

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ششم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۳۹۸؛ صفحات ۳۱-۲۵

مقاله پژوهشی

تأثیر مصرف مقادیر متوسط و بالای کافئین (1,3,7-trimethylxanthine) بر پاسخ فاکتورهای قلبی -  
 عروقی در حالت پایه و متعاقب یک وهله فعالیت هوازی

علی ضرغامی خامنه<sup>۱\*</sup>، ژاله پاشایی<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۲۶ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۶/۲۲

چکیده



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در  
 سایت [www.jahssp.azaruniv.ac.ir/](http://www.jahssp.azaruniv.ac.ir/) مشاهده کنید

۱. دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، گروه  
 فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم  
 ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول):  
 ali.zarghami64@gmail.com  
 ۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و  
 علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

**هدف:** کافئین ماده‌ای است که به‌طور طبیعی و گسترده در شکل‌های گوناگون مورد مصرف قرار می‌گیرد. بطوریکه، تأثیرات فیزیولوژیکی گوناگونی در بدن تولید می‌کند. این در حالی است که اخیراً نتایج برخی داده‌های علمی تأثیرات متناقض ترکیبات کافئینی بر پاسخ شاخص‌های قلبی-عروقی را گزارش کرده‌اند. هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر مصرف مقادیر مختلف کافئین بر پاسخ برخی شاخص‌های عملکردی قلبی-عروقی در مردان والیبالیست بود. **روش شناسی:** بدین منظور، ۳۰ مرد والیبالیست (میانگین سن  $21/47 \pm 1/45$  سال، درصد چربی  $10/47 \pm 3/11$  درصد و شاخص توده بدنی  $23/15 \pm 1/26$  کیلوگرم بر مجذور متر)، در سه گروه (۱۰ نفری)؛ گروه مکمل (۶ و ۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن کافئین) و دارونما (۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن دکستروز) جایگزین شدند. آزمودنی‌ها ۴۵ دقیقه پس از مصرف مکمل در یک پروتکل ورزشی (۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۶۵٪ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره) شرکت نمودند. تغییرات ضربان قلب و فشار خون (سیستولی و دیاستولی) طی سه مرحله (قبل و ۴۵ دقیقه بعد از مصرف مکمل و بلافاصله پس از فعالیت هوازی) اندازه‌گیری شد. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس مکرر و تعقیبی بونفرونی در سطح معناداری ۰/۰۵ بررسی شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که مصرف مقادیر کافئین در حالت پایه منجر به کاهش ضربان قلب ( $P=0/001$ ) و افزایش شاخص‌های فشار خون می‌گردد ( $P=0/024$ ). در حالی که، دامنه تغییرات شاخص‌ها پس از فعالیت در تمامی گروه‌ها بدون تفاوت میان گروه‌ها افزایش معناداری داشت ( $P \leq 0/05$ ). **نتیجه گیری:** بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف مقادیر متوسط و بالای کافئین بر شاخص‌های قلبی-عروقی ناشی از فعالیت تأثیر یکسانی دارد.

**واژه‌های کلیدی:** کافئین، فشار خون، فعالیت هوازی.

**نحوه ارجاع:** علی ضرغامی خامنه، ژاله پاشایی. تأثیر مصرف مقادیر متوسط و بالای کافئین (1,3,7-trimethylxanthine) بر پاسخ فاکتورهای قلبی-عروقی در حالت پایه و متعاقب یک وهله فعالیت هوازی. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش ۱۳۹۸؛ ۶(۲): ۳۱-۲۵.

## Original Article

## The Effect of Medium- and High- Dose of Caffeine (1,3,7-Trimethylxanthine) Intake on Cardiovascular Factors Response at Baseline and Following One-Bout Aerobic Exercise

Ali Zarghami Khameneh<sup>1\*</sup>, Zhaleh Pashaei<sup>2</sup>

Received November 26 2019; Accepted February 18 2020

### Abstract

**Aim:** Caffeine is a naturally occurring substance that is widely consumed in a variety of forms. It produces multiple physiologic effects throughout the body. However, today the results of some scientific data on conflicting effects of caffeine compound on cardiovascular factors have been reported. The purpose of the present study was conducted to identify the effect of different doses caffeine intake on some functional cardiovascular indices response in male volleyball players. **Methods:** Thirty male volleyball players (age  $21.47 \pm 1.45$  years, body fat  $10.47 \pm 3.11$  %, and BMI  $23.15 \pm 1.26$  kg.m<sup>2</sup>) were allocated equally into three groups (n=10): supplement groups (Caffeine intake: 6 or 9 mg.kg<sup>-1</sup>) and placebo group (Dextrose intake: 6 mg.kg<sup>-1</sup>). 45-min after the supplementation, subjects were participated in a one-bout exercise protocol (running on a treadmill for 30 minutes with intensity of 65-75% heart rate reserve). Changes in heart rate and blood pressure (systolic and diastolic pressure) along were determined in three phases (before and 45 min after the supplementation and immediately after the aerobic exercises). The data were analyzed by repeated measure ANOVA, bonferroni and independent T test at  $\alpha \leq 0.05$ . **Results:** The results showed that the different doses of caffeine ingestion had leading to significant decreased heart rate (P=0.001) and increased the blood pressure indices on the basal (P=0.024). However, heart rate and blood pressure index was significantly increased in all groups after exercise without differences between groups (P $\leq$ 0.05). **Conclusion:** Therefore, it can be concluded that medium- and high- dose of caffeine intake has the same effect on variation range of cardiovascular indices after exercise.

**Keywords:** Caffeine, Blood Pressure, Resistance Exercise



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit [jahssp.azaruniv.ac.ir](http://jahssp.azaruniv.ac.ir)

1. Ph.D in Biochemistry and Sport Metabolism, Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran. (Corresponding Author): [ali.zarghami64@gmail.com](mailto:ali.zarghami64@gmail.com)
2. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran.

Cite as; Ali Zarghami Khameneh, Zhaleh Pashaei, The Effect of Medium- and High- Dose of Caffeine (1,3,7-Trimethylxanthine) Intake on Cardiovascular Factors Response at Baseline and Following One-Bout Aerobic Exercise. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020; 6(2): 25-31.

## مقدمه

کافئین (۱،۳،۷-تری متیل گزانترین<sup>۱</sup>) محبوب‌ترین و پرمصرف‌ترین داروی محرک در جهان بوده که به‌طور عمده از گیاهی به‌نام کافئینا کانا (کافئینا کانا) می‌آید (۱،۲). کافئین در ترکیبات چای، شکلات، کاکائو، کواکولا و برخی از داروها (مسکن‌ها و تقویت کننده‌ها) و حتی محصولات لاغری و آرایشی نیز وجود دارد (۲). با توجه به رفع ممنوعیت مصرف ترکیبات کافئینی از سوی سازمان جهانی ضد دوپینگ<sup>۲</sup> WADA از سال ۲۰۰۴ میلادی، مصرف کافئین در بین بیشتر ورزشکاران استقامتی و قدرتی به‌منظور جلوگیری از خستگی زودرس و بهبود عملکردهای ورزشی به‌عنوان یک مکمل نیروزای خواری رایج شده است (۱،۳).

از سوی دیگر، نتایج برخی داده‌های علمی این فرضیه را به ذهن متبادر می‌کنند که کافئین می‌تواند تأثیرات مثبتی بر بهبود برخی از بیماری‌ها نظیر پارکینسون، اسکروزیس چندگانه<sup>۳</sup> MS، بیماری هانتینگتون، انواع بیماری‌های بیماری‌های کبدی (هیپاتیت C، فیروز، سیروز و کارسینوما)، صرع، آلزایمر، سرطان، آسم، سندروم متابولیکی، روماتوئید آرتریت و دیابت نوع دو داشته باشد (۲،۴). در کل محققان بر این باورند که کافئین تأثیراتش را از طریق مهار گیرنده‌های آدنوزینی (به‌ویژه گیرنده‌های A<sub>2a</sub> و A<sub>3</sub>) (۵)، مخالفت قوی با آنزیم‌های چرخه‌ی نوکلئوتید فسفودی‌استراز (PDE) (۱)، افزایش تولید پیام‌آور درون سلولی آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) (۵) و تأثیر بر دستگاه عصبی مرکزی اعمال می‌کند (۳).

این در حالی است که جدای از اثرات مثبت کافئین و ترکیبات حاوی آن در ورزشکاران و افراد عادی، به نظر می‌رسد مصرف بیش از حد کافئین با تعدادی از اختلالات عمومی نیز همراه باشد. به‌طوری‌که استفاده منظم و مرتب بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم کافئین در روز (تقریباً هشت فنجان قهوه) می‌تواند موجب افزایش فشارخون، بی‌نظمی‌های فوق بطنی و شکمی، زخم گوارشی، سرطان معده‌ای - روده‌ای، کاهش تراکم استخوان‌ها، بی‌قراری، عصبانیت، تحریک‌پذیری، کاهش میزان ملاتونین، پرادراری و ... گردد (۳-۴). این که آیا مصرف زیاد کافئین می‌تواند یک عامل خطرزا برای سلامتی باشد، موضوعی است که مطالعه‌های همه‌گیرشناختی زیادی به بررسی آن پرداخته‌اند. در این راستا، برخی از مطالعه‌ها به بررسی ارتباط بین مصرف کافئین و عوامل خطرزای قلبی - عروقی پرداختند. نشان داده شده است که کافئین موجب افزایش فشار خون و مقاومت عروق سیستمی در شرایط استراحت می‌شود (۴-۶). در تأیید این فرضیه، فاراگ و همکاران (۲۰۰۹) متعاقب بررسی مصرف مزمن ۲۵۰ میلی‌گرم کافئین (۸۰ میلی‌گرم در سه وعده در روز به‌مدت یک هفته) در زنان و مردان میانسال اظهار داشتند که مصرف کافئین منجر به افزایش معنادار فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌گردد (۶). هم‌چنین، آرسیرو و همکاران (۲۰۰۹) نیز عنوان کردند مصرف حاد ۵ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین در زنان جوان و پیر باعث افزایش پاسخ شاخص‌های قلبی - عروقی می‌گردد (۸). با این حال، علاوه بر ارزیابی آثار کافئین بر پاسخ‌های قلبی - عروقی در شرایط استراحت، توانایی کافئین در تغییرات پویای قلبی - عروقی در طول فعالیت نیز مورد توجه متداول محققان بوده است. به‌عنوان مثال، مک‌لارن و همکاران (۲۰۰۷) مشاهده کردند که مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۱/۵ و ۳ میلی‌گرم به

ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) در مردان غیرمعتاد به مصرف کافئین، متعاقب انجام سه مرحله آزمون زیربیشینه چرخ کارسنج (با شدت‌های ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ وات) منجر به کاهش معنادار ضربان قلب گروه مکمل در تمام مراحل آزمون نسبت به گروه دارونما می‌گردد (۹). از طرفی، وولف و همکاران (۲۰۰۹) اعلام کردند که مصرف کافئین (۵ میلی‌گرم در وزن بدن) در مردان ورزشکار به‌دنبال انجام دوهای سرعتی منقطع نتوانست فشار خون و ضربان قلب بیشینه گروه مکمل را نسبت به گروه کنترل افزایش دهد (۱۰). به‌علاوه، همین گروه تحقیقاتی در سال ۲۰۰۸ نیز متعاقب انجام یک جلسه فعالیت مقاومتی اظهار داشتند که مصرف کافئین هیچ تأثیری بر ضربان قلب بیشینه افراد ندارد (۱۱). هم‌چنین، همدسون و همکاران (۲۰۰۸) اعلام کردند که مصرف کافئین (۶ میلی‌گرم در وزن بدن) باعث افزایش ضربان قلب در مردان دانشجویی متعاقب انجام فعالیت مقاومتی بالا و پایین‌تنه گردید (۱۲). این در حالی است که نتایج مطالعات اخیر بیان‌کننده این مطلب است که تأثیرات فارماکولوژیکی و فیزیولوژیکی کافئین بر پاسخ علائم و شاخص‌های اندوتلیایی و میوکاردی به‌خصوص پاسخ قلبی - عروقی ممکن است وابسته به اثر زمان و مقادیر مصرفی کافئین (Time and Dose-dependent effect) باشد (۵،۱۳). از این‌رو، با توجه به نتایج متناقض و عدم دسترسی به مطالعات مدون در زمینه اثرات احتمالی مصرف مقادیر مختلف کافئین بر پاسخ شاخص‌های قلبی - عروقی ناشی از انجام انواع فعالیت‌های بدنی به‌ویژه فعالیت‌های هوازی، تحقیق حاضر با هدف تعیین تأثیر مصرف مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم کافئین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بر پاسخ برخی از شاخص‌های قلبی - عروقی (ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی) در مردان والیبالیست در حالت پایه (۴۵ دقیقه پس از مصرف مکمل) و متعاقب انجام یک وهله فعالیت هوازی (۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۷۵-۶۵٪ ضربان قلب ذخیره) انجام شد.

## روش پژوهش

تحقیق حاضر در قالب طرح‌های نیمه‌تجربی سه گروهی (دو گروه تجربی و کنترل) دوسویه کور با اندازه‌گیری‌های مکرر (سه مرحله‌ای) با رعایت مفاد کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز و ثبت در مرکز کارآزمایی ایران انجام گردید. جامعه آماری تحقیق حاضر از بین ۴۵ والیبالیست دانشجوی داوطلب شرکت‌کننده (با متوسط سابقه ۷ ساله) در این پژوهش، ۳۰ نفر مرد والیبالیست (با دامنه سنی ۲۵-۲۰ سال، درصد چربی ۱۵-۱۰٪، قد بالای ۱۸۰ سانتی‌متر، کافئین مصرفی کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و توان هوازی بالای ۵۰ میلی‌لیتر در کیلوگرم وزن بدن در دقیقه) انتخاب شدند. همه داوطلبین با حضور در جلسه هماهنگی و پس از شرح کامل اهداف و روش‌های اندازه‌گیری توسط محقق، با تکمیل فرم رضایت آگاهانه و پرسشنامه‌های سلامتی و یادآمد تغذیه‌ای ۲۴ ساعته، مورد معاینات سلامت توسط پزشک و متخصص فیزیولوژی ورزشی قرار گرفتند. دو هفته قبل از شروع تحقیق، ابتدا شاخص‌های پیکرسنجی (آنتروپومتریک) قد، وزن، شاخص توده بدن و درصد چربی بدن آزمودنی‌ها با استفاده از دستگاه ضخامت سنج پوستی (کالیپر) و فرمول سه نقطه‌ای دانشکده پزشکی ورزشی آمریکا ACSMs (چین‌های پوستی سه سر بازویی، شکمی و فوق‌خاصه‌ای سمت راست)، اندازه‌گیری شد (۱۴). سپس با استفاده از روش هم‌تاسازی و با در نظر گرفتن سن و شاخص توده بدنی داوطلبان، ۳۰ نفر انتخاب و به‌صورت تصادفی در سه (دو گروه دریافت‌کننده حاد مکمل ۶ و ۹ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن

۱ 1,3,7-trimethylxanthine

۲ World Anti-Doping Agency

۳ Multiple sclerosis

۴ Phosphodiesterase

۵ Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate

## روش آماری

ابتدا وضعیت طبیعی داده‌های طبیعی و همگن (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد) با استفاده از آزمون شاپیروویلیک بررسی شد. سپس تغییرات هر یک از شاخص‌ها طی مراحل مختلف اندازه‌گیری با آزمون‌های تحلیل واریانس مکرر و پس از آزمون بونفرونی بررسی گردید. اختلافات بین گروهی داده‌های ابتدایی نیز با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سه گروهی تعیین شد. همه عملیات و تحلیل‌های آماری در سطح معناداری پنج درصد انجام گردید. به‌علاوه، سهم اثر (ES) هر یک از عوامل مداخله‌گر با استفاده از مجذور آمگا<sup>۲</sup> تعیین گردید.

## یافته‌ها

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هیچ‌گونه تفاوت معناداری بین ویژگی‌های فردی گروه‌های مصرف کننده مقادیر مختلف مکمل کافئین و گروه دارونمای دکستروز وجود ندارد (جدول ۱). همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۶ و ۹ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در حالت پایه (۴۵ دقیقه پس از مصرف مکمل) بر تغییرات ضربان قلب تأثیر معناداری می‌گذارد ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲). به‌طوری‌که نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی در حالت پایه (مراحل یک و دو) نشان داد که مصرف حاد ۶ و ۹ میلی‌گرم کافئین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به ترتیب با سهم اثر (آمگا)  $84/58$  و  $93/61$  درصدی منجر به کاهش معنادار ضربان قلب می‌شود ( $P < 0.05$ ). همچنین، نتایج نشان داد مصرف مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم کافئین به ترتیب با سهم اثر  $88/51$  و  $58/81$  درصدی باعث افزایش معنادار فشار خون سیستولی می‌گردد ( $P < 0.05$ ). این در حالی بود که فشار خون دیاستولی پایه با سهم اثر  $37/55$  درصدی تنها در گروه ۹ میلی‌گرم کافئین افزایش معناداری در مقایسه با سایر گروه‌ها داشت ( $P < 0.05$ ).

به‌علاوه، مصرف حاد مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین و دارونما به ترتیب با سهم اثر  $91/90$  و  $93/43$  و  $95/90$  درصدی باعث افزایش ضربان قلب بلافاصله پس از فعالیت هوازی شد ( $P < 0.05$ ). همچنین، مصرف حاد مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین به ترتیب با سهم اثر  $91/77$  و  $91/01$  باعث افزایش فشار خون سیستولی متعاقب یک جلسه فعالیت هوازی شدند ( $P < 0.05$ ). مصرف مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم کافئین همچنین با سهم اثر  $46/08$  و  $52/63$ ٪ منجر به افزایش فشارخون دیاستول پس از فعالیت شد ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲ و نمودار ۲). ولی میزان افزایش شاخص‌های قلبی-عروقی ناشی از ورزش در بین گروه‌های مصرف کافئین تفاوتی نداشت ( $P > 0.05$ ).

جدول شماره ۱: ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها (هر گروه ۱۰ نفر)

شاخص	گروه		
	کافئین (۹ میلی‌گرم)	کافئین (۶ میلی‌گرم)	دارونما
سن (سال)	$21/30 \pm 1/71$	$21/50 \pm 1/71$	$21/30 \pm 0/94$
وزن (کیلوگرم)	$81/40 \pm 5/71$	$79/10 \pm 4/50$	$81/50 \pm 7/89$
قد (سانتی‌متر)	$186/70 \pm 2/93$	$184/70 \pm 2/40$	$186/65 \pm 6/85$
شاخص توده‌ی بدن ( $kg/m^2$ )	$23/30 \pm 1/41$	$22/95 \pm 1/25$	$23/20 \pm 1/22$
درصد چربی (درصد)	$10/50 \pm 3/44$	$10/20 \pm 3/79$	$10/70 \pm 2/21$
انرژی مصرفی	$3480/00 \pm 142/87$	$3449/10 \pm 184/63$	$3507/30 \pm 152/46$

کافئین و دارونما دکستروز با مقادیر مشابه گروه مکمل) جایگزین شدند. از آزمودنی‌ها خواسته شد که طی دوره تحقیق (۴۸ ساعت قبل از شروع مصرف مکمل تا یک روز پس از قرارداد تمرینی) از انجام فعالیت‌های ورزشی سنگین و مصرف هرگونه دارو و مکمل ضدالتهابی مانند متیل‌گزانترین‌ها، ایبوپروفن، زنجبیل و... خودداری کنند. شاخص‌های عملکردی قلبی-عروقی در سه مرحله (مرحله اول: قبل از مصرف مکمل و دارونما؛ مرحله دوم: ۴۵ دقیقه پس از مصرف مکمل و دارونما و ۱۵ دقیقه قبل از شروع قرارداد تمرینی؛ و مرحله سوم: بلافاصله پس از اجرای فعالیت هوازی) ثبت شد. قرارداد ورزشی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان (با شدت ۷۵-۶۵٪ حداکثر ضربان قلب ذخیره و شیب صفر درجه) بود. ضربان قلب پایه هر یک از آزمودنی‌ها پس از ۱۰ دقیقه استراحت (به‌حالت نشسته) با ضربان سنج پولار ثبت شد. در حالی که ضربان قلب بیشینه آزمودنی‌ها، با استفاده از ضربان قلب مربوط به انتهای فعالیت واماندہ‌ساز بروس ضربان بیشینه به‌دست آمده از طریق صفحه نمایشگر دستگاه نوارگردان (زمانی که آزمودنی‌ها دیگر قادر به ادامه فعالیت نباشند) ثبت شد. همچنین برای کنترل شدت فعالیت ۷۵-۶۵٪ ضربان قلب بیشینه از روش کاروون<sup>۱</sup> یا همان ضربان قلب ذخیره که درصد آن برابر با درصدی از اکسیژن مصرفی بیشینه (توان هوازی) است، استفاده شد (دمیرچی و همکاران، ۲۰۰۹). آزمودنی‌ها قبل از اجرای قرارداد ورزشی، به‌منظور گرم کردن ۱۰ دقیقه حرکات کششی انجام می‌دادند و سپس سه دقیقه روی نوارگردان با شیب صفر درجه دویدند (تا رسیدن به ضربان قلب ۱۲۰ ضربه در دقیقه). پس از این مرحله، سرعت نوارگردان به‌منظور دستیابی به ضربان قلب هدف (۷۵ الی ۶۵ درصد ضربان قلب ذخیره) طی مدت دو دقیقه افزایش پیدا می‌کرد. هر یک از آزمودنی‌ها با نزدیک شدن به دامنه شدت تعیین شده ضربان قلب ذخیره به مدت ۳۰ دقیقه روی نوارگردان می‌دویدند. ضربان قلب آزمودنی‌ها و سرعت نوارگردان تا پایان قرارداد ورزشی توسط پژوهشگر کنترل می‌شد (۱۵). فشار خون با اسفیگمومانومتر (مدل BP AGI-20) و گوشی پزشکی اندازه‌گیری شد (۱۵). ضربان قلب نیز با استفاده از دستگاه پولار (مدل CE 0537 ساخت فنلاند) تعیین و یادداشت شد (۲۴). همه اندازه‌گیری‌ها در ساعت ۹-۱۱ صبح، دمای ۲۵-۲۸ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۵۰ درصد، تهویه و نور محیطی یکسان پس از ۱۰ دقیقه استراحت در یک وضعیت طاق باز (درازکش به پشت) انجام شد. به‌علاوه، آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت قبل از انجام آزمون، از انجام هرگونه فعالیت بدنی سنگین اجتناب جسته و وعده غذایی آن‌ها قبل از آزمون مشابه بود (۱۶).

کپسول‌های (۵۰۰ میلی‌گرمی) کافئین ساخت شرکت نیترومس<sup>۲</sup> آمریکا و تأیید شده FDA تهیه و به تناسب وزن افراد (گروه مکمل: ۶ و ۹ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین و گروه دارونما: ۶ میلی‌گرم به ازای وزن بدن دکستروز) به مدت ۴۵ دقیقه قبل از انجام ورزش مصرف شدند. به‌طوری‌که مقادیر کافئین مصرفی در تحقیق حاضر، بر اساس نتایج مطالعات قبلی در دامنه اثرگذار (۳ تا ۹ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۳۰ الی ۶۰ دقیقه قبل از انجام قرارداد تمرینی) مورد نیاز برای ارتقای سطح پلاسمایی و بهبود عملکرد ورزشکاران در نظر گرفته شد (۱۶، ۱۷).

کافئین در حالت پایه منجر به افزایش معنادار هر دو فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌گردد. در تأیید یافته‌های پژوهش حاضر نتایج مطالعات فاراگ و همکاران (۲۰۰۶)، دمیرچی و همکاران (۲۰۰۹) و موسوی و همکاران (۲۰۱۱) حاکی است که مصرف کافئین در حالت پایه منجر به افزایش فشار خون می‌گردد (۶، ۱۵، ۲۴). به‌طور مثال، موسوی و همکاران (۲۰۱۱) بیان نمود که مصرف ۵ میلی‌گرم به ازای وزن بدن کافئین در زنان ورزشکار در حالت پایه باعث افزایش معنی‌دار فشار خون می‌گردد (۲۴). به‌علاوه، دمیرچی و همکاران (۲۰۰۹) نیز به‌دنبال بررسی مصرف ۵ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین در ۱۲ مرد چاق و لاغر اظهار داشت که مصرف کافئین منجر به افزایش معنادار فشار خون سیستولی و دیاستولی ۶۰ دقیقه پس از مصرف مکمل در حالت پایه می‌گردد (۱۵). در کل، محققان سازوکار دخیل در افزایش فشار خون متعاقب مصرف ترکیبات کافئینی را تأثیرات رگ‌تنگی سمپاتیکی ناشی از رهایش کاتکولامین‌ها و بلوکه کردن گیرنده‌های آدنوزینی از سوی کافئین عنوان کرده‌اند. در رابطه با این زمینه سانگ و همکاران (۲۰۰۶) به افزایش غلظت پلاسمایی اپی‌نفرین در گروه مصرف‌کننده کافئین (۳/۳ میلی‌گرم در وزن بدن) همراه با افزایش فشار خون سیستولی، دیاستولی و مقاومت عروق محیطی اشاره داشتند (۱۹). این در حالی است که سازوکار دخیل در افزایش فشار خون در مردان و زنان متفاوت است. به‌طوری‌که مردان با افزایش مقاومت محیطی (افزایش ۱۲٪)، نه با تغییر در برون‌ده قلبی، به مصرف کافئین پاسخ می‌دهند (بل و همکاران، ۲۰۰۲؛ آهرنس و همکاران، ۲۰۰۹). در صورتی که زنان با افزایش در برون‌ده قلبی و به مقدار کم یا بدون تغییر در مقاومت محیطی این کار را انجام می‌دهند پاسخ بزرگتر به برون‌ده قلبی در زنان به‌دنبال حجم ضربه‌ای بیشتر گزارش شده است (۷۹).

هم‌چنین، نتایج مطالعه حاضر مبنی بر افزایش معنی‌دار شاخص‌های عملکردی قلبی-عروقی در گروه دارونما متعاقب اجرای فعالیت هوازی با یافته‌های مطالعات آکوموتو و همکاران (۲۰۰۹) هم‌خوانی دارد. به‌طور مثال، گروه تحقیقاتی آکوموتو اظهار داشتند انجام فعالیت مقاومتی و ماندن‌ساز پرس سینه و پرس پا با ۸۰٪ یک تکرار بیشینه در ۱۰ ورزشکار (۷ مرد و ۳ زن) منجر به افزایش ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌شود (۲۶). یکی از تغییرات قلبی-عروقی شدید در فعالیت‌های هوازی افزایش ضربان قلب است که به علت تحریک سمپاتیکی و تا حدودی کاهش اثرات پاراسمپاتیکی می‌باشد (۲۱). ضربان قلب حین تمرینات ورزشی به‌تنهایی نمی‌تواند برون‌ده قلبی مورد نیاز را تأمین کند، به‌همین دلیل حجم ضربه‌ای نیز با افزایش قدرت انقباضی بطن چپ افزایش می‌یابد. با افزایش ضربان قلب و حجم ضربه‌ای به‌طور موازی افزایش مشخصی در فشار خون سیستولی ایجاد می‌شود (۲۱، ۲۰). علاوه بر آن تمرینات هوازی دستگاه سرخرگی پیرامونی را متراکم و فشرده می‌سازد که باعث افزایش چشمگیر و سریع مقاومت در برابر خون می‌شود و ارمغان آن افزایش فشار خون سرخرگی می‌باشد (۲۶). با این حال، در پژوهش حاضر بر خلاف حالت پایه، مصرف مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم کافئین منجر به افزایش نسبی شاخص‌های قلبی-عروقی (ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی) مردان والیبالیست بلافاصله پس از انجام فعالیت هوازی می‌گردند. این یافته‌ها با نتایج مطالعات مک لارن و همکاران (۲۰۰۷)، همدسون و همکاران (۲۰۰۸) و آستورینو و همکاران (۲۰۱۱) همسو است (۹، ۱۲، ۲۷). در این راستا، آستورینو در سال ۲۰۱۱ متعاقب بررسی مصرف ۶ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین و انجام فعالیت مقاومتی با ۶۰٪ یک تکرار بیشینه تا حدوامانندگی در مردان مقاومتی کار اظهار داشتند که ضربان قلب و فشار سیستولی در دو گروه مکمل و دارونما بدون تفاوت بین دو گروه افزایش معناداری داشت (۲۷). هم‌چنین، همدسون عنوان کرد که مصرف کافئین (۶ میلی‌گرم در وزن بدن) باعث افزایش ضربان

(کیلوکالری / روز)			
کافئین مصرفی (میلی‌گرم / روز)	۹۹/۰۲±۱۵/۸۴	۹۸/۶۶±۱۷/۲۴	۹۶/۰۰±۱۴/۱۰
اکسیژن مصرفی (ml.kg/min)	۵۳/۲۰±۴/۱۵	۵۴/۸۷±۶/۱۹	۵۵/۰۱±۵/۳۸

جدول شماره ۲: تغییرات شاخص‌های عملکرد قلبی-عروقی در حالت پایه و متعاقب فعالیت

شاخص	گروه	قبل از مکمل	پس از مکمل	پس از فعالیت
ضربان قلب (ضربان در دقیقه)	دارونما	۷۶/۸۲±۷/۳۳	۷۷/۰۹±۶/۵۳	۱۱۹/۰۰±۶/۴۳*
	کافئین (۶)	۷۶/۵۵±۱۰/۴۳	۷۰/۷۳±۹/۷۳*	۱۱۰/۲۷±۶/۴۲*
	کافئین (۹)	۷۷/۰۹±۷/۱۷	۶۸/۶۴±۷/۳۲*	۱۱۳/۵۵±۷/۲۱*
P بین گروهی		۰/۹۸	۰/۰۴۸†	۰/۰۱۶†
فشار سیستولی (میلی‌متر جیوه)	دارونما	۱۱۵/۹۱±۹/۷۰	۱۱۷/۷۳±۹/۸۴	۱۳۷/۲۷±۴/۱۰*
	کافئین (۶)	۱۱۶/۴۱±۳/۶۸	۱۲۳/۰۹±۴/۶۳*	۱۳۷/۷۳±۴/۱۰*
	کافئین (۹)	۱۱۶/۳۶±۵/۰۴	۱۲۴/۸۲±۵/۵۸*	۱۳۸/۶۴±۳/۲۳*
P بین گروهی		۰/۹۱	۰/۰۶۴	۰/۷۰
فشار دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	دارونما	۸۰/۰۰±۳/۶۰	۸۱/۸۲±۱۱/۶۷	۸۶/۳۶±۳/۲۳*
	کافئین (۶)	۷۹/۰۰±۶/۷۰	۸۰/۱۸±۴/۶۰	۸۸/۶۴±۶/۳۶*
	کافئین (۹)	۸۰/۰۹±۳/۴۱	۸۲/۶۴±۳/۲۰*	۸۷/۹۱±۳/۶۱*
P بین گروهی		۰/۸۲	۰/۷۳	۰/۵۰

## بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف مقادیر مختلف کافئین در حالت پایه (۴۵ دقیقه پس از مصرف) بر ضربان قلب و فشار خون سیستولی و دیاستولی تأثیر معناداری دارد. به‌عبارتی، مصرف مقادیر ۶ و ۹ میلی‌گرم در وزن بدن کافئین در پژوهش حاضر به ترتیب منجر به کاهش ضربان قلب پایه مردان والیبالیست می‌گردد (جدول ۲). این یافته‌ها در حالت پایه تأییدی بر نتایج مطالعات هارتلی و همکاران (۲۰۰۴)، مک لارن و همکاران (۲۰۰۷)، سانگ و همکاران (۲۰۰۶) و آکاتر و همکاران (۲۰۰۴) می‌باشد (۹، ۱۳، ۱۸، ۱۹). به‌طور مثال، مک لارن و همکاران (۲۰۰۷) مطابق بررسی مصرف دو مقدار متفاوت (۱/۵ و ۳ میلی‌گرم کافئین در وزن بدن) در حالت پایه مردان سالم بیان نمودند که مصرف هر دو مقدار کافئین منجر به کاهش معنی‌دار ضربان قلب پایه می‌گردد (۹). در حالی که یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج تحقیق آستورینو و همکاران (۲۰۰۸) و گلدستین و همکاران (۲۰۱۰) مبنی بر افزایش ضربان قلب پایه به‌دنبال مصرف کافئین در تضاد است (۲۰، ۲۱). به‌طوری‌که، مقادیر مصرفی و پاسخ افراد به کافئین می‌تواند از جمله دلایل احتمالی تفاوت و تضاد نتیجه‌ی مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات فوق‌الذکر باشد (۷، ۹). به‌ر حال در تأیید سازوکار کاهش ضربان قلب پایه متعاقب مصرف کافئین برخی از محققان معتقدند که احتمالاً مصرف ترکیبات حاوی کافئین به علت افزایش حجم ضربه‌ای و آن هم به دلیل افزایش حجم پایان دیاستولی (افزایش حجم پیش‌بار بطنی) یا افزایش انقباض‌پذیری میوکارد قلبی (آزادسازی کلسیم درون سلولی) باشد (۹، ۲۲). به‌نظر می‌رسد که یکی از محدودیت‌های اصلی پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری میزان برون‌ده قلبی باشد. در این بین برخی از محققان از جمله لاولو و همکاران (۲۰۰۴) اظهار داشتند که مصرف مقادیر روزانه ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم کافئین به مدت پنج روز در افراد عادت کرده به مصرف ترکیبات کافئینی هیچ تغییری در میزان تواتر قلبی افراد در حالت پایه ندارد (۲۲). در این راستا نتایج تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد که مصرف مزمن کافئین در افراد یک نوع سازگاری در رابطه با کاهش حساسیت بارورفلکسی به‌وجود آورده باشد که در پاسخ به افزایش فشار خون ناشی از مصرف کافئین به‌وجود آمده است (۷، ۲۳). چنان‌چه در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد، مصرف دو مقدار متفاوت

که مصرف مکمل حاد کافئین اثرات نامطلوب و مضاعفی بر شاخص‌های قلبی-عروقی افراد والیبالیست قبل از فعالیت‌های رقابتی-تمرینی ندارد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس خویش را از همکاری کلیه کسانی که به نوعی در انجام مطالعه نقش داشته‌اند، اعلام می‌دارند.

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابل از انتشار آن ندارند.

### منابع

1. Davis JK. Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med.* 2009; 39(2):813-832.
2. Heckman MA, Weil JD. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety and regulatory matters. *J food Sci.* 2010; 75(3):77-87.
3. Duncan MJ, Oxford SW. The effect of caffeine ingestion on mood state and bench press performance to failure. *J Strength Cond Res.* 2011; 25(1):178-185.
4. Peck JD, Leviton AL, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Tox.* 2010; 48(10):2549-76.
5. Fredholm BB. Caffeine and the biological role of adenosine receptors. *Cell Death Diff.* 2009; 14(1): 1315-1323.
6. Farag NH, Vincent AS. Caffeine and blood pressure response: sex, age, and hormonal status. *J Women's Health.* 2009; 19(6): 1171-1176.
7. Riksen NP, Smits PA. The cardiovascular effects of methylxanthines. *Methylxanthines.* 2001; 5: 413-437.
8. Arciero PJ, Ormsbee MJ. Relationship of blood pressure, behavioral mood state, and physical activity following caffeine ingestion in younger and older women. *App Physiol Nut Met.* 2009; 34(4): 754-762.
9. McClaran SR, Wetter TJ. Low doses of caffeine reduce heart rate during submaximal cycle ergometry. *J Int Soc Sports Nut.* 2007; 4(1): 1-9
10. Woolf KW, Bidwell KM. Effect of caffeine as an ergogenic aid during anaerobic exercise performance in caffeine naive collegiate football players. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(5): 1363-1369.
11. Woolf KW, Bidwell KM. The effect of caffeine as an ergogenic aid in anaerobic exercise. *Inte J Sport Nut Exer Met.* 2008; 18(4): 412-429.
12. Hudson GM, Green JM, Bishop PA, Richardson MT. Effects of caffeine and aspirin on light resistance training performance, perceived exertion, and pain perception. *J Strength Cond Res.* 2008; 3(22): 19-28.
13. O'Connor PJ, Motl RW. Dose-dependent effect of caffeine on reducing leg muscle pain during cycling exercise is unrelated to systolic blood pressure. *Pain.* 2004; 109(3): 291-298.
14. Gordon NF. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 1<sup>st</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009; PP: 185-211.
15. Damirchi A, Rahmani-Nia F, Mirzaie B, Hasan-Nia S,

قلب بلافاصله پس از انجام فعالیت مقاومتی (۱۲ تکرار بیشینه بازکردن زانو و پرس پا) بدون هیچ‌گونه تفاوت معناداری در مقایسه با گروه دارونما شد (۱۲). از طرفی، نتایج برخی از مطالعات قبلی از جمله یافته‌های هنریخ و همکاران (۲۰۱۰) و ویلیامز و همکاران (۲۰۰۸) حاکی از آن است که مصرف کافئین هیچ تأثیری بر پاسخ شاخص‌های قلبی-عروقی ندارد (۲۸،۲۹). به‌عنوان مثال، نتایج مطالعات هنریخ ۲۰۱۰ نشان داد که مصرف ۳۰۰ میلی‌گرم کافئین ۳۰ دقیقه قبل از انجام کشش زیربنل با ۶۰٪ یک تکرار بیشینه تأثیر معنی‌داری روی ضربان قلب و فشار خون افراد ندارد (۲۸). به‌علاوه، ویلیامز نیز با مطالعه مردان سالم به‌دنبال انجام آزمون کارسنج با شدت ۵۰٪  $VO_{2peak}$  اظهار داشتند مصرف تنها ۲۲۰ میلی‌گرم کافئین نمی‌تواند منجر به افزایش شاخص‌های قلبی-عروقی گردد (۲۹). به‌طوری‌که، تضادهای موجود ممکن است مربوط به تفاوت در میزان و آخرین وعده از مصرف کافئین باشد. همچنین، برخی از محققان به بالا بودن میزان پاسخگویی ورزشکاران دریافت‌کننده کافئین نسبت به افراد گروه دارونما اشاره داشتند (۱،۳). به‌طوری‌که در تحقیقات اشاره شده آمودنی‌ها افراد غیرورزشکار بوده و به‌نظر می‌رسد مقدار کافئین مصرفی نیز کمتر از مقدار توصیه شده (۶ الی ۹ میلی‌گرم مناسب برای تأثیرات فیزیولوژیکی) باشد. از سوی دیگر، در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده که ترکیبات متیل‌گزانتینی از جمله کافئین دارای تأثیرات دو مرحله‌ای<sup>۱</sup> بر پاسخ قلبی-عروقی از طریق تأثیر برگیرنده‌های آدنوزینی هستند (۷،۲۳). به‌طوری‌که این تفاوت در پاسخ‌دهی ناشی از عملکرد دو گانه دستگاه گیرنده‌های آدنوزینی است که در غلظت‌های فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی وابسته به مصرف مقادیر معینی از کافئین در خون می‌باشد (۵،۳۰). به‌طوری‌که مرحله نخست کاهش در ضربان قلب و افزایش فشارخون که بین ۴۵ و ۷۵ دقیقه بعد از قطع مصرف و متعاقباً افزایش شاخص‌های قلبی به‌طور ملایم در بیش از ۱۰۵ دقیقه بعد از مصرف بیان شده است (۷،۲۳) با این حال، نتایج برخی مطالعات جدید چنین عنوان کرده‌اند که سازوکار احتمالی کافئین بر شاخص‌های قلبی-عروقی را بایستی در اثرات آتاگونیستی کافئین بر گیرنده‌های آدنوزینی جستجو کرد. گیرنده‌های آدنوزینی در سرتاسر بدن از جمله دستگاه قلبی-عروقی (گیرنده‌های شیمیایی آئورتی و کاروتید)، عصبی مرکزی، تنفسی، اسکلتی، کلیوی، گوارش و بافت چربی موجود است. چنین پیشنهاد شده است که کافئین از اثرات گیرنده‌های آدنوزینی  $A_1$  و  $A_2$  جلوگیری می‌نماید (۳۰، ۳۱). گیرنده‌های  $A_2$  مسئول اولیه تأثیر بر اتساع عروقی هستند و کافئین از تأثیرات رگ‌گشایی آن‌ها ممانعت به‌عمل می‌آورد (۳۱). به‌علاوه، تأثیرات کافئین بر همدینامیک عروقی ممکن است به سبب جلوگیری از عملکرد گیرنده‌های  $A_1$  نیز باشد. برای مثال، تحریک گیرنده‌های  $A_1$  فعالیت پلاسمایی رنین را کاهش داده در نتیجه تولید آنژیوتانسین دو را کاهش می‌دهد (۳۲). همچنین، فعالیت گیرنده‌های  $A_1$  باعث مهار پیش‌سیناپسی شده و از آزادسازی نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک جلوگیری می‌کند. همین‌طور، آدنوزین رهاش اپی‌نفرین از بخش مرکزی فوق کلیه را تضعیف می‌کند در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است که اپی‌نفرین آگونیست گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک بوده و توانایی رگ تنگی در عروق محیطی را داراست (۳۲-۳۰).

### نتیجه‌گیری

در کل، با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که مصرف حاد مقادیر مختلف کافئین (۶ و ۹ میلی‌گرم در وزن بدن) در حالت پایه باعث تغییر شاخص‌های قلبی-عروقی در مردان والیبالیست می‌شود. البته، از آن جایی که این تغییرات تنها به شکل یک پاسخ قلبی سطح پایین و در دامنه‌ی طبیعی مربوط به افراد سالم بروز می‌کند با در نظر گرفتن احتیاط‌های لازم می‌توان به مربیان و ورزشکاران رشته‌ی والیبالیست این اطمینان را داد

<sup>۱</sup> Biphasic effects of caffeine

- Ebrahimi M. Effect of caffeine on metabolic and cardiovascular responses to submaximal exercise in lean and obese men. *Bio Human Kinetics*. 2009; 1(2): 31–35.
16. Zarghami-Khameneh A, Jafari A. The effect of different doses of caffeine and a single bout of resistant-exhaustive exercise on muscle damage indices in male volleyball players. *Feyz*. 2014; 18(3):220-228.
17. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med*. 2001; (31):785-807.
18. Hartley TR, Lovallo WR. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *The American J Cardio*. 2004; 93(8): 1022-1026.
19. Sung BH, Lovallo WR. Effects of caffeine on blood pressure response during exercise in normotensive healthy young men. *American J Cardiol*. 2006; 65(13): 909-913.
20. Astorino TA, Rohmann RL. Effect of caffeine ingestion on one-repetition maximum muscular strength. *Europ J App Physiol*. 2008; 102(2):127-132.
21. Goldstein EP, Jacobs LK. Research article Caffeine enhances upper body strength in resistance-trained women. *Sports Med*. 2010; 3(2):12-23.
22. Lovallo WR, Wilson MF. Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. *Hypertension*. 2004; 43(4): 760-765.
23. Bell DG, McLellan TM. Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *J Appl Physio*. 2002; 93(4): 1227-1234.
24. Mousavi A, KoushkiJahromi M, Salasi M, Daryanoush F, Khoshnam A, Nikseresht A. Influence of caffeine consumption on heart rate and blood pressure during rest and exercise. *J Jahrom Med Sci*. 2011; 9(14). 25-34.
25. Ahrens JN, Crixell SH. The physiological effects of caffeine in women during treadmill walking. *J Strength Cond Res*. 2009; 21(1):164-168.
26. Okamoto TJ, Masuhara MK. Upper but not lower limb resistance training increases arterial stiffness in humans. *Europ J App Physiol*. 2009; 107(2): 127-134.
27. Astorino TA, Terzi MN, Roberson DW, Burnett TR. Effect of caffeine intake on pain perception during high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011; 21(5):27-32.
28. Hendrix CR, Housh TJ, Mielke MN, Zuniga JM, Camic CL, Johnson GO. Acute effects of a caffeine-containing supplement on bench press and leg extension strength and time to exhaustion during cycle ergometry. *J Strengt Cond Res*. 2010; 24(3):859-65.
29. Williams AD, Cribb PJ, Cooke MB, Hayes A. The effect of ephedra and caffeine on maximal strength and power in resistance-trained athletes. *J Strength Cond Res*. 2008; 22(2):464-70.
30. Mortensen SP, Nyberg MN. Adenosine contributes to blood flow regulation in the exercising human leg by increasing prostaglandin and nitric oxide formation. *Hypertension*. 2008; 53(6): 993-999.
31. Yang JN, Chen JF. Physiological roles of A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> adenosine receptors in regulating heart rate, body temperature, and locomotion as revealed using knockout mice and caffeine. *American J Physiol Heart Circul Physiol*. 31; 296(4):1141-1149.
32. Tung C, Kuan C. Effect of adenosine blockade on plasma renin activity and catecholamines. *Life Scien*. 1993; 17: 21-35.