



تحقیقی

اثر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل دهی ال-آرژنین بر سطح اینترلوکین های ۶ و ۱۰ و آنزیم های کبدی در بازیکنان فوتبال: یک کارآزمایی بالینی

محسن صدرطلب^۱، دکتر کیوان حجازی^{۲*}، دکتر حمید معرفتی^۲^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.^۲ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: تمرین تناوبی با شدت بالا برای بهبود عملکرد ورزشی بسیار مؤثر است. با این حال، استرس مکانیکی و متابولیسمی شدیدی که با آن همراه است؛ می تواند باعث ایجاد التهاب قابل توجه پس از ورزش و اختلالات بیوشیمیایی گذرا شود. این مطالعه به منظور مقایسه اثر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل دهی ال-آرژنین بر سطح اینترلوکین های ۶ و ۱۰ و آنزیم های کبدی در بازیکنان فوتبال انجام شد. **روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی روی ۲۰ بازیکن فوتبال نیمه حرفه ای داوطلب در شهرستان مشهد طی سال ۱۴۰۴ انجام شد. آزمودنی ها به طور تصادفی ساده در دو گروه تمرین + مکمل و گروه تمرین + دارونما قرار گرفتند. مداخله به مدت شش هفته و شامل سه جلسه تمرین در هفته برای گروه های تمرین تناوبی با شدت بالا بود. نمونه گیری خونی در دو مرحله (پیش آزمون و پس آزمون) هر دو در ساعت ۸ صبح و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی صورت پذیرفت. غلظت سیتوکین ها با استفاده از روش آزمایشگاهی الایزا و آنزیم های کبدی (ALT و AST) با استفاده از روش های فوتومتریک استاندارد و دستگاه اتوآنالایزر تعیین شد.

یافته ها: در مرحله پس آزمون، گروه تمرین + مکمل نسبت به گروه دارونما افزایش آماری معنی داری در سطح اینترلوکین-۱۰ و کاهش آماری معنی داری در سطح آلانین آمینوترانسفراز مشاهده شد ($P < 0/05$). در مقایسه میانگین های درون گروهی، سطح اینترلوکین-۶ در گروه تمرین + مکمل کاهش آماری معنی داری یافت ($P < 0/05$) و در گروه دارونما به همراه دارونما تغییر معنی داری دیده نشد. در صورتی که سطح اینترلوکین-۱۰ در پایان دوره مداخله تمرین به همراه مکمل افزایش آماری معنی دار یافت ($P < 0/05$)؛ اما در گروه تمرین به همراه دارونما تغییر معنی داری دیده نشد. سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در گروه تمرین به همراه مکمل کاهش آماری معنی دار یافت ($P < 0/05$)؛ در صورتی که در گروه تمرین به همراه دارونما در سطوح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز تغییر آماری معنی داری یافت نشد.

نتیجه گیری: تمرین به همراه مکمل سبب افزایش معنی داری سطح اینترلوکین-۱۰ و کاهش معنی دار سطح اینترلوکین-۶ و آنزیم های کبدی می گردد.

واژه های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، آرژنین، اینترلوکین ها

* نویسنده مسؤول: دکتر کیوان حجازی، پست الکترونیکی: k.hejazi@hsu.ac.ir

نشانی: سبزوار، توحید شهر، پردیس دانشگاه، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۱۲۶۶۷-۴۴۰-۵۱.

وصول	۱۴۰۴/۷/۲۳	اصلاح نهایی	۱۴۰۴/۱۱/۲۰	پذیرش	۱۴۰۴/۱۱/۲۰	انتشار	In Press
------	-----------	-------------	------------	-------	------------	--------	----------

مقدمه

تمرین تناوبی با شدت بالا (High-Intensity Interval Training: HIIT) به دلیل کارایی بالا در ارتقاء آمادگی جسمانی هوازی و بی هوازی در بازه زمانی کوتاه، به یک روش اصلی در آمادگی بدنی بازیکنان فوتبال تبدیل شده است.^۱ با این حال، ماهیت شدید این تمرینات، استرس مکانیکی و متابولیسمی قابل توجهی ایجاد می کند که اغلب منجر به آسیب عضلانی، اختلالات بیوشیمیایی و پاسخ های التهابی شدید می شود.^۲ این پاسخ های نامطلوب، در نهایت، می تواند باعث

کاهش عملکرد ورزشی، تأخیر در ریکاوری و در موارد مزمن، سندرم تمرین زدگی شود.^۳ یکی از راه های کلیدی برای نظارت بر استرس سیستمیک و خستگی ناشی از بارهای تمرینی، رصد تغییرات مارکرهای بیوشیمیایی است. در این میان، آلانین ترانس آمیناز (Alanine Aminotransferase) و آسپاراتات ترانس آمیناز (Aspartate Aminotransferase)، اگرچه عمدتاً آنزیم های کبدی هستند؛ به دلیل نشت از سلول های آسیب دیده عضلانی (در غلظت های کمتر) و همچنین نقش آنها در متابولیسم اسیدهای آمینه

در کبد، به عنوان نشانگرهای آسیب عضلانی و خستگی حاد نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.^۴ تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی و همچنین ورزش‌هایی مانند فوتبال، می‌توانند سبب افزایش معنی‌دار سطح ALT و AST در خون شوند.^{۵،۶} پاسخ التهابی حاد به ورزش، عمدتاً توسط سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین-۶ (Interleukin 6) مدیریت می‌شود. IL-6 به عنوان یک سیتوکین پیام‌رسان توسط سلول‌های عضلانی ترشح شده و به طور سنتی یک سیتوکین پیش‌التهابی شناخته می‌شود. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که افزایش IL-6 پس از ورزش، به عنوان یک مایوکاین، در واقع می‌تواند سبب تحریک مسیرهای ضدالتهابی باشد.^۷ در این راستا، اینترلوکین-۱۰ (Interleukin 10) به عنوان یک سیتوکین ضدالتهابی اصلی شناخته می‌شود که با مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی، به کاهش و کنترل التهاب کمک می‌کند.^۸ پایش تعادل بین IL-6 و IL-10 به طور فزاینده‌ای به عنوان یک معیار حیاتی برای ارزیابی ریکاوری و وضعیت ایمنی ورزشکاران مورد توجه قرار گرفته است.^۹

اثرات ورزش بر نشانگرهای التهابی و سیتوکین‌ها برای بهبود فرآیندهای متابولیک بسیار حائز اهمیت است.^{۱۰} بیان سیتوکین‌ها پس از ورزش به شدت به عواملی چون شدت، مدت، حجم و دوره تمرین وابسته است.^{۱۱} تحقیقات نشان داده‌اند که اثرات ضدالتهابی ورزش می‌تواند ناشی از افزایش IL-6 بلافاصله پس از تمرین باشد که خود منجر به کاهش فاکتور نکروز تومور آلفا و مقاومت به انسولین می‌شود.^{۱۲،۱۳} به نظر می‌رسد اثرات متابولیک IL-6 با تولید گلوکز درون‌زا (اندوژن) در طول فعالیت عضلانی مرتبط است.^{۱۴} بنابراین، به دلیل ماهیت HIIT، کاهش شدید گلوکز ممکن است تغییرات قابل توجهی در IL-6 ایجاد کند.^{۱۵} از سوی دیگر، در تلاش برای کاهش استرس تمرینی و افزایش کارایی ریکاوری، استفاده از مکمل‌های تغذیه‌ای توجه محققان را جلب کرده است. ال-آرژنین یک اسید آمینه نیمه‌ضروری است که به طور مستقیم در سنتز و افزایش فراهمی زیستی اکسید نیتریک (Nitric Oxide) شرکت می‌کند.^{۱۶} از طریق گشاد کردن عروق، اکسیژن‌رسانی و دفع مواد زائد متابولیکی را بهبود می‌بخشد.^{۱۷} همچنین مطالعات پتانسیل ال-آرژنین را برای اثرگذاری بر واسطه‌های التهابی، از جمله IL-6 مورد بررسی قرار داده‌اند.^{۱۸} برخی تحقیقات نشان داده‌اند که مکمل‌دهی ال-آرژنین می‌تواند افزایش شدید IL-6 پس از تمرینات مقاومتی را کاهش داده و تعادل IL-6/IL-10 را بهبود بخشد.^{۱۹} در این زمینه، مطالعه خدابخش نوکلا و همکاران کاهش معنی‌دار سطح IL-6 و TNF- α در گروه‌های تمرین، و به‌ویژه گروه ترکیبی (تمرین + ال-آرژنین) در مقایسه با گروه‌های دارونما و ال-آرژنین به تنهایی را نشان داد.^{۱۹} در مطالعه Barcelos و همکاران تمرینات تناوبی

هوازی همراه با ال-آرژنین به طور اختصاصی موجب بهبود پروفایل التهابی (کاهش TNF-a و افزایش نسبت IL-10/TNF-a پلاسما) و وضعیت آنتی‌اکسیدانی (کاهش پراکسیداسیون لیپیدی عضلانی و کلیوی) گردید.^{۲۰}

با وجود حجم گسترده‌ای از تحقیقات درباره اثرات تمرین تناوبی شدید بر عملکرد، شواهد موجود در زمینه اثر مزمن و تطبیقی آن بر تعادل دینامیک سیتوکین‌های التهابی (مانند نسبت IL-6 به IL-10) در نمونه‌های تخصصی مانند بازیکنان فوتبال، همچنان بحث‌برانگیز و متناقض است.^{۲۱،۲۲} علاوه بر این، درحالی‌که ال-آرژنین به عنوان یک پیش‌ساز اکسید نیتریک برای بهبود جریان خون و اکسیژن‌رسانی پیشنهاد شده است؛^{۲۲} نقش دقیق این مکمل در تعدیل پاسخ استرس سیستمیک ناشی از HIIT که با افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) نشان داده می‌شود؛ هنوز به صورت همزمان و یکپارچه با متغیرهای التهابی (IL-6 و IL-10) بررسی نشده است.

این مطالعه به منظور مقایسه اثر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل‌دهی ال-آرژنین بر سطح اینترلوکین‌های ۶ و ۱۰ و آنزیم‌های کبدی در بازیکنان فوتبال انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی دوسویه کور روی ۲۰ بازیکن فوتبال نیمه‌حرفه‌ای در محدوده سنی ۱۸ تا ۲۰ سال داوطلب در شهرستان مشهد طی سال ۱۴۰۴ انجام شد.

کلیه مراحل پژوهش پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق و کارآزمایی بالینی مطابق با اعلامیه هلسینکی انجام پذیرفت. پیش از شروع مطالعه، اهداف، مراحل، خطرات و منافع احتمالی تحقیق به‌طور کامل برای آزمودنی‌ها تشریح شد و از تمام شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی اخذ گردید.

بازیکنان بعد از غربالگری اولیه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل همگنی فاز رشد و بلوغ، همگنی سطح مهارت ورزشی و دارا بودن حداقل شش ماه سابقه تمرین منظم فوتبال بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل وجود هرگونه بیماری حاد یا مزمن، مصرف دخانیات و هرگونه مکمل ورزشی و دارویی غیرمرتبط در شش ماه گذشته بود. معیار خروج از مطالعه شامل عدم تمایل بازیکنان به ادامه شرکت در مطالعه بود.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G*Power (نسخه ۳،۱،۹،۷) برای آزمون تحلیل کواریانس برآورد گردید. بدین منظور، با در نظر گرفتن مقادیر میانگین و انحراف معیار متغیر اینترلوکین ۶ از مطالعات مشابه،^{۲۳} سطح معنی‌داری ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۸۰، تعداد ۲۰ آزمودنی پیشنهاد شد. در نهایت، با هدف مقابله با اثرات ناشی از ریزش احتمالی آزمودنی‌ها (۲۰ درصد)، حجم نمونه نهایی ۲۴ نفر (۱۲ نفر در هر گروه) تعیین گردید که این تعداد، توان آماری لازم را

هفته و هفته‌ای سه جلسه (در مجموع ۱۸ جلسه) و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه اجرا کردند (جدول یک).

جدول ۱: ویژگی‌های برنامه تمرینی گروه تمرینات تناوبی با شدت بالا	
هفته	شرح
۱-۲	۲ ست، ۶ تایی، ۱ دقیقه‌ای (۳۰ ثانیه با ۱۰۰ درصد MAS و ۳۰ ثانیه با ۵۰ درصد MAS) بین هر ست ۴ دقیقه استراحت
۳-۴	۲ ست، ۸ تایی، ۱ دقیقه‌ای (۳۰ ثانیه با ۱۰۵ درصد MAS و ۳۰ ثانیه با ۵۰ درصد MAS) بین هر ست ۴ دقیقه استراحت
۵-۶	۲ ست، ۸ تایی، ۱ دقیقه‌ای (۳۰ ثانیه با ۱۱۰ درصد MAS و ۳۰ ثانیه با ۵۰ درصد MAS) بین هر ست ۴ دقیقه استراحت

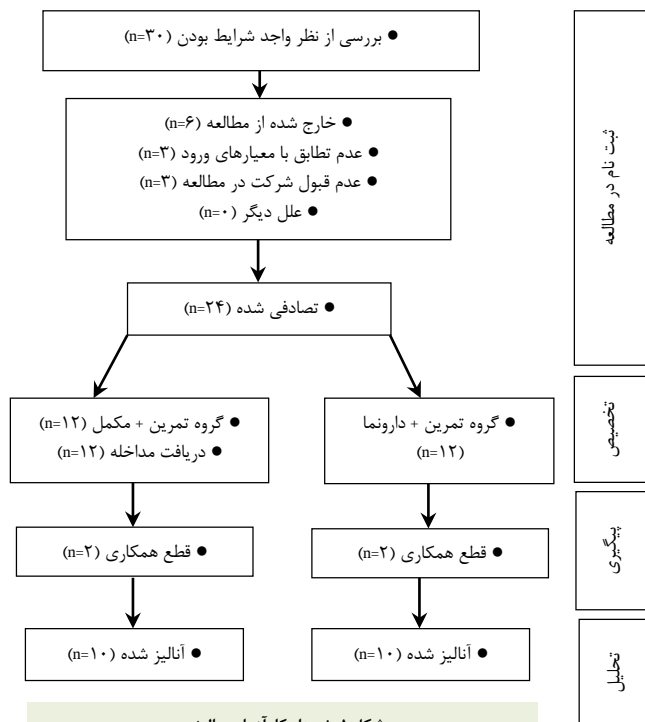
لازم به ذکر است افراد در روزهای دیگر هفته فقط تمرینات فوتبال را انجام دادند. این پروتکل تمرینی در همه هفته‌ها در قالب دو ست انجام شد. در هفته‌های اول و دوم با ۶ تکرار یک دقیقه‌ای و در هفته‌های سوم تا ششم با ۸ تکرار یک دقیقه‌ای به عنوان اعمال اصل اضافه بار انجام شد. در هفته‌های اول و دوم، ۳۰ ثانیه‌های اول هر یک دقیقه با ۱۰۰ درصد MAS (Maximal aerobic speed)، هفته‌های سوم و چهارم با ۱۰۵ درصد MAS و هفته‌های پنجم و ششم با ۱۱۰ درصد MAS انجام شد. همچنین ۳۰ ثانیه‌های دوم، در همه هفته‌های تمرین با ۵۰ درصد MAS انجام شد. نحوه استراحت در بین هر ست ۴ دقیقه لحاظ شد. ۲۴ تست MAS روشی است که برای ارزیابی شدت تمرین استفاده می‌شود. برای تنظیم تست، ۱۱ مخروط آبی رنگ به فاصله ۲۰ متر در امتداد مسیر ۲۰۰ متری قرار می‌گیرند و مخروط‌های قرمز ۲ متر پشت هر مخروط آبی قرار دارند. ممتحن برای انجام کار از کرومومتر و سوت استفاده می‌کند. همزمان یک سیگنال صوتی از یک نوار از پیش ضبط شده پخش می‌شود. فرکانس سیگنال‌های صوتی از سرعت شروع ۸/۵ کیلومتر در ساعت، هر دقیقه ۰/۵ کیلومتر در ساعت افزایش می‌یابد تا اینکه شرکت کننده به خستگی برسد و موظف است قبل از شنیدن سوت، مخروط قرمز را رد کند (هر ۲۰ متر). آزمون تحت ۲ شرط به پایان می‌رسد. شرط اول اینکه شرکت کننده موفق به عبور از مخروط قرمز دو بار متوالی شود و یا به خستگی با سرعت حفظ شده برسد. آخرین مرحله به عنوان MAS فرد در نظر گرفته می‌شود.

نسبت کار به استراحت: پروتکل HIIT با نسبت ۱:۲ (مثلاً ۱۵ ثانیه کار با حداکثر شدت در حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب (HRmax) و ۳۰ ثانیه استراحت فعال) اجرا شد.

تعداد تکرار و ست: تعداد تکرارها و ست‌های تمرینی با توجه به هفته‌های مداخله (مثلاً ۳ ست در هفته اول تا ۵ ست در هفته پایانی) با هدف بار پیش‌رونده توضیح داده شد. تأکید شد که تمرینات متناوب با شدت بالا، شامل فعالیت‌های ویژه فوتبال (مانند تمرینات دو سرعت، تمرینات تغییر جهت و بازی‌های درون گروهی کوچک با شدت بالا) بوده است تا سازگاری تمرینی، مرتبط با نیازهای رشته ورزشی باشد.

برای شناسایی تفاوت‌های بین گروهی پس از کنترل مقادیر پایه فراهم می‌کرد. همگنی دو گروه از نظر ویژگی‌های توصیفی (سن، قد، وزن، نمای توده بدن) در پیش‌آزمون با استفاده از آزمون تی مستقل بررسی شد و بین گروه‌ها در متغیرهای پایه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

فرآیند تصادفی‌سازی آزمودنی‌ها به صورت تصادفی ساده انجام شد. به طوری که آزمودنی‌ها به دو گروه ۱۲ نفره تمرین + مکمل و گروه تمرین + دارونما تقسیم شدند و در نهایت دو گروه ۱۰ نفری مطالعه را به پایان رساندند (شکل یک). برای تضمین تخصیص پنهان‌سازی از روش پاکت‌های سر بسته، شماره‌گذاری شده و مات استفاده شد. کدهای تصادفی گروه‌های A و B توسط یک محقق مستقل تولید و درون پاکت‌ها قرار گرفت. پاکت‌ها به ترتیب ورود آزمودنی‌ها باز می‌شدند. این روش تضمین کرد که محققان اجراکننده تا لحظه مداخله، از نوع گروه آزمودنی بی‌اطلاع بودند.



این مطالعه به صورت دوسویه کور اجرا شد. به طوری که آزمودنی‌ها از محتوی کپسول‌های مصرفی خود شامل آل آرژنین یا دارونما بی‌اطلاع بودند. همچنین، محققان اجراکننده از نوع گروه آزمودنی‌ها (A یا B) بی‌اطلاع بودند. تمامی نمونه‌های خونی (برای اندازه‌گیری IL-6، IL-10، ALT و AST) قبل از ارسال به آزمایشگاه، با کدهای عددی تصادفی برجسب‌گذاری شدند. این اقدام تضمین کرد که فرد آنالیزکننده آزمایشگاهی نیز کاملاً نسبت به گروه‌بندی آزمودنی‌ها بی‌اطلاع بود.

آزمودنی‌ها هر دو گروه برنامه تمرینی یکسانی را به مدت شش

یافته‌ها

دو گروه مورد مطالعه از نظر ویژگی‌های توصیفی شامل سن، قد، وزن، نمایه توده بدن در پیش‌آزمون یکسان بوده و اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند (جدول ۲).

در مرحله پس‌آزمون، گروه تمرین + مکمل نسبت به گروه دارونما افزایش آماری معنی‌داری در سطح اینترلوکین-۱۰ ($P < 0.004$)، $F=11/31$ و کاهش آماری معنی‌داری در سطح آلانین آمینوترانسفراز ($P < 0.04$)، $F=4/94$ مشاهده شد. با این حال، پس از تعدیل مقادیر پایه، تفاوت بین گروهی معنی‌داری در سطح اینترلوکین-۶ ($P < 0.09$)، $F=3/20$ و آسپاراتات آمینوترانسفراز ($P < 0.107$)، $F=2/88$ مشاهده نگردید (جدول ۳).

نتایج تغییرات درون گروهی نشان داد IL-6 در گروه تمرین به همراه مکمل (از $7/41 \pm 1/58$ به $5/31 \pm 0/4$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) کاهش معنی‌دار $39/54$ درصدی یافت ($P < 0.002$). چنانچه در گروه تمرین به همراه دارونما (از $6/06 \pm 1/33$ به $6/55 \pm 1/97$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) تغییر معنی‌داری دیده نشد. در صورتی که سطح IL-10 در پایان دوره مداخله تمرین به همراه مکمل (از $15/00 \pm 2/00$ به $18/70 \pm 2/11$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) افزایش $19/78$ درصدی معنی‌دار یافت ($P < 0.001$)؛ اما در گروه تمرین به همراه دارونما (از $16/30 \pm 4/83$ به $17/30 \pm 4/34$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) تغییر آماری معنی‌داری یافت نشد (جدول ۳).

تغییرات در آنزیم‌های کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز (از $25/60 \pm 6/53$ به $22/30 \pm 5/29$ واحد بر لیتر) ($P < 0.005$) و آلانین آمینوترانسفراز (از $17/50 \pm 5/56$ به $14/40 \pm 2/83$ واحد بر لیتر) ($P < 0.043$) در گروه تمرین به همراه مکمل کاهش آماری معنی‌داری یافت. در صورتی که در گروه تمرین به همراه دارونما در آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز (از $23/20 \pm 3/32$ به $23/10 \pm 4/67$ واحد بر لیتر) و در آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (از $17/10 \pm 4/22$ به $16/40 \pm 3/83$ واحد بر لیتر) تغییر آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تغییرات سطح IL-10 از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین در انتهای مداخله تمرینی سطح IL-6 در گروه تمرین به همراه مکمل کاهش آماری معنی‌دار یافت. به طوری که نشان‌دهنده کاهش حدود $39/54$ درصدی بود. در صورتی که سطح IL-10 در پایان دوره مداخله تمرین به همراه مکمل افزایش معنی‌دار یافت که نشان‌دهنده افزایش حدود $19/78$ درصدی بود. این یافته‌ها با نتایج Nascimento و همکاران^{۱۷} همخوانی داشت؛ اما با یافته Cullen و همکاران^{۲۱} و Martina و همکاران^{۲۵} همخوانی نداشت. Nascimento و همکاران^{۱۷} گزارش کردند که مکمل‌یاری

بازیکنان گروه تمرین + مکمل روزانه ۶ گرم کپسول ال-آرژنین را همراه با ۲۰۰ میلی‌لیتر آب مصرف کردند. در گروه تمرین + دارونما مقدار معادل آن دارونما (سلولز) مصرف کردند.^{۱۸} مکمل مورد استفاده در این مطالعه پودری از شرکت انگلیسی (Balk) بود. مقادیر مکمل و دارونما توسط ترازوی آزمایشی bl2 با دقت 0.01 گرم مارک کیا ساخت کشور ایران اندازه‌گیری شد. کپسول‌های مکمل و دارونما از نظر وزن، اندازه، شکل و رنگ یکسان بودند. مکمل در روزهای تمرین بلافاصله پس از تمرین و در روزهای استراحت همراه با وعده‌های غذایی (صبحانه و ناهار) مصرف شد. برای حفظ اعتبار مطالعه، میزان پایبندی آزمودنی‌ها به پروتکل‌ها با دقت نظارت شد. در این زمینه، حضور در جلسات تمرینی ثبت شد. حداقل نرخ پایبندی ۹۰ درصد (حداقل ۱۷ جلسه از ۱۸ جلسه) برای باقیماندن در پژوهش تعیین شد. همچنین، کپسول‌های باقیمانده در پایان هر هفته شمارش شدند. آزمودنی‌هایی که کمتر از ۹۰ درصد کپسول‌ها را مصرف کرده بودند؛ از تحلیل نهایی حذف شدند.

نمونه‌گیری خونی در دو مرحله، پیش‌آزمون (۷۲ ساعت قبل از شروع مداخله) و پس‌آزمون (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) در ساعت ۸ صبح و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. در هر مرحله، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها دریافت گردید و بلافاصله برای جداسازی سرم در دستگاه سانتریفیوژ قرار گرفت. غلظت اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) از روش آزمایشگاهی الایزا و توسط کیت تجاری zellBio ساخت کشور آلمان با ضریب تغییرات درون اندازه‌گیری کمتر از ۱۰ درصد و حساسیت کمتر از 0.5 pg/mL با شماره سریال ZB-15126C-H9648 انجام شد. آنزیم‌های کبدی ALT و AST با روش‌های فوتومتریک استاندارد و دستگاه اتوآنالایزر و کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-26 تجزیه و تحلیل شدند. ابتدا برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپرو-ویلک و برای اطمینان از همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده گردید. پس از تأیید پیش‌فرض‌های آمار پارامتریک، برای مقایسه ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و شاخص‌های پایه در مرحله پیش‌آزمون بین دو گروه، آزمون تی مستقل به کار گرفته شد. همچنین، برای سنجش تغییرات درون گروهی (مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون) از آزمون تی وابسته استفاده گردید. در نهایت، به منظور مقایسه میانگین‌های پس‌آزمون بین دو گروه و کنترل اثر مقادیر پیش‌آزمون (به عنوان متغیر کمکی)، آزمون تحلیل کواریانس (ANCOVA) مورد استفاده قرار گرفت. در تمامی تحلیل‌ها، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۲: ویژگی‌های توصیفی بازیکنان فوتبال در گروه‌های مورد مطالعه				
گروه‌ها	سن (سال)	قد (متر)	وزن (کیلوگرم)	نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)
تمرین + مکمل	۱۸/۶۰±۰/۸۴	۱/۷۲±۰/۰۴	۶۰/۳۰±۴/۵۷	۲۰/۳۰±۱/۲۶
تمرین + دارونما	۱۸/۹۰±۰/۸۷	۱/۷۲±۰/۰۵	۶۳/۰۸±۸/۱۳	۲۱/۱۴±۲/۰۶
P-value	۰/۴۴۵	۰/۸۹۶	۰/۳۵۹	۰/۲۸۷

جدول ۳: مقایسه تغییرات میانگین‌های درون و بین گروهی شاخص‌های التهابی و پیش التهابی بازیکنان فوتبال					
متغیرها	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	میانگین و انحراف معیار	تغییرات درون گروهی
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تمرین + مکمل	۷/۴۱±۱/۵۸	۵/۳۱±۰/۶۴	۰/۰۲ *	-۳۹/۵۴
	تمرین + دارونما	۶/۰۶±۱/۳۳	۶/۵۵±۱/۹۷	۰/۵۳۱	۷/۴۸
	P-value بین گروهی	۰/۰۷ *	۰/۰۹ *	-	-
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تمرین + مکمل	۱۵/۰۰±۲/۰۰	۱۸/۷۰±۲/۱۱	۰/۰۰۱ *	۱۹/۷۸
	تمرین + دارونما	۱۶/۳۰±۴/۸۳	۱۷/۳۰±۴/۳۴	۰/۰۹۶	۵/۷۸
	P-value بین گروهی	۰/۳۷	۰/۰۰۴ *	-	-
آسپارات آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	تمرین + مکمل	۲۵/۶۰±۶/۵۳	۲۲/۳۰±۵/۲۹	۰/۰۰۵ *	-۱۴/۷۹
	تمرین + دارونما	۲۳/۲۰±۳/۳۲	۲۳/۱۰±۴/۶۷	۰/۹۳۸	-۰/۴۳
	P-value بین گروهی	۰/۷۲	۰/۱۰	-	-
آلانین آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	تمرین + مکمل	۱۷/۵۰±۵/۵۶	۱۴/۴۰±۲/۸۳	۰/۰۴۳ *	-۲۱/۵۲
	تمرین + دارونما	۱۷/۱۰±۴/۲۲	۱۶/۴۰±۳/۸۳	۰/۲۲۶	-۴/۲۶
	P-value بین گروهی	۰/۲۰	۰/۰۴ *	-	-

و استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین تناوبی شدید ترشح می‌شود. افزایش NO که محصول فعالیت آنزیم‌های نیتریک اکساید سنتاز (Nitric Oxide Synthesis) با استفاده از ال-آرژنین است؛ به‌صورت مولکولی می‌تواند فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای NF-κB را مهار کند. NF-κB یک رونویس اصلی برای ژن‌های پیش‌التهابی از جمله IL-6 است.^{۲۹} بنابراین، افزایش NO به‌طور مستقیم سیگنال تولید IL-6 را در میوسیت‌ها و سلول‌های ایمنی سرکوب کرده و التهاب سیستمیک را کاهش می‌دهد. یکی دیگر از مسیرهای افزایش IL-10 از طریق پلاریزاسیون ماکروفاژها توسط ال آرژنین است. این مسیر نه تنها التهاب را مهار می‌کند؛ بلکه فرآیندهای ضدالتهابی را نیز تقویت می‌نماید. احتمالاً افزایش IL-10 یک سایتوکاین مهارکننده، ناشی از تغییر فنوتیپ ماکروفاژها در محل آسیب است. مسیر متابولیسم ال-آرژنین، تمایز ماکروفاژها را از فنوتیپ M1 پیش‌التهابی به M2 ضدالتهابی تسهیل می‌کند.^{۳۰} ماکروفاژهای M2 منابع اصلی تولید IL-10 هستند که برای خاموش کردن آبشار التهابی و آغاز فرآیند ترمیم بافت ضروری هستند. این اثر همزمان IL-6 و IL-10 نشان می‌دهد که آل آرژنین با تنظیم دو فاز اصلی پاسخ ایمنی، موفق به کوتاه‌تر کردن فاز التهاب و تسریع ورود به فاز ریکاوری و ترمیم شده است که از نظر عملکردی برای ورزشکاران بسیار مطلوب است. هم‌افزایی مولکولی NO و AMPK در تنظیم PGC-1-α یکی از مکانیسم‌های مولکولی محوری که رابطه بین آرژنین (NO) و سازگاری‌های متابولیکی HIIT را روشن می‌کند؛ تعامل هم‌افزایی

ال-آرژنین افزایش سایتوکاین‌ها پس از تمرین مقاومتی حاد را تعدیل می‌کند؛ به ویژه اوج سطح IL-6 کاهش می‌یابد و افزایشی در سطح IL-10 ناشی از ورزش دیده می‌شود. برخلاف یافته‌های موجود، Martina و همکاران،^{۲۵} عدم تغییر در نشانگرهای التهابی را به دنبال مکمل‌یاری ال-آرژنین گزارش کردند. نتایج متناقض ممکن است به تفاوت‌های فردی شرکت‌کنندگان مانند جنسیت، سطح آمادگی جسمانی و وضعیت سلامتی، برنامه تمرینی HIIT مانند شدت تمرین، زمان تمرین، تعداد چرخه‌ها و زمان استراحت و مدت زمان تمرین نسبت داده شود.

محققان بر این باورند که ورزش از طریق سه مکانیسم اصلی مانند کاهش چربی احشایی، افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی در کنترل و تعدیل التهاب نقش دارد.^{۲۶} کاهش وزن از طریق فعالیت بدنی یکی از مکانیسم‌هایی است که التهاب را کاهش می‌دهد.^{۲۷} کاهش وزن می‌تواند باعث کاهش سایتوکاین‌های مشتق شده از بافت چربی شود.^{۲۸} می‌توان بیان کرد که تمرین دادن شرکت‌کنندگان با تأثیر مثبت بر کاهش وزن، سطح سایتوکاین‌های التهابی را کاهش خواهد داد.^{۲۱} این تعدیل همزمان IL-6 / IL-10 توسط ال-آرژنین نشان‌دهنده تحریک موفقیت‌آمیز آبشار سیگنالینگ سلولی توسط ال-آرژنین است. مکانیسم اصلی این اثر را می‌توان به نقش ال-آرژنین در تولید نیتریک اکساید و مسیرهای متابولیک مرتبط نسبت داد. یکی از مسیرهایی که کاهش IL-6 اتفاق می‌افتد از طریق مهار NF-κB در پاسخ به آسیب عضلانی

NO با مسیر AMPK/PGC-1-a در سلول‌های عضلانی اسکلتی است.^{۳۱} پژوهش‌ها فرضیه هم‌افزایی بین AMPK و NO برای تنظیم PGC-1-a و تحریک بیوژنز میتوکندری را تأیید کرده‌اند.^{۳۲} این اثر به طور خاص توسط ایزوفورم AMPK α 1 میانجی‌گری می‌شود. مهار AMPK α 1 از طریق siRNA از افزایش PGC-1-a ناشی از NO جلوگیری می‌کند. در حالی که مهار AMPK α 2 اثری ندارد. فعال‌سازی AMPK به آزادسازی NO نیاز دارد. فعال‌کننده AMPK مانند (AICAR) به طور متناقض آمیزی آزادسازی NO را در سلول‌های عضلانی القاء می‌کند. اگر سنتز NO با مهارکننده NOS (L-NAME) مهار شود؛ افزایش PGC-1-a ناشی از فعال‌سازی AMPK نیز متوقف می‌شود.^{۳۳} این یافته‌ها یک مدل هم‌افزایی را تأیید می‌کنند که در آن NO (که از آرژنین مشتق می‌شود) برای حفظ عملکرد متابولیک و بیوژنز میتوکندری حیاتی است و به طور مستقیم سیگنالینگ القاء شده توسط استرس انرژی را تقویت می‌کند. مکمل آرژنین ممکن است به عنوان یک تقویت‌کننده سیگنال عمل کرده و سوپرای لازم برای این حلقه بازخورد مثبت AMPK/NOS را برای به حداکثر رساندن بیان PGC-1-a تأمین کند.^{۳۴}

در مطالعه حاضر سطح آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود؛ اما سطح آنزیم آلانین آمینوترانسفراز در پایان دوره تغییر معنی‌دار یافت. در صورتی که در انتهای مداخله تمرینی شش هفته‌ای سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در گروه تمرین به همراه مکمل کاهش معنی‌دار یافت که به ترتیب حدود ۱۴/۷۹ و ۲۱/۵۲ درصدی در پایان دوره مداخله بود. در این زمینه مرور سیستماتیک فاتح و همکاران^{۳۵} نشان داد که مصرف مکمل ال آرژنین به طور معنی‌داری پروفایل چربی را با کاهش سطح کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم لیپوپروتئین با چگالی بالا و تری گلیسیرید بهبود بخشیده است. علاوه بر این، سطح آسپاراتات ترانسفراز و آلانین ترانس آمیناز به طور غیرمعنی‌داری کاهش نشان داد. Abassi و همکاران به بررسی اثرات تمرینات تناوبی شدید به مدت ۹ هفته (سه بار در هفته) بدون محدودیت کالری بر آنزیم‌های کبدی پرداختند و تفاوت معنی‌دار برای شاخص‌های ترکیب بدنی، فشار خون سیستولیک، سرعت بیشینه هوازی، آنزیم‌های کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز، چربی‌های پلاسما، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین مشاهده شد.^{۳۶} در مطالعه قبلی ما اثر ترکیب تمرینات تناوبی با شدت بالا و مکمل ال-سیتروالین مالات، بر روی ۲۰ والیبالیست زن (۱۶ تا ۲۰ ساله) بررسی شد. آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرین با پلاسبو و تمرین با مکمل ال-سیتروالین مالات (روزی ۲ گرم) تقسیم شدند. هر دو گروه به مدت هشت هفته، هفته‌ای سه جلسه، برنامه HIIT را دنبال کردند که شامل دو ست از سه تناوب ۲ دقیقه‌ای با شدت ۸۰ تا ۹۰

درصد حداکثر ضربان قلب بود. یافته‌های کلیدی نشان داد که سطح پروتئین واکنشی C، به عنوان نشانگر التهاب، کاهش معنی‌داری را تجربه کرده است. اگرچه تعامل زمان در گروه برای نشانگرهای آسیب عضلانی و کبدی (شامل CK، LDH، ALT و AST) معنی‌دار نبود؛ اما سطح این نشانگرها در گروه دریافت‌کننده مکمل ال-سیتروالین مالات به طور معنی‌داری کاهش یافت. در حالی که سطح کراتین کیناز (CK) به طور خاص در گروه پلاسبو به طور معنی‌داری افزایش یافت.^۴

کاهش قابل توجه درون‌گروهی در گروه تمرین به همراه مکمل بیانگر سازگاری متابولیک و محافظت سلولی قوی‌تر در این گروه است. ازجمله مکانیسم‌های محافظتی ال-آرژنین می‌توان به اثر حفاظتی بر غشای سلول عضلانی آن اشاره کرد. آنزیم‌های آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز پس از تمرینات شدید مانند تمرین تناوبی با شدت بالا به دلیل آسیب به غشای سلولی و نشت محتویات سلولی به خون افزایش می‌یابند. ال-آرژنین با افزایش تولید نیتریک اکساید، موجب بهبود جریان خون موضعی به عضلات می‌شود.^{۳۵} این بهبود وازودیلاتاسیون، اکسیژن‌رسانی و تحویل مواد مغذی (مانند گلوکز و اسیدهای آمینه) برای ترمیم را تسهیل کرده و در نهایت، آسیب ثانویه (ناشی از ایسکمی و سپس رپرفیوژن) را کاهش می‌دهد. کاهش این آسیب‌های اولیه، نشت آنزیم‌ها را محدود می‌کند. همچنین ال آرژنین و محصولات متابولیکی آن دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند.^{۳۶} تمرین تناوبی با شدت بالا حجم عظیمی از رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند که به غشاهای سلولی حمله می‌کنند. مکمل، با کاهش این استرس اکسیداتیو در سلول‌های عضلانی و کبدی، ثبات غشاء را حفظ کرده و نشت آنزیم‌ها را به حداقل می‌رساند. در این راستا، تمرینات تناوبی شدید یک محرک قوی برای سازگاری بیوشیمیایی عضلات است. این سازگاری شامل افزایش بیوژنز میتوکندری و بهبود کارایی سیستم‌های بافری است و افزایش تراکم و عملکرد میتوکندری به معنای بهبود توانایی عضلات برای استفاده از اکسیژن و کاهش وابستگی به مسیرهای متابولیک بی‌هوازی در طول اینتروال‌های پرشدت است.^{۳۶} این امر، استرس متابولیک در هر جلسه تمرینی را کاهش داده و نیاز به ترمیم گسترده و طولانی مدت عضلانی را کم می‌کند که خود عاملی در کاهش نشت آنزیم‌های آسیب است.

با توجه به اینکه این مطالعه با محدودیت‌های زیادی از جمله رژیم غذایی متنوع، پاسخ‌های سازگاری گوناگون به فعالیت بدنی، تعداد کم آزمودنی‌ها به دلیل انصراف بعضی از آنها از شرکت در تحقیق حاضر و تفاوت‌های فردی روبرو بود؛ محدوده سنی خاص نمونه تحقیق حاضر، یک محدودیت روش‌شناختی محسوب می‌شود و نتایج باید با احتیاط به ورزشکاران با سنین متفاوت تعمیم داده شود.

ورزشی دانشگاه حکیم سبزواری بود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

محسن صدرطلب: مدیریت و طراحی پروژه، انجام پروژه، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.
دکتر کیوان حجازی: مدیریت و طراحی پروژه، آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.
دکتر حمید معرفتی: مدیریت و طراحی پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله.

References

- Madadi H, Shadmehri S. Comparison of The Effect of Two Modes Small Sided Games on The Cortisol and Testosterone levels in Soccer players. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2021;13(2):29-39. [Article in Persian]
- Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Nov;30(11):2020-36. <https://doi.org/10.1111/sms.13754>.
- Syatiawinanda A, Doewes M, Purwanto B, Soetrisno S, Kristiyanto A, Pamungkasari EP. Effects of aerobic exercise and high-intensity interval training on muscle damage in an overtraining rat model. *Physical Therapy Journal of Indonesia*. 2025;6(1):107-13. <https://doi.org/10.51559/ptji.v6i1.297>.
- Norozi M, Hejazi K, Marefati H. The effect of eight weeks of high-intensity interval training combined with L-citrulline malate supplementation on muscle damage, inflammation and physical fitness factors of volleyball girls. *Comparative Exercise Physiology*. 2025; 21(5): 369-80. <https://doi.org/10.1163/17552559-bja10048>.
- Khaleghi MM, Zar A, Sadeghipour HR. Effects of small sided football and date seed (Phoenix dactylifera) powder supplementation on liver enzymes in inactive college subjects: an interventional study. *J Int Soc Sports Nutr*. 2025 Dec;22(1):2532686. <https://doi.org/10.1080/15502783.2025.2532686>.
- Tiller NB, Stringer WW. Exercise-induced increases in "liver function tests" in a healthy adult male: Is there a knowledge gap in primary care? *J Family Med Prim Care*. 2023 Jan;12(1):177-80. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1923_22.
- Nash D, Hughes MG, Butcher L, Aicheler R, Smith P, Cullen T, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2023 Jan;33(1):4-19. <https://doi.org/10.1111/sms.14241>.
- Ringleb M, Javelle F, Haunhorst S, Bloch W, Fennen L, Baumgart S, et al. Acute resistance exercise-induced changes in IL-6, IL-10, and IL-1ra in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2023; 23289790. <https://doi.org/10.1101/2023.05.10.23289790>.
- Mohammed IJ, Sarhat ER, MAH, Sarhat TR. Assessment of salivary Interleukin (IL)-6, IL-10, Oxidative Stress, Antioxidant Status, pH, and Flow Rate in Dental Caries Experience patients in Tikrit Province. *SRP*. 2021;12(1):55-59. <https://dx.doi.org/10.31838/srp.2021.1.10>.
- Nejatian Hoseinpour A, Bassami M, Ahmadi S, Donath L, Setayesh S, Mirzaei M, et al. The influence of resistance training on inflammatory markers, body composition and functional

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین به همراه مکمل سبب افزایش معنی‌داری سطح اینترلوکین-۱۰ و کاهش معنی‌دار سطح اینترلوکین-۶ و آنزیم‌های کبدی می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش حکیم سبزواری (IR.HSU.REC.1404.012) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20120129008863N12) قرار گرفت.
این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای محسن صدرطلب برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده علوم

capacity in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2025 Mar;130:105731. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105731>.

- Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022 Jan;14(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>.

- Shobeiri P, Seyedmirzaei H, Karimi N, Rashidi F, Teixeira AL, Brand S, et al. IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Sep;27(1):185. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00814-9>.

- Khalafi M, Akbari A, Symonds ME, Pourvaghari MJ, Rosenkranz SK, Tabari E. Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023 Sep;169:156303. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156303>.

- Silva FM, Duarte-Mendes P, Teixeira AM, Soares CM, Ferreira JP. The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024 Jan;14(1):1936. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51832-y>.

- Irandoost K, Hamzehloo A, Youzbashi L, Taheri M, Ben Saad H. High intensity interval training and L-Arginine supplementation decrease interleukin-6 levels in adult trained males. *Tunis Med*. 2022 Oct;100(10):696-705.

- Baião D, Conte Jr C, Silva J, Paschoalin V, Alvares T. L-Arginine Supplementation and Nitric Oxide Production: No Additional Effect When Associated to Exercise. *Food and Nutrition Sciences*. 2013;4(8):779-84. <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2013.48101>.

- Nascimento MAD, Lira FDS, Punaro GR, Mello MT, Tufik S, Higa EMS. Short-term l-arginine supplementation attenuates elevation of interleukin 6 level after resistance exercise in overweight men. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;22:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.09.001>.

- Irandoost K, Ben Saad H, Mohammadgholih F, Taheri M, Dergaa I. Effects of dry cupping therapy and creatine supplementation on inflammatory and cardiovascular responses to the Wingate test in handball players. *Tunis Med*. 2022 Mar;100(3):262-69.

- Khodabakhsh Nokola M, Gholami M, Abednatanzi H. The Effect of 12 Weeks Endurance Training with L-arginine Supplementation on the Levels of IL-6 and TNF- α in Menopausal Women with Hypertension. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2021;13(2):61-69. <http://dx.doi.org/10.29252/nkjmd->

- 09024.
20. Barcelos GT, Rossato DD, Perini JL, Pinheiro LP, Carvalho C, Jaenisch RB, et al. Effects of l-arginine supplementation associated with continuous or interval aerobic training on chronic heart failure rats. *Metabolism*. 2017 Nov;76:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.009>.
21. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Aug;41(8):803-808. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0640>.
22. Kurhaluk N, Tkaczenko H. L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation-Experimental Findings in the Context of Blood Donation. *Nutrients*. 2025 Feb;17(4):665. <https://doi.org/10.3390/nu17040665>.
23. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PR, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine*. 2016 Jan;77:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.003>.
24. Mohammadnia Ahmadi M, Najarian E, Nezamdoost Z, Sadeghi-Tabas S, Abtahi Eivary SH. Effects of Supramaximal Intensity Interval Training on Resistin and Cardiometabolic Health Indices in Overweight Nonpostmenopausal Women. *Sports Health*. 2025 Nov;17(6):1140-48. <https://doi.org/10.1177/19417381251315059>.
25. Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, et al. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):940-44. <https://doi.org/10.2337/dc07-2251>.
26. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem*. 2006;42:105-17. <https://doi.org/10.1042/bse0420105>.
27. Atakan MM, Koşar ŞN, Güzel Y, Tin HT, Yan X. The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. *Nutrients*. 2021 Apr;13(5):1459. <https://doi.org/10.3390/nu13051459>.
28. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul;13:873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>.
29. Gram DY, Şentürk M, Kamacı Özocak G, Doğan ND, Ekebaş G, Atasever A, et al. Effect of dietary L-arginine supplementation on the expression of vascular endothelial growth factor A, its receptors, and nitric oxide system components in the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Tissue Cell*. 2025 Dec;97:103072. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.103072>.
30. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol*. 2014 Oct;5:532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>.
31. Dyakova EY, Kapilevich LV, Shylko VG, Popov SV, Anfingenova Y. Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2015 Apr;3:19. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00019>.
32. Lira VA, Brown DL, Lira AK, Kavazis AN, Soltow QA, Zeanah EH, et al. Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 in skeletal muscle cells. *J Physiol*. 2010 Sep;588(Pt 18):3551-66. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194035>.
33. Fateh HL, Najafabadi MS, Moludi J, Ahmed DH, Rahman HS, Tawfeeq HM. The role of L-Arginine in improvement of lipid profile, liver enzymes, and blood pressure: A systematic review of randomized control trial studies. *Human Nutrition & Metabolism*. 2025;41:200310. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2025.200310>.
34. Abassi W, Ouerghi N, Hammami MB, Jebabli N, Feki M, Bouassida A, et al. High-Intensity Interval Training Reduces Liver Enzyme Levels and Improves MASLD-Related Biomarkers in Overweight/Obese Girls. *Nutrients*. 2025 Jan;17(1):164. <https://doi.org/10.3390/nu17010164>.
35. Liang M, Wang Z, Li H, Cai L, Pan J, He H, et al. L-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway. *Food Chem Toxicol*. 2018 May;115:315-28. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.029>.
36. Bishop DJ, Botella J, Genders AJ, Lee MJ, Saner NJ, Kuang J, et al. High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology (Bethesda)*. 2019 Jan;34(1):56-70. <https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2018>.