is a main method to treat obesity; by improving body composition, the complications of obesity including cardiovascular diseases and metabolic disorders are moderated [1, 2, 21]. Metabolic inflammation associated with obesity causes a chronic increase in IL-6 level [2, 3], which is related to the accumulation of fat, insulin resistance, mitochondrial disorders, and increased free radicals and oxidative stress [22]. One of the positive effects of exercise is the reduction of inflammation caused by obesity and metabolic disorders [2, 23].

The results of the present study showed that aerobic exercise is a safe intervention for improving body composition and reducing IL-6 level, as a inflammatory marker associated with obesity. Despite the positive effects of caffeine consumption on body composition, these effects were not significant compared to aerobic exercise. Long-term caffeine consumption combined with aerobic exercise had no significant effect on body composition and IL-6 level compared to the aerobic exercise alone. Further studies are needed on the effect of long-term caffeine use along combined with aerobic exercise on inflammatory cytokines.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles are observed in this article. Participants were allowed to withdraw from the study at any time. Also, all participants were aware of the research process. Their information was kept confidential.

Funding

This article is the result of the thesis research project of Mr. Hadi Qarani, master's degree in the Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, approved by Urmia University with number 2368395.

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest

Acknowledgements

The professors and officials of the Faculty of Physical Education of Urmia University are grateful for the kindness and cooperation of the respected colleagues and subjects who participated in this research.

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور
فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۱. دوره ۲۱. شماره ۱

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر هم‌زمان مصرف طولانی‌مدت مکمل کافئین و تمرینات ورزشی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ و ترکیب بدن در مردان چاق

جمال رسول‌پور[۱]، *هادی قرنی[۲]، عزیز زینی‌وند لرستانی[۱]، وحید تأیید[۱]، محمد رضا ذوالفقاری[۳]، نجم‌الدین اسپندار[۳]، جلال شیرزادی[۳]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران.
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Gharani H, Rasoulpour J, Zinvand Lourestani A, Taeid V, Zoalfaghari M R, Espandar N, et al. [Comparing of The Effect of Long-Term Caffeine Consumption Combined With Aerobic Exercise on Serum Interleukin-6 Level and Body Composition in Obese Men (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2022; 21(1):54-67. https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2481

https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2481

تاریخ دریافت: ۰۵ اردیبهشت ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۱۷ خرداد ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۰۱ فروردین ۱۴۰۱

چکیده

زمینه و هدف کافئین یک آلکالوئید پورینی میتلدار است که اثرات ضداکسایشی و ضدالتهابی دارد؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر، تعیین تأثیر مصرف طولانی‌مدت کافئین و تمرینات هوازی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ و ترکیب بدن در مردان چاق بود.

روش بررسی در این مطالعه کنترل‌شده تصادفی، ۴۰ مرد چاق با میانگین سنی ۳۲/۸±۲/۷۴ سال و میانگین شاخص توده بدنی ۳۰/۹۸±۱/۳۷ کیلوگرم/مترمربع به‌صورت تصادفی در ۴ گروه ۱۰ نفری: دارونما، مکمل، دارونما+آزمایش و مکمل+آزمایش قرار گرفتند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن با شدت HRmax 85-55% به مدت ۸ هفته، ۲۵-۴۵ دقیقه و ۳ جلسه در هفته بود. میزان مصرف مکمل، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم کافئین و دارونما نیز شامل کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرم حاوی مالتو دکسترین بود. نمونه‌گیری خونی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی قبل از شروع مطالعه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آزمایشی جهت اندازه‌گیری سطوح اینترلوکین-۶ انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آنووای دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح P<۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها در گروه‌های دارونما+آزمایش و مکمل+آزمایش، کاهش معناداری در سطح سرمی اینترلوکین-۶ نسبت به گروه کافئین و دارونما در پس‌آزمون مشاهده شد (P<۰/۰۵). همچنین کاهش معناداری در شاخص توده بدنی گروه‌های دارونما+آزمایش و مکمل+آزمایش و مکمل نسبت به گروه دارونما در پس‌آزمون مشاهده شد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری 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.

کلیدواژه‌ها:
کافئین، تمرین هوازی، اینترلوکین-۶، ترکیب بدن، مردان چاق

* **نویسنده مسئول:**
هادی قرنی
نشانی: لرستان، دانشگاه لرستان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.
تلفن: ۱۶۸۵۷۷۴ (۹۱۴) ۹۸+
رایانامه: jamalrasoulpour@gmail.com

مقدمه

سندرم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی شامل چاقی شکمی، اختلال در متابولیسم گلوکز و انسولین، دیس لیپیدمی و پرفشاری خون است. تجمع چربی در ناحیه شکم از مشکلات عمده سندرم متابولیک است [۱]. بافت چربی یک عضو اندوکرین و پاراکرین فعال است که پروتئین‌های متعددی به نام آدیپوسایتوکین را ترشح می‌کنند که شامل عامل نکروز تومور آلفا[1]، اینترلوکین-۶[2] و اینترلوکین-۸ است [۲].

اینترلوکین-۶، سایتوکاینی التهابی است که توسط بافت چربی ترشح و باعث کاهش حساسیت به انسولین می‌شود و براساس یافته‌ها، غلظت آن در سرم بیماران مبتلا به سندرم متابولیک افزایش می‌یابد [۳].

سطح استراحتی اینترلوکین-۶ با چاقی و سبک زندگی غیرفعال ارتباط دارد. این عامل التهابی، باعث بازدارندگی لیپوپروتئین لیپاز و تحریک لیپولیز در آدیپوسیت‌ها و افزایش اسیدهای چرب غیراشباع در جریان خون می‌شود که پیامد آن افزایش مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک است [۲] و همچنین انجام فعالیت‌های ورزشی با شدت بالا به‌علت افزایش فشارهای مکانیکی-متابولیکی و سرکوب دستگاه ایمنی موجب آغاز آبشارهای التهابی مختلفی می‌شوند [۳].

از طرف دیگر، طبق گزارش‌های پژوهشی موجود، سبک زندگی فعالانه با کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی و بهبود حساسیت به انسولین همراه است که در این رابطه بالدوچی و همکاران بیان کردند ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود [۲]. هامیت و همکاران نیز در پژوهش افزایش سطح سرمی اینترلوکین-۶ پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را گزارش کردند [۴].

باتوجه‌به تناقضات موجود درمورد تأثیر تمرین هوازی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶، پژوهش‌ها نشان دادند التهاب مزمن در افراد مبتلا به سندرم متابولیک، مهم‌ترین عامل مرتبط‌کننده افزایش توده بافت چربی و مقاومت به انسولین است که تمرین هوازی می‌تواند با کاهش بافت چربی و بهبود حساسیت به انسولین موجب کاهش علائم مرتبط با سندرم متابولیک شود [۵].

در سالیان اخیر، برخی محققین پزشکی-ورزشی عنوان کردند که با استفاده از درمان‌های دارویی و خوراکی (مکمل‌های غذایی) به میزان قابل‌توجهی می‌توان از بروز تظاهرات التهابی جلوگیری کرد [۶]. در این راستا، متخصصین در بخش‌های مکمل غذایی، مصرف ترکیبات متیل گزانتینی ازجمله کافئین به‌عنوان یک آلکالوئید پورینی میتلدار مشتق‌شده از خانواده متیل گزانتین‌ها (با فرمول شیمیایی C8H10N4o2) را که اثرات ضدالتهابی و ضداکسیدانی دارد، معرفی کردند [۶].

نتایج برخی تحقیقات موجود حاکی از این است که مصرف ترکیبات کافئینی از طریق جلوگیری از فعالیت آنزیم‌های چرخه نوکلئوتید فسفودی استراز[3]، افزایش آدنوزین منو فسفات حلقوی[4]، مخالفت با گیرنده‌های آدنوزینی، پاکسازی بنیان‌های آزاد و تعدیل بیان ژنی عوامل التهابی (نکروز تومور آلفا و NGF-kb) می‌تواند از بروز فشار متابولیکی و پاسخ‌های التهابی بکاهد [۷].

با این حال، مطالعات محدود و متناقضی درباره تأثیرات بلندمدت کافئین و متابولیت‌هایش بر شاخص‌های التهابی وجود دارد. برای مثال، گاوریلی و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان تأثیر مقادیر مختلف قهوه بر مصرف رژیم غذایی و اشتهای افراد با وزن طبیعی و افراد دارای اضافه وزن و چاق، دریافتند که مصرف مقدار متوسط قهوه می‌تواند باعث کاهش انرژی دریافتی بعد از غذا و در کل روز در مقایسه با مصرف کمتر یا عدم مصرف قهوه در شرکت‌کنندگان دارای اضافه وزن یا چاقی شود [۸]. درمقابل، نتایج مطالعات ماچادو و همکاران، حاکی از آن است که مصرف 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 [۹]، حتی یافته‌های پژوهشی تائولر و همکاران نشان‌دهنده تشدید پاسخ شاخص‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ متعاقب مصرف حاد ۶ میلی‌گرم کافئین در تعامل با فعالیت ورزشی است [۱۰]. جمالی و همکاران، با مطالعه اثر مصرف حاد کافئین ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم قبل از ورزش، فعالیت هوازی وامانده‌ساز تست بروس بر روی ۲۰ دانش‌آموز غیرورزشکار گزارش کردند که کافئین باعث کاهش معنادار اینترلوکین-۶ شد [۱۱]. مصرف منظم قهوه و کافئین علاوه بر افزایش سطح سرمی عوامل ضدالتهابی مانند آدیپونکتین و اینترلوکین‌های ۶ و ۱۰، سطح سرمی استرس اکسیداتیو و نشانگرهای التهاب را کاهش می‌دهد. با این حال، اثرات مصرف قهوه بر هموستاز پیچیده‌تر به نظر می‌رسد [۱۲].

باتوجه‌به مشخص بودن اثر مکمل‌دهی کوتاه‌مدت کافئین بر پاسخ شاخص‌های التهابی، یک مطالعه به تأثیر دُز ـ پاسخ مصرف قهوه بر سطح سرمی مارکرهای التهاب پرداخت و نشان داد ۸ نَه ۴ فنجان قهوه در روز به مدت ۱۲ هفته، پاسخ التهابی را در مقایسه با یا بدون قهوه بهبود می‌بخشد [۱۲]. تفاوت بین مطالعات گنجانده‌شده ازنظر طراحی آن‌ها و موارد گنجانده‌شده مهم است که باید درنظر گرفته شود، زیرا ممکن است بر پاسخ به مصرف منظم کافئین تأثیر بگذارد.

1. Tumor necrosis factor alpha (TNF-a)
2. Interleukin 6
3. Phosphodiesterases (PDE)
4. Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)

باتوجه‌به نتایج متناقض مطالعات انجام‌شده و عدم دسترسی به مطالعات مدون درزمینه اثرات احتمالی مصرف کافئین بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶، محققین درنظر دارند تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل‌دهی کافئین بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ در مردان چاق را بررسی کنند.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع طرح‌های نیمه‌تجربی با روش پیش‌آزمون-پس‌آزمون است. جامعه آماری این پژوهش را مردان چاق شهرستان پیرانشهر در محدوده سنی ۲۸ تا ۳۸ سال با شاخص توده بدنی[5] ۲۵ تا۳۰ تشکیل دادند. آزمودنی‌هایی مجاز به شرکت در این پژوهش بودند که در دو سال گذشته در هیچ نوع برنامه منظم ورزشی فعالیت نداشتند، سابقه مصرف مکمل و داروی خاص نداشتند و همچنین فاقد هرگونه بیماری قلبی‌عروقی، تنفسی، دیابت، پر فشار خونی و غیره بودند.

از میان جامعه آماری مورد مطالعه، ۵۳ نفر به‌صورت تصادفی ساده به‌عنوان آزمودنی جهت شرکت در این پژوهش انتخاب شدند. پس از اندازه‌گیری‌های اولیه و براساس معیارهای اولیه تحقیق، ۴۰ نفر از این نمونه جهت شرکت در تحقیق انتخاب و به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۱۰ نفری، ۱. دارونما، ۲. مکمل، ۳.دارونما+آزمایش و ۴. مکمل+آزمایش قرار گرفتند. 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 کردند.

اطلاعات مربوط به رژیم غذایی آزمودنی‌ها توسط پرسش‌نامه یادآمد غذایی ۲۴ ساعته در ۳ روز توسط آزمودنی در برگه مخصوص رژیم غذایی ثبت شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد در طول مطالعه، رژیم غذای خود را تغییر ندهند و از مشتقات الکلی، کافئین و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی استفاده نکنند و همچنین از انجام فعالیت بدنی خارج از برنامه خودداری کنند. باتوجه‌به 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 تمام آزمودنی‌ها خواسته شد ضربان قلب استراحت خود را با استفاده از ضربان‌سنج پلار برحسب ضربه در دقیقه به مدت ۳ روز و در هر روز ۳ بار، هنگام صبح و قبل از برخاستن از بستر شمارش کنند تا ضربان استراحتی آن‌ها به دست آید.

اندازه‌گیری وزن، قد، شاخص توده بدن و درصد چربی با استفاده از دستگاه آنالیز ترکیبات بدن jawon IOI ۳۵۳ 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) و حداکثر اکسیژن مصرفی[6] نیز به وسیله آزمون اصلاح‌شده بروس اندازه‌گیری شد [۱۳].

برنامه آزمایش

برنامه تمرین هوازی شامل ۸ هفته دویدن روی زمین چمن در فضای باز به‌صورت ۳ جلسه در هفته با شدتی بین ۵۵ تا ۸۵ درصد HRmax آزمودنی‌ها بود (جدول شماره ۱)، به‌طوری‌که آزمایشات براساس اصل اضافه بار طراحی شده بود. هر جلسه آزمایش شامل مرحله گرم کردن، برنامه اصلی تمرین و مرحله برگشت به حالت اولیه در سالن آمادگی جسمانی بود.

محدوده ضربان قلب آزمایش هر آزمودنی، قبل از شروع آزمایش برآورد شد و همچنین اندازه‌گیری ضربان قلب از ناحیه سرخرگ کاروتوئید، هر ۵ دقیقه توسط آزمودنی‌ها گرفته شد و با اعلام آزمودنی‌ها، محقق از شدت آزمایش مطلع شد. ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول ۲۲۰ منهای سن محاسبه شد.

جمع‌آوری نمونه‌گیری خونی و روش اندازه‌گیری

مدت ۲۴ ساعت قبل از شروع برنامه آزمایش و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آزمایش و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی دست راست شرکت‌کنندگان گرفته شد. نمونه‌ها به منظور جداسازی سرم، در لوله‌های آزمایشی بدون ماده ضدانعقادی ریخته شد. به منظور کاهش زمان ماندن نمونه

5. Body Mass Index (BMI)

6. Vo2max

جدول ۱. پروتکل برنامه تمرین هوازی

مراحل آزمایش / حجم آزمایش	حرکات کششی	گرم کردن پویا	شدت برنامه و حرکات اصلی	برگشت به حالت اولیه	راه رفتن و استراحت فعال
هفته اول و دوم			۲۵ دقیقه با شدت HRmax ۵۵-۶۵ درصد		
هفته سوم تا پنجم	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۳۵ دقیقه با شدت HRmax ۶۵-۷۵ درصد	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه
هفته ششم تا هشتم			۴۵ دقیقه با شدت HRmax ۷۵-۸۵ درصد		

در شرایط آزمایشگاهی، طی ۵ دقیقه انکوباسیون 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 استفاده شد. 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 اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت یادشده، ۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۶/۵ درصد بود. به علاوه، تمام مراحل پژوهش در شرایط استاندارد با رطوبت نسبی ۵۰-۵۵ درصد، دمای ۲۶-۲۸ درجه سانتی‌گراد و در ساعت ۸ تا ۱۱ صبح انجام شد.

مکمل‌دهی کافئین

برای این منظور، ابتدا مکمل کافئین ساخت شرکت نیترومس آمریکا با تأیید از وزارت بهداشت و درمان از داروخانه معتبر به مقدار مورد نیاز خریداری و با استفاده از ترازوی دیجیتالی که دقت اندازه‌گیری آن ۰/۱ گرم و ظرفیتش ۳۱۰ گرم بود، به مقدار مناسب (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) در بسته‌های پلاستیکی مخصوص قرار داده شد.

برای تحقیق حاضر، دارونما نیز شامل کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرم حاوی مالتو دکسترین ۲ درصد بود. ابتدا طریقه مصرف مکمل‌ها 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 ۸ هفته دوره آزمایشی مصرف کردند. محقق، مصرف مکمل و دارونما توسط آزمودنی‌ها را به‌طور دقیق کنترل و توصیه کرد تا بلافاصله بعد از صرف صبحانه مصرف شوند. باتوجه‌به هدف تحقیق، هیچ‌کدام از آزمودنی‌ها از ماهیت بسته‌ها اطلاعی نداشتند.

تجزیه‌وتحلیل آماری

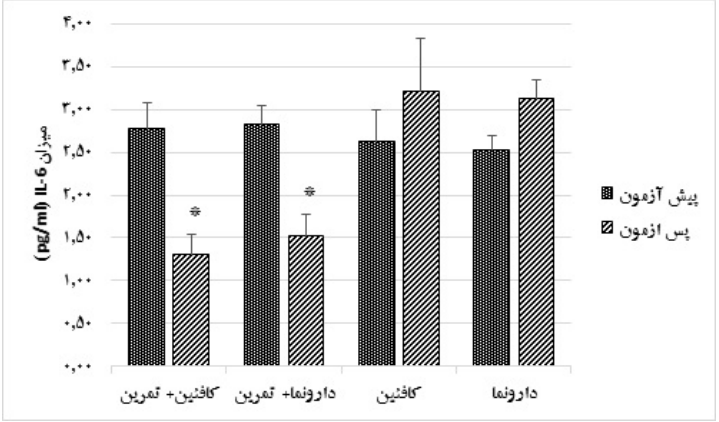
جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری شاپیرو ویلک[7] استفاده شد. از آزمون تی زوجی[8] جهت مقایسه درون‌گروهی و از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه (آنووا)[9] برای مقایسه تغییرات بین‌گروهی و آزمون تعقیبی توکی[10] برای مقایسه دو به دو گروه‌ها استفاده شد (P<۰/۰۵). تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

7. Shapiro-Wilk Test
8. Paired-Samples T Test
9. Two-way ANOVA
10. Tukey

جدول ۲. برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها

متغیر / گروه	میانگین±انحراف معیار	
	گروه آزمایش	گروه کنترل
سن(سال)	۳۲/۰۸±۱	۳۲/۱۷±۰/۹۳
وزن(کیلوگرم)	۱۰۲/۲۵±۲/۷۳	۱۰۲/۸۳±۳/۱۵
قد(سانتی‌متر)	۱۷۴/۵±۳/۵۸	۱۷۴/۹۱±۳/۱۷
شاخص توده بدنی(کیلوگرم بر مترمربع)	۳۱/۱۶±۰/۶۵	۳۱/۱۹±۰/۷۱

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور



تصویر ۱. تغییرات مربوط به سطوح اینترلوکین۶ قبل و بعد از اجرای هشت هفته تمرین هوازی و مصرف کافئین

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

جدول ۳. تغییرات ویژگی‌های متغیرهای تحقیق در درون گروه‌ها و بین گروه‌ها

متغیر	گروه	میانگین±انحراف معیار			P بین گروهی
		کافئین+آزمایش	دارونما+آزمایش	کافئین	دارونما	
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	۹۶/۸±۹/۴۶	۹۲/۷±۹/۵۳	۹۵/۹±۷/۲۸	۹۲/۸±۴/۳۸	۰/۲۱۴
	پس‌آزمون	۸۹/۸±۰۷/۰۳	۸۶/۷±۳۱/۰۱	۹۲/۸±۷/۴۵	۹۲/۸±۸/۲۰	
	P درون‌گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۳۵۳	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	پیش‌آزمون	۶۷/۶۴±۳۱/۱	۵۳/۹۶±۳۰/۰	۳۱/۱±۲۷/۸۱	۴۷/۰۹±۳۰/۱	۰/۰۰۷*
	پس‌آزمون	۲۹/۱±۲۴/۶۲	۵۹/۱۶±۲۸/۱	۳۰/۱±۲۳/۵۴	۶۴/۰۳±۳۰/۱	
	P درون‌گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۳*	۰/۰۰۱*	۰/۳۵۲	
درصد چربی بدن	پیش‌آزمون	۸۸/۲۹±۲۹/۱	۴۶/۳۰±۳۰/۱	۶۴/۴۲±۳۱/۲	۳۱/۱±۲۲/۳۲	۰/۰۰۱*
	پس‌آزمون	۸۳/۴۵±۲۶/۱	۴۳±۲۸/۱۰۱	۶۶/۲۸±۲۹/۲	۵۳/۱۶±۳۱/۱	
	P درون‌گروهی	۰/۰۳۴*	۰/۰۰۷*	۰/۰۰۱*	۰/۱۱۸	
محیط دور کمر (سانتی‌متر)	پیش‌آزمون	۱۰۲/۶±۶۰/۴۵	۱۰۰/۶±۶۰/۰۸	۱۰۶/۷±۵۰/۸۹	۹۹/۴±۹۰/۱۸	۰/۰۲۵*
	پس‌آزمون	۹۷/۵±۱۰/۲۴	۹۵/۵±۷۰/۹۸	۱۰۳/۷±۶۰/۳۵	۱۰۰/۴±۱۰/۸۴	
	P درون‌گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۶۱۹	
محیط دور باسن (سانتی‌متر)	پیش‌آزمون	۱۰۲/۳±۶۰/۶۸	۱۰۲/۶±۱۰/۵۶	۱۰۵/۷±۵۰/۲۰	۱۰۱/۴±۶۰/۲۷	۰/۱۹۶
	پس‌آزمون	۱۰۰/۳±۸۰/۶۱	۹۹/۵±۳۰/۵۸	۱۰۴/۷±۵۰/۴۷	۱۰۱/۴±۹۰/۱۲	
	P درون‌گروهی	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*	۰/۰۲۳*	۰/۵۶۰	
نسبت دور کمر به باسن (WHR)	پیش‌آزمون	۹۸/۰۵±۰/۰	۹۹/۰۴±۰/۰	۱/۰±۰۱/۰۴	۹۸/۰۲±۰/۰	۰/۲۵۰
	پس‌آزمون	۹۶/۰۴±۰/۰	۹۶/۰۴±۰/۰	۹۹/۰۳±۰/۰	۹۸/۰۳±۰/۰	
	P درون‌گروهی	۰/۰۴۶*	۰/۰۲۵*	۰/۰۰۳*	۰/۸۸۵	
حداکثر اکسیژن مصرفی (یلی‌لیتر بر کیلوگرم بر دقیقه)	پیش‌آزمون	۸۲/۶۴±۲۹/۳	۶۷/۹۹±۲۹/۳	۹۹/۷۹±۳۰/۲	۸۹/۱۳±۲۹/۳	۰/۰۲۶*
	پس‌آزمون	۵۷/۱۲±۳۶/۳	۹۰/۲۹±۳۴/۵	۳۴/۲±۳۱/۹۴	۳۱/۴±۰۱/۰۴	
	P درون‌گروهی	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۳*	۰/۳۵۷	
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۷۸/۳۰±۲/۰	۸۲/۲۳±۲/۰	۶۳/۳۶±۲/۰	۵۳/۱۶±۲/۰	۰/۰۳۴*
	پس‌آزمون	۳۱/۲۳±۱/۰	۵۳/۲۵±۱/۰	۲۱/۶۱±۳/۰	۱۲/۲۳±۳/۰	
	P درون‌گروهی	۰/۰۴۶*	۰/۰۲۲*	۰/۶۱۳	۰/۶۶۸	

* معناداری در سطح α≤۰/۰۵

مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

یافته‌ها

در جدول شماره ۲، تغییرات وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن، محیط دور کمر، محیط دور باسن، نسبت محیط کمر به باسن، حداکثر انرژی مصرفی و ایترلوکین۶ به دنبال آزمایشات آمده است.

همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین گروه‌ها در تغییرات وزن بدن (P=۰/۲۱۴)، محیط دور باسن (P=۰/۱۹۶) و نسبت دور کمر به لگن[11] (P=۰/۲۵۰) وجود ندارد، در حالی که اختلاف معناداری بین تغییرات شاخص توده بدنی (P=۰/۰۰۷)، درصد چربی بدن (P=۰/۰۰۱)، محیط دور کمر (P=۰/۰۲۵) و حداکثر اکسیژن مصرفی (P=۰/۰۲۶) بین گروه‌ها مشاهده شد. همچنین در گروه‌های کافئین+آزمایش، دارونما+آزمایش و کافئین تفاوت معناداری در شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن، محیط دور کمر و حداکثر اکسیژن مصرفی در درون گروه‌ها مشاهده شد (P≤۰/۰۵) (جدول شماره ۴).

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه نشان می‌دهد بین تأثیر آزمایشات مختلف، اختلاف معناداری در میزان ایترلوکین۶ وجود دارد که نتایج آزمون توکی نشان‌دهنده اختلاف معناداری بین

11. Waist-Hip Ratio (WHR)

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی توکی شاخص توده بدنی درصد چربی، محیط دور کمر و حداکثر اکسیژن مصرفی

گروه‌ها		سطح معناداری				
		شاخص توده بدن	درصد چربی بدن	محیط دور کمر	حداکثر اکسیژن مصرفی	اینترلوکین-۶
دارونما	دارونما+آزمایش	۰/۰۱۸*	۰/۰۶۲	۰/۰۲۴*	۰/۰۳۱*	۰/۰۲۲*
	کافئین	۰/۳۴۳	۰/۳۴۳	۰/۰۷۶	۱	۰/۶۱۳
	کافئین+آزمایش	۰/۰۰۴*	۰/۰۰۶*	۰/۰۴۱*	۰/۰۰۱*	۰/۲۷*
دارونما+آزمایش	کافئین	۰/۰۲۶*	۰/۰۸۹	۰/۰۱۹*	۰/۳۲۵	۰/۰۴۱*
	کافئین+آزمایش	۰/۶۴	۰/۳۶۱	۰/۲۵۵	۰/۵۵۵	۰/۰۷۴
کافئین	کافئین+آزمایش	۰/۰۳۹*	۰/۰۸۲	۰/۰۲۶*	۰/۰۰۴*	۰/۰۴۶*

*معناداری نسبت به پیش‌آزمون

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

گروه کافئین+آزمایش و دارونما و همچنین گروه کافئین+آزمایش و گروه دارونما+آزمایش (P=۰/۰۳۷) بود (تصویر شماره ۱).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد در گروه‌های دارونما+آزمایش و کافئین+آزمایش، در سطح سرمی اینترلوکین-۶ نسبت به گروه کافئین و دارونما در پس‌آزمون کاهش معناداری مشاهده شد. همچنین کاهش معناداری در ترکیب بدن گروه‌های دارونما+آزمایش، کافئین+آزمایش و کافئین نسبت به گروه دارونما در پس‌آزمون مشاهده شد.

گزارش شد که چاقی باعث بروز تجمع بیش از حد چربی در بدن می‌شود و با بسیاری از بیماری‌ها ازجمله بیماری‌های قلبی‌عروقی، فشار خون بالا، سندرم متابولیک، اختلال خواب و عدم تعادل فیزیولوژیکی همراه است. بیشتر تحقیقات انجام‌شده برای بهبود علل و خطرات چاقی نشان داده است که ورزش منظم به‌عنوان یک روش اساسی برای درمان چاقی استفاده می‌شود. ورزش با کاهش چربی بدن تأثیرات زیادی در کاهش وزن دارد. پیاده‌روی و دویدن که از راحتی و دسترسی قابل‌توجهی برخوردار هستند، توانایی متابولیسم چربی خون را بهبود می‌بخشند و برای پیشگیری از بیماری‌های عروق کرونر و قلب مؤثر هستند [۱۴].

فعالیت ورزشی باعث تغییرات زیادی در پارامترهای عملکرد ایمنی می‌شود که مقدار چنین تغییراتی به عوامل متعددی ازجمله پارامترهای ایمنی مورد مطالعه، نوع و شدت فعالیت ورزشی بستگی دارد. بافت چربی به‌عنوان یک اندام آندوکراین و پاراکراین اغلب سنتز و ترشح مجموعه‌ای از آدیپوسایتوکاین میانجی‌های فعال زیستی مانند اینترلوکین۶ را کنترل می‌کند که نه‌تنها در کنترل تعادل وزن بدن نقش دارد، بلکه با تأثیر بر نیمرخ لیپیدی، سوخت‌وساز و عوامل التهابی، ارتباط مستقیمی با اضافه وزن، چاقی یا مقاومت به انسولینی، دیابت و بیماری‌های قلبی‌عروقی آتروژنیک دارد [۱۵].

تحقیقات فراوانی نشان دادند که یکی از مهم‌ترین دلایل اثرات چاقی به افزایش توده چربی بدن و افزایش اینترلوکین-۶ مربوط می‌شود. همچنین نتایج نشان‌دهنده ارتباط قوی بین اینترلوکین-۶ و درصد چربی بدن هستند. اینترلوکین-۶ یکی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است که از بافت چربی ترشح می‌شود و سطوح موجود در گردش خون آن به‌طور مستقیم با چاقی در ارتباط است، به‌طوری‌که هر چه وزن بدن بیشتر باشد، سطوح گردش خون اینترلوکین-۶ نیز بیشتر است و بالعکس [۱۶].

از سوی دیگر، تمرینات منظم ورزشی با افزایش سوخت‌وساز انرژی مصرفی، تأثیر بسزایی در پیشگیری و درمان چاقی و عوارض ناشی از آن دارد [۱۱]؛ بنابراین بررسی تأثیر تمرینات ورزشی و مکمل‌دهی 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 مکمل‌دهی کافئین در مردان چاق در گروه دارونما+آزمایش و مکمل+آزمایش کاهش معناداری داشت.

اثر ورزش و فعالیت بدنی بر تولید اینترلوکین-۶ به شدت، مدت آزمایش و حجم عضلانی بدن وابسته است. غلظت گلیکوژن درون سلولی عضلات محرک مهمی برای تولید اینترلوکین-۶ است. به‌عبارت دیگر، اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک سایتوکین حساس به ذخایر انرژی (گلیکوژن) عمل می‌کند. اینترلوکین-۶ تولیدشده توسط عضله در حال انقباض اغلب در ورزش‌های شدید و کوتاه‌مدت زیاد می‌شود [۱۷]. این افزایش ناشی از اثرات ورزش بر بافت چربی و افزایش لیپولیز و اکسیداسیون چربی بر هموستاز گلیکوژن در کبد و تأثیر ضدالتهابی است [۱۸]. افزایش اینترلوکین-۶ در این شرایط با افزایش اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۱۰ و نیز کاهش فاکتور نکروز تومور آلفا می‌تواند تأثیر مهاری بر فعالیت سلول‌های تنظیم‌کننده T^{12} داشته باشد [۱۹].

12. Regulatory T cell

از سوی دیگر، مطالعات صورت‌گرفته در بررسی اثر تمرینات ورزشی بر غلظت اینترلوکین-۶ دارای نتایج ضد و نقیض هستند. مطالعات مقطعی به‌طور همسویی ارتباط بین فعالیت جسمانی و کاهش التهاب را نشان دادند [۲۰]. برخی مطالعات به نتایجی همسو با یافته‌های پژوهش حاضر دست یافتند. در این زمینه، غلظت پایین‌تر نشانگرهای پیش‌التهابی در افرادی مشاهده شد که فعالیت جسمانی بیشتر و شدیدتری را گزارش کردند [۲۱].

بیشتر مطالعات آزمایشی با آزمودنی‌های دارای التهاب به‌دلیل بیماری‌های مزمن یا چاقی، اثر مطلوب تمرین ورزشی هوازی را بر نشانگرهای التهابی ویژه نشان دادند [۲۱، ۲۲]. برای مثال، رواسی و همکاران، تأثیر تمرین هوازی را در زنان غیرفعال بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که ۸ هفته تمرین هوازی (۳ روز در هفته با ضربان ۶۰ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه) باعث می‌شود، اینترلوکین-۶ به‌طور معناداری در زنان چاق کاهش یابد. [۲۳].

همچنین در این زمینه، مطالعه‌ای نشان داد که با انجام ۱۰ ماه تمرین هوازی، مقادیر اینترلوکین-۶ سرم در مردان و زنان بالغ کاهش می‌یابد [۲۴]. در تحقیقی دیگر، اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر روی ۲۸ سالمند با بیماری کرونری قلبی کاهش در اینترلوکین-۶ نشان داده شد که مستقل از تغییرات در وزن بدن یا شاخص توده بدنی بود. همچنین یافته‌های پژوهشی نشان داد انقباض‌های عضلانی ناشی از فعالیت ورزشی برای مدت ۱۲ هفته به کاهش بیان سایتوکین‌های التهابی منجر می‌شود [۲۵].

در مقابل، پولاک و همکاران، تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی را بر اینترلوکین-۶ زنان چاق مطالعه کردند که گروه آزمایش ۵ بار در هفته (۲ روز در باشگاه و ۳ روز در خانه) تمرین ورزشی داشتند، اینترلوکین-۶ در گروه آزمایش تغییر معناداری نداشت [۲۶].

در مطالعه‌ای دیگر، عابدینی و همکاران گزارش کردند ۱۰ هفته تمرین هوازی (۳ جلسه در هفته با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره به‌مدت ۳۰-۴۵ دقیقه) تأثیر معناداری بر اینترلوکین-۶ در زنان دارای اضافه وزن نداشت [۲۷]. همچنین تیمرمن و همکاران گزارش دادند که سطح سرمی اینترلوکین-۶ در اثر آزمایش در زنان مبتلا به آسیب مغزی افزایش می‌یابد [۲۸].

از دلایل احتمالی این نوع ناهمخوانی‌ها می‌توان به نیازهای سوخت‌وسازی، نوع آزمودنی، روش‌شناسی و پروتکل آزمایشی عدم کنترل شدت آزمایش یا فرکانس آزمایش اشاره کرد. با مروری بر مطالعات صورت‌گرفته 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 آزمایشات 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 ۲ (SOCSs) موجب افزایش مقاومت انسولینی شود و احتمالاً ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش دهد [۲۹].

بنابراین می‌توان گفت کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ متعاقب تمرین ورزشی و کاهش توده چربی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک با کاهش مقاومت به انسولین موجب بهبود علائم بالینی بیماری می‌شود. به علاوه، تمرینات ورزشی ممکن است از طریق سازوکارهای دیگری غلظت سایتوکین‌های 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 پلاسمایی اینترلوکین-۶ را توجیه کند [۳۰]. همچنین در مطالعات حیوانی، بهبود سازوکار دفاعی آنتی‌اکسیدانی پس از فعالیت ورزشی نشان داده شده است. ممکن است افزایش حمایت آنتی اکسیداتیو، تولید اینترلوکین-۶ را کاهش دهد [۳۱].

از طرف دیگر، در سالیان اخیر برخی محققین پزشک‌یورزشی عنوان کردند که با استفاده از درمان‌های دارویی و خوراکی (مکمل‌های غذایی) به میزان قابل‌توجهی می‌توان از بروز تظاهرات التهابی جلوگیری کرد. یکی از این مکمل‌های گیاهی که خواص ضدالتهابی دارد و امروزه از آن برای مقصد درمانی و کاهش وزن استفاده می‌شود، مکمل کافئین است [۳۲]؛ بنابراین بررسی تأثیر مکمل‌دهی کافئین در مردان چاق بر سطوح اینترلوکین-۶ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که می‌توان گفت کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ متعاقب مکمل‌دهی بلندمدت کافئین و کاهش درصد چربی بدن در افراد چاق موجب بهبود علائم بالینی بیماری می‌شود.

باتوجه‌به اینکه تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای درمورد تأثیر مکمل‌دهی بلندمدت کافئین بر سطوح اینترلوکین-۶ صورت نگرفته است و تمام تحقیقات صورت‌گرفته به بررسی اثر تمرینات ورزشی حاد در این زمینه پرداختند؛ بنابراین یافته‌های محدود و متناقصی در این موضوع دردسترس است. این یافته‌ها در حالت پایه، تأییدی بر نتایج مطالعات کمپف و همکاران [۳۳] و آرسنالت و همکاران [۳۴] مبنی بر کاهش شاخص‌های التهابی در حالت پایه متعاقب مصرف ترکیبات کافئینی است. در حالی که یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج تحقیق ودیک و همکاران [۳۵] و اوتا و همکاران [۳۶] در تضاد است، به‌طوری‌که نوع آزمودنی مورد استفاده و قرارداد مصرف مکمل کافئین می‌تواند، ازجمله دلایل احتمالی تفاوت و تضاد نتیجه‌ی مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات یادشده باشد.

در این راستا، برخی از یافته‌های مطالعات اخیر عنوان می‌کنند که مصرف ترکیبات متیل گزانتینی (ازجمله قهوه و کافئین) در افراد عادت‌کرده به مصرف روزانه این‌گونه ترکیبات

منجر به بیان مثبت ایزوفرم‌های گیرنده‌های درون و برون سلولی آدنوزینی می‌شود [۶، ۳۲].

گیرنده‌های آدنوزینی در سرتاسر بدن، ازجمله دستگاه قلبی‌عروقی، عصبی‌مرکزی، تنفسی، اسکلتی، کلیوی، گوارش و بافت چربی موجود است، به‌طوری‌که این گیرنده‌ها نقش‌های متفاوتی در بدن بازی می‌کنند. گاهی وابسته یا غیروابسته به مسیر آدنوزین مونوفسفات حلقوی نسبت داده می‌شوند [۳۲]. علاوه بر اثرات متعددی که این گیرنده‌ها در بافت‌های مختلف بدن ازنظر فیزیولوژی و فارماکولوژی دارند، نقش برجسته آن‌ها دخالت در پاسخ به آسیب سلولی مانند التهاب یا ایسکمی است؛ بنابراین باتوجه‌به استرس یا آسیب، نخستین عملکرد آدنوزین در درجه اول محافظت از صدمات بافتی طی هایپوکسی، ایسکمی یا التهاب است [۳۲].

در تأیید این موضوع، وارانی و همکاران اظهار داشتند که تحریک افزایشی گیرنده‌های آدنوزینی به‌ویژه A2A و A3 باعث کاهش فعالیت هسته کاپابی (NF-KB) و عامل نکروز توموری آلفا از طریق فعال‌سازی مسیر ضدالتهابی آدنوزین مونوفسفات حلقوی/پروتئین کیناز A (cAMP/PKA) می‌شود [۳۷].

این در حالی است که با تضاد بین این یافته‌ها، اوتا و همکاران به دنبال بررسی تأثیر مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۱۰، ۲۰ 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 A2A به تشدید آسیب کبدی و افزایش پاسخ سیتوکین‌های التهابی منجر می‌شود [۳۶].

همچنین نتایج تحقیق حاضر به دنبال مصرف مقادیر کافئین، حاکی از کاهش میزان اینترلوکین-۶ پس از ۸ هفته تمرین هوازی در گروه‌های مصرف‌کننده کافئین بود و این کاهش در گروه مکمل+آزمایش و دارونما+آزمایش بیشتر بود، به‌طوری‌که نتایج این تحقیق با یافته‌های جفعری و همکاران و مک‌دونالد و همکاران همسو است [۳۸، ۳۹].

در این راستا، جعفری و همکاران به دنبال مکمل‌سازی ۱۴ روزه 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 معناداری از افزایش علائم التهابی ۲۴ ساعت پس از فعالیت جلوگیری می‌کند [۳۸].

مک‌دونالد و همکاران با تحقیق روی ۲۱ قایق سوار (۱۱ زن و ۱۰ مرد) با مصرف یک نوشیدنی شکلاتی یا شیر شکلاتی در مقایسه با دو نوشیدنی آلکالوئیدی دیگر بعد از فعالیت که ۹۰ دقیقه قایق‌رانی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد اکسیژن بیشینه مصرفی که هر ۵ دقیقه سرعت انجام فعالیت افزایش می‌یابد، به کاهش اینترلوکین-۶ در گروه نوشیدنی کاکائویی بعد از فعالیت و کاهش دو برابری اینترلوکین-۶ در گروه شیر شکلاتی ۶ ساعت بعد از ورزش منجر شد [۳۹]، به‌طوری‌که نتایج این تحقیق با یافته‌های مطالعه تائولر و همکاران، واکر و همکارن، نیمن و همکاران و الگرو و همکاران در تضاد است [۹، ۴۰-۴۲]. برای مثال، گروه تحقیقاتی تائولر و همکاران، متعاقب بررسی مصرف حاد ۶ میلی‌گرم بر وزن بدن کافیئن در ۳۳ دونده مرد و انجام فعالیت ۱۵ کیلومتر دویدن اظهار داشتند که مصرف کافئین بلافاصله و ۲ 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 [۹].

همچنین واکر و همکاران، در قالب یک طرح نیمه‌تجربی دو گروهی در راستای بررسی مصرف حاد مکمل کافئین (۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن) در ۱۲ مرد دوچرخه سوار بلافاصله پس از انجام ۹۰ دقیقه دوچرخه سواری تعقیبی با ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه اشاره داشتند که مصرف حاد کافئین باعث افزایش لکوسیتوز و رهایش هورمون‌های استرسی می‌شود [۴۰].

همچنین نیمن و همکاران، با تحقیقی روی ۳۱ فرد آزمایش‌شده (۱۳ زن و ۱۸ مرد) با مصرف ۴۰ گرم چای سبز در روز شامل ۳۴۴ میلی‌گرم کافئین و ۱۰۰۱ میلی‌گرم فلاونول که ۱۵۰ دقیقه دویدن با شدت ۷۰ درصد اکسیژن بیشینه در ۳ روز متوالی که از روز ۱۴ به بعد از مکمل‌سازی شروع شد، هیچ تغییری در اینترلوکین-۶ پلاسما مشاهده نشد [۴۱] و الگرو و همکاران، 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 ۶۰ درصد اکسیژن بیشینه مصرفی همراه با ۱۰ دقیقه دوچرخه‌سواری ۳۰ ثانیه‌ای تفاوتی در اینترلوکین-۶ مشاهده نکردند [۴۲].

با این حال، تفاوت در نتایج تحقیق حاضر با مطالعات یادشده، احتمالاً می‌تواند ناشی از کافئین مصرفی، نیازهای سوخت‌وسازی، نوع آزمودنی و برنامه کاهش وزن آزمودنی اشاره کرد. در تأیید این فرضیه، وارانی و همکاران با مطالعه ۳۳ مرد سالم به دنبال مصرف مزمن کافئین (۴۶۰میلی‌گرم به مدت ۲ هفته) اظهار داشتند که مصرف تمام 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 شد، به‌طوری‌که کافئین با این عمل خود منجر به افزایش بیان مثبت، انتقال گیرنده‌ها به سطح غشای سلول و افزایش حساسیت گیرنده‌های آدنوزینی، به‌خصوص A2A و A3 می‌شود [۱۴].

افزایش فعالیت این گیرنده‌های آدنوزینی نیز به نوبه خود به افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز و تحریک مسیر ضدالتهابی PKA/cAMP منجر و باعث کاهش کیموتاکسی، حرکت، چسبندگی و فعالیت انواع سلول‌های T کشنده طبیعی، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شود [۴۳].

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر تأییدی است بر این نکته که مصرف کافئین به شکل بلندمدت باعث بروز یک پاسخ التهابی (کاهش معنادار اینترلوکین-۶) در دامنه طبیعی مربوط به افراد چاق سالم می‌شود. هرچند باتوجه‌به برخی تضادهای مربوط به یافته‌های قبلی و محدودیت‌های تحقیق حاضر (عدم اندازه‌گیری میزان گیرنده‌های آدنوزینی، سطح هورمون‌های استرسی و سایر شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی) می‌توان اذعان داشت که هنوز برای دست‌یابی به نتیجه‌گیری قطعی، مطالعات بیشتری ضرورت دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

همه اصول اخلاقی در این مقاله رعایت شده است. شرکت‌کنندگان اجازه داشتند هر زمان که مایل بودند از پژوهش خارج شوند. همچنین همه شرکت‌کنندگان در جریان روند پژوهش بودند. اطلاعات آن ها محرمانه نگه داشته شد.

حامی مالی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی پایان‌نامه آقای هادی قرنی، کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، مصوب دانشگاه ارومیه با شماره ۲۳۶۸۳۹۵ می‌باشد.

مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از استادان و مسئولین دانشکده تربیت بدنی دانشگاه ارومیه، از لطف و همکاری بی‌دریغ همکاران محترم و آزمودنی‌هایی که در این تحقیق شرکت کردند، قدردانی می‌شود.

References

[1] Li S, Kim JY, Sim YJ. Effects of 10-week combined training on lipid metabolic regulatory hormones and metabolic syndrome index according to exercise dose in obese male college students. J Exerc Rehabil. 2020; 16(1):101-7. [DOI:10.12965/jer.2040008.004] [PMID] [PMCID]

[2] HosseinpourDelavar S, Boyerahmadi A, Soleymani A, Ghalavand A. [Effect of eight weeks of aerobic interval training and nettle supplement on some inflammatory indicators and glycemic control in men with type 2 diabetes (Persian)]. Jundishapur Sci Med J. 2020; 19(2):123-35. [DOI:10.22118/JSMJ.2020.200813.1814]

[3] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory 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. 2010; 20(8):608-17. [DOI:10.1016/j.numecd.2009.04.015] [PMID]

[4] Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC, Varo N, Schoenbeck U, Ameratunga R,et al. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. Am Heart J. 2006; 151(2):367.e7-367.e16. [DOI:10.1016/j.ahj.2005.08.009] [PMID]

[5] Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. Acta Physiol (Oxf). 2008; 192(1):37-48. [DOI:10.1111/j.1748-1716.2007.01779.x] [PMID]

[6] Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. J Food Sci. 2010; 75(3):R77-87. [DOI:10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x] [PMID]

[7] Gavrieli A, Karfopoulou E, Kardatou E, Spyreli E, Fragopoulou E, Mantzoros CS, et al. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(6):1127-32. [DOI:10.1002/oby.20190] [PMID]

[8] Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P, Castan-Laurell I. Caffeine reduces TNFalpha up-regulation in human adipose tissue primary culture. J Physiol Biochem. 2007; 63(4):329-36. [DOI:10.1007/BF03165764] [PMID]

[9] Machado M, Koch AJ, Willardson JM, dos Santos FC, Curty VM, Pereira LN. Caffeine does not augment markers of muscle damage or leukocytosis following resistance exercise. Int J Sports Physiol Perform. 2010; 5(1):18-26. [DOI:10.1123/ijspp.5.1.18] [PMID]

[10] Tauler P, Martínez S, Moreno C, Monjo M, Martínez P, Aguiló A. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. Med Sci Sports Exerc. 2013; 45(7):1269-76. [DOI:10.1249/MSS.0b013e3182857c8a] [PMID]

[11] Rodas L, Martinez S, Aguilo A, Tauler P. Caffeine supplementation induces higher IL-6 and IL-10 plasma levels in response to a treadmill exercise test. J Int Soc Sports Nutr. 2020; 17(1):47. [DOI:10.1186/s12970-020-00375-4] [PMID] [PMCID]

[12] Paiva C, Beserra B, Reis C, Dorea JG, Da Costa T, Amato AA. Consumption of coffee or caffeine and serum concentration of inflammatory markers: A systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019; 59(4):652-63. [DOI:10.1080/10408398.2017.1386159] [PMID]

[13] Gonzalez-Parra G, Mora R, Hoeger B. Maximal oxygen consumption in national elite triathletes that train in high altitude. J Hum Sport Exerc. 2013; 8(2):342-9. [DOI:10.4100/jhse.2012.82.03]

[14] Jin CH, Rhyu HS, Kim JY. The effects of combined aerobic and resistance training on inflammatory markers in obese men. J Exerc Rehabil. 2018; 14(4):660-5. [DOI:10.12965/jer.1836294.147] [PMID] [PMCID]

[15] Hotton EJ, Renwick S, Barnard K, Lenguerrand E, Wade J, Draycott T, et al. Exploring standardisation, monitoring and training of medical devices in assisted vaginal birth studies: Protocol for a systematic review. BMJ Open. 2019; 9(4):e028300. [DOI:10.1136/bmjopen-2018-028300] [PMID] [PMCID]

[16] Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: Influence of exercise. J Appl Physiol (1985). 2005; 99(2):757-64. [DOI:10.1152/japplphysiol.00134.2005] [PMID]

[17] Amirsasan R, Khaleghi AM, Zarghami KA. [The acute effects of exhaustive resistance training and different dosages of caffeine intake on IL-6 response (Persian)]. Razi J Med Sci. 2015; 22(134):49-58. [Link]

[18] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol (1985). 2005; 98(4):1154-62. [DOI:10.1152/japplphysiol.00164.2004] [PMID]

[19] Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. Science. 2003; 299(5609):1033-6. [DOI:10.1126/science.1078231] [PMID]

[20] Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. J Physiol. 1997; 499(Pt 3):833-41. [DOI:10.1113/jphysiol.1997.sp021972] [PMID] [PMCID]

[21] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. Int J Cardiol. 2005; 100(1):93-9. [DOI:10.1016/j.ijcard.2004.08.073] [PMID]

[22] Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(5):861-8. [DOI:10.1016/S0735-1097(03)00848-9]

[23] Ravzsi AA, Gaieni A, Tolouyi Azar J. [The influence of 8-week discontinuous aerobic training (3×10 min) on cardiovascular risk biomarkers in inactive obese women (Persian)]. J Sport Biosci. 2013; 5(3):63-75. [DOI:10.22059/JSB.2013.32187]

[24] Gokhale R, Chandrashekara S, Vasanthakumar KC. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response. Cytokine. 2007; 40(2):123-7. [DOI:10.1016/j.cyto.2007.08.006] [PMID]

Jundishapur
Journal of Medical Sciences

[25] Pedersen BK. Muscles and their myokines. J Exp Biol. 2011; 214(Pt 2):337-46. [DOI:10.1242/jeb.048074] [PMID]

[26] Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. Metabolism. 2006; 55(10):1375-81. [DOI:10.1016/j.metabol.2006.06.008] [PMID]

[27] Abedini N, Molanouri-shamsi M, Shahrbanian S. [The effect of aerobic exercise training on inflammatory cytokines, quality of life and self-esteem in overweight women (Persian)]. J Appl Health Stud Sport Physiol. 2020; 7(1):97-103. [Link]

[28] Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, et al. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. Eur J Appl Physiol. 2015; 115(1):111-8. [DOI:10.1007/s00421-014-2997-4] [PMID]

[29] Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. Scand J Med Sci Sports. 2007; 17(5):580-7. [DOI:10.1111/j.1600-0838.2006.00602.x] [PMID]

[30] Khalighfard S, Gaeini A, Nazarali P. [The effect of endurance exercise on cardiac stress and exercise induced immune response in elite kayakers (Persian)]. Razi J Med Sci. 2011; 17(80 /81) :8-15. [Link]

[31] Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22(11):1869-76. [DOI:10.1161/01.ATV.0000036611.77940.F8] [PMID]

[32] Fredholm BB. Caffeine and the biological role of adenosine receptors. J Alzheimers Dis. 2009;4.

[33] 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(4):950-7. [DOI:10.3945/ajcn.2009.28548] [PMID]

[34] Arsenault BJ, Earnest CP, Després JP, Blair SN, Church TS. Obesity, coffee consumption and CRP levels in postmenopausal overweight/obese women: Importance of hormone replacement therapy use. Eur J Clin Nutr. 2009; 63(12):1419-24. [DOI:10.1038/ejcn.2009.112] [PMID] [PMCID]

[35] Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Nutr J. 2011; 10:93. [DOI:10.1186/1475-2891-10-93] [PMID] [PMCID]

[36] Ohta A, Lukashev D, Jackson EK, Fredholm BB, Sitkovsky M. 1,3,7-trimethylxanthine (caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism. J Immunol. 2007; 179(11):7431-8. [DOI:10.4049/jimmunol.179.11.7431] [PMID]

[37] Varani K, Vincenzi F, Tosi A, Gessi S, Casetta I, Granieri G, et al. A2A adenosine receptor overexpression and functionality, as well as TNF-alpha levels, correlate with motor symptoms in Parkinson's disease. FASEB J. 2010; 24(2):587-98. [DOI:10.1096/fj.09-141044] [PMID]

[38] Jafari A, NIK KJ, Malekirad AA. [Effect of short-term caffeine supplementation on downhill running induced inflammatory response in non-athletes males (Persian)]. J Cell Tissue. 2012; 2(4):377-85. [Link]

[39] Macdonald SL, Perry TL, Rose MC. Glycaemic, insulinaemic, and immune responses to commercially available beverages consumed during recovery from rowing training. Eur J Sport Sci. 2010; 10(5):337-45.[DOI:10.1080/17461391003632030]

[40] Walker GJ, Dziubak A, Houghton L, Prendergast C, Lim L, Bishop NC. The effect of caffeine ingestion on human neutrophil oxidative burst responses following time-trial cycling. J Sports Sci. 2008; 26(6):611-9. [DOI:10.1080/02640410701654306] [PMID]

[41] Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F,et al. 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. 2013; 8(8):e72215. [DOI:10.1371/journal.pone.0072215] [PMID] [PMCID]

[42] Allgrove J, Farrell E, Gleeson M, Williamson G, Cooper K. Regular dark chocolate consumption's reduction of oxidative stress and increase of free-fatty-acid mobilization in response to prolonged cycling. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2011; 21(2):113-23. [DOI:10.1123/ijsnem.21.2.113] [PMID]

[43] Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Cattabriga E, et al. Caffeine intake induces an alteration in human neutrophil A2A adenosine receptors. Cell Mol Life Sci. 2005; 62(19-20):2350-8. [DOI:10.1007/s00018-005-5312-z] [PMID]