

# تأثیر تمرین ترکیبی و مکمل کافئین بر گیرنده‌های شبه گذرگاهی ۲ و ۴ و دکتین-۱ در مردان چاق

شیرین قادری گودرزی<sup>ا</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>ب\*</sup>، احمد عبدی<sup>ب</sup>، ایوب سعیدی<sup>ج</sup>

<sup>ا</sup> دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

<sup>ب</sup> دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

<sup>ج</sup> استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۷/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۳/۰۴

DOI:10.30495/JFTN.2022.19312

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.20080123.1401.19.2.6.9>

۹۱

## چکیده

**مقدمه:** اضافه‌وزن و چاقی با افزایش شرایط التهابی و اختلالات متابولیکی همراه است. عامل درمانی که بتواند اختلالات متابولیکی و ایمنی را سرکوب کند، ممکن است به‌طور موثری ناهنجاری‌های موازی در چاقی را بهبود بخشد. هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر تمرین ترکیبی و مکمل کافئین بر گیرنده‌های شبه گذرگاهی ۲ و ۴ و دکتین-۱ در مردان چاق بود.

**مواد و روش‌ها:** در یک کارآزمایی نیمه تجربی، ۴۴ مرد چاق به‌صورت هدفمند و در دسترس انتخاب و به‌صورت تصادفی به چهار گروه (۱ کنترل، ۲ تمرین ترکیبی، ۳ کافئین و ۴ تمرین ترکیبی-کافئین تقسیم شدند. آزمودنی‌ها کافئین روزانه شش میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. برنامه تمرین ترکیبی شامل تمرین مقاومتی دایره‌ای (۳ نوبت با ۱۴ تکرار در ۵۰٪ درصد یک تکرار بیشینه و ۳۰ ثانیه استراحت بین هر ایستگاه) و تمرین هوازی (با شدت ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب به‌مدت ۳۰ دقیقه) ۳ جلسه در هفته و به‌مدت ۱۲ هفته اجرا شد. داده‌ها به روش آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** ۱۲ هفته مداخله تمرین ترکیبی، کافئین و تمرین ترکیبی-کافئین موجب کاهش معنی‌دار سطوح TLR2، TLR4 و دکتین-۱ سرم شد ( $P = 0.001$ ). کاهش سطوح TLR2، TLR4 و دکتین-۱ سرم در گروه تمرین ترکیبی نسبت به کافئین معنی‌دار بود ( $P = 0.001$ ).

همچنین میزان اثر تعاملی تمرین ترکیبی و کافئین بیشتر از کافئین و تمرین به تنهایی بود. **نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود از مداخله تمرین ترکیبی به‌همراه مصرف کافئین به‌منظور مزایای آن در کاهش عوارض التهابی مرتبط با چاقی استفاده شود.

**واژه‌های کلیدی:** التهاب مزمن، تمرین ترکیبی، چاقی، کافئین

## مقدمه

اضافه وزن و چاقی با افزایش پیش‌رونده در مقادیر گلوکز و انسولین ناشتا همراه است که این موضوع عموماً با شرایط التهابی و اختلالات متابولیکی همراه است (Fontana *et al.*, 2010). مکانیسم‌های متعددی در ایجاد التهاب و اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی دخیل هستند. مطالعات نشان می‌دهند که گیرنده سلول‌های ایمنی ذاتی ممکن است نقش مهمی در وقوع هایپرگلیسمی و التهاب داشته باشند (Wang *et al.*, 2020). گیرنده‌های شبه گذرگاهی TOLL<sup>1</sup> (TLR) گلیکوپروتئین‌های غشایی هستند که هم در سطح سلول و هم در درون وزیکول‌های درون سلولی بیان می‌شوند و نقشی بالقوه در شناخت پاتوژن و پاسخ ایمنی ذاتی از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ التهابی مختلف دارند (Feng & Chao., 2011). TLR2 و TLR4 به دلیل توانایی آنها در شناسایی الگوهای مولکولی توسط چندین پاتوژن مهاجم، مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند. همچنین به نظر می‌رسد که آنها نقش مهمی در القاء مقاومت انسولینی ناشی از التهاب دارند (McFarlin *et al.*, 2004). تحریک TLR در سلول‌های چربی و ماکروفاژهای بافت چربی موجب تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. همچنین گزارش شده است که ماکروفاژها در حد بالایی دکتین-۱<sup>۲</sup> را بیان می‌کنند که تحریک آن همزمان با TLR موجب افزایش بیشتر تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی تحریک شده با TLR می‌شود به طوری که ترشح دکتین-۱، باعث افزایش TLR ها شده و از این طریق شاخص‌های پیش‌التهابی را افزایش می‌دهد (Gantner *et al.*, 2003). دکتین-۱ به عنوان یک گیرنده سلول‌های ایمنی ذاتی در پاسخ‌های سلولی مختلف از قبیل التهاب مزمن، بیماری‌های خودایمنی و دیابت نقش دارد (Cortez-Espinosa *et al.*, 2012). این گیرنده به طور بالایی بر روی منوسیت‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل و دیگر سلول‌های ایمنی بیان می‌شود. اختلال در عملکرد و بیان دکتین-۱ با توسعه بیماری‌های التهابی همراه می‌باشد (Kalia *et al.*, 2021). داده‌های مطالعات قبلی نشان می‌دهد که دکتین-۱ ممکن است یکی از شاخص‌های مهم در توسعه مقاومت به انسولین و التهاب

ناشی از چاقی باشد زیرا دکتین-۱ بر روی ماکروفاژها بیان شده و با تعدیل عملکرد و فنوتیپ آنها در توسعه چاقی و مقاومت به انسولین نقش دارد. نشان داده شده است که مهار دکتین-۱ با بهبود هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین همراه می‌باشد. بعلاوه ماکروفاژهای فاقد دکتین-۱ دارای ویژگی‌های ضدالتهابی می‌باشند که با بهبود حساسیت به انسولین در بافت چربی همراه می‌باشد (Castoldi *et al.*, 2017).

با توجه به پیامدها و عوارض چاقی، فعالیت‌های ورزشی جهت ارتقای سلامتی در افراد چاق و دارای اضافه‌وزن ضروری است. تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح در گردش لیگاندهای TLR (که در بیماری‌های متابولیک افزایش پیدا می‌کند) را کاهش دهد (Favere *et al.*, 2021). فعالیت ورزشی، همچنین می‌تواند بیان و فعال سازی TLR4 را در بافت‌های مختلف و انواع سلول‌ها کاهش دهد (Fernandez *et al.*, 2014). با این حال نتایج مطالعات در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح متناقض می‌باشد به طوری که کاهش گیرنده‌های شبه تول پس از تمرینات ورزشی گزارش شده است (Rodriguez *et al.*, 2010; Rosa *et al.*, 2011; Zanchi *et al.*, 2015). از طرفی برخی مطالعات نیز عدم تغییر معنی‌دار TLR2 و TLR4 پس از تمرینات در آزمودنی‌های چاق را گزارش کرده‌اند (Phillips *et al.*, 2012; Prestes *et al.*, 2015).

از طرفی، گزارش شده است که هر دو اختلالات سیستم ایمنی و متابولیکی ناشی از چاقی با افزایش بافت چربی ناشی از چاقی، مقاومت به انسولین و استئاتوز ارتباط دارند (Wu *et al.*, 2021). بنابراین، عامل درمانی که بتواند اختلالات متابولیکی و ایمنی را سرکوب کند، ممکن است به طور موثری این ناهنجاری‌های موازی در چاقی را بهبود بخشد. در همین زمینه، کافئین یک عامل ضد چاقی است که حاوی اثرات مفید مرتبط با ایمنی و متابولیسم است (Liu *et al.*, 2018). کافئین (۱.۳،۷- trimethylxanthine) یک آلکالوئید پورین است که در انسان برای تنظیم اشتها مهم شده و به عنوان مهار کننده اشتها در نظر گرفته می‌شود همچنین کافئین و ترکیبات آن دارای اثرات ضد التهابی و مقاومت به انسولین است و

<sup>1</sup> Toll Like Receptors<sup>2</sup> Dectin-1

مشکلی که آن‌ها را از شرکت در فعالیت بدنی محدود کند، دارا بودن شرایط BMI=30 و Waist-to-height ratio >0.5 (WHtR) و عدم داشتن سابقه ورزشی طی شش ماه اخیر، نداشتن سابقه اختلالات خواب، غیرسیگاری و عدم مصرف هر نوع مکمل، الکل، مواد کافئین‌دار و درمان دارویی. همچنین معیارهای خروج آزمودنی‌ها از مطالعه عبارتند از غیبت بیش از یک جلسه در برنامه تمرینات ورزشی، بروز حادثه، آسیب، ابتلا به بیماری‌های محل و بروز هر عامل مداخله‌گری که بر شرکت موثر آزمودنی‌ها در جلسات تمرین اثر گذار باشد. در یک جلسه جداگانه بعد از انجام معاینات پزشکی، هدف از انجام پژوهش و نحوه اجرای آن برای آزمودنی‌ها شرح داده شد. پس از پرکردن پرسشنامه اطلاعات فردی و امضای رضایت نامه، هریک از آزمودنی‌ها روز بعد برای اجرای آزمون‌ها در محل برگزاری آزمون حاضر شدند. در ابتدای جلسه قد و ویژگی‌های آنتروپومتری شامل قد، وزن و ترکیب بدنی اندازه‌گیری شد. در جلسه دوم از آزمودنی‌ها تست تعیین یک تکرار بیشینه گرفته شد. سپس آزمودنی‌ها به صورت همگن بر اساس حداکثر تکرار بیشینه و مشخصات فردی به ۴ گروه (۱) کنترل (۱۱ نفر)، ۲) کافئین (۱۱ نفر)، ۳) تمرین (۱۱ نفر)، ۴) کافئین-تمرین (۱۱ نفر) تقسیم شدند. بعد از سه روز، آزمودنی‌ها به آزمایشگاه مراجعه کرده و برای ارزیابی سطوح دکتین-۱، TLR2، TLR4، سرم از آنها خون‌گیری شد. سپس گروه‌های تجربی ۱۲ هفته برنامه تمرین ترکیبی و مداخله مصرف کافئین را انجام دادند. در پایان مجدداً ویژگی‌های آنتروپومتری و خون‌گیری اخذ شد. فعالیت ورزشی به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته بود. آزمودنی‌های گروه تمرین بعد از ۵ دقیقه گرم کردن، فعالیت مقاومتی دایره‌ای (۳ نوبت با ۱۴ تکرار در ۵۰٪ درصد یک تکرار بیشینه و ۳۰ ثانیه استراحت بین هر ایستگاه و ۲ دقیقه استراحت بین هر نوبت برای ۶ ایستگاه) (۱-۳) را انجام دادند. ایستگاه‌ها شامل اسکات، پرس سینه، پشت پا دستگاه، سرشانه، ساق پا، قایقی بود. سپس بعد از ۱۰ دقیقه استراحت فعالیت هوازی با شدت ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب حداکثر را به مدت ۳۰ دقیقه انجام دادند. لازم به ذکر است که برای تعیین حداکثر یک تکرار بیشینه (RM1) به روش برزیسکی از آزمودنی‌های گروه تمرین مقاومتی RM1 گرفته شد. بدین صورت که وزنه‌ای برای آزمودنی انتخاب

خطر توسعه چاقی را کاهش می‌دهند ( de Alcântara, 2021; Almeida et al., 2021; Kolb et al., 2021).

باوجود اینکه مطالعات فراوانی در زمینه چاقی صورت گرفته، ولی اثرات تمرین و مکمل کافئین بر مولکول‌های مهم در القاء مقاومت انسولینی ناشی از التهاب در افراد چاق و دارای اضافه‌وزن کمتر مورد توجه قرار گرفته است. همچنین یافته‌های پژوهشی از تناقض بین نتایج در خصوص پاسخ گیرنده‌های شبه گذرگاهی به فعالیت ورزشی حکایت داد؛ با توجه به نقش مهم ورزش و فعالیت بدنی به همراه مکمل کافئین در سلامت و پیشگیری و درمان عوارض ناشی از چاقی به‌ویژه التهاب و اختلالات متابولیکی به نظر می‌رسد بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی و مکمل‌های گیاهی بر نشانگرهای التهابی از اهمیت بالایی برخوردار باشد، اما با توجه به بررسی‌های انجام شده، داده‌ها در این خصوص بسیار محدود است. با توجه به موارد فوق، تحقیق حاضر سعی دارد به تاثیر تمرین ترکیبی و مکمل کافئین بر گیرنده‌های شبه گذرگاهی ۲ و ۴ و دکتین-۱ در مردان چاق بپردازد.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و روش آن نیمه تجربی می‌باشد این مطالعه با تایید کمیته اخلاق با شماره IR.IAU.M.REC.1399.009 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی در سال ۱۳۹۹ اجرا گردید. جامعه آماری این پژوهش را مردان چاق داوطلب شهر تهران تشکیل می‌دهند که از طریق فراخوان در مراکز عمومی و اداری انتخاب شدند. بر این اساس، پس از ارزیابی‌های بالینی اولیه شامل شرح حال، سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، معاینات بالینی و تشخیصی، تعداد ۴۴ مرد چاق (سن بین ۲۳-۳۲ سال) با شاخص توده بدن بالای ۳۰ که تحت درمان دارویی نبودند بر اساس معیارهای ورود برای شرکت در تحقیق انتخاب شدند. آزمودنی‌ها فرم مربوط به تندرستی و سلامتی را برای اطمینان از عدم بیماری و رضایت شخصی را تکمیل کردند. معیارهای ورود به مطالعه یا شرایط انتخاب آزمودنی‌ها شامل موارد ذیل می‌باشد: عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن با توجه به پرسشنامه سابقه پزشکی (بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت، انواع سرطان‌ها و ناراحتی‌های کلیوی و گوارشی و یا هرگونه آسیب و یا

می شود که آزمودنی‌ها حداکثر ۶-۸ تکرار را انجام دهند. سپس وزنه زده شده به همراه تکرارها در فرمول مناسب گذاشته شد. برای هر ۶ ایستگاه اندازه‌گیری صورت گرفته شد. ایستگاه‌ها شامل اسکات، پرس سینه، پشت پا دستگاه، سرشانه، ساق پاوقایی بود (Ebrahim et al., 2012).

گروه کافئین روزانه شش میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین دریافت کردند. آزمودنی‌های گروه تمرین - مکمل، در روزهای تمرینی، ۹۰ دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه بعد از فعالیت ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (۲ وهله ۳ میلی گرمی/کیلوگرم وزن بدن) را مصرف کردند. گروه کنترل نیز فعالیت روزمره خود را ادامه داده و فقط شش میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارونما دریافت کردند (Schubert et al., 2014). برای ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی عمل خون گیری پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و در دو مرحله ۴۸ ساعت قبل و بعد از ۱۲ هفته مداخله (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) انجام گرفت. در هر مرحله توسط کارشناس آزمایشگاه از ورید پیش آرنجی دست راست آزمودنی‌ها در حالت استراحتی و در وضعیت نشسته ۵ سی سی خون گرفته شد. نمونه های خون پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم تا زمان انجام آزمون ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه روزی، عمل خون گیری در زمان معینی از روز (۸ تا ۱۰ صبح) انجام شد. سطوح دکتین-۱، TLR2، TLR4 سرم با استفاده از کیت و به روش الایزا اندازه گیری شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، برای مقایسه متغیرهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون توکی برای مقایسات دوگانه در بین گروه‌های مختلف پژوهش استفاده شد. سطح معنی‌داری در

### یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مربوط به ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها و متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان می‌دهد بین میانگین TLR-2 در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معناداری وجود داشت (F = ۸۴۰۷/۱۱۱، P = ۰/۰۰۱) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر TLR-2 سرم در گروه تمرین، کافئین و تمرین ترکیبی - کافئین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود (P < ۰/۰۰۱). همچنین مقادیر TLR-2 سرم در گروه تمرین نسبت به گروه کافئین (P < ۰/۰۰۱) و گروه تمرین ترکیبی - کافئین نسبت به گروه تمرین و کافئین به طور معناداری کمتر بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۱).

نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان می‌دهد بین میانگین TLR-4 سرم در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معناداری وجود داشت (F = ۲۶۲۶/۰۱۳، P = ۰/۰۰۱) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر TLR-4 سرم در گروه تمرین، کافئین و تمرین ترکیبی - کافئین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود (P < ۰/۰۰۱). همچنین مقادیر TLR-4 سرم در گروه تمرین نسبت به گروه کافئین (P < ۰/۰۰۱) و گروه تمرین ترکیبی - کافئین نسبت به گروه تمرین و کافئین به طور معناداری کمتر بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۲).

نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان می‌دهد بین میانگین **dectin-1** در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معناداری وجود داشت (F = ۴۹/۹۵۵، P = ۰/۰۰۱) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر **dectin-1** در

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های آنتروپومتری آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف

Table 1- Mean and standard deviation of anthropometric characteristics of subjects in different groups

Groups Variable	Control	Caffeine	Combined Training	Combined Training- Caffeine
Age (year)	27±3	28±2	27±3	29±4
Height (cm)	170.22±5.61	169.87±4.91	174±4.6	171.66±9.00
Weight (kg)	98.91±8.40	96.10±9.51	97.36±10.21	95.42±9.46
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.91±3.54	33.68±2.48	32.33±3.33	32.53±4.74

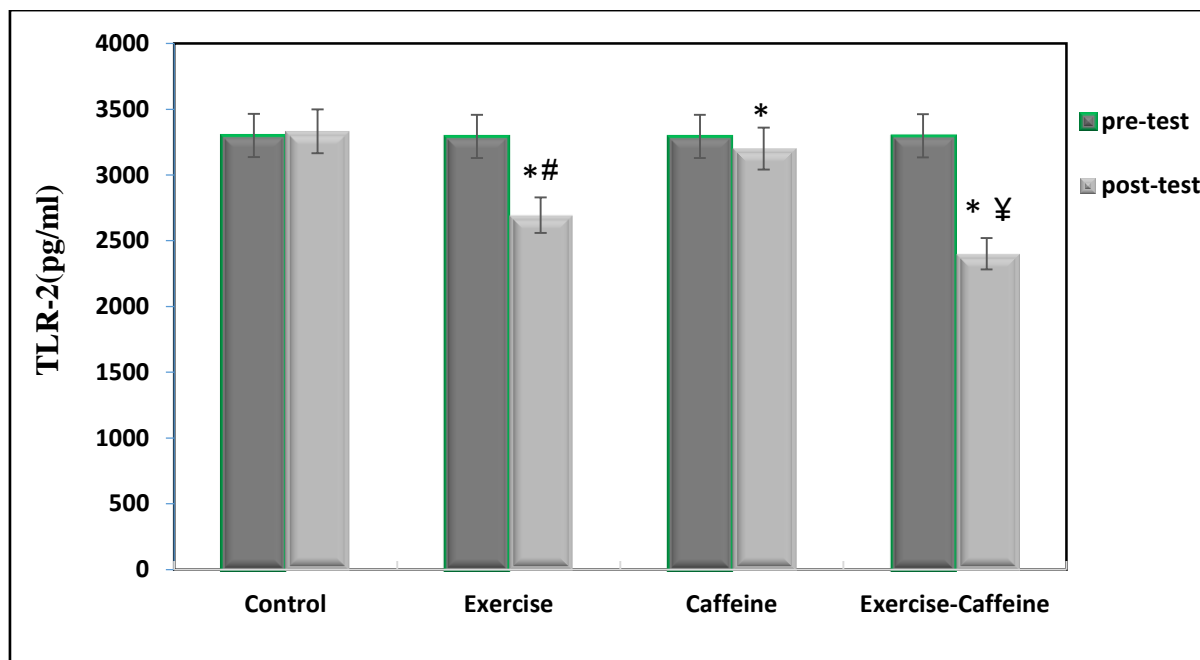


Figure 1. Changes in serum TLR-2 levels of obese men in different groups

\*: Significant difference compared to the control group, # Significant difference compared to the caffeine group: Significant difference compared to the exercise and caffeine groups

شکل ۱- تغییرات مقادیر TLR-2 سرم در مردان چاق برحسب گروه های مختلف

\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه کافئین: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های تمرین و کافئین

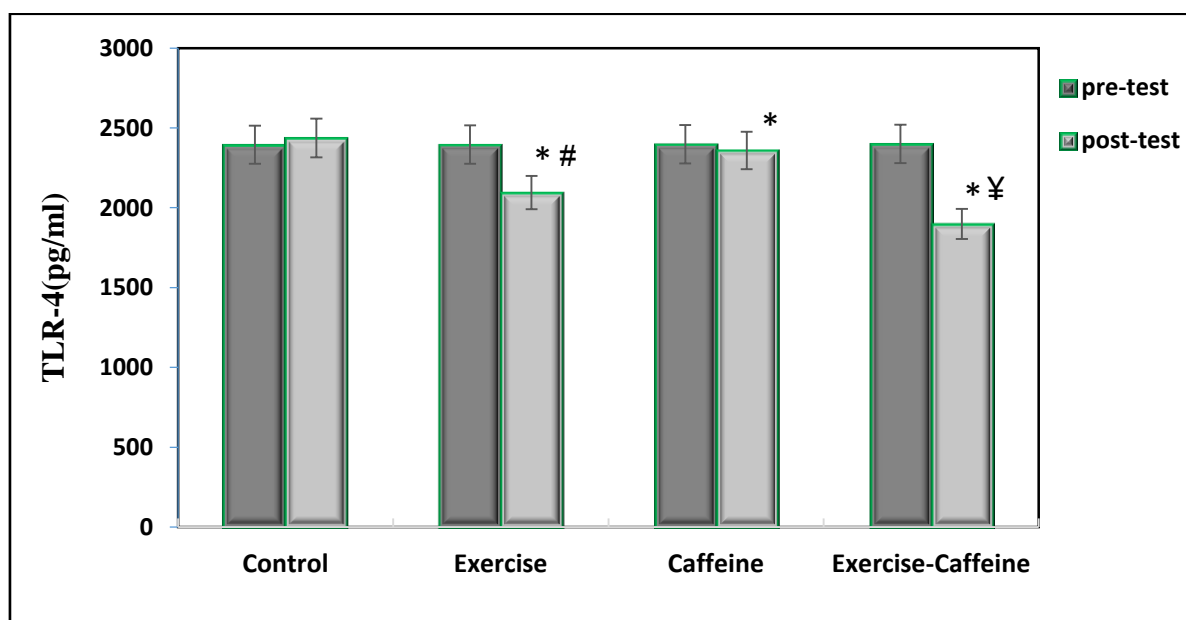


Figure 2. Changes in serum TLR-4 levels of obese men in different groups

\*: Significant difference compared to the control group, # Significant difference compared to the caffeine group: Significant difference compared to the exercise and caffeine groups

شکل ۲- تغییرات مقادیر TLR-4 سرم در مردان چاق برحسب گروه های مختلف

\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه کافئین: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های تمرین و کافئین

همچنین مقادیر **dectin-1** سرم در گروه تمرین نسبت به گروه کافئین ( $P < 0.001$ ) و گروه تمرین ترکیبی - کافئین

گروه تمرین، کافئین و تمرین ترکیبی - کافئین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود ( $P < 0.001$ ).

اثرات محافظتی در برابر مقاومت به انسولین هستند که ممکن است با تنظیم پایین بیان TLR که در هنگام ورزش اتفاق می‌افتد، توضیح داده شود (Francaux, 2009). به نظر می‌رسد برخی از سیگنال‌های درگیر شامل سایتوکاین‌های ضدالتهابی، هورمون‌های استرسی و پروتئین‌های شوک گرمایی در تغییرات TLR2 و TLR4 ناشی از ورزش نقش داشته باشند (McFarlin *et al.*, 2006). بنابراین این احتمال وجود دارد که تمرین ترکیبی در تحقیق حاضر از طریق افزایش سطوح سایتوکاین‌های ضد التهابی، پروتئین‌های شوک گرمایی و گلوکوکورتیکوئید منجر به پاسخ‌های التهابی و مهار TLR2 و TLR4 شود. همچنین مشخص شده است که فعالیت‌های ایمنی TLR به‌طور کلی از طریق سیگنالینگ از طریق مسیر NF-kB تعدیل می‌شود. پاسخ‌ها با تحریک گیرنده توسط یک سیگنال خارجی آغاز می‌شود. این مناطق سیتوپلاسمی TLRها را که شامل گیرنده (TIR) (IL-1) / interleukin-1 / Toll است، تغییر می‌دهد. تحریک باعث می‌شود که این دامنه‌ها در فرآیندی پروتئین‌های آداپتور را جذب کنند که در نهایت فاکتور رونویسی هسته ای NF-kB را فعال کند (Kawai & Akira., 2010). این عمل باعث آزاد شدن NF-kB

نسبت به گروه تمرین ( $P=0/018$ ) و کافئین ( $P<0/001$ ) به طور معناداری کمتر بود (شکل ۳).

### بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۲ هفته برنامه تمرین ترکیبی موجب کاهش معنی‌دار دکترین-۱، TLR2، TLR4 در مردان چاق شد. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی گیرنده‌های شبه تول را کاهش می‌دهد که با یافته‌ها تحقیق حاضر همسو می‌باشند (Francaux, 2009; chubert *et al.*, 2014; Ebrahim *et al.*, 2005; Jessen *et al.*, 2012). مکانیسم‌های فیزیولوژیکی که توسط آن ورزش مسیرهای TLR2 و TLR4 را تعدیل می‌کند هنوز کاملاً شناخته نشده است. افزایش سطوح اسیدهای چرب غیراستری شده خارج سلولی باعث ایجاد مسیرهای التهابی می‌گردد که این اثرات می‌توانند از طریق فعال شدن گیرنده‌های TLR2 و TLR4 میانجیگری شوند. چاقی با افزایش TLRها همراه است. TLR باعث تولید سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژها، سلول‌های چربی، کبد و سلول‌های عضلانی اسکلتی شود. این موضوع نشان می‌دهد که این گیرنده‌ها ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین شرکت کنند. با این حال، آنها همچنین دارای

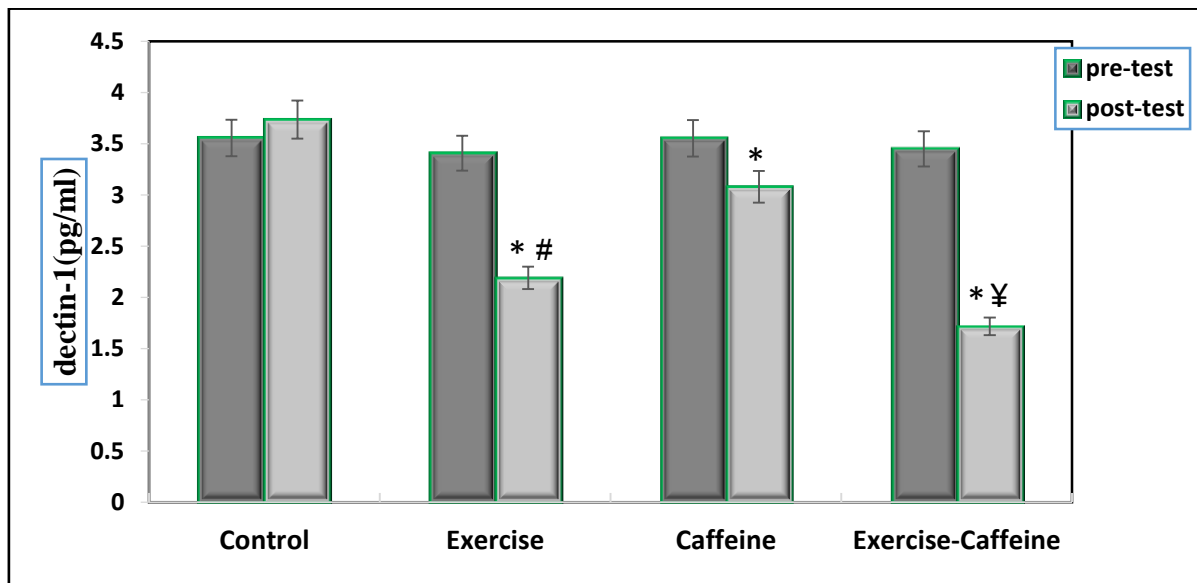


Figure 3. Changes in serum dectin-1 levels of obese men in different groups

\*: Significant difference compared to the control group, # Significant difference compared to the caffeine group: Significant difference compared to the exercise and caffeine groups.

### شکل ۳- تغییرات مقادیر dectin-1 سرم در مردان چاق برحسب گروه‌های مختلف

\*\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه کافئین: تفاوت معنی دار نسبت به گروه‌های تمرین و کافئین.

کرده اند که با یافته های تحقیق حاضر همخوان نمی باشند (Phillips *et al.*, 2012; Prestes *et al.*, 2015). به نظر می رسد تفاوت با یافته های فوق به علت نوع آزمودنی های مورد مطالعه باشد. تناقض در نتایج مطالعات می تواند ناشی از عوامل متفاوتی از قبیل نوع تغذیه، برنامه تمرینی، نوع آزمودنی و مدت فعالیت ورزشی باشد. نتایج Ruffino و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان می دهد پس از ۸ هفته برنامه تمرینی با شدت متوسط (پیاده روی ۴۵ دقیقه، سه بار در هفته) دکترین-۱ در زنان کم تحرک به طور معنی داری افزایش یافت. تفاوت نتایج فوق با یافته این تحقیق را می توان ناشی از تفاوت بین نوع پروتکل و مدت تمرینات دانست.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف کافئین موجب کاهش معنی دار دکترین-۱، TLR4، TLR2 نسبت به گروه تمرین و کافئین در مردان چاق شد. از مزایای کافئین در ارتباط با ناهنجاری های ایمنی حیوانات چاق و انسان می توان به کاهش تنظیم میزان بیان شاخص های التهابی و پیش التهابی در بافت چربی و سرکوب التهاب کبدی اشاره کرد (Yamauchi *et al.*, 2010). علاوه بر این، از مزایای متابولیسم کافئین می توان به تنظیم منفی ژن های لیپوژنیک کبدی، مهار استئاتوز کبدی، بهبود چربی خون، کاهش توده چربی و افزایش حساسیت انسولین سیستمیک / کبدی اشاره کرد. این تغییرات در حیوانات چاق و انسان گزارش شده است (Zhang *et al.*, 2015). گزارش شده است که درمان مزمن کافئین با فعال سازی لیپولیز باعث کاهش توده چربی بدن و چربی در موشهای چاق تغذیه شده با HFD می شود (Kobayashi *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2015). افزایش سطوح اسیدهای چرب باعث ایجاد مسیرهای التهابی می گردد که این اثرات می توانند از طریق فعال شدن گیرنده های TLR2 و TLR4 میانجی گری شوند. بر این اساس، منطقی است که مشاهده کنیم کاهش سطوح اسیدهای چرب با درمان کافئین می تواند به تنظیم منفی سطوح دکترین-۱، TLR4، TLR2 کمک کند. در مجموع مطالعات به نقش مثبت مصرف کافئین و تمرینات ورزشی در بهبود ایمنی و کاهش التهاب تاکید دارند (Rodas *et al.*, 2020). در تحقیق حاضر نیز تمرین ترکیبی به همراه کافئین به تعدیل دکترین-۱، TLR2،

برای انتقال به هسته سلول می شود و در آنجا باعث رونویسی سیتوکین ها از جمله اینترلوکین های IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  (Medzhitov, 2001)؛ IL-8 و سایر عناصر نقش اساسی دارند می شود. در کنار سیتوکین ها، NF-kB بیان فاکتورهای رشد و سایر مولکول های دخیل در پاسخ استرس، تکثیر سلولی و پیشرفت چرخه سلولی را القا می کند (Pahl., 1999). IGF-1 نیز یک تعدیل کننده قوی TLR4 در عضلات اسکلتی است. نشان داده شده است که تحریک IGF-1 اثرات ضد التهابی بر روی عضله اسکلتی داشته و سیگنالینگ TLR4 را سرکوب می کند. IGF-1 با کاهش بیان سیتوکین های پیش التهابی از طریق اثر ضد التهابی بر روی سلول های عضلانی اسکلتی به تنظیم منفی TLR4 کمک می کند (Lee, 2011). اثرات تمرین ترکیبی می تواند از طریق القا هر یک از مسیرهای فوق به کاهش TLR2 و TLR4 طی چاقی کمک کند.

پروتئین دکترین-۱ نیز می تواند توسط انواع مختلف سایتوکاین ها همچون IL-4 و GM-CSF و همچنین توسط اجزای میکروبی تنظیم شود (Reid *et al.*, 2004). پاسخ دکترین-۱ به فعالیت ورزشی و سازوکارهای تغییرات سطوح دکترین-۱ متعاقب تمرین مشخص نیست. با این حال، شاید تمرین ترکیبی از طریق تاثیر بر سطوح IL-4 و GM-CSF به تغییر پروتئین دکترین-۱ منجر شده است با این حال، در تحقیق حاضر عوامل فوق مورد بررسی قرار نگرفت که از محدودیت های این تحقیق به شمار می رود. دکترین-۱ برای پاسخ دهی به سیستم ایمنی به فاکتور تنظیمی ۵ اینترفرون (IRF5) نیز نیاز دارد و IRF5 برای تمایز از ماکروفاژها M1 AT ضروری است که نقش عمده ای در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی ایفا می کند (del Fresno *et al.*, 2013; Krausgruber *et al.*, 2011). علاوه بر این، گزارش شده است که دکترین-۱ توسط ویمنتین (فیلامنت میانی بیان شده در سلول های مزانشیمی) فعال می شود (Thiagarajan *et al.*, 2013). بنابراین این احتمال وجود دارد که اثرات ناشی از تمرین بر تغییرات دکترین-۱ از طریق ویمنتین صورت گیرد. بهر حال مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز می باشد. برخی مطالعات نیز عدم تغییر معنی دار TLR2 و TLR4 پس از تمرینات در زنان کم تحرک سالمند و زنان یائسه چاق را گزارش

Cortez-Espinosa, N., García-Hernández, M. H., Reynaga-Hernández, E., Cortés-García, J. D., Corral-Fernández, N. E., Rodríguez-Rivera, J. G., Bravo-Ramírez, A., González-Amaro, R. & Portales-Pérez, D. P. (2012). Abnormal expression and function of Dectin-1 receptor in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control (HbA1c>8%). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(11), 1538–1546.

Cristofaro, P. & Opal, S. M. (2006). Role of Toll-like receptors in infection and immunity: clinical implications. *Drugs*, 66(1), 15–29.

de Alcântara Almeida, I., Mancebo Dorvigny, B., Souza Tavares, L., Nunes Santana, L. & Vitor Lima-Filho, J. (2021). Anti-inflammatory activity of caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) after experimental challenge with virulent *Listeria monocytogenes* in Swiss mice. *International Immunopharmacology*, 100, 108090.

del Fresno, C., Soulat, D., Roth, S., Blazek, K., Udalova, I., Sancho, D., Ruland, J. & Ardavin, C. (2013). Interferon- $\beta$  production via Dectin-1-Syk-IRF5 signaling in dendritic cells is crucial for immunity to *C. albicans*. *Immunity*, 38(6), 1176–1186.

Ebrahim, K., bassami, M., kolahdozi, S. & Karimnia Saheb, V. (2012). The Effects of Circuit Resistance Exercise on Fat and Carbohydrate Metabolism During Endurance Exercise in Overweight Men. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 14(3), 257-66 [In Persian].

Favere, K., Bosman, M., Delputte, P. L., Favoreel, H. W., Van Craenenbroeck, E. M., De Sutter, J., Witvrouwen, I., De Meyer, G., Heidbuchel, H. & Guns, P. (2021). A systematic literature review on the effects of exercise on human Toll-like receptor expression. *Exercise Immunology Review*, 27, 84–124.

Feng, Y. & Chao, W. (2011). Toll-like receptors and myocardial inflammation. *International Journal of Inflammation*, 170352.

Fernandez-Gonzalo, R., De Paz, J. A., Rodriguez-Miguel, P., Cuevas, M. J. & González-Gallego, J. (2014). TLR4-mediated blunting of inflammatory responses to eccentric exercise in young women. *Mediators of Inflammation*, 479395.

Fontana, L., Klein, S. & Holloszy, J. O. (2010). Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance,

TLR4 در مردان چاق منجر شد. با این حال با توجه به مطالعات اندک انجام شده در این رابطه، تحقیق روی اثر فعالیت ورزشی و مصرف کافئین بر عوامل درگیر در سیستم ایمنی و کاهش التهاب نیاز به مطالعات بیشتری دارد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر عوامل التهابی اشاره کرد. بررسی تأثیر دوزهای مختلف مکمل کافئین به دنبال تمرین در آزمودنی‌های چاق نیز می‌تواند در تبیین و تفسیر بهتر نتایج کمک نماید. این نقطه ضعف پژوهشی پیشنهادی به مطالعات آینده به منظور اندازه‌گیری این شاخص‌ها متعاقب تمرین ترکیبی به همراه مصرف کافئین در افراد چاق است.

### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۱۲ هفته برنامه تمرین ترکیبی، مصرف کافئین و تمرین ترکیبی به همراه مصرف کافئین موجب کاهش معنی‌دار دکترین-۱، TLR4، TLR2 در مردان چاق شد و مداخله توأمان تمرین ترکیبی به همراه مصرف کافئین مزایای بیشتری به همراه داشت. بنابراین توصیه می‌شود از مداخله تمرین ترکیبی به همراه مصرف کافئین به منظور مزایای آن در کاهش عوارض التهابی مرتبط با چاقی استفاده شود.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند به ویژه آزمودنی‌های تحقیق، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

Castoldi, A., Andrade-Oliveira, V., Aguiar, C. F., Amano, M. T., Lee, J., Miyagi, M. T., Latância, M. T., Braga, T. T., da Silva, M. B., Ignácio, A., Carola Correia Lima, J. D., Loures, F. V., Albuquerque, J., Macêdo, M. B., Almeida, R. R., Gaiarsa, J. W., Luévano-Martínez, L. A., Belchior, T., Hiyane, M. I., Brown, G. D. & Câmara, N. (2017). Dectin-1 Activation Exacerbates Obesity and Insulin Resistance in the Absence of MyD88. *Cell Reports*, 19(11), 2272–2288.



insulin action, and adipokine production. *Age* (Dordrecht, Netherlands), 32(1), 97–108.

Francaux, M. (2009). Toll-like receptor signalling induced by endurance exercise. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 34(3):454–458.

Gantner, B. N., Simmons, R. M., Canavera, S. J., Akira, S. & Underhill, D. M. (2003). Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *The Journal of Experimental Medicine*, 197(9), 1107–1117.

Jessen, A., Buemann, B., Toubro, S., Skovgaard, I. M. & Astrup, A. (2005). The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 7(4), 327–333.

Kalia, N., Singh, J. & Kaur, M. (2021). The role of dectin-1 in health and disease. *Immunobiology*, 226 (2), 152071.

Kawai, T. & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384.

Kobayashi-Hattori, K., Mogi, A., Matsumoto, Y. & Takita, T. (2005). Effect of caffeine on the body fat and lipid metabolism of rats fed on a high-fat diet. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(11), 2219–2223.

Kolb, H., Martin, S. & Kempf, K. (2021). Coffee and Lower Risk of Type 2 Diabetes: Arguments for a Causal Relationship. *Nutrients*, 13(4), 1144.

Krausgruber, T., Blazek, K., Smallie, T., Alzabin, S., Lockstone, H., Sahgal, N., Hussell, T., Feldmann, M. & Udalova, I. A. (2011). IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nature Immunology*, 12(3), 231–238.

Lee W. J. (2011). IGF-I Exerts an Anti-inflammatory Effect on Skeletal Muscle Cells through Down-regulation of TLR4 Signaling. *Immune Network*, 11(4), 223–226.

Liu, C. W., Tsai, H. C., Huang, C. C., Tsai, C. Y., Su, Y. B., Lin, M. W., Lee, K. C., Hsieh, Y. C., Li, T. H., Huang, S. F., Yang, Y. Y., Hou, M. C., Lin, H. C., Lee, F. Y. & Lee, S. D. (2018). Effects and mechanisms of caffeine to improve immunological and metabolic abnormalities in diet-induced obese rats. *American journal of physiology*.

*Endocrinology and Metabolism*, 314(5), E433–E447.

McFarlin, B. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Stewart, L. K., Timmerman, K. L. & Coen, P. M. (2006). Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4. *The journals of gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(4), 388–393.

McFarlin, B. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Stewart, L. K. & Timmerman, K. L. (2004). TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(11), 1876–1883.

Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1(2), 135–145.

Pahl, H. L. (1999). Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*, 18(49), 6853–6866.

Reid, D. M., Montoya, M., Taylor, P. R., Borrow, P., Gordon, S., Brown, G. D. & Wong, S. Y. (2004). Expression of the{beta}-glucan receptor, Dectin-1, on murine leukocytes insitu correlates with its function in pathogen recognition andreveals potential roles in leukocyte interactions. *Journal of Leukocyte Biology*, 76, 86–94.

Rodas, L., Riera-Sampol, A., Aguilo, A., Martínez, S. & Tauler, P. (2020). Effects of Habitual Caffeine Intake, Physical Activity Levels, and Sedentary Behavior on the Inflammatory Status in a Healthy Population. *Nutrients*, 12(8), 2325.

Rodriguez-Miguel, P., Fernandez-Gonzalo, R., Collado, P. S., Almar, M., Martinez-Florez, S., de Paz, J. A., González-Gallego, J. & Cuevas, M. J. (2015). Whole-body vibration improves the anti-inflammatory status in elderly subjects through toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways. *Mechanisms of Ageing and Development*, 150, 12–19.

Rosa, J. C., Lira, F. S., Eguchi, R., Pimentel, G. D., Venâncio, D. P., Cunha, C. A., Oyama, L. M., De Mello, M. T., Seelaender, M. & do Nascimento, C. M. (2011). Exhaustive exercise increases inflammatory response via Toll like receptor-4 and NF-κBp65 pathway in rat adipose tissue. *Journal of Cellular Physiology*, 226(6), 1604–1607.

Ruffino, J. S., Davies, N. A., Morris, K., Ludgate, M., Zhang, L., Webb, R. & Thomas, A. W. (2016). Moderate-intensity exercise alters markers of alternative activation in circulating monocytes in females: a putative role for PPAR $\gamma$ . *European Journal of Applied Physiology*, 116(9), 1671–1682.

Schubert, M. M., Hall, S., Leveritt, M., Grant, G., Sabapathy, S. & Desbrow, B. (2014). Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 117(7), 745–754

Thiagarajan, P. S., Yakubenko, V. P., Elson, D. H., Yadav, S. P., Willard, B., Tan, C. D., Rodriguez, E. R., Febbraio, M. & Cathcart, M. K. (2013). Vimentin is an endogenous ligand for the pattern recognition receptor Dectin-1. *Cardiovascular Research*, 99(3), 494–504.

Wang, Z., Ni, X., Zhang, L., Sun, L., Zhu, X., Zhou, Q., Yang, Z. & Yuan, H. (2020). Toll-Like Receptor 4 and Inflammatory Micro-Environment of Pancreatic Islets in Type-2 Diabetes Mellitus: A Therapeutic Perspective. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 4261–4272.

Willment, J. A., Marshall, A. S., Reid, D. M., Williams, D. L., Wong, S. Y., Gordon, S. & Brown, G. D. (2005). The human beta-

glucan receptor is widely expressed and functionally equivalent to murine Dectin-1 on primary cells. *European Journal of Immunology*, 35(5), 1539–1547.

Wu, H. & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research*, 126(11), 1549–1564.

Yamauchi, R., Kobayashi, M., Matsuda, Y., Ojika, M., Shigeoka, S., Yamamoto, Y., Tou, Y., Inoue, T., Katagiri, T., Murai, A. & Horio, F. (2010). Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(9), 5597–5603.

Zanchi, N. E., Lira, F. S., de Siqueira Filho, M. A., Rosa, J. C., de Oliveira Carvalho, C. R., Seelaender, M., Santos, R. V. & Lancha, A. H. (2010). Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inflammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*, 109(6), 1095–1102.

Zhang, S. J., Li, Y. F., Wang, G. E., Tan, R. R., Tsoi, B., Mao, G. W., Zhai, Y. J., Cao, L. F., Chen, M., Kurihara, H., Wang, Q. & He, R. R. (2015). Caffeine ameliorates high energy diet-induced hepatic steatosis: sirtuin 3 acts as a bridge in the lipid metabolism pathway. *Food & Function*, 6, 2578–2587.

# The Effect of Combined Training and Caffeine Supplementation on Toll-like Receptor 2 (TLR2), TLR4, and Dectin-1 in Obese Men

Sh. Ghaderi Goodarzi <sup>a</sup>, A. Abbassi Dalooi <sup>b\*</sup>, A. Abdi <sup>b</sup>, A. Saeidi <sup>c</sup>

<sup>a</sup> PhD Student of the Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

<sup>b</sup> Associate Professor of the Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

<sup>c</sup> Assistant Professor of the Department of Exercise Physiology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

Received: 25 May 2021

Accepted: 20 October 2021

## Abstract

**Introduction:** Overweight and obesity are associated with increased inflammatory conditions and metabolic disorders. A therapeutic agent that can suppress metabolic and immune disorders may effectively ameliorate parallel abnormalities in obesity. The aim of this study was to evaluate the effect of combined training and caffeine supplementation on Toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, and dectin-1 in obese men.

**Materials and Methods:** In a semi-experimental trial, 44 obese men were purposefully and accessibly selected and randomly divided into four groups: 1) control, 2) combined training, 3) caffeine and 4) combined training -caffeine. Subjects received 6 mg of caffeine per kilogram of body weight daily for 12 weeks. The combined training program include circular resistance training (3 times with 14 repetitions at 50% of one maximum repetition and 30 seconds rest between each station) and aerobic exercise (70% maximum heart rate for 30 minutes) was performed 3 sessions per week for 12 weeks. The combined training program was performed for 12 weeks and 3 sessions per week. Data were analyzed with covariance analysis and Tukey post hoc test at the  $p < 0.05$ .

**Results:** The results showed that 12 weeks of combined training, caffeine and combined training - caffeine significantly reduced serum levels of TLR2, TLR4 and Dectin-1 ( $P=0.001$ ). The reduce of serum levels of TLR2, TLR4 and Dectin-1 were significant in the combined training compared to caffeine group ( $P=0.001$ ). the effect of interactive combined training with caffeine was more than supplementation and training alone.

**Conclusion:** According to the findings, it is suggested that combined training intervention with caffeine consumption be used in order to reduce its inflammatory effects associated with obesity.

**Keywords:** Caffeine Chronic Inflammation, Combined Training, Obesity.

\* Corresponding Author: [abbasi.dalooi@gmail.com](mailto:abbasi.dalooi@gmail.com)