Journal of Military Medicine
2018, Volume 20, Issue 5
Pages: 456-475

A Review on the Effect of Exercise on Obesity by Modulating the Immune System and Toll-Like Receptors

Hossein Shirvani [1*], Mehdi Soleimani [1], Hormoz Sanayinasab [1,2], Saleh Rahmati-Ahmadabad [3]

[1] Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Department of Health Education, School of Health, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Department of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

Received: 14 November 2017 **Accepted**: 5 November 2018

Abstract

Obesity is considered a global epidemic, which, according to current evidence, is rising in military populations. It is now well established that the immune system and inflammation play a central role in the development of numerous chronic metabolic diseases including insulin resistance, type 2 diabetes, and obesity. Given the close relationships between adipose tissue and the inflammatory/immune system, obesity is considered an inflammatory chronic disease. Toll-like receptors (TLRs) are immune receptors that facilitate inflammation and induce insulin resistance, and are considered as a pivotal factor in the pathogenesis of obesity, possibly triggered by the activation of TLR4. There is evidence that TLRs may be involved in the link between a sedentary lifestyle, inflammation, and disease. Physical exercise elicits potent anti-inflammatory effects that are likely to account for many of the beneficial effects of regular exercise on chronic metabolic diseases. Recent studies have shown that exercise resulted in decreased monocyte cell-surface expression of TLRs. The precise physiological stimulus mediating an exercise-induced decrease in cell-surface TLR expression is not known; however, a number of possible signals have been implicated including anti-inflammatory cytokines, pituitary-hypothalamic-adrenal axis hormones, heat shock and acute-phase proteins and myokines secreted from active skeletal muscle (such as irisin). In this review, current knowledge about the TLRs, their signaling pathways, and their critical role in the innate immune system was summarized. Future human studies based on the close relationship between TLRs and types of sports activities may provide therapeutic methods to prevent the progression of obesity to metabolic syndrome and its complications.

Keywords: Immunity, Obesity, Inflammation, Exercise, Toll like Receptors

*Corresponding author: **Hossein Shirvani**, Email: shirvani@bmsu.ac.ir

مجله طب نظامی
دوره ۲۰، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۷
صفحات: ۴۷۵-۴۵۶

مروری بر تاثیر ورزش بر چاقی بواسطه تعدیل سیستم ایمنی و رسپتورهای Toll-like

حسین شیروانی*[۱]، مهدی سلیمانی[۱] ، هرمز سنائی نسب[۱،۲]، صالح رحمتی احمد آباد[۳]

[۱] مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
[۲] گروه آموزش بهداشت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
[۳] گروه تربیت بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

چکیده

چاقی بعنوان یک اپیدمی جهانی محسوب می‌شود که بر طبق شواهد موجود شیوع آن در جمعیت‌های نظامی نیز در حال افزایش است. از طرفی امروزه نقش مرکزی سیستم ایمنی و التهاب در توسعه بیماری‌های متابولیکی متعدد از قبیل: مقاومت انسولین، دیابت نوع ۲ و چاقی به اثبات رسیده است. با توجه به ارتباطات نزدیک و متقابل بافت آدیپوز و سیستم التهابی/ایمنی، چاقی به‌عنوان یک التهاب مزمن پذیرفته شده است. در این میان، رسپتورهای شناخته شده شبه‌تول (TLRs)، گیرنده‌های ایمنی‌اند که التهاب را تسهیل کرده و باعث مقاومت انسولینی می‌شوند و در پاتوژنز چاقی عامل محوری محسوب می‌شوند. چاقی به‌عنوان یک بیماری التهابی، احتمالاً با فعال‌سازی TLRs تقویت می‌شود. شواهد موجود، بیانگر مشارکت TLRs در نقطه اتصال زندگی بی‌تحرک، التهاب و بیماری‌ها است. فعالیت ورزشی منظم به‌دلیل اقدامات سودمند روی بیماری‌های متابولیکی مزمن، اثرات ضد التهابی قوی ایجاد می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منجر به کاهش بیان سطح سلولی TLRs می‌شوند. محرک فیزیولوژیکی دقیق کاهش بیان سطح سلولی TLR شناخته نشده است؛ با این‌حال، برخی از سیگنال‌های درگیر در این فرآیند شامل سایتوکاین‌های ضدالتهابی، هورمون‌های محور هیپوفیز–هیپوتالاموس–آدرنال و پروتئین‌های شوک گرمایی و فاز حاد، مایوکاین‌های مترشحه از عضله اسکلتی فعال (نظیر آیریزین) می‌باشند. در این مطالعه مروری، آخرین اطلاعات در مورد TLRs، مسیرهای سیگنالینگ و نقش مهم آنها در سیستم ایمنی نشان داده شده است. همچنین مشخص کرده که انجام مطالعات انسانی بیشتر در آینده بر اساس ارتباط تنگاتنگ بین TLR ها و انواع فعالیت ورزشی می‌تواند روش‌های درمانی در ممانعت از پیشرفت چاقی به سندرم متابولیک و عوارض آن فراهم نماید.

کلیدواژه‌ها: ایمنی، چاقی، التهاب، فعالیت ورزشی، گیرنده شبه تول.

*نویسنده مسئول: **حسین شیروانی**. پست الکترونیک: Shirvani@bmsu.ac.ir
دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۸/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۸/۱۴

مقدمه

چاقی یک اپیدمی جهانی محسوب می‌شود و تاثیر آن بر سلامت عمومی به یک نگرانی اساسی تبدیل شده است. آمار نشان می دهد که شیوع چاقی در جمعیت‌های نظامی تفاوت چندانی با جمعیت‌های غیر نظامی ندارد (۱). بیش از یک سوم از بزرگسالان آمریکایی (۳۵/۷ ٪) و در حدود ۱۷ درصد (یا ۱۲/۵ میلیون) کودکان و نوجوانان در ایالات متحده چاق هستند (۱, ۲). چاقی یک ریسک فاکتور عمده برای توسعه سندروم متابولیک و دیگر اختلالات مرتبط با سلامتی است (۳). سندروم متابولیک با ابتلای ۳۵ درصدی از بزرگسالان آمریکایی بیش از ۲۰ سال سن، به منزله مجموعه‌ای از عوامل خطرساز قلبی از جمله چاقی شکمی، قند خون، فشار خون، و دیس لیپیدمی شامل: تری گلیسیرید بالا و یا سطوح پایین کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا می‌باشد (۴). جالب است که تشخیص‌ها در سراسر دنیا به نقاط مشترکی رسیده‌اند. پارامترهای مانند مقاومت به انسولین و التهاب درجه پایین از نشانه‌های شایع تشخیص داده شده‌اند که می‌توانند در پاتوژنز چاقی و سندروم متابولیک و عوارض آن (۲-۴) نقش داشته باشند. به نظر می‌رسد یک رابطه قوی بین مقاومت به انسولین و التهاب با درجه پایین وجود دارد.

اختلال تنظیمی در رفتار بیولوژیکی بافت چربی نقش مهمی در شروع رخدادهای التهابی در چاقی و سندروم متابولیکی دارد که با آزادسازی واسطه‌هایی زیستی مانند پروتئین جاذب مونوسیت‌ها (MCP-1) همراه می‌شود و باعث نفوذ ماکروفاژ در بافت چربی می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده ساکن و مهاجر – هر دو- در بافت چربی سبب شروع یک آبشار التهابی می‌شود که باعث آزاد سازی سایتوکاین‌های مختلف التهاب‌زا مانند TNF-α، IL-6 و غیره از طریق فعال‌سازی و سیگنالینگ فاکتور هسته‌ای NF-kB می‌شود (۵). عوارض عمده همراه با افزایش چاقی و سندروم متابولیکی عبارتند از: دیابت نوع دو (T2DM)، بیماری قلبی عروقی (CVD)، بیماری کبد چرب، آپنه انسدادی خواب و برخی از سرطان‌های مرتبط با چاقی (۵, ۶). اخیراً تحقیقات نشان از بیان و فعال‌سازی گیرنده‌های ایمنی ذاتی مانند رسپتورهای شبه تول (TLRs) در سلول‌های مختلف داده‌اند. به نظر میرسد TLRs به وضعیت التهاب مزمن چاقی و سندروم متابولیک کمک می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش بیان TLR2 و TLR4 در نتیجه محیط التهابی با عوامل خطرزای قلبی- متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین، T2DM و آترواسکلروز همراه است (۷).

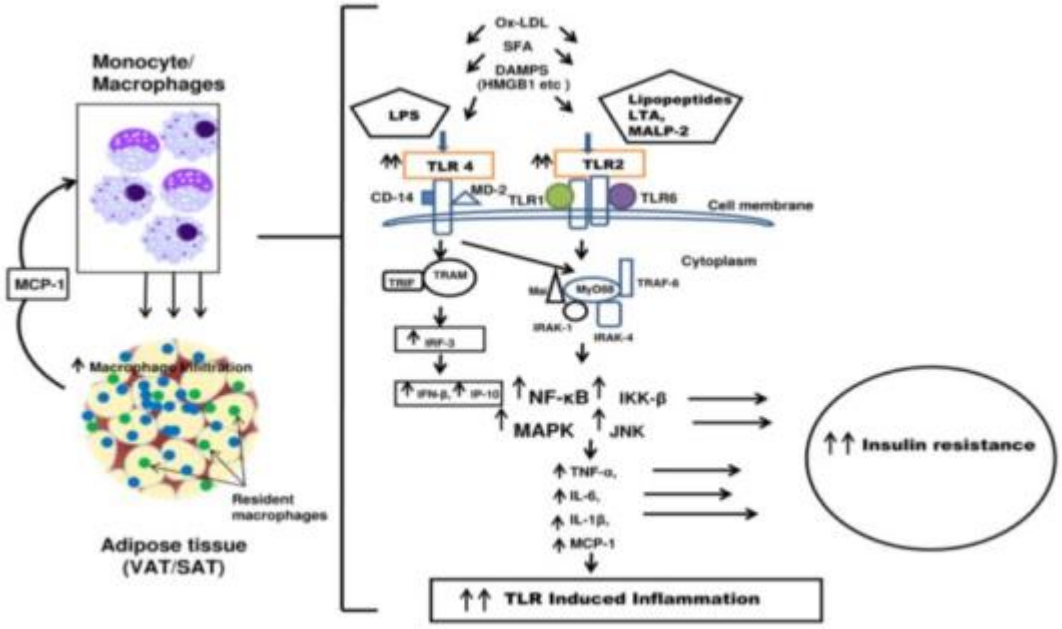
ورزش یک ابزار شناخته شده برای مقابله با وضعیت‌های مزمن التهاب‌زا و عواقب سندروم متابولیک است اما مکانیسم‌ها کاملاً مشخص نیست بویژه در زمانی که تمرکز بر سیگنالینگ TLR است. فعالیت ورزشی می‌تواند بیان TLRها را در برخی شرایط در مدل‌های انسانی و حیوانی تغییر دهد (۸). با این وجود، در حال حاضر هیچ اجماعی در مورد تنظیمات TLR ناشی از فعالیت ورزشی وجود ندارد. این مکانیسم احتمالاً التهاب درجه پایین را که اغلب همراه با چاقی و سندروم متابولیک است را کاهش می‌دهد.

از آنجا که چاقی و سندورم متابولیک می‌توانند دیابت و CVD را پیش‌بینی کنند بنابرین آگاهی از وضعیت TLRها در این اختلالات می‌تواند به درک فرایند و عوارض آنها کمک کند. از این رو، تمرکز اصلی این بررسی بر نقش بالقوه TLRها در چاقی انسان و عوارض ناشی از آن با تمرکز بر روی مدالیته فعالیت ورزشی بعنوان یک عامل پیشگیری کننده خواهد بود. قطعاً درک چگونگی تاثیر ورزش بر سیگنالینگ ایمنی و سابقه‌ای که ایجاد می‌کند، می‌تواند به توسعه دستورالعمل‌های مرتبط با فعالیت بدنی کمک کند و برای پزشکان بالینی مفید باشد.

چاقی و التهاب: به نظر می‌رسد علت مشترک برخی از بیماری‌ها از قبیل: دیابت نوع دو و آترواسکلروز، التهاب مزمنی است که از بافت چربی شروع می‌شود (۹). وقتی در چاقی، تنظیم افزایشی تولیدات بافت چربی مانند سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی نشان داده شده است، التهاب آشکار است (۱۰). آغازگر این التهاب ناشناخته است، اما ممکن است شامل هیپوکسی و فیبروز ناشی از هیپوکسی، مرگ سلولی بافت چربی، استرس آدیپوسیت و کموکاین‌های تولید شده توسط آدیپوسیت (۱۱) باشد. بنابرین امروزه آدیپوسیت‌ها دیگر به‌عنوان سلول‌های پاسیو که صرفاً انباری برای ذخیره چربی باشند، در نظر گرفته نمی‌شوند بلکه تولید کننده اصلی سایتوکاین‌ها در فرایند چاقی می‌باشند (۱۰،۱۱). آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژها بسیاری از خواص بیولوژیکی از جمله سنتز مولکول‌های مشابهی که التهاب را تنظیم می‌کنند را به اشتراک می‌گذارند. سطوح اسید چرب در چاقی بالا می‌رود و باعث ایجاد مسیرهای التهابی می‌گردد اما در عین‌حال مکانیسم‌هایی که منجر به توسعه مقاومت انسولینی و لپتینی می‌شود، ناشناخته است (۱۲). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این اثرات می‌توانند از طریق فعال شدن گیرنده‌های TLR میانجیگری شوند. از این رو در این مطالعه مروری شناخت این گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنالینگ آنها بویژه نوع چهار آن (TLR4) در ارتباط با چاقی و تاثیر ورزش بر آنها مطالعه می‌شود.

گیرنده‌های شبه تول (TLRs): TLRها گیرنده‌های بین غشایی شناخت الگو هستند که نقشی بالقوه در شناخت پاتوژن و پاسخ ایمنی ذاتی از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ التهابی مختلف دارند (۱۳). این گیرنده‌های وابسته به لیگاند غنی از لوسین، با PAMPهای برون سلولی یا درون سلولی محصور در غشاء فعل و انفعال دارند. TLRها که بر اساس نوع PAMPهایی که تشخیص می‌دهند طبقه‌بندی شده‌اند، به خانواده‌ای به نام "گیرنده‌ی Toll/IL-1 (TIR)" تعلق دارند و تمام اعضاء آن حاوی نواحی TIR سیتوپلاسمی است. به محض فعال‌سازی، TLRها با استفاده از مسیر لیزوزومی، واکنش‌های زیادی را به سمت کشتن عامل بیماری‌زا آغاز می‌کنند و با ایجاد یک واکنش التهابی، به تولید

پاسخ ایمنی اکتسابی مشخص‌تر می‌پردازد (۱۳). بیش از ۱۰ عضو TLR (۱۱ مورد در انسان‌ها و ۱۳ مورد در موش‌ها) در خانواده پستانداران شناخته شده است. هم انسان‌ها و هم موش‌ها TLR1 تا TLR9 دارند. TLR10 فقط در انسان‌ها یافت می‌شود، در حالیکه TLR11 فقط در موش‌ها یافت می‌شود (۱۴).



شکل-۱. چاقی، التهاب و گیرنده‌های شبه تول (TLRs)

اکثر TLRها بر روی سطح سلول می‌باشد بجز TLR7,TLR3, TLR8 و TLR9 که در اندوزوم‌ها یافت می‌شوند (۱۵). بعد از شناخت لیگاندهای مخصوص مانند PAMPsها و همچنین علائم خطر غیرمیکروبی ناشی از آسیب بافت و التهاب مانند الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs)، TLRها پاسخ ایمنی را شروع می‌کنند. TLRهایی که در غشای پلاسما قرار دارند می‌توانند فرآورده‌های میکروبی را در محیط بیرون سلولی تشخیص دهند. دیگر گیرنده‌ها– TLRهایی که اسید نوکلئیک‌ها را احساس می‌کنند (TLR3,7,8,9)– ظاهراً هیاچ وقت در غشای پلاسما ظاهر نمی‌شوند و در عوض در قسمت‌های داخلی اقامت دارند؛ در ابتدا لیگاندها توسط فاگوسیتوز درونی می‌شوند و سپس به جایی که این گیرنده‌ها حضور دارند رسانده می‌شوند (۶, ۱۶).

TLRها بخشی از یک دستگاه ایمنی یکپارچه را شکل می‌دهند که همراه با عناصر متعدد دیگر، جهت ایجاد ایمنی موثرتر، بازسازی و هومئوستاز بافت عمل می‌کنند. TLRها بطور گسترده در سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند ماکروفاژها، سلول‌های مخاطی و اندوتلیال و سلول‌های بافت اصلی اندام بیان شده و بنابراین نقش ویژه‌ای در ایمنی ذاتی دارند (۱, ۱۳, ۱۶, ۱۷). انواع TLRها به‌طرز جالب توجهی در سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی از جمله سلول‌های B، سلول‌های T و DCها که سلول‌های کلیدی در شروع واکنش ایمنی اکتسابی‌اند، نیز بیان می‌شوند (۱۸). در واقع، سیگنال‌های TLR، تفکیک DCها و تولید سیتوکین‌ها را القاء می‌کنند و بر نتیجه‌ی تقابل‌های آنها با سلول‌های T تأثیر گذاشته و واکنش ایمنی اکتسابی را در پی خواهد داشت. از آنجا که TLRها قادرند مولکول‌های مشتق شده از ویروس‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌ها را تشخیص دهند، می‌توانند بیشتر عفونت‌هایی را که ممکن است با آنها مواجه شویم، شناسایی کنند (۱۹).

یافته‌های ژنتیکی و بررسی‌های فیزیولوژیکی عملکرد TLRها نشان می‌دهد که آنها نقش حیاتی در تشخیص پاتوژن‌ها دارند. هر TLR پاتوژن خاصی را شناسایی می‌کند، که نشان می‌دهد سیستم ایمنی پستانداران از طریق شناسایی ترکیبات میکروبی بواسطه TLRها تهاجمات پاتوژنی را تشخیص می‌دهد (۶, ۱۶, ۱۷). این‌طور به نظر می‌رسد که گیرنده‌های TRL بافت آدیپوز، نقش مهمی در آغاز پاسخ التهابی در این بافت دارند (۱۱). سیگنالینگ TLR از طریق تعامل با پروتئین‌های تنظیم کننده از جمله Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) و گیرنده‌ی toll مربوط به فعال کننده اینترفرون (TRIF) صورت می‌گیرد (۲۰). گزارش شده که اسیدهای چرب احتمالاً به‌طور مستقیم فعالیت TLR و تولید ژن هدف را تنظیم می‌کنند. اسیدهای چرب اشباع شده قادرند فعالیت TLR2 و TLR4 را القا کنند، در حالیکه اسیدهای چرب اشباع نشده مانع مسیرهای سیگنالینگ با وساطت TLR و بیان ژن می‌شوند (۲۱).

اسیدهای چرب اشباع شده از طریق فعالیت TLR4 می‌توانند تنظیم بیان مولکول‌های کمک تحریکی (یعنی CD40، CD80 و CD86) و سایتوکاین‌ها بر روی CDها (یعنی اینترلوکین 12 و 6) را در شرایط آزمایشگاهی بالا ببرند و در نتیجه، ظرفیت آنها را در

فعال کردن سلول‌های T افزایش دهند (۲۰-۲۲). TLR2 عمدتاً در ایجاد التهاب و رشد پلاک اترواسکلروز فعالیت دارد. مشخص شده است که غیرفعال شدن بیان TLR2 در موشهای آماده اتروسکلروز، آنها را از رشد بیماری حفظ می‌کند (۲۳). در واقع، TLR2 در چربی‌ها ترکیباتی را با CD36 (تسهیل کننده‌ی سیگنالینگ TLR2) - یک گیرنده غشاء که اسیدهای چرب را به هم متصل می‌کند و انتقال آنها را به درون سلول‌ها تسهیل می‌کند و در پیشرفت اترواسکلروز دخیل است - می‌سازد (۲۲, ۲۳). با تأمل در شباهت ساختاری بین لیپیدهای میکروبی و غشاء میزبان، TLR2 و TLR4 نیز نشان داده‌اند که لیپیدهای میزبان را تشخیص داده و نقش‌های مهمی در بیماری‌زایی بیماری‌های غیرعفونی و التهابی بی‌نظمی لیپید میزبان مانند بیماری قلبی عروقی آترواسکروتیک، مقاومت به انسولین، و چاقی مفرط دارند (۲۴). لیپوپلی‌ساکارید (LPS) باکتریایی حاصل از باکتری گرم منفی، بهترین PAMP مطالعه شده است و از طریق TLR_4، فعال یا "شناسایی" می‌شود. اسید لیپوتیکوئیک (LTA) حاصل از باکتری گرم مثبت از طریق TLR_2 شناسایی می‌شود.

آبشار سیگنالینگ TLR_4 و TLR_2 متفاوت است، هرچند فعالیت هر یک از آنها منجر به بروز عوارض عفونت و شوک می‌گردد (۱۶, ۱۷, ۲۵). TLRها، علاوه بر عملکرد اصلی‌شان که هشدار به سیستم ایمنی در مورد حضور میکروارگانیسم‌های پاتوژنی است، قادرند سطوح پاتولوژیکی چربی‌ها را شناسایی کنند. فعالیت چربی‌ها از طریق TLRها (عمدتاً TLR4) به سنتز فاکتورهای پیش التهابی مانند IL-6 یا TNF-α و کموکاینی‌ها مانند CCL2,5و11 منجر می‌شود. مشاهدات نشان می‌دهد سه گانه "چربی- ماکروفاژ - TLR4" ممکن است در فرایند التهاب که در چاقی رخ می‌دهد، دخالت داشته باشد(۲, ۸, ۲۳). نشان داده شده است که وقتی چربی‌های ایزوله شده از موش‌های چاق با نقص TLR4 کشت شدند، لیپولیز و تولید سایتوکین پیش التهابی کاهش یافت. به این ترتیب "اسیدهای چرب اشباع شده به علاوه‌ی TLR4" ممکن است باعث تقویت التهاب شود که در چاقی مفرط رخ می‌دهد. در این چرخه‌ی معیوب، مقدار افزایش یافته اسیدهای چرب (حاصل از تغذیه پرچرب یا لیپولیز چرب) می‌تواند کار لیگاندهای طبیعی را برای TLRها (عمدتاً TLR4) انجام دهد که منجر به فعالیت هر دوی چربی‌ها و ماکروفاژها در تولید عوامل پیش التهابی می‌شود (۲۴, ۲۵).

مسیرهای وابسته و غیروابسته MyD88 در سیگنالینگ TLRs

تمام TLRها حاوی نواحی گیرنده TLR-IL-1 (TIR) هستند که با ناحیه TIR در یکی از بی‌شمار پروتئین‌های آداپتور درگیر می‌شوند (۱۶). دو مسیر تعریف شده سیگنالینگ TLR به ترتیب توسط MyD88 یا پروتئین‌های آداپتور TRIF میانجی می‌شوند. سیگنالینگ وابسته به MyD88 برای تمام TLRها بجز TLR3 رایج است. این امر شامل مرحله اولیه فعالسازی NF-κB از طریق مسیر کیناز مربوط به IL-1R (IRAK) است. سیگنالینگ غیروابسته به MyD88 از طریق TRIF صورت گرفته و توسط TLR4 و TLR3 مورد استفاده قرار می‌گیرد. این امر توسط مسیر ۳ فاکتور تنظیمی اینترفرون میانجی گردیده، که منجر به فعالیت مرحله بعدی NF-κB می‌شود(۶, ۱۶, ۱۷). Mal به عنوان پروتئین لنگر بین MyD88 و دومین‌های TIR عمل می‌کند و ممکن است از طریق تعامل با فاکتور ۶ مرتبط با گیرنده TNF، نقش مستقیم در سیگنالینگ داشته باشد (۶). شناخت لیگاندها توسط TLRها، فعالیت پروتئین‌های آداپتور مسیر وابسته به MyD88 یا مسیرهای سیگنالینگ پایین دست غیروابسته به MyD88 (TLR4 و TLR2) را تقویت کرده و باعث واکنش‌های التهابی می‌شود (۱۳).

مسیرهای سیگنالینگ پایین دست TLRها در ارتباط با تنظیم فاگوسیتوز و اتوفاژی بوده‌اند که این بیانگر آن است که این خانواده از گیرنده‌ها، دفاع در مقابل میکروب‌ها را در چندین سطح تنظیم می‌کنند. در طی فاگوسیتوز، حضور لیگاندهای TLR، فاگوسیتوز را تسریع می‌کند (۱۷). TLR2 از طریق تشکیل یک هترودایمر با TLR1 یا TLR6، PAMPهایی مانند لیپوپپتیدهای باکتریایی را تشخیص می‌دهد و این منجر به فعال شدن پروتئین‌های آداپتور سیتوپلاسمی مانند MyD88 می‌گردد، که به نوبه خود، فسفوریلاسیون و فعال شدن کیناز وابسته به گیرنده IL-1 را به همراه دارد (۶،۱۶). IRAK-1 همراه با فاکتور ۶ وابسته به TNF منجر به فعال شدن کمپلکس MAPKs شده و باعث رهاسازی عوامل مختلف از قبیل IL-6، TNF، MCP-1 و IL-1 می‌گردد. TLR4 به لیگاندهایی مانند پلی ساکارید چرب (LPS) واکنش نشان داده و پاسخ خود را از طریق تشکیل کمپلکسی با میلوئید افتراقی فاکتور ۲ (MD-2) آغاز می‌کند که باعث فعال‌سازی آبشارهای وابسته و غیر وابسته به MyD88 می‌گردد (۶, ۱۷).

مشخص شده که MD2 برای انتقال سیگنال TLR4 لازم است. در سلول‌ها MD2 به TLR4 باند است که تا حد زیادی شناسایی LPS در سلولها را تقویت می‌کند. باور بر این است که MD2 با LPS (فراهم شده توسط CD14) ترکیب می‌شود، چرا که کمپلکس MD2-LPS در مقایسه با LPS به تنهایی، "لیگاند واقعی" برای TLR4 است (۶, ۱۶, ۱۷). NF-kB یک عامل اصلی نسخه‌برداری آغاز کننده‌ی آبشار التهابی است. بنابراین، فعال‌سازی TLR توسط NF-kB، یک تنظیم‌گر حیاتی کنترل کننده‌ی بیان سایتوکین‌های التهابی مختلف مانند IL-6, TNF,MCP-1,IL-1 می‌باشد. NF-κB را غالباً "واسطه‌ی مرکزی واکنش ایمنی" می‌نامند (۲۱-۲۵). تمام TLRها به استثناء TLR3 برای فعالیت سیگنالینگ کامل، تا حدی به MyD88 وابسته‌اند و بعضی TLRها (از جمله TLRهای ۷ و ۹) کاملاً به MyD88 وابسته‌اند (۲۶).

جهش‌های خاصی در MyD88 موجب تولید تغییرات رسپتوری می‌شود، در حالیکه بعضی محفظه‌های ناحیه TIR در

MyD88 برای بکارگیری آن در TLR خاص مهم است، دیگر محفظه‌ها برای انتشار سیگنال شیب منفی مورد نیازند. MyD88 حاوی دومین مرگ ترمینال–N (DD) است، که با کیناز–۴ مربوط به IL-1R از طریق DD خود تقابل می‌کند (۶, ۱۷, ۲۷, ۲۸). IRAK4، IRAK1 و IRAK2 را فسفریله می‌کند؛ آنها نیز به نوبه خود فاکتور ۶ رسپتوری TNF (TRAF6) را فعال می‌کنند. TRAF6 همچنین کیناز ۱ فعال TGF-β (TAK1) را فعال می‌کند که با دو پروتئین آداپتور مشارکت دارد: پروتئین الصاق شده به TAK1 (TAB1) و TAB2 (۲۸, ۲۹). TLR3 از طریق MyD88 علامت نمی‌دهد اما در عوض با آداپتور TRIF مشارکت دارد. TRIF با TRAF3 و TRAF6 و نیز پروتئینهای ۱ و ۳ که در تقابل با رسپتورند (RIP1 و RIP3) مشارکت می‌کند (۲۹). TRAF6 و RIP1، با کمک TRADD و TAK1، NF-κB و MAPKها را برای القا سیتوکین‌های التهاب دوست فعال می‌کند (۲۹, ۳۰). TRAF3، TBK1 را به مسیر وابسته به TRIF لینک می‌کند، که IRF3 را فسفریله و فعال کرده و منجر به تولید IFNβ می‌شود (۳۱). تشخیص لیگاند TLR4 در سطح سلول رخ داده و منجر به بکارگیری و سیگنالینگ از طریق MyD88 می‌شود. متعاقباً، درونی‌سازی رسپتور در اندوزوم‌های اولیه، سیگنالینگ وابسته به MyD88 را متوقف کرده و سیگنالینگ وابسته به TRIF را راه می‌اندازد (۳۰–۳۲).

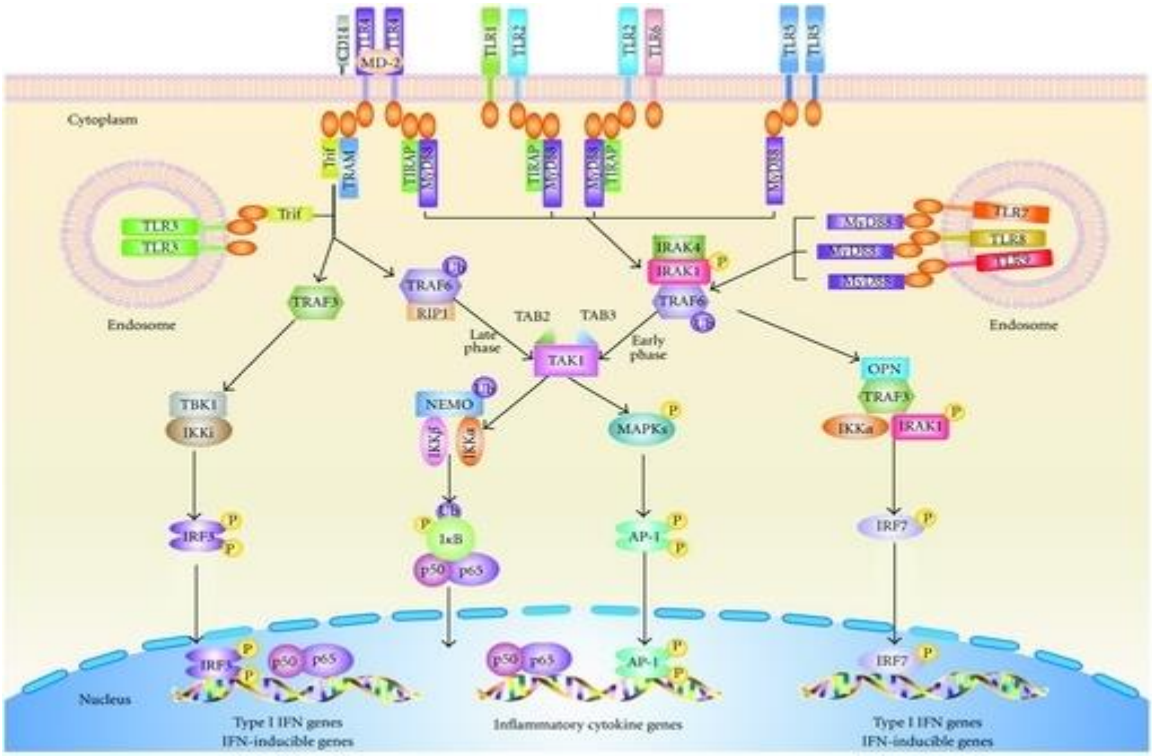
TLR2 نیز در پی الصاق لیگاند درونی می‌شود، اما در این مورد، سیگنالینگ وابسته به MyD88 از محل درون سلولی تا غشا پلاسما ادامه می‌یابد و تولید IFN نوع I را از طریق مکانیسمی که هنوز شناخته نشده تحریک می‌کند. این داده‌ها نشان می‌دهند که TRIF قویاً محل درون سلولی علامت می‌دهد، در حالیکه MyD88 می‌تواند هم موقعی که با غشا پلاسما مشارکت دارد و هم از درون محفظه‌های اندوزومی علامت دهد (۶, ۱۶, ۲۸, ۳۲). مسیرهای MAL-MyD88 و TRAM-TRIF فعالیت NF-κB را، البته با نیروهای متفاوت، تحریک می‌کنند. فعالیت NF-κB در انواع سلول‌ها القاء شدنی است و بسیاری از ژن‌هایی را که در واکنش‌های التهابی و ایمنی دخیل‌اند، کنترل می‌کند (۲۶, ۲۷). مطالعات مختلف، افزایش بیان TRLها، بخصوص TLR2 و TLR4 را در پلاک‌های آترواسلکروتیک و آترواسکلروزیس مدل‌های حیوانی، چاقی و استئوهپاتیت غیرالکلی نشان داده‌اند. حذف TLR2 یا TLR4، به کاهش آترواسکلروزیس مدل‌های حیوانی منجر می‌شود. TLR2 و TLR4 می‌توانند خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در چاقی را افزایش دهند (۲۳, ۳۲, ۳۳). علاوه بر نقش TLRها در ایجاد چاقی مفرط، سیگنالینگ TLR نقش مهمی در پیشرفت بیماری قلبی عروقی آتروسکلروزی ایفا می‌کند. به‌وضوح نشان داده شده است که TLR4 به‌وفور در ماکروفاژهایی بیان می‌شوند که حاوی پلاک‌های آتروسکلروتیک هستند و اینکه موشهای فاقد TLR4 و یا پروتئین آداپتور آن MyD88 در برابر آتروسکلروز محافظت می‌شوند (۲۳, ۳۳, ۳۴). انسان‌هایی که در TLR4 جهش دارند، کمتر مستعد آتروسکلروز هستند. این امر تا حدی با نقش TLR4 در فعالیت سلولی اندوتلیال عروقی، تولید سایتوکاین/ کموکاین، مدل‌سازی مجدد عروقی بیرونی و آپوپتوز ماکروفاژ توضیح داده می‌شود (۳۴). جالب اینکه، مطالعات پیوند مغز استخوان نشان داده‌اند که TLR4 ماکروفاژ، نقش بسیار کمی در آتروسکلروز ناشی از اسیدهای چرب اشباع شده دارد (۲۳).

انتقال سیگنال TLRs

DAMPs و PAMPs توسط دومین‌های TLRها و با همکاری گیرنده‌های CD14، MD2 یا CD36 تشخیص داده می‌شوند (۱۶). تشخیص آگونیست، دایمریزاسیون TLR را آغاز کرده و باعث تشکیل جایگاه‌های تخلیه در هر دو محدوده TIR داخل سلولی شده و بسیج پروتئین‌های آداپتر و کینازها را موجب می‌شود (۶, ۱۷). TLRها، آداپتورهای سیگنالینگ MyD88 و TRIF که با IRAK4، IRAK1، IRAK2 (برای MyD88) و کیناز 1 متصل به TANK (برای TRIF) جفت می‌شوند را بکار می‌برند (۲۷, ۲۸). زمانی که MyD88 به کمپلکس گیرنده فعال می‌رسد، IRAK4 را الیگومریزه کرده و برای ساختن کمپلکس MyD88–IRAK4 بسیج می‌کند و بدنبال آن IRAK2 و IRAK1 به کار گرفته می‌شوند. IRAKها، واسطه‌های مهمی در انتقال سیگنال TLRها هستند چرا که می‌توانند تقویت سیگنالینگ آن‌ها را کاهش دهند. IRAK1 و IRAK4 دارای فعالیت‌های پروتئین کیناز ترونین/ سرین هستند، در حالیکه IRAK2 و IRAKM فاقد این فعالیتند و بطور منفی سیگنالینگ با واسطه‌ی TLR را کنترل می‌کنند (۲۹, ۳۱, ۳۳). شکل–۲ مسیرهای سیگنالینگ TLR را بطور شماتیک نشان می‌دهد.

پس از اتصال به لیگاندهای مرتبط، TLR ها یک هومو یا هترودایمر را با فراخوانی یک یا چند پروتئین آداپتور مانند MyD88، MAL / TIRAP، TRIF، یا TRAM به دامنه‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌ها از طریق تعاملات هموفیلیک بین ناحیه گیرنده IL-1 / Toll (TIR) موجود در هر گیرنده و هر آداپتور تشکیل می‌دهند. تمام TLR ها به استثنای TLR3 از مسیر متداول MyD88 استفاده می‌کنند. TIRAP به‌عنوان یک پل برای فراخوانی MyD88 برای سیگنالینگ TLR2 و TLR4 عمل می‌کند، در حالی که TRIF در سیگنالینگ TLR3 و در ارتباط با TRAM در سیگنالینگ TLR4 به کار گرفته می‌شود. در مسیر وابسته به MyD88، پروتئین MyD88 با همکاری IRAK4، IRAK1 و یا IRAK2. IRAK4 به‌نوبه خود IRAK1 و یا IRAK2 را فسفریله می‌کند و ارتباط آنها با TRAF6 را تقویت می‌کند که به عنوان یک پلتفرم برای فراخوانی و فعال‌کردن kinase TAK1 عمل می‌کند. فعال شدن TAK1 کمپلکس IKK را فعال می‌کند که شامل IKKα، IKKβ و NEMO (IKKγ)

است که به نوبه خود فسفوریلاسیون را کاتالیز می‌کند و محصول بعدی IκB را ایجاد می‌کند. تشکیل IκB اجازه می‌دهد NF-κB (مانند p65/ p50) تا از سیتوپلاسم به هسته منتقل شود، جایی که بیان ژن چندگانه را فعال می‌کند. فاکتور رونویسی IRF7 به‌عنوان مولکول سیگنالینگ پایین‌دست گیرنده شبه تول ۸،۷ و ۹ فعال می‌شود. که آن هم به‌صورت مستقیم توسط IRAK1 فسفریله می‌شود و سپس به هسته منتقل می‌شود تا منجر به بیان IFN و IGF-1 شود. در مسیر وابسته به Trif نیز، Trif با TRAF3 ارتباط برقرار می‌کند تا TBK1 و IKKi را فعال کند و در نتیجه، دیمریزاسیون و فعال شدن IRF3، به هسته منتقل می‌شود و رونویسی از IFN نوع I و ژن‌های قابل تبدیل به IFN را فعال می‌سازد (۱۳).



شکل-۲. مسیرهای سیگنالینگ TLR.

موش‌های با نقص IRAK4 واکنشی به انواع اجزاء باکتری نشان ندادند که نشان دهنده‌ی دخالت حیاتی IRAK4 در سیگنالینگ TLR است (۳۵). واکنش‌های LPS در موشهای با نقص IRAK2 کاهش نیافت، که نشان می‌دهد فعالیت کیناز IRAK2 برای رخدادهای کاهنده‌ی سیگنالینگ لازم نیست (۳۳). در اثر تحریک، IRAK4 و IRAK1 به ترتیب فسفریله شده و از MyD88 جدا می‌شوند که منجر به فعالیت TRAF6 می‌شود. الیگومریزاسیون IRAK4 منجر به اتوفسفوریلاسیون و فعال‌سازی کیناز گشته و باعث فسفوریلاسیون IRAK4/IRAK1/2 و فعال‌سازی IRAK1-2 می‌شود. IRAK1-2 فسفریله، باعث بسیج مستقیم فاکتور رشد b کیناز فعال شده (TAK-1) می‌گردد (۳۲). TAK1، کمپلکس IKK و MAPKs را فعال نموده و با فراخوانی کینازهای IKK به IRK1، TAK1 و کینازهای IKK را در مجاورت هم قرار داده که فعال‌سازی IKK بواسطه TAK1 را تسهیل می‌نماید (۱۶). IKK-b مهارکننده پروتئین‌های NF-kB را فسفریله نموده که این مهارکننده از روی NF-κB جدا شده و نهایتاً توسط پروتئوزوم‌ها هیدرولیز می‌گردد و دیمرهای NF-κB به درون هسته وارد می‌شوند (۳۶). MAPKها، فعال‌کننده پروتئین ۱ فاکتورهای رونویسی را فعال کرده که در ادامه فاکتور ۲ رونویسی نیز فعال شده که به جابجایی آنها به درون هسته منتهی می‌شود و در ادامه به ژن‌های هدف اتصال یافته و نسخه‌برداری از روی واسطه‌های التهابی انجام می‌گیرد (۳۷). TLR7 و TLR9 اینترفرون‌های نوع ۱ را از طریق سیگنالینگ MyD88-IRAK4-IRAK1 فعال نموده که پس از آن با TRAF6 بر هم‌کنش داشته و به فعال‌سازی NF-κB و تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی منتهی شده و یا TRAF3 و IKKa را فعال نموده و القاء اینترفرون‌های نوع ۱ وابسته به فاکتورهای تنظیم کننده اینترفرونی را در پی خواهد داشت (۳۷). TRAF6 فعال‌کننده مرکزی MAPK هنگام عفونت میکروبی است. همچنین، TRAF6 فعال کننده مسیر متعارف NF-κB است. سیگنال‌های TLR-3 مرتبط با آندوزوم، باعث فعال‌سازی ژن‌های سایتوکین وابسته به NF-κB و IRF3 از طریق TRIF می‌شود (۳۶). در سیگنالینگ TLR4، مسیر وابسته به TRIF بعد از جابجایی TLR4 و مولکول آداپتور وابسته به TRIF(TRAM)، آغاز شده و قادر به بسیج جریان آداپتور TRAF3 می‌شوند (۱۶). سیگنال‌های فعال TRIF، فاکتور نسخه‌برداری IRF3 و IRF7 را فسفریله و فعال می‌کنند. IRF3 به داخل هسته

سلول منتقل شده و به همراه NF-KB نسخه برداری تیپ یک IFNs را فعال می‌کند (۶, ۳۱). جدا از تولید IFNهای تیپ یک، مسیر وابسته به TRIF، فعالیت MAP کینازها، NF-kB و تنظیم مولکول‌های محرک را میانجی‌گری می‌نماید (۱۶, ۳۸). LPS بیان TLR2 را در ماکروفاژها و آدیپوسیت‌ها بالا می‌برد و باعث کاهش بیان سطحی کمپلکس TLR4/MD-2 می‌شود (۳۷).

روی هم رفته علاوه بر نقش حفاظتی آنها در ایمنی، TLRها نقش‌های هومئوستاتیک نیز دارند (۱۷). از طرفی، در کنار کنترل توسعه ایمنی اکتسابی، به نظر می‌رسد فعال شدن TLRها مستقیماً در القای فعالیت ضد میکروبی دخالت دارد (۱۶). TLRها ترشح پپتیدهای ضد میکروبی را واسطه‌گری کرده و کشتن مستقیم میکروب در سطح اپیتلیال را تنظیم می‌کنند که این دخالت بالقوه‌ی TLRها در القای پپتیدهای ضد میکروبی پستانداران، نیازمند تحلیل دقیقتری است (۶و۱).

انواع فعالیت ورزشی و TLRها

التهاب بافت چربی می‌تواند موجب القاء وضعیت التهابی سیستمیک یا موضعی در بدن شود به‌طوری که این التهاب می‌تواند منشاء بسیاری از اختلالات متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی به شمار آید (۶). التهاب، ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را در پی داشته و این عوامل لنفوست های T و ماکروفاژهای ساکن در بافت چربی را فعال خواهد کرد (۳۹). فعالیت ورزشی از طریق اثرات ضدالتهابی خود، نتایج سودمندی را در بیماری‌های متابولیکی واسطه‌گری می‌کند (۴۰). با توجه به اثرات پیش‌التهابی لیپیدهای مختلف، تأثیر کلیدی ضدالتهابی فعالیت ورزشی، محدود کردن تجمع لیپید – از طریق کاهش توسعه بافت آدیپوز یا کاهش تجمع لیپید در عضله و کبد– است (۴۱). به‌علاوه، با محدود شدن توسعه‌ی بافت آدیپوز، فعالیت ورزشی فراخوانی ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 و $CD8^+$ لنفوسیت‌های T را کاهش می‌دهد (۳۹). رهاسازی مایوکین‌ها مثل IL-6 در عضله فعال و در نتیجه تولید آنتاگونیست گیرنده IL-1 توسط منوسیت‌ها و ماکروفاژها، می‌تواند بیانگر عمل ضدالتهابی مهم فعالیت ورزشی باشد (۴۰). فعالیت ورزشی، همچنین می‌تواند بیان و فعال‌سازی TLR4 را در بافت‌های مختلف و انواع سلول‌ها کاهش دهد و این موضوع به توانایی فعالیت ورزشی در حفاظت علیه اثرات آسیب‌زای چاقی برمی‌گردد (۴۱).

نشان داده شده است که حذف TLR4، التهاب ناشی از چاقی و آترواسکلروز را در موش‌های آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد (۲۴). و بر عکس جنبه‌های مختلفی از فعالیت‌های ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت وجود دارد که نشان می‌دهد تأثیر اصلی ضد التهاب ورزش ممکن است به دلیل تأثیرات روی فعال‌سازی مسیر TLR باشد (۴۱). تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح در گردش لیگاندهای TLR (که در بیماری‌های متابولیک افزایش پیدا می‌کنند) را کاهش دهد (۴۱). Nathan و همکاران نشان دادند که سه هفته تمرین ورزشی (بصورت ۵ بار در هفته، دویدن روی نوار گردان با سرعت ۳۰m/min به مدت ۳۰ دقیقه در روز) باعث کاهش التهاب مغزی بواسطه کاهش معنی‌دار در بیان و میزان پروتئین TLR4 در رت‌های نر دچار سکته مغزی شده است (۴۲). Zeng و همکاران نشان دادند که به دنبال تمرین ورزشی هوازی (۱۲ هفته و ۵ بار در هفته دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۳m/min به مدت ۶۰ دقیقه در روز) مقادیر TLR4 و NF-KB در موش‌های تحت رژیم غذایی پر چرب کاهش داده است (۳۵). در تحقیق Alexandre مشخص شد فعالیت ورزشی بلند مدت و کوتاه مدت شدید شنا در آزمودنی‌های چاق که رژیم غذایی پرچرب داشتند، میزان بیان mRNA و مقادیر پروتئین TLR4 را کاهش می‌دهد (۴۳). Richard به این نتیجه رسید که یک جلسه فعالیت ورزشی شدید (دویدن روی نوارگردان با شدت ٪۷۵VO_2max و به مدت ۴۵ دقیقه) باعث کاهش TLR4 در مردان تمرین‌کرده می‌گردد (۴۴). Fernandez نیز نتیجه‌گیری کرد که سیگنالینگ TLR4 بعد از ۶ هفته تمرین مقاومتی برونگرا (شامل: ۳ جلسه در هفته، هر جلسه ۵–۳ ست با شدت ۵۰–۴۰ درصد حداکثر انقباض ایزومتریک ارادی) در مردان ۲۱ تا ۲۳ سال افزایش می‌یابد (۴۵). بافت‌های آدیپوز مزانتر (M) و رتروپریتوئن (R) متفاوتند و تفاوت آنها در ظرفیت ترشح مارکرهای التهابی و تعداد ماکروفاژهای موجود در بافت است. به‌طوری که تولید سایتوکین ماکروفاژها در بافت آدیپوز M بیشتر بوده و این سلول‌ها، عناصر مهم سازنده بافت آدیپوز هستند که نسبت به جریان التهابی مانند فعالیت ورزشی وامانده‌ساز، بسیار واکنشی می‌باشد. در همین راستا، Rosa و همکاران در تحقیقی عنوان کردند فعالیت ورزشی شدید تا حد واماندگی (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۲۰m/min به مدت ۵۰ دقیقه و با شدت ٪۷۰VO_2max) در بافت چربی M در مقایسه با بافت چربی R، مقادیر TLR4 و MyD88 را بیشتر افزایش می‌دهد (۴۶).

اثرات ورزش هوازی طولانی روی بیان TLR می‌تواند به‌دلیل فراخوانی زیرمجموعه‌های مونوسیت به گردش خون باشد (۴۷). در مقایسه با مونوسیت‌های کلاسیک، مونوسیت‌های پیش التهابی به دنبال درمان با لیگاندهای TLR2 باعث بیان بالای TLR2 و تولید زیاد TNF-α می‌شوند (۱۴). با این‌حال، در طی فعالیت‌های مختلف ورزشی هوازی و مقاومتی، مونوسیت‌های پیش‌التهابی بیشتر رها می‌شوند و این یعنی اثرات ورزش طولانی‌مدت روی بیان TLR احتمالاً به خاطر فراخوانی فنوتایپ‌های منوسیت‌ها نیست (۴۷). Marta و همکاران به این نتیجه رسیدند که ۲ هفته تمرین تناوبی شدید (سه جلسه در هفته) باعث افزایش معنی‌دار بیان TLR4 در منوسیت‌های کلاسیک و پیش‌التهابی در مردان غیرفعال با شاخص توده بدنی (BMI) بالا، شده است (۴۷). مشخص شده که منوسیت‌های کلاسیک حدود ٪۸۰ تا ٪۹۰ و منوسیت‌های پیش‌التهابی حدود ٪۱۰ تا ٪۲۰ منوسیت‌های گردش خون را تشکیل می‌دهند. مشخص شده است که فعالیت‌های ورزشی شدید

(وهله‌های حاد)، باعث تغییرات اساسی در زیرگروه‌های منوسیت خون شده و بیان سطح سلولی گیرنده‌های آنها مثل TLRها را تغییر می‌دهند. فعالیت ورزشی شدید ترجیحاً باعث فراخوانی منوسیت‌های پیش التهابی شده و نسبت منوسیت‌های پیش التهابی به منوسیت‌های کلاسیک را افزایش می‌دهد (۴۷).

به طور خاص، با توجه به نقش‌های پیشنهادشده برای اسیدهای چرب اشباع و LDLهای اکسیده به عنوان میانجی‌های فعالسازی TLR در بیماری متابولیکی، توانایی تمرینات ورزشی مداوم جهت کاهش سطوح این گیرنده‌ها، ممکن است التهاب وابسته به TLR را نیز در بسیاری از بیماریهای متابولیکی کاهش دهد (۴۸). نشان داده شده که فتوئین A، یک پروتئین ترشحی کبد، ممکن است به عنوان یک پروتئین آداپتور، عرضه‌ی اسیدهای چرب به TLR4 را تسهیل کند و بنابراین به گسترش چاقی ناشی از التهاب کمک کند. کاهش در سطوح فتوئین A و در نتیجه کاهش ظرفیت اسیدهای چرب برای عرضه به TLR4، علاوه بر کاهش سطوح لیگاندهای اختصاصی TLRها، ممکن است یک اثر ضدالتهابی مهمی از تمرینات ورزشی به شمار آید (۲۲). مشاهدات در خصوص اینکه فعالیت‌های ورزشی شدید و تمرینات ورزشی مختلف میزان بیان TLR4 روی سطح مونوسیت‌ها را کاهش می‌دهد به این فرضیه منجر شده است که تاثیر ضدالتهابی فعالیت ورزشی ممکن است از طریق کاهش بیان TLR4 باشد. مونوسیت‌های در حال گردش، پیش سازهای ماکروفاژها در بافت‌ها بوده و نقش مهمی را در ماکروفاژهای پیش التهابی برای گسترش چندین بیماری متابولیکی شامل مقاومت به انسولین، دیابت نوع دوم و آترواسکلروز ایفا می‌کند (۴۹). کاهش بیان TLR4 مونوسیت ناشی از تمرینات ورزشی ممکن است مکانیسمی باشد که بر اساس آن تاثیرات ضدالتهابی ورزش قابل مشاهده باشند. در حمایت از این موضوع، کاهش معنادار مقدار بیان TLR4 عروقی در موش‌های تمرین کرده‌ی فاقد آپولیپوپروتئین E تغذیه شده با رژیم غذایی غنی از چربی – مدلی از آترواسکلروز – را نشان داده‌اند (۳۵). مهم‌تر اینکه، تاثیرات فعالیت ورزشی روی بیان TLR4 به مونوسیت‌ها محدود نمی‌گردد. تغذیه موش با یک رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش قابل توجه در بیان TLR4 و فعال‌سازی سیگنالینگ آن در عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی می‌شود که مشخص شده این اثرات در مدل‌های حیوانی توسط فعالیت ورزشی بلندمدت (۸ هفته شنا به مدت ۱ ساعت در روز و ۵ روز در هر هفته با اضافه بار فزاینده تا ۵ درصد وزن بدن در رت‌ها) یا فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت (۲ وهله شنا کردن ۳ ساعته با فاصل استراحتی ۴۵ دقیقه‌ای در رت‌ها) به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۴۳). این کاهش ناشی از ورزش، با کاهش فعالیت JNK (یک کیناز سرین درگیر در توسعه‌ی مقاومت به انسولین ناشی از چاقی) و کاهش فسفوریلاسیون سرین سوبسترای ۱ گیرنده انسولین (IRS1) (یک نشانگر غیر فعال شدن مسیر سیگنالینگ انسولین) ارتباط نزدیک دارد (۴۳). درهرصورت، این یافته که بعضی FFAs (عمدتا FFAs اشباع شده) لیگاندهای TLRA هستند، بیانگر این موضوع است که FFAs اشباع رها شده از ذخایر بافت چربی در طی فعالیت ورزشی، سیگنالینگ پیش التهابی را آغاز می‌کنند (۴۹).

اخیراً نشان داده شده است فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده به واسطه میتوژن p38 و JNK در عضلات اسکلتی موش فاقد TLR2 یا TLR4 به دنبال فعالیت ورزشی شدید تا حد زیادی کاهش یافته است (۴۴). به علاوه، القاء هپارین برای بالابردن سطح FFA پلاسما که در طی فعالیت ورزشی دیده شده، نشان می‌دهد که افزایش سطح پلاسمای FFA ناشی از ورزش، از طریق فعال‌سازی TLR2یا TLR4، سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوژن (MAPK) را در عضلات اسکلتی فعال می‌کند (۴۶). مطالعات ورزشی و مقایسه افراد فعال و غیرفعال، کاهش واکنش التهابی مونوسیت‌های خون به تحریک LPS و افت بیان سطوح Mrna و سلولی TLR4 در افراد فعال را نشان داده‌اند (۵۰). بیان سطح سلولی TLRها پس از ورزش حاد استقامتی طولانی مدت کاهش یافته و موجب سرکوب ایمنی پس از ورزش و آمادگی بیشتر برای عفونت در ورزشکاران شده است (۴۷). چاقی (ناشی از رژیم غذایی پرچرب) موجب القای ماکروفاژهای M2 به M1 از طریق کاهش تولید فاکتورهای ضد التهابی مانند IL-10 و افزایش تولید عوامل پیش التهابی التهاب‌زا مانند IL-6 و TNF-α می‌شود. این افزایش در جمعیت ماکروفاژهای M1، به واسطه‌ی تغییر فنوتیپ از M2 به M1 یا به کارگیری ماکروفاژ M1 از عروق خونی است. لیگاندهای TLR-4 مانند NF_KB را فعال کرده، به طوری که تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL- 6 و IL- 1 را افزایش می‌دهد و بنابراین فنوتیپ M1 را افزایش می‌دهند. در بافت چربی فرد لاغر، این افزایش توسط سرکوب ژن‌های پاسخ‌دهنده به TLR-4 جلوگیری می شود (۵۱، ۵۲). در تحقیقی، Kawanishi نشان داد رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش CD11c (مارکر M1) و در نتیجه افزایش TLR4 شده و CD163 (مارکر M2) را کاهش می‌دهد و بر عکس تمرین ورزشی (شامل: ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۲-۲۰m/min به مدت ۶۰ دقیقه در هر روز)، باعث افزایش CD163 و کاهش CD11c و TLR4 در موش‌های نر می‌گردد (۵۱).

محققین بیان کرده‌اند مقدار بیان TLR4 و ظرفیت تولید سایتوکاین پیش التهابی در افراد غیرفعال به طور معناداری بیشتر از افراد فعال است. Farlin بیان کرد وضعیت فعالیت جسمانی نه سن افراد، بیان سطح سلولی TLR4 و تولید سایتوکاین پیش التهابی حاصل از LPS را متاثر ساخته و افرادی که فعالیت جسمانی دارند نسبت به افراد بی‌تحرک، مقدار بیان سطح سلولی TLR4 پایین‌تر و مقدار سایتوکاین پیش التهابی کمتری دارند (۵۰). Laura بیان کرد تمرین ورزشی (ترکیب استقامتی و مقاومتی) به مدت ۱۲ هفته در افراد جوان ۱۸ تا ۳۵ ساله و افراد مسن ۶۵ تا ۸۰ ساله‌ی

غیرفعال باعث کاهش معنادار مقدار بیان TLR و میزان تولید سایتوکین پیش التهابی می‌شود (۵۳). در تحقیق Lancaster، ۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری با شدت VO2max ۶۵٪ باعث کاهش معنی‌دار TLR4 در مردان استقامتی‌کار آماده شد (۵۴). Nickel و Thomas (۵۵) نشان داد دوی ماراتن باعث کاهش بیان و پروتئین TLR4 در دونده‌گان ماراتن مرد سالم می‌شود که این کاهش در افراد چاق مشاهده نشد. Lira بر روی رت‌های ویستار تاثیر تمرین و بیش تمرینی را بررسی نموده و نشان داد که پروتکل بیش‌تمرینی باعث افزایش سایتوکاین‌های التهاب را در بافت چربی می شود کا این التهاب ممکن است از طریق سگنالینگ TLR-4 و-NF kBp65 میانجیگری شود (۵۶). Reyna و همکاران نیز عنوان کردند که فعالیت ورزشی باعث کاهش مقادیر TLR4 در افراد چاق می‌گردد اما در افراد دیابتی تغییری ایجاد نمی‌کند (۵۷) در تحقیقی Stephen و همکاران بر روی هشت دوچرخه‌سوار تمرین‌کرده که در آزمایشگاه ۶۰ کیلومتر تایم‌تریل را بصورت شبیه‌سازی شده با دوچرخه کارسنج رکاب زدند، دریافتند که بلافاصله و یک ساعت پس از این ورزش هوازی شدید بیان TLR4 و TLR2 در مونوسیت‌ها افزایش یافته است. این نتیجه آنها را به فرضیه شان که فعالیت‌های ورزشی استقامتی و شدید ممکن است از طریق تغییر در بیان گیرنده‌های TLR موجود در سلول‌های خونی باعث تغییرات موقتی در ایمنی ورزشکاران شود، نزدیک‌تر کرد. البته این تغییرات در منوسیت‌های ضدالتهابی اتفاق افتاد (۵۸).

جدول-۱. تحقیقات انسانی و حیوانی انجام شده پیرامون تاثیر ورزش بر بیان TLR4 (یکی از اصلی‌ترین گیرنده‌ها در رابطه با چاقی)

محقق	آزمودنی	نوع تمرین	نوع بافت	روش اندازه گیری TLR	نتیجه گیری
Lancaster ۲۰۰۵	۱۱ مرد استقامتی‌کار آماده غیرسیگاری (سن: ۱±۲۵ سال، وزن: ۲kg±۷۴ و VO2max: L.min (۴/۷±۰/۲	دوچرخه‌سواری شامل ۵ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۵٪VO2max و سپس ۹۰ دقیقه با شدت ۶۵٪VO2max	خون سیاهرگی	flow cytometry	TLR4 ↓
Laura ۲۰۰۵	مرد و زن ۱۴ جوان غیرفعال (سن: ۴/۷±۲۴/۹ سال، وزن: ۵kg±۸۲/۷، BMI: Kg/m2 (۲۶/۷±۱/۲) و ۱۷ پیر غیرفعال (سن: ۴/۳±۷۱ سال، وزن: ۴kg±۷۸/۲، BMI: Kg/m2 (۲۷/۹±۱)]	۱۲ هفته (۳ روز در هفته) برنامه تمرینی: الف: ۲۰ دقیقه فعالیت استقامتی راه رفتن/ جاگینگ روی تردمیل با شدت ۶۰-۵۰٪ ضربان قلب ذخیره (HRR) در ۶ هفته اول و شدت ۷۰-۶۰٪HRR در ۶ هفته دوم ب: تمرین مقاومتی (۲ ست ۸ تکراری با ۷۰٪1RM در هفته اول و ۲ ست ۸ تکراری با ۸۰٪1RM در هفته دوم. افزایش ۱۰-۵٪ به شدت تمرین مقاومتی هفته بعد [حرکت‌ها: اکستنشن و فلکشن پا، ابداکشن و اداکشن ران، پرس سینه و پرس پا، seated down و lat pull down]	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	TLR4 ↓
Farlin ۲۰۰۶	مردان و زنان جوان و پیر (۱۹ جوان غیرفعال: سن: ۵/۱±۲۴ سال و ml/kg.min VO2max: ۳/۷±۲۵/۹، ۲۱ جوان فعال: سن: ۴/۸±۲۴ سال و ml/kg.min ۸/۷±۴۷/۹ VO2max: ، ۲۱ پیر غیرفعال: سن: ۴±۶۹ سال و ml/kg.min VO2max: ۰/۵±۲۵/۸ ، ۲۳ پیر فعال: سن: ۵±۷۲ سال و ml/kg.min ۸/۰±۳۹/۱ (VO2max:	افراد فعال: فعالیت جسمانی روزانه ۰/۸±۲/۷ (ساعت در روز) افراد غیرفعال: فعالیت جسمانی روزانه ۰/۵±۰/۴ (ساعت در روز)	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	TLR4 ↓ در افراد فعال
Charles ۲۰۰۸	۴ زن و ۴ مرد سن: 68.5±1.4 سال BMI :kg/m2 37.1±2.8 وزن: 104.6±6.4 کیلوگرم درصد چربی: 46.7±5.9 کیلوگرم	۱۲ هفته (۳ روز در هفته): هر جلسه، ۹۰ دقیقه فعالیت ورزشی: ۱۵ دقیقه تمرینات انعطاف پذیری، ۲۰ تا۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت 80% و 90%ضربان قلب اوج (راه رفتن روی تریدمیل، بالا رفتن از پله،دوچرخه ثابت، step-ups)، ۳۰ تا ۴۰ دقیقه فعالیت مقاومتی فزاینده ۸ تا ۱۲ تکرار با شدت 65% 1RM (اسکات، پرس پا، اکستنشن	Vastus lateralis عضله	RT-PCR	بیان TLR4 ↓

		و فلکشن زانو، پرس سینه نشسته، اکستنشن سه سر، biceps curl ، پارو نشسته و سرپا) و ۱۵ دقیقه تمرینات تعادل.			
Kyle ۲۰۰۸	۱۱ زن و ۴ مرد غیرفعال سال 5.74± 71سن: BMI :kg/m2 28.1±4.98 کیلوگرم19.0± 78.9 وزن: سانتی متر4.43± 168.3 قد: کیلوگرم8.24± 43.8 درصد چربی:	۱۲ هفته (۳ روز در هفته): فعالیت استقامتی (۲۰ دقیقه راه رفتن روی تریدمیل با شدت ۷۰–۸۰٪ ضربان قلب ذخیره) و تمرین قدرتی (۲ ست ۸ تکراری با شدت ۷۰–۸۰٪ 1RM (پرس پا، اکستنشن و ابداکشن و اددکشن پا، lat pull-down ، پرس سینه ، leg curl ، پارو نشسته)	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	↓ کم و غیرمعنی‌دار بیان TLR4
Richard ۲۰۰۹	مردان تمرین کرده (سالم (سن: ۲۶/۴±۶/۷ سال، قد: ۱۸۱±۵/۴cm، وزن: ۷۳/۷±۶/۱kg و VO2max: ۵۶/۹±۵/۱ml.kg.min)	یک وهله فعالیت ورزشی شدید (دویدن روی تریدمیل با شدت VO2max75% و به مدت ۴۵ دقیقه(	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	TLR4 ↓
Nathan ۲۰۱۰	رت ۳۰۰–۲۶۰ گرمی	۳ هفته (هفته‌ای ۵ روز) دویدن روی تردمیل با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه، ۳۰ دقیقه در روز	بخش کرونال مغز	Bio-Rad و RT-PCR	↓ بیان mRNA و میزان پروتیینTLR4
Marta ۲۰۱۰	مردان استقامتی‌کار آماده سالم غیرسیگاری (سن: ۵±۲۵ سال، وزن: ۷۶/۷±۸/۱kg و VO2peak: ۵۸/۵±۵/۶ $ml.kg^{-1}min^{-1}$ و BMI: ۲۳/۸±۱/۴ Kg/m^2)	۹۰ دقیقه دوچرخه‌سواری با شدت VO2 peak ٪۷۵	خون سیاهرگی	flow cytometry	↓ بیان TLR4
Lira ۲۰۱۰	۲۹ رت ویستار (سن ۶۰ روزه و وزن ۲۸۰–۲۰۰ گرم)	۱–برنامه تمرینی ۱۱ هفته‌ای دویدن (۵ روز پشت‌سرهم تمرین و ۲ روز استراحت) شامل چهار هفته‌ی اول،یک بار تمرین روزانه ، زمان: ۲۰، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه، چهار هفته‌ی دوم، یک بار تمرین روزانه ، زمان: ۶۰ دقیقه، سه هفته‌ی سوم، تعداد تمرین روزانه: ۲، ۳ و ۴ بار، زمان: ۶۰ دقیقه. ۲–تست ورزشی (۵ دقیقه گرم کردن با سرعت 12 m/min با شیب صفر درجه و سپس افزایش سرعت هر ۳ دقیقه یکبار به اندازه‌ی 2 m/min تا حد واماندگی)	بافت آدیپوز سفید و کبد	وسترن‌بلات	عدم تغییر TLR4 در بافت کبد و کاهش TLR4 در بافت آدیپوز سفید
Stephen ۲۰۱۰	۸ دوچرخه‌سوار (۳ زن و ۵ مرد) سالم و آماده‌ی غیرسیگاری (سن: ۳۲/۱±۴/۲ سال، وزن: ۶۹/۶±۱۱/۷kg و قد: cm ۱۷۶/۱±۱۰/۷)	۶۰ کیلومتر دوچرخه‌سواری تایم تریل با حداکثر سرعت	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	↑ بیان TLR4
Tanaka ۲۰۱۰	۶۶ mice مذکر (سن ۹ تا۱۰ هفته)	فعالیت شدید (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۹m/min به مدت ۶۶–۷۲ دقیقه تا حد واماندگی)	خون سیاهرگی و کبد و ریه	Flow Cytometry	عدم تغییر TLR4
Kawanishi ۲۰۱۰	۲۴ mice مذکر (از هفته ۴ تا ۱۶ رژیم غذایی پرچرب داشتند)	۱۶ هفته (هفته‌ای ۵ روز) دویدن روی تردمیل با سرعت ۲۰–۱۲ متر بر دقیقه، ۶۰ دقیقه در روز	بافت آدیپوز Epididymal	RT-PCR	↑ TLR4 با رژیم غذایی پرچرب و ↓ TLR4 توسط فعالیت ورزشی
Zanchi ۲۰۱۰	۷رت ویستار ماده ۳ ماهه	۴۸ جلسه فعالیت مقاومتی(۱۲ هفته / هفته‌ای ۲روز– ۲ جلسه در روز با فاصله ۴ ساعته– هر جلسه ۸ تکرار با ۳ دقیقه استراحت بین تکرارها)حرکت: بلند کردن بار بر مبنای MVSC :ظرفیت قدرت ارادی بیشینه..۸ تکرار: ۸۰٪–	بافت عضله پلانتاریس	RT-PCR	↓ بیان TLR4

			٪۹۰– ٪۹۵– ٪۹۵– ٪۹۵– ٪۹۵– ٪۹۵ و ٪۹۷ یا ٪۹۳ MVSC		
Rosa ۲۰۱۱	۲۴ رت ویستار (سن ۱۰ هفته و ۲۵۰ گرمی)	فعالیت شدید (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۲۰m/min به مدت ۵۰ دقیقه و با شدت VO2max70% تا حد واماندگی)	بافت آدیپوز– Mesenteric و Retroperitoneal	وسترن بلات	در بافت چربی M، ↑ مقادیر TLR4 در بافت چربی R، ↓ مقادیر TLR4
Alexandre ۲۰۱۱	رت ویستار (سن ۸ هفته) با ۲۰ هفته رژیم غذایی پرچرب	۱– فعالیت ورزشی بلند مدت (روزانه یک ساعت شنا، ۵ بار در هفته، به مدت ۸ هفته و افزایش بار بر اساس ۵٪ وزن بدن) ۲–فعالیت ورزشی کوتاه مدت شدید (دو وهله فعالیت ۳ ساعته‌ی شنا با فاصله استراحتی ۴۵ دقیقه‌ای بین وهله‌ها)	بافت عضله دوقلو، کبد و آدیپوز	RT-PCR و وسترن بلات	↑ پروتیین TLR4همراه با رژیم غذایی پرچرب و ↓ بیان mRNA و پروتئین TLR4 همراه با ورزش
Thomas ۲۰۱۲	۱۶ نفر حرفه‌ای لاغر (وزن: ۷۴/۴±۱۱kg، BMI: Kg/m^2 ۲۲±۱ و دور کمر: ۸۱±۷cm برنامه تمرینی: ۵۵ کیلومتر و بیشتر در هفته/ ۱۰ هفته)، ب: ۱۶ نفر غیرحرفه‌ای لاغر (وزن: ۷۸/۵±۹kg، BMI: ۲۴±۲ Kg/m^2 و دور کمر: ۸۶±۷cm برنامه تمرینی: ۴۰ کیلومتر و کمتر در هفته/ ۱۰ هفته) و ج: ۱۵ نفر غیرحرفه‌ای چاق (وزن: ۹۷/۶±۱۲/۲kg، BMI: Kg/m^2 ۲۹±۲≤، دور کمر: ۱۰۳±۷cm≥ و برنامه تمرینی: ۴۰ کیلومتر و کمتر در هفته/ ۱۰ هفته)	دوی ماراتن	خون سیاهرگی	RT-PCR و وسترن بلات	الف– کاهش mRNA و پروتئین TLR4 درگروه غیرحرفه‌ای لاغر ب– عدم تغییر معنی‌دار mRNA و پروتئین TLR4 در گروه‌های حرفه‌ای لاغر و غیرحرفه‌ای چاق
Clemence ۲۰۱۲	۸ اسب ماده (۳/۳±۰/۵ سال و kg ۴۴۴±۵۸)	تست ورزشی استاندارد روی تریدمیل (۱۰ دقیقه گرم کردن–۵ دقیقه فعالیت با سرعت VLa4 با شیب ٪۴– ۲ دقیقه ریکاوری– فعالیت با سرعت VLa4 با شیب ٪۴ و افزایش ۱m/s به سرعت در هر دقیقه تا Vmax (VLa4+3m/s) (VLa4: سرعتی که لاکتات خون اسب به ۴ mmol/L می‌رسد)	گلبول سفید ریه	RT-PCR	TLR4 ↓
Fernandez ۲۰۱۲	۱۲ مرد سالم (سن: ۲۲/۱±۰/۵ سال، وزن: ۸۰±۳/۱kg، BMI: ۲۵/۲±۰/۸ Kg/m2 و قد: ۱۷۹±۰/۲و ٪چربی: ۱۰/۵±۰/۸)	۱– دو وهله فعالیت ورزشی اکسنتریک شدید شامل ۱۲ ست ۱۰ تکراری با شدت 1RM60% ۲–شش هفته (۱۸ جلسه، ۳ ست ۱۰ تکراری) همان فعالیت ورزشی اکسنتریک شدید (هفته اول: 1RM40% ، هفته دوم: 1RM45% ، هفته سوم: 1RM50%)	خون سیاهرگی	RT-PCR و وسترن بلات	↑ بیان mRNA و پروتیین TLR4بعد از وهله اول ↑ بیان mRNA و ↓ پروتیین TLR4بعد از وهله دوم
Katie ۲۰۱۲	۱۸ mice (سن ۱۴–۱۲ هفته) با ۱۲ ماه رژیم غذایی پرچرب (۸ هفته ورزش همراه با کاهش وزن)	۱– فعالیت ورزشی اجباری:هشت هفته و ۵ بار در هفته (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۲۲m/min به مدت ۶۰ دقیقه در روز– میانگین مسافت دویدن در هفته: ۵۷۲۸±۱۷۹۶ متر برای هر mice)	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	↑ TLR4همراه با رژیم غذایی پرچرب (بالا بودن TLR4

		۲-فعالیت ورزشی اختیاری:هشت هفته و ۵ بار در هفته (دویدن روی نواری با محیط ۷۳ سانتی متر با دسترسی آزاد ۲۴ساعته- میانگین مسافت دویدن در هفته: ۸۱۷۹±۲۵۴۰۵ متر برای هر mice)			علی‌رغم کاهش وزن) ↑ بیان TLR4 همراه با فعالیت ورزشی اجباری ↓ بیان TLR4 همراه با فعالیت ورزشی اختیاری
Herma nn ۲۰۱۲	mice نر (سن: ۱۲-۱۴ هفته و وزن ۲۶,۱ ± ۰,۵۷ گرم)	تست ورزشی فزاینده با سرعت ۸ متر/دقیقه با افزایش ۲ متر/دقیقه در هر ۲ دقیقه تا واماندگی.. ۲ وهله پروتکل دوی ۶۰ دقیقه‌ای با ۷۰٪ با ۳۰ دقیقه ریکاوری بین وهله‌ها.Vmax شدت)Vmax(m/min):1.15 ±18.0 (	عضلات soleus و tibialis قدامی	وستر بلات	TLR4 ↑
Sara ۲۰۱۳	افراد غیر دیابتی (۱۷ لاغر، سن: ۳۹±۲ سال، وزن: ۶۲±۲kg، BMI: ۲۵±۰/۶ Kg/m^2 و ۸ چاق، سن: ۴۰±۳ سال، وزن: ۸۱±۲/۸kg، BMI: ۳۱±۱/۱ Kg/m^2) و ۱۱ افراد دیابتی نوع ۲ (سن: ۵۰±۳ سال، وزن: ۸۸±۳/۱kg، BMI: ۳۴±۰/۷ Kg/m^2)	برنامه تمرینی روی چرخ ارگومتر ۱۵ روز متوالی و هر روز ۴۰ دقیقه: ۴ تا ۱۰ دقیقه شامل ۸ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت ۷۰٪VO2 peak و ۲ دقیقه با شدت ۹۰٪VO2 peak	خون سیاهرگی	وستر بلات	عدم تغییر TLR4 در افراد دیابتی ↓ TLR4 در افراد چاق
Marta ۲۰۱۳	۱۱ مرد ناآماده (بی تحرک: کمتر از ۲ جلسه ورزش در هفته) غیرسیگاری سالم (سن: ۴۲±۵ سال، قد: ۱۷۷±۰/۰۵cm، وزن: ۹۰±۷/۵kg، BMI: ۲۸/۹±۳/۲ Kg/m^2 و VO2peak: ۳/۴۰±۰/۶ L.min)	فعالیت ورزشی HIT (۶ جلسه -۲ هفته، ۳ جلسه در هر هفته- شامل ۱۰ وهله دوچرخه‌سواری اینتروال ۴ دقیقه‌ای با ۲ دقیقه استراحت بین وهله‌ها با شدت 85% VO2peak)	خون سیاهرگی	Flow Cytometry	↑ بیان TLR4
Alexan dre ۲۰۱۳	رت ویستار مذکر (سن ۶ هفته) با ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب	فعالیت ورزشی کوتاه مدت شدید (دو وهله فعالیت ۳ ساعته‌ی شنا با فاصله استراحتی ۴۵ دقیقه‌ای بین وهله‌ها)	بافت آدیپوز سفید	RT-PCR و وستر بلات	↑ پروتیین TLR4همراه با رژیم غذایی پرچرب و ↓ بیان mRNA و پروتئین TLR4 همراه با ورزش
Yuewe n ۲۰۱۳	۲۰ رت ویستار مذکر (وزن ۳۵۰-۲۵۰ گرم)	۲ هفته و ۵ بار در هفته (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۱۲m/min به مدت ۳۰ دقیقه در روز)	بافت مغز	RT-PCR و وستر بلات	↓ بیان mRNA و پروتیینTLR4
Zeng ۲۰۱۴	۳۶ mice مذکر (سن: ۱۰ هفته) فاقد آپولیپوپروتیین E	۱۲ هفته و ۵ بار در هفته (دویدن روی تریدمیل با سرعت ۱۳m/min به مدت ۶۰ دقیقه در روز)	سلول‌های اندوتلیال آئورت و خون	ایمونوهیستوشیمی	↓ بیان TLR4
Capó ۲۰۱۴	فوتبالیست مرد سن: ۱۹,۳ ± ۰,۴سال BMI :kg/m2 24.0 ± 0.6 وزن: 76.5 ±1.8کیلوگرم	یک جلسه تمرین ۲ ساعته شدید(80% VO2max)	خون سیاهرگی	وستر بلات	↑ پروتیین TLR4
Paula ۲۰۱۴	۱۶ مرد و زن (سن: ۱/۱±۶۹/۱ سال، وزن: ۵kg±۶۷/۳، BMI: ۰/۶±۲۷/۲ Kg/m2 و قد: ۱/۹±۱۵۷/۱)	۸ هفته (۲جلسه در هفته) برنامه تمرینی مقاومتی (۳ ست ۸ تکراری با ۶۰1RM٪ در هفته ۱ و ۲ و ۳؛ ۳ ست ۸ تکراری با ۷۰1RM٪ در هفته ۴ و ۵ و ۶ ؛ ۳ ست ۸ تکراری با ۸۰RM۱٪ در هفته ۷	خون سیاهرگی	وستر بلات	↓ بیان TLR4

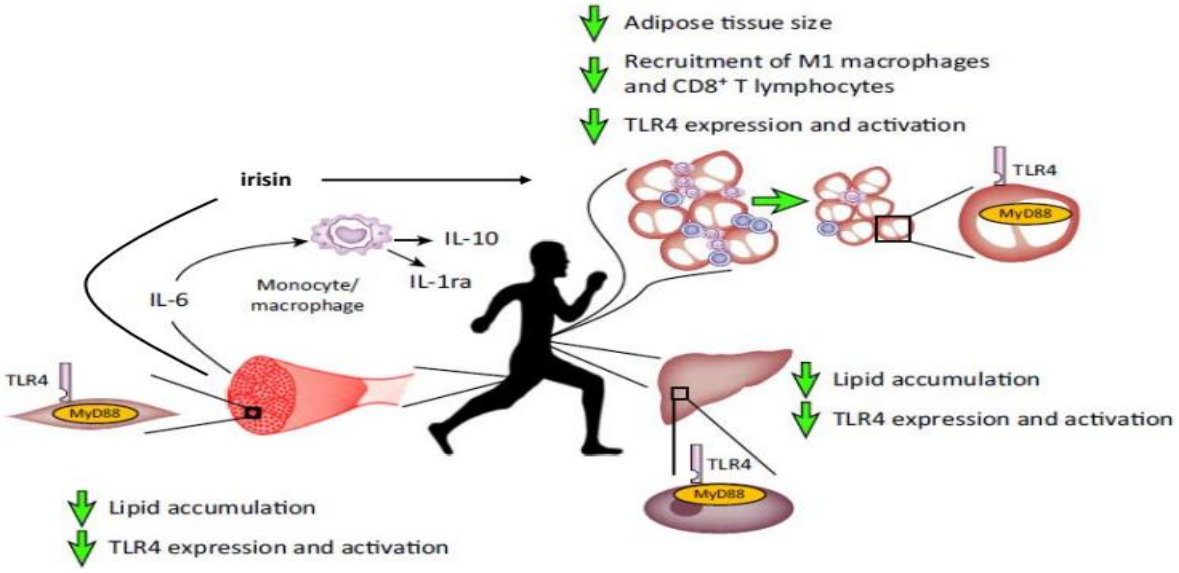
		و ۸ [حرکت‌ها: پرس پا، seated pec deck و biceps curl bench]			
Fernandez ۲۰۱۴	۱۲ زن سالم غیرسیگاری (سن: ۲۲/۵±۰/۳ سال، وزن: ۶۰±۲/۱kg، BMI: ۲۲/۴±۳/۲ Kg/m2 و قد: ۱۶۳/۸±۱/۴و ٪چربی: ۱۸/۵±۲/۸)	۱- دو وهله فعالیت ورزشی اکسنتریک شدید شامل ۱۲ ست ۱۰ تکراری با شدت 1RM60% ۲-شش هفته (۱۸ جلسه، ۳ ست ۱۰ تکراری) همان فعالیت ورزشی اکسنتریک شدید (هفته اول: 1RM40% ، هفته دوم: 1RM45% ، هفته سوم: 1RM50%)	خون سیاهرگی	RT-PCR و وسترن بلات	↑ بیان mRNA و پروتیین TLR4بعد از وهله اول ↓ بیان mRNA و پروتیین TLR4بعد از وهله دوم

بحث

اضافه وزن و چاقی یکی از چالش‌های جدی تهدید کننده سلامتی است که آمار و ارقام نشان می‌دهد شیوع آن در پرسنل نظامی هم در حال گسترش است. از آنجا که تغییرات در بیان سطح سلولی TLR4 که در پی انجام تمرین ورزشی ایجاد می‌شود، ممکن است که کاربرد قابل توجهی در (کاهش) خطر بروز و پیشرفت برخی از بیماری‌ها داشته باشد، بر این اساس عنوان می‌گردد که فعالیت بدنی منظم اثرات ضد التهابی در پی خواهد داشت (۵۷-۵۹). بنابراین، این فرضیه که احتمال افزایش سطح FFA (اسید چرب آزاد) خون ناشی از تمرینات ورزشی باعث اثر پیش التهابی قابل توجهی گردد؛ ضعیف می‌باشد. در نتیجه در پی تمرینات طولانی مدت که سطح FFA خون به‌شدت افزایش می‌یابد، به دفعات دیده شده است که سایتوکاین تولید شده بوسیله منوسیت بدون تغییر باقی می‌ماند؛ این مسئله نشان می‌دهد که افزایش سطح FFA در پلاسما که در اثر تمرینات ورزشی بوجود می‌آید آثار پیش التهابی ندارد (۲۲, ۴۰). اگرچه مکانیسم دقیقی که بر اساس آن تمرینات ورزشی باعث کاهش سطح گیرنده‌های TLR4 می‌گردند مشخص نمی‌باشد، ولی گلیسون دو مکانیسم را پیشنهاد می‌کند: نخست اینکه اگرچه گیرنده‌های TLR4 باعث آزاد شدن سایتوکاین و فعال شدن سیستم‌های التهابی می‌شوند، ولی بنظر می‌رسد سطح گیرنده‌های TLR4 بوسیله سایتوکاین دچار تنظیم منفی (کاهش) می‌گردند. ترشح سایتوکاین‌ها در نتیجه فعالیتهای ورزشی، بیان TLR4 مرتبط با پاسخ التهابی بدن که تلاش می‌کند تعادل طبیعی خود را حفظ کند را کاهش می‌دهد. در حقیقت مطالعات نشان داده تمرینات ورزشی مداوم TNFα را افزایش می‌دهد که نه تنها TLR4 را کاهش داده و تنظیم می‌کند، بلکه سد خونی مغزی را در سکته‌های حاد پایدار می‌نماید. ثانیاً هورمون‌های استرس مثل گلوکورتیکوئیدها که در هنگام ورزش آزاد می‌شوند سیستم ایمنی بدن را مختل کرده و توانایی آن را در پاسخ به حملات کاهش می‌دهد (۶۰). اطلاعات موجود شواهدی را ارائه می‌دهد که برخی اثرات ضدالتهابی و نافع سلامت ورزش ممکن است بواسطه تاثیرات متعدد بر روی TLR4 واقع شده باشند. به ویژه، ورزش ممکن است بتواند هم در میزان در دسترس بودن لیگاندهای درونزای TLR4 و هم در بیان آنها و همچنین در فعال‌سازی سیگنالینگ TLR4 اثر کاهنده داشته باشد (۴۰, ۴۱, ۴۶). در چاقی، فعال‌سازی فزاینده TLR مشهود است. وجود عامل چاقی، گواهی بر پیشرفت بیماری‌هایی چون دیابت، بیماری قلبی-عروقی و عوارضی دیگر از این دست می‌باشد (۴۷, ۴۸, ۵۸).

Cross-Tolerance (CT) یعنی پاسخ یک گیرنده به لیگاند؛ پاسخ به لیگاند بعدی را کمتر می‌کند، ممکن است به توجیه اثر کاهشی تمرین بر TLR4 کمک کند، مثل اثر آسیب‌زایی تمرین که می‌تواند باعث افزایش لیگاندهای اندوژنز TLR4 پلاسما و بافت شود (۸, ۶۱). ظهور منوسیت‌ها به لیگاندهای اندوژنز احتمالا باعث تحریک تحمل LPS شده، در نتیجه اثرات ضدالتهابی تمرین بدنی احتمالا به افزایش تحمل مسیرهای TLR مربوط می‌شود (۸). HSPs بعنوان یک سیگنال احتمالی CT در برابر آسیب عضلانی ناشی از تمرین شناخته شده است، چراکه آنها با TLR2 و TLR4 مقابله می‌کنند. پیشگیری از سلول‌های منوسیت در محیط آزمایشگاه منجر به کاهش HSP60 و پاسخ به LPS و بیان TLR4 می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که HSP احتمالا باعث تحریک CT در مقابل LPS شده و بنابراین احتمال دارد HSP افزایش یافته مکانیسم ایمنی در برابر آسیبهای بعدی را بوجود آورد که عموما به گسترش تحمل منوسیت‌های خون و ماکروفاژهای بافت مربوط است (۶۲, ۶۳). به طور کلی از این یافته‌ها چنین می‌توان نتیجه گرفت که تمرین بدنی و آسیب بافتی ناشی از آن منجر به کاهش اندوژنزهایی می‌شود که با TLR4 در تعامل هستند. مشخص شده است که ارتباط لیگاندها با TLR4 باعث تحریک CT و تحمل سلولی می‌گردد. این نتایج می‌تواند یافته‌های ما در مورد TLR4 سلولی و تولید سایتوکین ناشی از LPS بعد از تمرین را توجیه کند. البته تغییرات پلاسما و ترکیبات پروتئین‌های سیگنالی TLR4 بافت (CD14 و LPS) یا تغییر در نسبت آنها (LPS/ CD14) احتمالا به تفسیر این اثر ضد التهابی ورزش کمک می‌کند (۶۱, ۶۴, ۶۵). بیان سطح سلولی TLR4 و ظرفیت التهابی بدن به طور مستقیم (از طریق توانایی سایتوکین‌های پیش التهابی مشتق شده از ماکروفاژ/

منوسیت در تحریک رهاسازی پروتیین‌های فاز حاد از کبد و تاثیر فعالیت ماکروفاژهای بافت محیطی) و غیرمستقیم (از طریق تولید و رهاسازی سایتوکین‌های پیش التهابی به خون) سطوح التهاب مزمن افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۲, ۵۱, ۶۶).



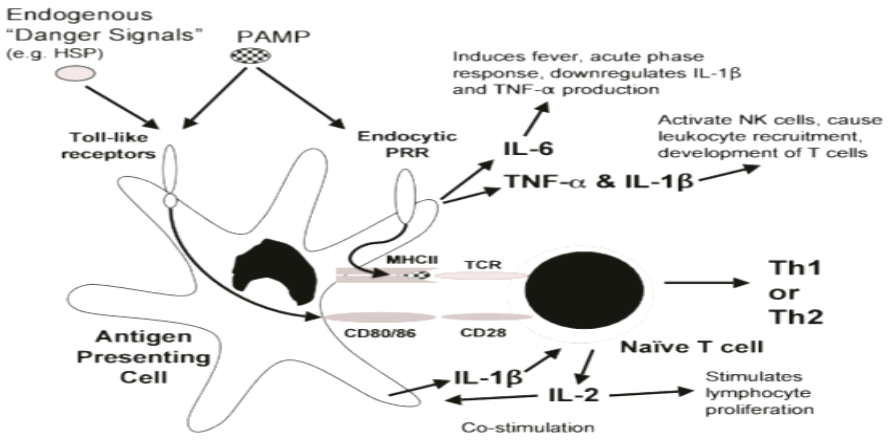
شکل-۳. اثرات ضدالتهابی فعالیت ورزشی در رابطه با چاقی و TLR (۴۰, ۴۱)

اثرات ضدالتهابی فعالیت ورزشی مطابق شکل ۳ بر روی سه مکانیسم احتمالی تمرکز دارد: ۱- کاهش توده چربی احشایی، ۲- افزایش تولید و رهاسازی مایوکاین‌های عضله اسکلتی منقبض (مثل آیریزین) (۴۰) و ۳- کاهش بیان TLRها روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها (۴۳, ۶۷). فعالیت ورزشی منظم منجر به کاهش سطوح آدیپوکاین‌های پیش التهابی مثل IL-6 و TNF می‌شود. بنابراین افزایش فعالیت جسمانی از طریق کاهش ترشح آدیپوکین پیش التهابی که نتیجه مستقیم کاهش مقدار ذخایر چربی شکمی است، به کاهش التهاب سیستمیک منجر می‌گردد (۶۸). شواهد موجود بیان می‌کنند که TLRها ممکن است لینک بین زندگی بی‌تحرک و التهاب و بیماری باشد. مونوسیت‌های خون افراد ورزشکار و فعال به لحاظ جسمانی، پاسخ التهابی کمتری به تحرک اندوتوکسین داشته و همچنین دارای بیان TLR4 (درسطوح mRNA و پروتئین سطح سلولی) پایین‌تری هستند که با کاهش تولید سایتوکین التهابی ارتباط دارد (۴۶). ممکن است عوامل سرمی مشخص که به دنبال فعالیت ورزشی تغییر می‌کنند، مسئول تغییرات TLRs باشند. افزایش سطوح سایتوکین‌ها، پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs)، گلوکوکورتیکوئیدها، کاتکولامین‌ها، LPS و یا اسیدوز ممکن است در تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی کنترل کننده‌ی بیان TLRها نقش داشته باشند (۳۵, ۴۲, ۶۹). اتصال PAMPs و مولکول‌های سیگنالینگ آسیب اندوژن مثل پروتین‌های شوک گرمایی به TLRها منجر به فعال‌سازی سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) و در نتیجه، فعالیت سلول کمک‌رسان (Th) و تعامل آنها با هم می‌شود. این اثر متقابل بین APC و T_h باعث فعالیت سلولی و ترشح سایتوکاین می‌شود. سایتوکاین‌های تولیدی به واسطه APC و T_h منجر به التهاب و تکثیر و فعال‌سازی دیگر اجزای ایمنی می‌گردد (۸, ۶۰) (شکل-۴). افزایش سطوح سایتوکین‌ها، پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs) و گلوکوکورتیکوئیدها از مکانیسم‌های سرکوبگر بیان TLRها ناشی از فعالیت ورزشی است (۷۰).

یکی از مکانیسم‌های کاهش بیان TLR4 به‌واسطه تمرین ورزشی، قدرت تحمل نسبت به پروتئین‌های شوک گرمایی (HSP) است، چرا که HSPها لیگاندهایی می‌باشند که اساسا در طی فعالیت ورزشی افزایش می‌یابند. چون اسیدهای چرب استریفیه نشده اشباع با زنجیره بلند (NEFAs)، پاسخ سلولی ایجاد شده توسط TLRها را تنظیم می‌کنند (۸, ۷۰). از آنجا که غلظت خارج سلولی NEFAها در طی فعالیت ورزشی استقامتی به طور موقتی افزایش می‌یابد، فرض شده است که TLRها می‌توانند در سیگنالینگ سلولی به وجود آمده توسط فعالیت ورزشی استقامتی حاد، دخالت داشته باشند. هورمونهای استرس مانند گلوکوکورتیکوئیدها (CGs)، بسیاری از تغییرات ایمونولوژیک مرتبط با ورزش را واسطه‌گری می‌کنند (۶۱, ۶۸, ۷۱). Lancaster نشان داد مقادیر مختلف دگزامتازون باعث مهار ۵۰٪ و ۱۰۰٪ عملکرد TLR2 و TLR4 شده و منجر به کاهش بیان آنها می‌گردد (۵۴). البته نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها باعث کاهش بیان TLR2 و افزایش چشمگیرTLR2 و TLR4 شده است که این موضوع پیشنهاد می‌کند CGs باعث پاسخ‌های متفاوت در مورد بیان TLRها می‌گردد (۴۲, ۴۵, ۴۷). محققین دیگر گزارش کرده‌اند CGها بیان TLR را تغییر داده و بیشتر باعث بیان TLRها می‌شوند تا اینکه بیان آنها را مهار کنند. بنابراین غیر محتمل است که CGها نقش

اصلی در کاهش بیان TLR با ورزش داشته باشند. البته مشخص شده است که CGها مونوسیتهای التهابی را کاهش داده و بیان TLR را متاثر می‌سازد. CGها قادرند بیان TLR منوسیت‌ها را تنظیم کنند اما اعضای خانواده‌ی TLRها به CGها به‌طور متفاوت پاسخ می‌دهند (۷۲). در شرایط طبیعی و آزمایشگاهی، بیان TLR تحت تاثیر غلظت سایتوکاین قرار می‌گیرد. فعال‌سازی TLR سایتوکین را رها می‌کند اما به نظر می‌رسد بیان TLR به‌وسیله سایتوکین‌ها تنظیم می‌شود چرا که گزارش شده است بیان TLR4 و TLR2 بوسیله IL-4 به کمتر از یک سوم سطوح اولیه کاهش می‌یابد (۴۳, ۶۹, ۷۳) با توجه به افزایش غلظت سایتوکین‌ها به دنبال فعالیت ورزشی، امکان دارد این افزایش، بیان TLR را مهار نماید؛ میزان بیان ژن TLR4 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) به‌وسیله‌ی دگزامتازون (نوعی گلوکوکورتیکوئید (GC) است) افزایش می‌یابد. به‌علاوه، بیان شده است که GCs تنظیم کننده‌های قوی فعالیت نسخه‌برداری NF-KB است. بنابراین، احتمالا GCs نقش مهم در تنظیم عملکرد TLR در محیط vivo دارد (۵۴). افزایش در لیپولیز که FFAs گردش خون را افزایش می‌دهد، محرک مهم در افزایش سیگنالینگ TLR4 است، چون FAs از طریق آبشار TLR4، محرک افزایش BNF-Kb می‌باشد. آندوتوکسمی که بعد از فعالیت ورزشی شدید اتفاق می‌افتد، منجر به افزایش مقادیر LPS گشته و این می‌تواند مکانیسم افزایش بیان پروتئین TLR4 و MyD88 و افزایش فعالیت NF-KB باشد (۴۵).

چاقی با افزایش اسیدهای چرب استریفیه نشده (NEFAs) مشخص می‌شود (۷۴, ۷۵). شواهد نشان می‌دهد که فعال‌سازی TLR توسط اسید چرب استریفیه نشده (NEFAs) احتمالا در بروز مقاومت انسولینی نقش دارد (۷, ۶۳). به نظر می‌رسد تمرین ورزشی باعث تحریک تنظیم کاهشی بیان TLR در بافت‌های متعدد می‌شود، مکانیسمی که ممکن است در نتیجه تاثیر حفاظتی تمرین در برابر مقاومت انسولینی اتفاق بیافتد (۷۶). به علاوه به نظر می‌رسد TLRها از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن p38 (نشانگر افزایش ماکروفاژها و منوسیت‌ها) توسط NEFAs خارج سلولی در حین تمرین استقامتی پاسخ سلولی را ایجاد کنند (۶, ۱۹, ۶۷, ۷۷). یافته‌ها نشان می‌دهد تمرین استقامتی در موشهای فاقد TLR2 و TLR4، مقادیر پلاسمایی NEFAs را موقتاً افزایش داده، در فعال‌سازی p38 و JNK در عضله اسکلتی، با تحریک مسیر سیگنالی TLRها شرکت می‌کند (۳۵). از آن جایی‌که سطوح خارج سلولی NEFAs در تمرین استقامتی افزایش می‌یابد؛ فرض بر این است که احتمالا TLRها در سیگنالینگ سلولی به دنبال تمرین استقامتی حاد نقش دارند (۵۹, ۷۸). در کنار نقش NEFAs در تامین انرژی برای عضله اسکلتی، آنها ممکن است در فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی و تنظیم بیان ژن نیز نقش داشته باشند. افزایش NEFAs پلاسما توسط القاء لیپید درون رگی منجر به تنظیم افزایشی کدگذاری ژن پیروات دهیدروژناز کیناز ۴ (PDK4) –پروتئین تنظیم کننده اکسیداسیون گلوکز– بشود (۱, ۲, ۶, ۶۵). احتمالا NEFAs لیگاندهایی برای گیرنده‌های غشایی TLR هستند که به واسطه آنها سیگنالینگ داخل سلولی شامل آبشاری از کیناز فعال شده میتوژن (MAPK) و فاکتور هسته ای کاپا B (NFKB) را تحریک کرده و حوادث درون سلولی را با تغییراتی که در اشباع لیپیدهای خارج سلولی می‌دهند، کنترل کنند (۷۹, ۸۰).



شکل-۴. اتصال پروتین‌های شوک گرمایی به TLRها و ترشح سایتوکین (۶۰)

TLRها وقتی با NEFAs تحریک می‌شوند، باعث القاء و تحریک سایتوکین‌ها در ماکروفاژها و آدیپوسیت‌های کبد و عضله اسکلتی شده و در نتیجه با افزایش حاد NEFAs، TLRها می‌توانند در افزایش مقاومت انسولینی دخالت داشته باشند (۴۱, ۴۸, ۸۱). تنظیم کاهشی بیان TLRها توسط تمرین احتمالا مکانیسمی است که نقش حفاظتی تمرین ورزشی در برابر مقاومت انسولینی را توجیه می‌کند (۳۵, ۵۲). از آنجا که TLR4 در بافتهایی بیان می‌شود که مستقیماً در فعالیتهای متابولیک انسولین درگیرند مانند بافت چربی و عضله، توانایی FFAها در فعال کردن TLR4 در این بافت‌ها نیز می‌تواند مهم باشد (۳۸). TLR4، یک اتصال مولکولی بین تغذیه،

لیپیدها و التهاب است. اسیدهای چرب مغذی، که سطوح گردش آنها اغلب در چاقی مفرط بالا می‌رود، سیگنالینگ TLR4 را در سلول‌های چربی و ماکروفاژها فعال کرده و در غیاب TLR4، ظرفیت اسیدهای چرب در القاء سیگنالینگ التهاب در سلول‌های چربی بافت و ماکروفاژها کمتر می‌شود (۷۸, ۸۰). به دنبال تغذیه بیش از حد، آدیپوسیتها بزرگ شده و FFAهای اشباع نشده بیشتری ترشح می‌کنند که می‌توانند با TLR4 اتصال برقرار کرده و منجر به فعال شدن NF-KB و در نهایت تولید TNF-α شوند. FFAهای اشباع شده غذایی نیز مستقیما باعث فعال شدن قابل توجه TLR4 می‌شود (۵۱, ۶۱, ۶۴). اگرچه SFAها (اسیدهای چرب اشباع شده) بوضوح می‌توانند سیگنالینگ TLR را در مدل‌های سلولی تعدیل کنند، دخالت TLRها در بیماری‌زایی چاقی مفرط، مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی آترواسکلروتیک مشخص شده است. SFAها سیگنالینگ وابسته به TLR4 را در ماکروفاژها و سلول‌های چربی فعال می‌کنند و موش‌هایی که فاقد TLR4 هستند در برابر مقاومت به انسولین ناشی از تلفیق لیپید وریدی محافظت می‌شوند. اگرچه ارتباط بین SFAها و فعالیت TLR قویاً حمایت شده، جزئیات مولکولی چگونگی فعال شدن علامت دهی وابسته به TLR توسط اسیدهای چرب آزاد همچنان ناشناخته است (۸۱). علاوه بر نقش TLRها در ایجاد چاقی مفرط و مقاومت با انسولین، سیگنالینگ TLR نقش مهمی در پیشرفت ASCVD ایفا می‌کند (۲۲). نشان داده شده است که TLR4 بوفور در ماکروفاژهایی بیان می‌شوند که حاوی پلاک‌های آتروسکلروتیک هستند و اینکه موش‌های فاقد TLR4 یا پروتئین MyD88، در برابر آتروسکلروز محافظت می‌شوند (۳۳, ۳۶). انسان‌هایی که در TLR4 جهش دارند کمتر مستعد آتروسکلروز هستند. این امر تا حدی با نقش TLR4 در فعالیت سلولی اندوتلیال عروقی، تولید سیتوکاین/ کموکاین، مدل‌سازی مجدد عروقی بیرونی و آپوپتوز ماکروفاژ توضیح داده می‌شود (۶۸, ۶۹). مکانیسم‌های مولکولی که توسط آنها اسیدهای چرب بر سیگنالینگ وابسته به TLR4 اثر می‌گذارند کاملاً حل نشده است. با این شرط که زنجیره‌های اسیلِ لیپید A مستقیماً ساختار کریستال را به مجموعه MD2-TLR4 الصاق کند، SFAهای آزاد این پتانسیل را دارند که به عنوان لیگاندهای مستقیم در MD2-TLR4 عمل کنند (۷۵, ۷۸).

نتیجه‌گیری

شواهد بدست آمده از مطالعات متعدد بر روی انسان‌ها، بروز و فعالیت رو به رشد TLRها به‌خصوص TLR2 و TLR4 را که نقش زیادی در چاقی و در شدت بیماری دیابت و سندروم متابولیک دارند را به اثبات رسانده است. بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی به نظر می‌رسد که سیگنالینگ TLR، در اثرات ضد التهابی فعالیت ورزشی نقش دارد. محرک فیزیولوژیکی دقیق که واسطه کاهش ناشی از ورزش در بیان سطح سلولی TLRها است، شناخته شده نیست. با این‌حال، برخی از سیگنال‌های درگیر ممکن است سایتوکاین‌های ضدالتهابی و مایوکاین‌های مترشحه از عضله اسکلتی درگیر مانند آیریزین، هورمون‌های استرسی و پروتئین‌های شوک گرمایی باشند. از این رو شناسایی مکانیسم‌های دقیقی که به‌واسطه آن‌ها تمرینات جسمانی یا کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی، بیان TLR4 را در افراد چاق تنظیم می‌کند، نیازمند تحقیقات بیشتر است. در مجموع فعالیت ورزشی یک تحریک‌کننده قوی لیپولیز بافت چربی محسوب می‌شود. بر این اساس، فرض می‌کنیم انجام فعالیت ورزشی فشرده (مانند تمرینات تناوبی شدید) و فعالیت های ورزشی مداوم (مانند تمرینات هوازی) می‌تواند به‌صورت دینامیکی، پروفایل سلول‌های ایمنی بافت چربی را تنظیم و تجمع ماکروفاژهای M2 را فعال کند. این ممکن است مکانیسم مهم و مستقل از کاهش وزن ارائه دهد که توسط آن، ورزش پروفایل مطلوبی از سلول‌های ایمنی بافت چربی را فعال نماید. از این منظر، مطالعات انسانی بر اساس TLRها می‌تواند روش‌های درمانی در ممانعت از پیشرفت چاقی به سندرم متابولیک و عوارض آن فراهم کند. همچنین در آینده مطالعاتی برای ترسیم مکانیسم‌های مولکولی درگیر در فعالیت‌های ضدالتهابی فعالیت ورزشی از نقطه نظر ممانعت از پیشرفت بیماری‌های متابولیک مزمن، نیاز خواهد بود. با این حال، شاید بزرگترین چالش در حال حاضر تشویق مردم به انجام ورزش و ترویج سبک زندگی توام با فعالیت جسمانی می‌باشد.

تضاد منافع: بدینوسیله نویسندگان تصریح می نمایند که هیچ گونه تضاد منافعی درخصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. EBioMedicine. 2018;30: 14-28.
2. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. Diabetes Care. 2011;34(1):216-9.
3. Rada I, Deldicque L, Francaux M, Zbinden-Foncea H. Toll like receptor expression induced by exercise in obesity and metabolic syndrome: A systematic review. Exerc Immunol Rev. 2018;24: 60-71.
4. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):39-48.
5. Konner AC, Bruning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2011;22(1):16-23.

6. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. Arch Physiol Biochem. 2011;117(3):151-64.
7. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. Diabetes Care. 2010;33(4):861-8.
8. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(9):607-15.
9. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(7): 1793-801.
10. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. Mol Cell Biol. 2009;29(16):4467-83.
11. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes. 2007;56(4):901-11.
12. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. Nutrients. 2018;10(4).
13. Feng Y, Chao W. Toll-like receptors and myocardial inflammation. Int J Inflam. 2011; 170352.
14. Imani Fooladi AA, Mousavi SF, Seghatoleslami S, Yazdani S, Nourani MR. Toll-like receptors: role of inflammation and commensal bacteria. Inflamm Allergy Drug Targets. 2011;10(3):198-207.
15. Krishnan J, Selvarajoo K, Tsuchiya M, Lee G, Choi S. Toll-like receptor signal transduction. Exp Mol Med. 2007;39(4):421-38.
16. Medvedev AE. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. J Interferon Cytokine Res. 2013;33(9):467-84.
17. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. Immunity. 2010;32(3):305-15.
18. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):E1610-9.
19. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85-97.
20. Tanti JF, Ceppo F, Jager J, Berthou F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:181.
21. Kim SJ, Choi Y, Choi YH, Park T. Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. J Nutr Biochem. 2012;23(2):113-22.
22. Poulain-Godefroy O, Le Bacquer O, Plancq P, Lecoeur C, Pattou F, Fruhbeck G, et al. Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue. Mediators Inflamm. 2010;823486.
23. Scholtes VP, Versteeg D, de Vries JP, Hoefer IE, Schoneveld AH, Stella PR, et al. Toll-like receptor 2 and 4 stimulation elicits an enhanced inflammatory response in human obese patients with atherosclerosis. Clin Sci (Lond). 2011;121(5):205-14.
24. Jialal I, Huet BA, Kaur H, Chien A, Devaraj S. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. Diabetes Care. 2012;35(4):900-4.
25. Corr SC, O'Neill LA. Genetic variation in Toll-like receptor signalling and the risk of inflammatory and immune diseases. J Innate Immun. 2009;1(4): 350-7.
26. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. Biochem Biophys Res Commun. 2009;388(4):621-5.
27. Tanimura N, Saitoh S, Matsumoto F, Akashi-Takamura S, Miyake K. Roles for LPS-dependent interaction and relocation of TLR4 and TRAM in TRIF-signaling. Biochem Biophys Res Commun. 2008;368(1):94-9.
28. McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. Curr Opin Immunol. 2010;22(1):20-7.
29. Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. Nature. 2009;458(7242):1191-5.
30. Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(3):a000158.
31. Li X. IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: possible clinical applications. Eur J Immunol. 2008;38(3): 614-8.
32. Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. Nature. 2010;465(7300):885-90.
33. Higashimori M, Tatro JB, Moore KJ, Mendelsohn ME, Galper JB, Beasley D. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(1):50-7.
34. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(5):879-85.
35. Wu XD, Zeng K, Liu WL, Gao YG, Gong CS, Zhang CX, et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. Int J Sports Med. 2014;35(4):344-50.
36. Coenen KR, Gruen ML, Lee-Young RS, Puglisi MJ, Wasserman DH, Hasty AH. Impact of macrophage toll-like receptor 4 deficiency on macrophage infiltration into adipose tissue and the artery wall in mice. Diabetologia. 2009;52(2):318-28.
37. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. Gastroenterol Res Pract. 2010;2010.
38. Schaeffler A, Gross P, Buettner R, Bollheimer C, Buechler C, Neumeier M, et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional

signalling with innate immunity. Immunology. 2009; 126(2):233-45.
39. Kugelberg E. Pattern recognition receptors: curbing gut inflammation. Nat Rev Immunol. 2014; 14(9):583.
40. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1alpha. Eating and weight disorders : EWD. 2018.
41. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. Trends Immunol. 2014;35(6):262-9.
42. Zwagerman N, Plumlee C, Guthikonda M, Ding Y. Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise. Neurological research. 2010;32 (2): 123-6.
43. Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, et al. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. Diabetes. 2011;60(3):784-96.
44. Simpson RJ, McFarlin BK, McSporran C, Spielmann G, o Hartaigh B, Guy K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. Brain Behav Immun. 2009;23(2):232-9.
45. Fernandez-Gonzalo R, De Paz JA, Rodriguez-Miguelez P, Cuevas MJ, Gonzalez-Gallego J. Effects of eccentric exercise on toll-like receptor 4 signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells. J Appl Physiol (1985). 2012;112(12):2011-8.
46. Rosa JC, Lira FS, Eguchi R, Pimentel GD, Venancio DP, Cunha CA, et al. Exhaustive exercise increases inflammatory response via Toll like receptor-4 and NF-kappaBp65 pathway in rat adipose tissue. J Cell Physiol. 2011;226(6):1604-7.
47. Child M, Leggate M, Gleeson M. Effects of two weeks of high-intensity interval training (HIIT) on monocyte TLR2 and TLR4 expression in high BMI sedentary men. International Journal of Exercise Science. 2013;6(1):10.
48. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2(2):1143-211.
49. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. Exerc Immunol Rev. 2011;17:6-63.
50. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Stewart LK, et al. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(4):388-93.
51. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. Exerc Immunol Rev. 2010;16: 105-18.
52. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Ikutani M, Oya T, Kanatani Y, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. Diabetes. 2009;58(11):2574-82.
53. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, McFarlin BK, et al. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. Brain Behav Immun. 2005;19(5):389-97.
54. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. J Physiol. 2005;563(Pt 3):945-55.
55. Nickel T, Emslander I, Sisic Z, David R, Schmaderer C, Marx N, et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running. Eur J Appl Physiol. 2012;112(5):1699-708.
56. Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, Tarini VA, Arida RM, Faloppa F, et al. Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats. Lipids Health Dis. 2010;9:109.
57. Reyna SM, Tantiwong P, Cersosimo E, Defronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N. Short-term exercise training improves insulin sensitivity but does not inhibit inflammatory pathways in immune cells from insulin-resistant subjects. J Diabetes Res. 2013;107805.
58. Booth S, Florida-James GD, McFarlin BK, Spielmann G, O'Connor DP, Simpson RJ. The impact of acute strenuous exercise on TLR2, TLR4 and HLA.DR expression on human blood monocytes induced by autologous serum. Eur J Appl Physiol. 2010;110(6):1259-68.
59. Zanchi NE, Lira FS, de Siqueira Filho MA, Rosa JC, de Oliveira Carvalho CR, Seelaender M, et al. Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inflammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. Eur J Appl Physiol. 2010;109(6):1095-102.
60. Shirvani H, Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1α gene in male rats. Tehran University Medical Journal. 2017;75(7):513-20.
61. Oliveira AG, Araujo TG, Carvalho BM, Guadagnini D, Rocha GZ, Bagarolli RA, et al. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats. Obesity (Silver Spring). 2013;21(12): 2545-56.
62. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. J Leukoc Biol. 2010;88(1):33-9.
63. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:52.
64. Carpenter KC, Strohacker K, Breslin WL, Lowder TW, Agha NH, McFarlin BK. Effects of exercise on weight loss and monocytes in obese mice. Comp Med. 2012;62(1):21-6.

65. Rodriguez-Miguelez P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, Mejias Y, Rivas A, de Paz JA, et al. Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. Age (Dordr). 2014;36(6):9734.
66. Ma Y, He M, Qiang L. Exercise Therapy Downregulates the Overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF-kappaB after Cerebral Ischemia in Rats. Int J Mol Sci. 2013;14(2):3718-33.
67. Tanaka Y, Kawanishi N, Shiva D, Tsutsumi N, Uchida M, Kitamura H, et al. Exhaustive exercise reduces tumor necrosis factor-alpha production in response to lipopolysaccharide in mice. Neuroimmunomodulation. 2010;17(4):279-86.
68. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11 (2): 98-107.
69. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? J Leukoc Biol. 2008;84(5):1271-8.
70. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(8):457-65.
71. Mignot CC, Pirottin D, Farnir F, de Moffarts B, Molitor C, Lekeux P, et al. Effect of strenuous exercise and ex vivo TLR3 and TLR4 stimulation on inflammatory gene expression in equine pulmonary leukocytes. Vet Immunol Immunopathol. 2012;147 (3-4): 127-35.
72. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. J Neurosci. 2009;29(2):359-70.
73. Fernandez-Gonzalo R, De Paz JA, Rodriguez-Miguelez P, Cuevas MJ, Gonzalez-Gallego J. TLR4-mediated blunting of inflammatory responses to eccentric exercise in young women. Mediators Inflamm. 2014;2014:479395.
74. Schaffler A, Scholmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. Trends Immunol. 2010;31 (6): 228-35.
75. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest. 2011;121(6):2094-101.
76. Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2009;20 (5):379-85.
77. Zbinden-Foncea H, Raymackers JM, Deldicque L, Renard P, Francaux M. TLR2 and TLR4 activate p38 MAPK and JNK during endurance exercise in skeletal muscle. Med Sci Sports Exerc. 2012;44 (8):1463-72.
78. Steinhardt AP, Aranguren F, Tellechea ML, Gomez Rosso LA, Brites FD, Martinez-Larrad MT, et al. A functional nonsynonymous toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with metabolic syndrome, surrogates of insulin resistance, and syndromes of lipid accumulation. Metabolism. 2010; 59(5):711-7.
79. Erridge C, Samani NJ. Saturated fatty acids do not directly stimulate Toll-like receptor signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(11):1944-9.
80. Fink LN, Costford SR, Lee YS, Jensen TE, Bilan PJ, Oberbach A, et al. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans. Obesity (Silver Spring). 2014;22(3):747-57.
81. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. Mediators Inflamm. 2010;2010:513948.