



اثر مکمل کافئین و فعالیت ورزشی وامانده ساز بر عوامل التهابی در محیط گرم

یکتا صباپی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
امیر سرشین: مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران (* نویسنده مسئول) Amsarshin@gmail.com
علیرضا رحیمی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
فواد فیض الهی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

ورزش وامانده‌ساز،
کافئین،
التهاب،
کم‌آبی بدن،
محیط گرم

زمینه و هدف: کافئین با داشتن خاصیت نیروزایی و ضدالتهابی می‌تواند علاوه بر افزایش عملکردهای ورزشی موجب کاهش پاسخ‌های التهابی ناشی از انجام فعالیت‌های ورزشی شدید شود. هدف از مطالعه حاضر تبیین اثر مکمل کافئین و فعالیت ورزشی وامانده ساز بر عوامل التهابی در محیط گرم بود.

روش کار: ۳۰ مرد ورزشکار با میانگین سنی $39 \pm 26/6$ سال در شرایط کم‌آبی بدن به صورت در دسترس و هدفمند انتخاب و به سه گروه مصرف کافئین (تعداد = ۱۰ نفر)، گروه دارونما (تعداد = ۱۰ نفر) و گروه کنترل (تعداد = ۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه کافئین مقدار ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن کافئین مصرف کردند. ۶۰ دقیقه بعد از آن، آزمودنی‌ها یک وهله فعالیت هوازی فزاینده وامانده‌ساز را اجرا نمودند. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس عاملی با اندازه‌گیری‌های مکرر، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی، میزان $IL1B$ ، $TNF\alpha$ و $IL6$ به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0/001$). گروه مصرف کافئین افزایش بیشتر میزان $IL6$ ($p \leq 0/001$) و $IL1B$ ($p \leq 0/05$) و افزایش کمتر میزان $TNF\alpha$ را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند ($p \leq 0/001$). همچنین، مقادیر hs-CRP تنها در گروه فعالیت ورزشی به‌طور معنی‌داری بیشتر از حالت پایه بود ($p \leq 0/001$).

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی بیشینه در محیط گرم و شرایط کم‌آبی بدن موجب افزایش رها سازی شاخص‌های التهابی می‌شود که به نظر می‌رسد با مصرف کافئین تعدیل می‌شود. همچنین، استفاده از کافئین با بازیافت سریع‌تر وضعیت التهابی همراه است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۱۲

شیوه استناد به این مقاله:

Sabaei Y, Sarshin A, Rahimi A, Feizolahi F. The Effect of Caffeine Supplementation and Exhausting Exercise on Inflammatory Factors in Hot Environments. Razi J Med Sci. 2023;29(10):211-221.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.

The Effect of Caffeine Supplementation and Exhausting Exercise on Inflammatory Factors in Hot Environments

Yekta Sabaei: Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Amir Sarshin: Clinical Care and Health promotion Research Center, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran
(*Corresponding author) Amsarshin@gmail.com

Alireza Rahimi: Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Foad Feizolahi: Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background & Aims: The immune system is affected by a variety of physiological and psychological pressures (1). Exercise has been shown to impair immune system function, which appears to depend on the intensity and duration of exercise and the secretion of stress hormones (2). Exercise in a high temperature environment has a synergistic effect on stress responses to exercise (3, 4). Acute stress (e.g., cortisol) and inflammatory responses (e.g., cytokines) after exercise at warm temperatures are greater than those seen at lower temperature conditions (5). Heat stress caused by high ambient temperatures can affect physical function; Tolerance to exercise in hot environments is lower than cold environments (6). There have been numerous reports of increased plasma cortisol responses (9, 10) and production of cytokines (4, 11) seeking to limit fluid intake during acute exercise. Recently, Costello et al. (2018) showed that acute exercise in a warm environment increases the levels of interleukin-6 (IL6) and plasma cortisol only in conditions of fluid restriction (12). Ignoring the increase in physical and psychological stress experienced while exercising in conditions of ambient heat and dehydration combined with improper recycling can increase the risk of various diseases (4, 13) and impair athletic performance (14). Caffeine is one of the most common dietary supplements in the world, which has been used as a factor to increase physical-mental functions and delay fatigue in athletes (15). Also, caffeine, with its energizing and anti-inflammatory properties, in addition to increasing athletic performance, can reduce the inflammatory responses caused by strenuous exercise (16, 17). In this regard, Fedor (2010) examined the acute use of two doses of 4 and 7 mg / kg body weight of caffeine and showed that only higher doses of caffeine can prevent proinflammatory cytokines caused by moderate-intensity endurance training (18). Jafari et al. (2014) showed that acute consumption of 6 and 9 mg / kg body weight of caffeine inhibits the increased response of serum tumor necrosis factor (TNF α) following a period of debilitating resistance activity (19). However, the lack of effect of acute caffeine consumption on the response to inflammatory markers following exercise has also been reported in some studies (20, 21).

consumption to possibly modulate the response to inflammatory parameters caused by exercise in conditions of ambient heat and dehydration has not been studied. Research findings also indicate a discrepancy between the results regarding acute caffeine consumption and the response to inflammatory markers following exercise; Considering the important role of caffeine supplementation along with exercise on physical function as well as reducing inflammation, it seems that the study of the effects of exercise and caffeine supplementation on inflammatory markers is of great importance, but according to studies, the findings are very limited in this regard. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of caffeine supplementation and exhausting exercise on inflammatory factors in hot environments.

Methods: In this experimental study, 30 male athletes with an average age of 26.6 ± 3.9 years in dehydrated conditions were selected in an accessible and targeted manner and divided into three groups of caffeine consumption (number = 10 people), placebo group (number = 10 people) and the control group (number = 10 people) were divided. Caffeine group consumed 6 mg / kg body weight of caffeine. 60 minutes later, the subjects performed a series of increasingly exhausting aerobic exercise. Data were analyzed using analysis of variance with repeated measures, One-way ANOVA and Tukey post hoc test at the $P < 0.05$.

Keywords

Exhausting Exercise,
Caffeine,
Inflammatory,
Dehydration Conditions,
Hot Environment

Received: 05/11/2022

Published: 02/01/2023

Results: The results showed that immediately after exercise, the levels of IL1B, TNF α and IL6 were significantly higher than the control group ($p \geq 0.001$). The caffeine group experienced a greater increase in IL6 ($p \geq 0.001$) and IL1B ($p \geq 0.05$) and a smaller increase in TNF α compared to the sham group ($p \geq 0.001$). Also, hs-CRP levels were significantly higher than baseline in the exercise group ($p \geq 0.001$).

Conclusion: The results of this study indicate that maximal aerobic function increased following caffeine consumption. The findings of this study were consistent with the results of Previous research (26-28). In this study, we used the Bruce treadmill test, while in the study, the 20-meter shuttle test was used as the maximum aerobic test. In addition, the high ambient temperature and dehydration conditions present in the present study could be another reason for the differences in the present results with the study of Lamina and Musa (29). The results showed that acute exercise significantly increased plasma IL1 β , IL6, TNF α and hs-CRP levels in caffeine and sham groups. Consistent with these findings, increased blood levels of inflammatory agents following acute exercise have been reported in many studies (27, 30). Consistent with the results of the present study, previous studies have shown that caffeine consumption increased the IL6 response after maximal aerobic activity (34, 35). One of the reasons for this observation is that more cytokine secretion through caffeine consumption is associated with higher power output and greater metabolic stress (further increase in adrenaline and plasma lactate after exercise) (34, 35). Therefore, it seems that caffeine consumption may not have a direct effect on IL6, but rather increases the IL-6 response by increasing potency and consequently the need for higher metabolism.

One of the important findings of the present study was that acute caffeine consumption did not affect basal inflammatory factors, because there was no difference between the mean levels of basal inflammatory factors in the study groups. This observation is consistent with the results of studies by Arsenault et al. (36) and Kempf et al. (37), but with the results of studies by Fletcher and Bishop (38) and Jafari et al. (19) that increase basal levels of inflammatory markers in response to Acute caffeine consumption has been reported to be inconsistent. One possible reason for this discrepancy may be related to the conditions of the subjects; The subjects in the present study were in dehydrated conditions and at ambient temperature, which may have increased the basal levels of inflammatory markers by increasing the secretion of stress hormones and, therefore, reduced the effect of caffeine on these factors. Because the secretion of stress hormones (epinephrine and cortisol) has been cited as one of the basic mechanisms for increasing basal levels of inflammatory markers due to caffeine consumption (38, 39).

In the present study, acute caffeine consumption further increased plasma IL6 levels in response to exercise. Consistent with this finding, some previous studies in this field have reported higher increases in plasma IL6 levels following exercise in subjects who consumed caffeine (35, 40). This higher increase in IL6 levels following caffeine supplementation is mainly attributed to a decrease in IL6 clearance by the liver, which occurs due to decreased visceral blood flow due to increased adrenaline (30). Another finding of the present study was that acute caffeine consumption reduced the rate of exercise-induced increase in TNF α . Horrigan et al. (2004) showed that caffeine consumption suppresses the production of proinflammatory cytokine TNF α in human blood and this effect is mediated by modulating the cyclic AMP / protein kinase A signaling pathway (41). Caffeine and its metabolite, theophylline, have also been shown to directly activate the enzyme histodoniastylase, which also distills central histone and reduces the transcription of inflammatory genes (17). In the present study, elevated IL1 β and TNF α levels returned to baseline levels during blood sampling 24 hours after exercise in subjects experiencing caffeine supplementation, but remained elevated in the sham group. There were some limitations in the present study, such as the lack of measurement of other inflammatory factors. Examining the effect of different doses of caffeine supplementation after exercise can also help to better explain and interpret the results. This is a research weakness suggested by future studies to measure these post-exercise indicators along with caffeine consumption in athletes. It seems that the maximal exercise in hot environments and dehydration status increases the release of inflammatory markers that appear to be moderated by caffeine consumption. Also, caffeine use is associated with faster recovery of inflammatory status.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Sabaei Y, Sarshin A, Rahimi A, Feizolahi F. The Effect of Caffeine Supplementation and Exhausting Exercise on Inflammatory Factors in Hot Environments. Razi J Med Sci. 2023;29(10):211-221.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

سیستم ایمنی بدن از انواع فشارهای فیزیولوژیکی و روانی متأثر می‌گردد (۱). نشان داده شده است که فعالیت ورزشی باعث ایجاد اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن می‌شود که به نظر می‌رسد وابسته به شدت و مدت زمان ورزش و ترشح هورمون‌های استرسی باشد (۲). ورزش در محیط با دمای بالا اثر هم‌افزایی بر پاسخ‌های استرسی به فعالیت ورزشی دارد (۳، ۴). استرس حاد (برای مثال کورتیزول) و پاسخ‌های التهابی (برای مثال سایتوکاین‌ها) پس از ورزش در دمای گرم بیش از مقادیری است که در شرایط دمایی پایین‌تر دیده می‌شود (۵). استرس گرمایی ناشی از دمای بالای محیط می‌تواند عملکرد جسمانی را تحت تأثیر قرار دهد؛ تحمل انجام فعالیت ورزشی در محیط گرم نسبت به محیط سرد پایین‌تر است (۶).

کم‌آبی بدن علاوه بر این که یکی از پیامدهای ورزش در محیط گرم می‌باشد، می‌تواند تحت برخی شرایط که ورزشکاران مصرف مایعات به اندازه کافی ندارند، از جمله کاهش/کنترل وزن در رشته‌های وزنی یا ناشی از خود فعالیت ورزشی نیز رخ دهد. کم‌آبی خستگی را در پی دارد و یکی از علل افزایش خطر آسیب‌پذیری در افراد به‌شمار می‌رود. کم‌آبی با افزایش فشارهای فیزیولوژیکی باعث افت هماهنگی عصبی-عضلانی، عملکرد شناختی و عملکرد جسمانی می‌شود (۷). کاهش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) و افت عملکرد ورزشی بدنبال کم‌آبی بدن گزارش شده است (۸). گزارش‌های زیادی حاکی از افزایش پاسخ کورتیزول پلاسما (۹، ۱۰) و تولید سایتوکاین‌ها (۴، ۱۱) بدنبال محدود کردن مصرف مایعات در حین ورزش حاد است. اخیراً، کاستلو و همکاران (Costello et al) (۲۰۱۸) نشان دادند که ورزش حاد در محیط گرم موجب افزایش میزان اینترلوکین-۶ ($IL6$) و کورتیزول پلاسما می‌تند در شرایط محدودیت مصرف مایعات می‌شود (۱۲). بی‌توجهی به افزایش فشارهای جسمانی و روانی تجربه شده در هنگام فعالیت در شرایط گرمای محیطی و کم‌آبی بدن همراه با بازیافت نامناسب می‌تواند احتمال ابتلا به بیماری‌های مختلف را افزایش دهد (۴، ۱۳) و عملکرد ورزشی را مختل نماید (۱۴). با توجه به اثرگذاری مستقیم و معنی‌دار دمای بالای

محیط و کم‌آبی بر عملکرد ورزشی، متخصصان ورزشی همواره در پی برطرف کردن عوارض ناشی از آنها هستند و در این راستا برخی از مکمل‌های غذایی در دسترس که کمترین عوارض جانبی را دارند نیز پیشنهاد شده است. کافئین از شایع‌ترین مکمل‌های غذایی مصرفی در جهان است که به عنوان عاملی برای افزایش عملکردهای جسمی-ذهنی و به تعویق انداختن خستگی در ورزشکاران مورد استفاده قرار گرفته است (۱۵). همچنین، کافئین با داشتن خاصیت نیروزایی و ضدالتهابی می‌تواند علاوه بر افزایش عملکردهای ورزشی موجب کاهش پاسخ‌های التهابی ناشی از انجام فعالیت‌های ورزشی شدید شود (۱۶، ۱۷). در همین راستا، فدور (Fedor) (۲۰۱۰) مصرف حاد دو دوز ۴ و ۷ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن کافئین را مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که تنها مصرف دوز بالاتر کافئین می‌تواند سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ناشی از فعالیت بدنی استقامتی با شدت متوسط را تعدیل نماید (۱۸). جعفری و همکاران (۱۳۹۳) نشان دادند که مصرف حاد دوزهای ۶ و ۹ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن کافئین از پاسخ‌افزایشی عامل نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor alpha) ($TNF\alpha$) سرمی متعاقب یک وهله فعالیت مقاومتی وامانده‌ساز جلوگیری می‌کند (۱۹). با این حال، عدم اثرگذاری مصرف حاد کافئین بر پاسخ شاخص‌های التهابی بدنبال فعالیت ورزشی در برخی مطالعات نیز گزارش شده است (۲۰، ۲۱).

بر اساس جستجوهای ما تاکنون کارایی مصرف کافئین برای تعدیل احتمالی پاسخ شاخص‌های التهابی ناشی از فعالیت ورزشی در شرایط گرمای محیطی و کم‌آبی بدن مورد مطالعه قرار نگرفته است. همچنین یافته‌های پژوهشی از تناقض بین نتایج در خصوص مصرف حاد کافئین بر پاسخ شاخص‌های التهابی بدنبال فعالیت ورزشی حکایت داد؛ با توجه به نقش مهم مکمل کافئین به همراه ورزش بر عملکرد بدنی همچنین کاهش التهاب به نظر می‌رسد بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی و مکمل کافئین بر نشانگرهای التهابی از اهمیت بالایی برخوردار باشد، اما با توجه به بررسی‌های انجام شده، یافته‌ها در این خصوص بسیار محدود است. با توجه به موارد فوق، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مکمل کافئین و فعالیت ورزشی وامانده

ساز بر عوامل التهابی در محیط گرم انجام شد.

روش کار

طرح تحقیق مطالعه تجربی و کاربردی حاضر، از نوع اندازه‌گیری‌های مکرر (پیش‌آزمون-پس‌آزمون-پیگیری) با گروه کنترل بود که به صورت دو سویه کور انجام پذیرفت. تعداد ۳۰ نفر دوچرخه‌سوار مرد در دامنه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال و با حداقل ۳ سال سابقه ورزشی منظم (۳ جلسه و یا بیشتر در هفته) داوطلبانه در تحقیق شرکت کردند. با توجه به اهداف مطالعه، انتخاب نمونه‌ها به صورت در دسترس و هدفمند و بر اساس معیارهای که در ادامه ارائه می‌شود، صورت پذیرفت. داوطلبان مورد مطالعه، افراد غیرسیگاری و غیرالکلی بودند. آنان سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، کبدی، کلیوی، متابولیسم-غدد و هماتولوژی نداشتند. آنان هیچگونه مصرف دارویی یا مکمل حداقل از یک ماه مانده به شروع مطالعه نداشتند. همچنین، آنان سابقه مصرف کافئین منظم نداشتند. علاوه، تعداد دفعات مصرف چایی، کاکائو، شکلات و نوشابه کمتر از ۳ بار در هفته با مقدار کم بود (۳۵۰ میلی‌لیتر در هفته). برای تعیین مقدار مصرف روزانه کافئین و مواد غذایی حاوی کافئین در آزمودنی‌ها از پرسشنامه مصرف کافئین استفاده شد (۲۲). داوطلبان بعد از آگاهی از روش اجرای مطالعه و اندازه‌گیری‌های مورد نیاز، فرم رضایتنامه را تکمیل کردند. از شرکت‌کنندگان خواسته شد رژیم غذایی با محدودیت مصرف مایعات که برایشان در نظر گرفته شده بود را برای مدت ۴۸ ساعت رعایت کنند. برای اطمینان از شرایط یکسان متابولیکی و استراحتی، آزمودنی‌ها ۲۴ ساعت قبل از روز آزمون تحت نظارت قرار گرفتند. همچنین، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا توصیه‌های غذایی ارائه شده توسط محقق را طی ۲۴ ساعت بعد از آزمون رعایت کنند. علاوه، از آنان خواسته شد در مدت اجرای مطالعه ورزش شدید وامانده‌ساز انجام ندهند و از مصرف هرگونه مواد غذایی حاوی کافئین از ۴۸ ساعت قبل شروع مطالعه تا پایان آن خودداری کنند. همه مراحل آزمایشگاهی هنگام صبح بعد از یک ناشتایی شبانه و در دمای محیطی ۳۳-۳۵

درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۶۸-۷۰ در صد انجام گرفت. در روز آزمون، ابتدا اندازه‌گیری‌های آنترپومتری انجام شد و سپس وزن مخصوص ادرار (Urine specific gravity) (U_{sg}) با استفاده از دستگاه رفاکتومتر کلینیکال آتاگو مدل PAL-10S در حالت ناشتایی مورد سنجش قرار گرفت؛ در صورتی که آزمودنی در وضعیت دهیدراسیون بود (گرم/میلی‌لیتر $U_{sg} \geq 1/0.30$)، وارد روند مطالعه می‌شد. سپس، آزمودنی‌ها به سه گروه تقسیم شدند: گروه مصرف کافئین، گروه دارونما و گروه کنترل. گروه کافئین مقدار ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن کافئین را به صورت حل شده در ۲۰۰ میلی‌لیتر آبمیوه مصرف کردند و گروه دارونما نیز تنها آبمیوه را با طعم، حجم و ظاهر یکسان مصرف کردند. ۶۰ دقیقه بعد از مصرف کافئین یا دارونما (۲۳)، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا یک وهله فعالیت ورزشی فزاینده وامانده‌ساز را اجرا نمایند. فعالیت ورزشی شامل آزمون بروس روی نوارگردان بود. این پروتکل آزمودنی‌ها را ملزم به اجرای هرچه بیشتر روی نوارگردان می‌کند که سرعت و شیب آن در فواصل زمانی بصورت تدریجی افزایش می‌یابد. برای اجرای آزمون بروس، ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲/۷ کیلومتر در ساعت و شیب ۱۰ درجه گرم کردند. سپس، در هر ۳ دقیقه سرعت و شیب نوارگردان افزایش یافت: مرحله ۲: سرعت ۴ کیلومتر در ساعت با شیب ۱۲ درجه، مرحله ۳: سرعت ۵/۵ کیلومتر در ساعت با شیب ۱۴ درجه، مرحله ۴: سرعت ۶/۸ کیلومتر در ساعت با شیب ۱۶ درجه، مرحله ۵: سرعت ۸ کیلومتر در ساعت با شیب ۱۸ درجه، مرحله ۶: سرعت ۸/۸ کیلومتر در ساعت با شیب ۲۰ درجه، مرحله ۷: سرعت ۹/۷ کیلومتر در ساعت با شیب ۲۲ درجه (۲۴). مدت زمان اجرای آزمون توسط هر آزمودنی بوسیله کرنومتر ثبت شد.

نمونه‌های خونی قبل، بلافاصله بعد و ۲۴ ساعت بعد از فعالیت ورزشی از ورید بازویی در حالت نشسته جمع‌آوری و در ویال‌های حاوی EDTA ریخته شد. مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت به وسیله دستگاه اتوماتیک سل کانتر (مدل SYSMEX-K1000، ساخت کشور آلمان) تعیین شد و از آن برای برآورد درصد

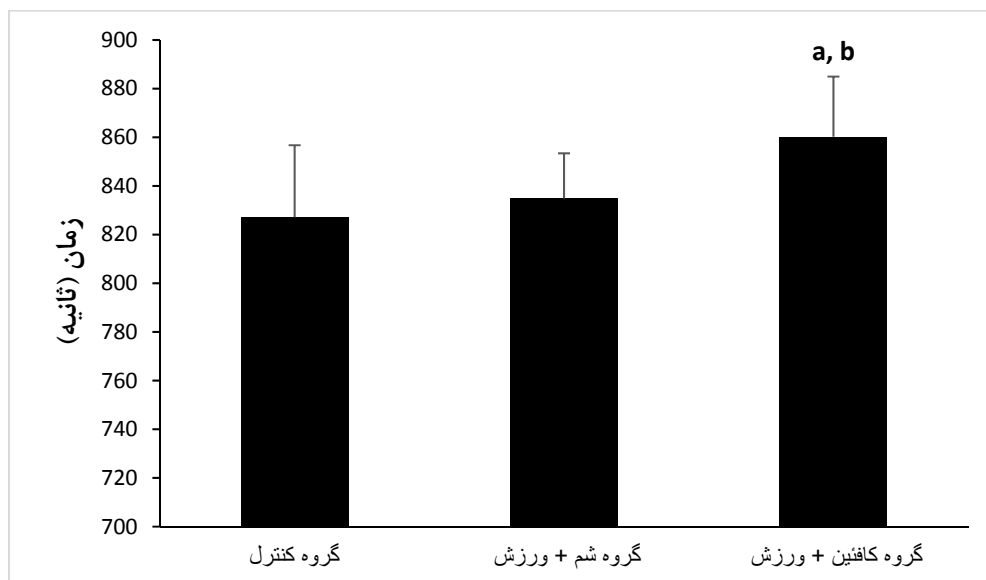
یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در مدت زمان اجرای آزمون بروس بین گروه‌های مورد مطالعه بود ($F=5/897, p \leq 0/01$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مدت زمان اجرای آزمون گروه مصرف کافئین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های کنترل ($p \leq 0/01$) و دارونما ($p \leq 0/05$) بود (نمودار ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان‌دهنده معنی‌دار بودن زمان ($p \leq 0/001$)، گروه ($F=156/713, p \leq 0/001$) و هم‌چنین، تعامل دو متغیر مستقل زمان و گروه ($F=45/123, p \leq 0/001$) بر میزان $IL1\beta$ بود. در نوبت خونگیری بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی، میزان $IL1\beta$ در گروه‌هایی که فعالیت ورزشی را انجام دادند، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0/001$). هم‌چنین، گروه مصرف کافئین افزایش بیشتر میزان $IL1\beta$ را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند ($p \leq 0/05$). در نوبت خونگیری ۲۴ ساعت بعد از فعالیت ورزشی، میزان $IL1\beta$ در گروه شام به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های کنترل و مصرف کافئین بود

تغییرات در حجم پلازما استفاده شد (۲۵). طی ۳۰ دقیقه پس از جمع‌آوری نمونه‌های خونی، پلازما از طریق سانتریفیوژ نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد بدست آمد. پلازما حاصله به وسیله نمونه‌بردار جدا سازی و در داخل میکروتیوب‌های مخصوص ریخته شد و بلافاصله در دمای $-70^{\circ}C$ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. از روش الیزا برای اندازه‌گیری غلظت hs-CRP (کیت پارس‌آزمون، ساخت ایران) و $IL6$ ، $IL1\beta$ و $TNF\alpha$ (کیت‌های دیاکلون، ساخت فرانسه) در پلازما استفاده شد.

از آزمون شاپیرو-ویلک برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد و آزمون لون برای بررسی همسانی واریانس‌ها بکار گرفته شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض همسانی واریانس‌ها، برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (گروه * زمان)، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ در سطح معنی‌داری $p \leq 0/05$ صورت پذیرفت.



نمودار ۱- مدت زمان اجرای آزمون بروس در گروه‌های مورد مطالعه.

a: $p \leq 0/01$ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، b: $p \leq 0/05$ تفاوت معنی‌دار با گروه دارونما.

جدول ۱- تغییرات شاخص‌های التهابی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه	زمان خونگیری	
		قبل از فعالیت ورزشی (پایه)	بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی
IL1 β	کنترل	۱۵/۹۸ \pm ۱/۹	۱۶/۳ \pm ۱/۶
	دارونما + ورزش	۱۶/۴۶ \pm ۱/۶	^{a,b} ۲۵/۷۹ \pm ۳/۲
	کافئین + ورزش	۱۶/۱۱ \pm ۱/۷	^{a,b,c} ۲۸/۳۴ \pm ۲/۹
IL6	کنترل	۱/۰۳ \pm ۰/۱۹	۱/۰۵ \pm ۰/۱۸
	دارونما + ورزش	۰/۹۹ \pm ۰/۱۵	^{a,b} ۲/۴۹ \pm ۰/۳۵
	کافئین + ورزش	۱/۰۱ \pm ۰/۱۷	^{a,b,c} ۳/۰۲ \pm ۰/۲۳
TNF α	کنترل	۱۴/۶۷ \pm ۱/۹	۱۵/۸۶ \pm ۱/۹
	دارونما + ورزش	۱۵/۵۵ \pm ۲	^{a,b,d} ۲۸/۷۳ \pm ۲/۵
	کافئین + ورزش	۱۶/۳۲ \pm ۱/۹	^{a,b} ۲۱/۸۵ \pm ۱/۶
hs-CRP	کنترل	۳/۷۸ \pm ۰/۳۷	۳/۸۸ \pm ۰/۴۲
	دارونما + ورزش	۳/۷۲ \pm ۰/۲۷	^a ۴/۱۸ \pm ۰/۳۲
	کافئین + ورزش	۳/۶۹ \pm ۰/۳۵	^a ۴/۰۶ \pm ۰/۲۷

a: $p \leq 0.05$ تفاوت معنی‌دار با حالت پایه؛ b: $p \leq 0.05$ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل؛ c: $p \leq 0.05$ تفاوت معنی‌دار با گروه دارونما؛ d: $p \leq 0.05$ تفاوت معنی‌دار با گروه مصرف کافئین

($p \leq 0.001$). در نوبت خونگیری ۲۴ ساعت بعد از فعالیت ورزشی، میزان TNF α در گروه دارونما به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های کنترل و مصرف کافئین بود ($p \leq 0.001$) (جدول ۱).
نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری معنی‌داری زمان خونگیری بر میزان hs-CRP را نشان داد ($F=78/600, p \leq 0.001$)، اما تأثیر معنی‌داری برای گروه و تعامل دو متغیر مستقل زمان و گروه مشاهده نشد ($p > 0.05$) (جدول ۱).

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مصرف حاد کافئین بر پاسخ شاخص‌های التهابی ناشی از ورزش هوازی بیشینه و کم‌آبی بدن در محیط گرم انجام شد. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که بدنبال مصرف کافئین عملکرد هوازی بیشینه افزایش یافت. در مطالعه‌ای مشابه با طرح تحقیقی حاضر، دل کوسو و همکاران (Del Coso et al) (۲۰۰۸) افزایش توان بی‌هوازی را بدنبال مصرف کافئین به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را در دوچرخه‌سواران تمرین‌کرده تحت شرایط گرما و کم‌آبی بدن گزارش کردند که دلیل

(جدول ۱) ($p \leq 0.05$).
نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری معنی‌داری زمان ($F=357/445, p \leq 0.001$)، گروه ($F=110/815, p \leq 0.001$) و همچنین، تعامل دو متغیر مستقل زمان و گروه ($F=87/594, p \leq 0.001$) بر میزان IL6 را نشان داد. در نوبت خونگیری بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی، میزان IL6 در گروه‌هایی که فعالیت ورزشی را انجام دادند، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0.001$). همچنین، گروه مصرف کافئین افزایش بیشتر میزان IL6 را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند ($p \leq 0.001$) (جدول ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان‌دهنده معنی‌دار بودن زمان ($p \leq 0.001$)، نشان‌دهنده معنی‌دار بودن زمان ($F=173/510, p \leq 0.001$)، گروه ($F=48/770, p \leq 0.001$) و همچنین، تعامل دو متغیر مستقل زمان و گروه ($F=51/057, p \leq 0.001$) بر میزان TNF α بود. در نوبت خونگیری بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی، میزان TNF α در گروه‌هایی که فعالیت ورزشی را انجام دادند، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0.001$). همچنین، گروه مصرف کافئین افزایش کمتر میزان TNF α را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند

و سوردو و همکاران (Sureda et al) (۳۳) نشان دادند که فعالیت ورزشی در محیط گرم می‌تواند موجب ترشح بیشتر عوامل پیش‌التهابی و در نهایت وقوع التهاب در مقایسه با محیط با دمای طبیعی شود. هم‌سو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف کافتین پاسخ IL6 پس از فعالیت هوازی بیشینه را افزایش داده است (۳۴، ۳۵). از جمله دلایل علمی عنوان شده برای این مشاهده این است که ترشح بیشتر سایتوکاین از طریق مصرف کافتین با برون‌ده توانی بالاتر و استرس سوخت و سازی بزرگتری (افزایش بیشتر در آدرنالین و لاکتات پلاسما بعد از ورزش) همراه است (۳۴، ۳۵). از این رو، به نظر می‌رسد که مصرف کافتین ممکن است تأثیر مستقیمی بر IL6 نداشته باشد، بلکه با افزایش توان و در نتیجه نیاز سوخت و سازی بالاتر در نهایت موجب افزایش پاسخ IL-6 می‌شود.

از یافته‌های مهم مطالعه حاضر این بود که مصرف حاد کافتین عوامل التهابی حالت پایه را تحت تأثیر قرار نداد، چرا که بین میانگین سطوح عوامل التهابی حالت پایه در گروه‌های مورد مطالعه تفاوتی مشاهده نشد. این مشاهده با نتایج مطالعات آرسنات و همکاران (Arsenault et al) (۳۶) و کمف و همکاران (Kempf et al) (۳۷) همخوانی دارد، اما با نتایج مطالعات فلچر و بیشاپ (Fletcher and Bishop) (۳۸) و جعفری و همکاران (۱۹) که افزایش سطوح پایه شاخص‌های التهابی را در پاسخ به مصرف حاد کافتین گزارش کرده‌اند، ناهمخوان است. یکی از دلایل احتمالی این اختلاف می‌تواند به شرایط آزمودنی‌ها مربوط باشد؛ آزمودنی‌های مطالعه حاضر در شرایط کم‌آبی بدن و تحت گرمای محیط قرار داشتند که احتمالاً با افزایش ترشح هورمون‌های استرسی، سطوح پایه شاخص‌های التهابی را افزایش داده است و بنابراین، از اثرگذاری کافتین بر این عوامل کاسته است. چرا که ترشح هورمون‌های استرسی (اپی‌نفرین و کورتیزول) به عنوان یکی از سازوکارهای اساسی افزایش سطوح پایه شاخص‌های التهابی ناشی از مصرف کافتین عنوان شده است (۳۸، ۳۹). با این حال، عدم اندازه‌گیری سطوح

آن افزایش نیروی بیشینه پاها که ناشی فعالسازی ارادی واحدهای حرکتی بود، عنوان شد (۲۶). سببانی و همکاران (۱۳۹۶) بهبود عملکرد هوازی بیشینه را بدنبال مصرف ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن کافتین در محیط گرم گزارش کردند (۲۷). یزدانی و همکاران (۱۳۹۷) بهبود توان هوازی بیشینه بعد از مصرف کافتین به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را در مردان فعال گزارش کردند (۲۸). با این حال، لامینا و موسی (Lamina & Musa) (۲۰۰۹) عدم اثرگذاری مصرف کافتین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بر زمان دویدن و VO_2max را در مردان جوان گزارش کردند (۲۹). از دلایل احتمالی این تناقض در یافته‌ها می‌توان به تفاوت‌های فردی در پاسخ به مصرف کافتین و همچنین نوع و مدت فعالیت بدنی اشاره کرد؛ ما در این مطالعه از آزمون دویدن روی نوارگردان بروس استفاده کردیم در حالی که در مطالعه مذکور از آزمون دویدن ۲۰ متر شاتل (20 meter shuttle run test) به عنوان آزمون هوازی بیشینه استفاده شده است. بعلاوه، دمای بالای محیط و شرایط کم‌آبی بدن که در مطالعه حاضر وجود داشت، می‌تواند از علل دیگر توضیح‌دهنده وجود اختلاف در نتایج حاضر با مطالعه لامینا و موسی (۲۹) باشد. با این حال، با توجه به تحقیقات اندک در زمینه تأثیر کافتین بر عملکرد ورزشی در دمای گرم و شرایط کم‌آبی بدن نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه برای نتیجه‌گیری جامع‌تر احساس می‌شود.

نتایج نشان داد که انجام فعالیت ورزشی حاد موجب افزایش چشمگیر در میزان $IL6$ ، $IL1\beta$ ، $TNF\alpha$ و $hs-CRP$ پلاسمایی در گروه‌های مصرف کافتین و دارونما شد. هم‌سو با این یافته‌ها، افزایش سطوح خونی عوامل التهابی بدنبال ورزش حاد در بسیاری از مطالعات گزارش شده است (۲۷، ۳۰). خاکرو و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که ورزش هوازی حاد با شدت متوسط تأثیری بر سطوح عوامل التهابی سرمی از جمله $IL1\beta$ نداشت، در حالی که میزان این سایتوکاین التهابی بدنبال ورزش هوازی حاد با شدت بالا افزایش یافت (۳۱). کازیو-لیما و همکاران (Cosio-Lima et al) (۳۲)

وهله فعالیت مقاومتی وامانده ساز جلوگیری می کند (۱۹). محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می توان به عدم اندازه گیری دیگر عوامل التهابی اشاره کرد. برر سی تاثیر دوزهای مختلف مکمل کافئین به دنبال تمرین نیز می تواند در تبیین و تفسیر بهتر نتایج کمک نماید. این نقطه ضعف پژوهشی پیشنهادی به مطالعات آینده به منظور اندازه گیری این شاخص ها متعاقب تمرین به همراه مصرف کافئین در افراد ورزشکار است.

نتیجه گیری

به طور خلاصه، فعالیت ورزشی بیشینه در محیط گرم و شرایط کم آبی بدن موجب افزایش رها سازی شاخص های التهابی می شود که به نظر می رسد با مصرف کافئین تعدیل می یابد. همچنین، استفاده از کافئین با بازیافت سریع تر وضعیت التهابی همراه است.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با تایید کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج با شماره IR.IAU.K.REC.1400.21 انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Jonsdottir I. Exercise immunology: neuroendocrine regulation of NK-cells. *Int J Sports Med.* 2000;21(1):20-3.
2. Mitchell JB, Dugas JP, McFarlin BK, Nelson MJ. Effect of exercise, heat stress, and hydration on immune cell number and function. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(12):1941-50.
3. Barberio M, Elmer D, Laird R, Lee K, Gladden B, Pascoe D. Systemic LPS and inflammatory response during consecutive days of exercise in heat. *Int J Sports Med.* 2015;36(03):262-70.
4. Guy JH, Pyne DB, Deakin GB, Miller CM, Edwards AM. Acclimation training improves endurance cycling performance in the heat without inducing endotoxemia. *Front Physiol.* 2016;7:318.
5. Quindry J, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Slivka D, Dumke C, et al. Environmental

هورمون های استرسی در مطالعه حاضر که یکی از محدودیت های این مطالعه بشمار می رود، این نتیجه گیری را دشوار می سازد.

در مطالعه حاضر، مصرف حاد کافئین موجب افزایش بیشتر سطح IL6 پلاسمایی در پاسخ به ورزش شد. بر اساس جستجوهای ما، تأثیر مصرف کافئین بر پاسخ شاخص های التهابی ناشی از فعالیت ورزشی در محیط گرم و شرایط کم آبی بدن یافت نشد که همین امر تفسیر یافته های مطالعه حاضر را دشوار می سازد. با این حال، همسو با این یافته، برخی مطالعات پیشین در این زمینه نیز افزایش بالاتر سطح IL6 پلاسمایی بدن را در ورزش را در آزمودنی هایی که مصرف کافئین داشتند، گزارش کرده اند (۳۵، ۴۰). این افزایش بالاتر میزان IL6 بدن با مکمل گیری کافئین عمدتاً به کاهش پاکسازی IL6 بوسیله کبد نسبت داده می شود که به دلیل کاهش جریان خون احشایی ناشی از افزایش آدرنالین رخ می دهد (۳۰).

یکی دیگر از یافته های مطالعه حاضر این بود که مصرف حاد کافئین میزان افزایش ناشی از ورزش در TNF α را تقلیل داد. هوریگان و همکاران (Horrihan et al) (۲۰۰۴) نشان دادند که مصرف کافئین تولید سایتوکاین پیش التهابی TNF α در خون انسان را سرکوب می کند و این اثر از طریق تعدیل مسیری پیام رسانی AMP حلقوی/پروتئین کیناز A وساطت می شود (۴۱). همچنین، نشان داده شده است که کافئین و متابولیت آن -تئوفیلین- به طور مستقیم آنزیم هیستون دی استیلاز (Histone deacetylase) را فعال می کنند که این آنزیم نیز هیستون مرکزی را دی استیله کرده موجب کاهش رونویسی ژن های التهابی می شود (۱۷). در مطالعه حاضر، سطوح افزایش یافته IL1 β و TNF α در نوبت خونگیری ۲۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی در آزمودنی هایی که مصرف مکمل کافئین را تجربه کرده بودند، به سطوح پایه بازگشت، اما در گروه دارونما این سطح افزایش یافته حفظ شد. همسو با این یافته، جعفری و همکاران (۱۳۹۳) نشان دادند که مصرف دوزهای ۶ و ۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین از افزایش TNF α سرمی متعاقب یک

- temperature and exercise-induced blood oxidative stress. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2013;23(2):128-36.
6. Yang L, Tan GY, Fu YQ, Feng JH, Zhang MH. Effects of acute heat stress and subsequent stress removal on function of hepatic mitochondrial respiration, ROS production and lipid peroxidation in broiler chickens. *Compar Biochem Physiol Part C: Toxicol Pharmacol.* 2010;151(2):204-8.
7. Early KS, Earnest CP, Theall B, Lemoine NP, Harrell B, Johannsen NM. Free living, continuous hypo-hydration, and cardiovascular response to exercise in a heated environment. *Physiol Rep.* 2018;6(8):e13672.
8. Chevront SN, Kenefick RW, Montain SJ, Sawka MN. Mechanisms of aerobic performance impairment with heat stress and dehydration. *J Appl Physiol.* 2010;109(6):1989-95.
9. Bishop N, Scanlon G, Walsh N, McCallum L, Walker G. No effect of fluid intake on neutrophil responses to prolonged cycling. *J Sports Sci.* 2004;22(11-12):1091-8.
10. McGregor S, Nicholas C, Lakomy H, Williams C. The influence of intermittent high-intensity shuttle running and fluid ingestion on the performance of a soccer skill. *J Sports Sci.* 1999;17(11):895-903.
11. Guy JH, Edwards AM, Miller CM, Deakin GB, Pyne DB. Short-term reliability of inflammatory mediators and response to exercise in the heat. *J Sports Sci.* 2017;35(16):1622-8.
12. Costello JT, Rendell RA, Furber M, Massey HC, Tipton MJ, Young JS, et al. Effects of acute or chronic heat exposure, exercise and dehydration on plasma cortisol, IL-6 and CRP levels in trained males. *Cytokine.* 2018;110:277-83.
13. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop N, et al. Position statement part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011.
14. Willmott AG, Hayes M, Waldock KA, Relf RL, Watkins ER, James CA, et al. Short-term heat acclimation prior to a multi-day desert ultra-marathon improves physiological and psychological responses without compromising immune status. *J Sports Sci.* 2017;35(22):2249-56.
15. Goldstein E, Jacobs PL, Whitehurst M, Penhollow T, Antonio J. Caffeine enhances upper body strength in resistance-trained women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(1):1-6.
16. Jajarmi H, YAGHOUBI A. Effect of different doses of caffeine on response of inflammatory factors after exhaustive exercises in overweight women. *Physiol Sport Physic Act.* 2019.
17. Haskó G, Cronstein B. Methylxanthines and inflammatory cells. *Methylxanthines.* 2011:457-68.
18. Fedor EA. Caffeine supplementation and moderate intensity exercise modulates the cytotoxic lymphocyte subset (CD⁺ 8) in naive and tolerant individuals. Master Thesis, Western Kentucky University. 2010.
19. Jafari A, Zarghami KA, Akhtari SE. Modulation of serum level of Tnf-A following caffeine intake in response to a single bout of resistance exhaustive exercise. *Daneshvar Med.* 2014.
20. 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.
21. Vimercatti B, Zovico B, Carvalho B, Barreto B, Machado A. Two doses of caffeine do not increase the risk of exercise-induced muscle damage or leukocytosis. *Phys Edu Sport.* 2008;19:1.0.
22. Landrum RE. College students' use of caffeine and its relationship to personality. *College Stud J.* 1992.
23. Ferreira GA, Felipe LC, Bertuzzi R, Bishop DJ, Barreto E, De-Oliveira FR, et al. The effects of acute and chronic sprint-interval training on cytokine responses are independent of prior caffeine intake. *Front Physiol.* 2018;9:671.
24. Siahkoughian M, Khodadadi D, Shahmoradi K. Effects of high-intensity interval training on aerobic and anaerobic indices: Comparison of physically active and inactive men. *Sci Sports.* 2013;28(5):e119-e25.
25. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol.* 1974;37(2):247-8.
26. Del Coso J, Estevez E, Mora-Rodriguez R. Caffeine effects on short-term performance during prolonged exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(4):744-51.
27. Sobhani V, Mehrtash M, Fasihi-Ramandi M. The effects of short term supplementation of caffeine on the Vo₂max, tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in a hot climate in military education center. *J Mil Med.* 2017;19(2):176-84.
28. Yazdani F, Kashef A. Electrocardiogram alterations and VO₂max of active male after consuming caffeine with custo diagnostic. *Razi J Med Sci.* 2018;25(8):74-82.
29. Lamina S, Musa D. Ergogenic effect of varied doses of coffee-caffeine on maximal aerobic power of young African subjects. *Afr Health Sci.* 2009;9(4).
30. 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):1-10.
31. Khakroo Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex in young men. *Medicina.* 2019;55(4):105.
32. Cosio-Lima LM, Desai BV, Schuler PB, Keck L, Scheeler L. A comparison of cytokine responses during prolonged cycling in normal and hot

environmental conditions. *Open Access J Sports Med.* 2011;2:7.

33. Sureda A, Mestre-Alfaro A, Banquells M, Riera J, Drobnic F, Camps J, et al. Exercise in a hot environment influences plasma anti-inflammatory and antioxidant status in well-trained athletes. *J Therm Biol.* 2015;47:91-8.

34. Tauler P, Martinez S, Moreno C, Monjo M, Martinez P, Aguilo A. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(7):1269-76.

35. Tauler P, Martinez S, Martinez P, Lozano L, Moreno C, Aguiló A. Effects of caffeine supplementation on plasma and blood mononuclear cell interleukin-10 levels after exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2016;26(1):8-16.

36. Arsenault BJ, Earnest CP, Després J-P, 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.

37. 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.

38. Fletcher DK, Bishop N. Caffeine ingestion and antigen-stimulated human lymphocyte activation after prolonged cycling. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22(2):249-58.

39. Zarghami Khameneh A, Jafari A. The effect of resistance exhaustive exercise and acute caffeine ingestion on total antioxidant capacity and oxidative stress indices in male volleyball players. *Daneshvar Med.* 2013;21(3):69-80.

40. Salicio VMM, Fett CA, Salicio MA, Brandão CFCCM, Stoppiglia LF, Fett WCR, et al. The effect of caffeine supplementation on trained individuals subjected to maximal treadmill test. *Afr J Trad Complementary Alter Med.* 2017;14(1):16-23.

41. Horrigan LA, Kelly JP, Connor TJ. Caffeine suppresses TNF- α production via activation of the cyclic AMP/protein kinase A pathway. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(10-11):1409-17.