

Vliv cvičení na produkci cytokinů a na muskuloskeletální systém

Využití fyzické zátěže je obecně doporučováno k podpoře tělesné i emocionální rovnováhy, nicméně mechanismy, díky kterým je tento vliv zprostředkován, nejsou dosud do detailu prozkoumány. Existuje však vztah mezi cvičením a modulací imunity, ke které dochází v reakci na cvičení. Zprostředkující mechanismy mají komplexní charakter a zajišťují změny v produkci cytokinů, které souvisí i s modulací zánětu v muskuloskeletálním systému. Přehledový článek publikovaný v roce 2022 časopise BMC Sports science, medicine and rehabilitation shrnuje informace o vlivu cvičení na produkci cytokinů, imunitu, na zánětlivý proces a z toho vyplývajících možnosti využití cvičení v léčbě onemocnění pohybového systému.¹

Úvod

Cvičení navozuje určité změny v imunitním systému. Fyzická námaha je považována za určitý typ stresu, který je v některých ohledech analogií např. traumatu nebo chirurgického zásahu a vyvolává hormonální a imunologické reakce, jen mnohem menšího stupně. Cvičení ovlivňuje aktivitu lymfocytů, přirozených zabíječů (NK), neutrofilů a transport leukocytů. Rovnováha mezi prozánětlivými a protizánětlivými cytokiny je zásadním faktorem udržování homeostázy a dysregulace poměru obou těchto složek vytváří potenciál pro vznik patologických procesů. Uvedený přehled se zaměřil na vliv cvičení na produkci cytokinů s prozkoumáním důsledků těchto změn pro muskuloskeletální systém.

Cytokiny při akutní zátěži

V kontextu cvičení je primárním zdrojem cytokinů kosterní sval v reakci na kontrakci. Tyto cytokiny, označované jako „myokiny“, jsou produkovány buňkami kosterního svalstva (myocyty, resp. rhabdomyocyty) a zahrnují interleukin 6 (IL-6), IL-7, IL-15 a myostatin. Myokiny působí autokrinním a parakrinním způsobem lokálně na kosterní svalstvo. Následující část tohoto přehledu popisuje cytokiny, u kterých se předpokládá role při regulacích doprovázející akutní zátěž.

Role interleukinu 6

IL-6 je pleiotropní cytokin, který hraje komplexní roli v imunitních regulacích,

V kontextu cvičení je primárním zdrojem cytokinů kosterní sval v reakci na kontrakci.

hematopoéze a zánětu. Vyznačuje se prozánětlivým vlivem v oblasti vrozené i získané imunity. IL-6 má prozánětlivé účinky, přitahuje neutrofilů do místa poškození a podílí se na diferenciaci lymfocytů, čímž podporuje zánětlivý proces. Zvyšuje také sekreci stresových hormonů během zánětu a tím podporuje jeho rozvoj. Přesto při cvičení má IL-6 protizánětlivou roli. IL-6 vykazuje protizánětlivý účinek při cvičení indukci cytokinů IL-10, IL-1Ra a membránově vázaných receptorů, Gp130, a inhibicí TNF-alfa. V reakci na zátěž rostou hladiny IL-6 exponenciálně (až 100krát) a rychle klesají během zotavení. Nárůst IL-6 závisí na intenzitě a délce zátěže a fyzické kapacitě jedince. IL-6 je produkován přímo buňkami kosterního svalstva.

Jak bylo uvedeno, IL-6 má při cvičení protizánětlivý účinek. V kosterním svalstvu má navíc důležitou roli v metabolismu glukózy a působí endokrinně na játra a tukovou tkáň. Zvyšuje produkci glukózy v játrech během cvičení a lipolýzu v tukových tkáních. Protizánětlivé a metabolické účin-

ky IL-6 mohou vysvětlit mechanismus, proč má cvičení příznivé účinky na zdraví a proč snižuje náchylnost a symptomy zánětu.

Role dalších cytokinů

Uvolnění cytokinů v reakci na cvičení zahrnuje počáteční nárůst koncentrace IL-6 následovaný vzestupem koncentrace IL-1Ra, IL-10 a TNF-receptorů (TNF-R). Tato sekvence prozánětlivých cytokinů následovaná protizánětlivými cytokiny je také pozorována u sepse a akutních zánětlivých stavů.

TNF-alfa a IL-1beta jsou prozánětlivé cytokiny, které jsou uvolněny v reakci na poškození buněk, které stimulují odpověď aktivací imunitních buněk a prostaglandinů. Vzestup koncentrace obou mediátorů byl zvýšen při dlouhodobém nebo namáhavém cvičení. Hladiny IL-10 i IL-1Ra se po cvičení zvyšují a jejich uvolnění je regulováno v reakci na produkci IL-6. Oba cytokiny regulují imunitu a podílejí se při cvičení na protizánětlivé odpovědi. IL-10 inhibuje prozánětlivé cytokiny a jejich syntézu (TNF-alfa a IL-1beta) a blokuje nukleární faktor kappa-B (NF-kappaB). IL-1Ra inhibuje přenos signálu kompetitivní vazbou na receptorový komplex IL-1, a působí proti zánětu.

IL-4 je protizánětlivý cytokin, který ovlivňuje reakci na cvičení a podílí se na dlouhodobé svalové adaptaci. Při pravidelném tréninku se exprese IL-4 ve svalech navyšuje a účinkuje inhibicí Th1 lymfocytů, snížením IL-1beta a upregulací IL-1Ra. IL-13 inhibuje T lymfocyty, snižuje



IL-1b a upreguluje IL-1Ra. Vedle protizánětlivé role IL-13 působí při cvičení a metabolismu. Vytrvalostní trénink in vivo zvýšil lokální produkci IL-13 ve svalích, což vedlo k lepšímu využití mastných kyselin a mitochondriální biogeneze.

IL-8 je chemotaktický cytokin, který se podílí na migraci neutrofilů a angiogenezi in vivo. Při mírném cvičení je IL-8 produkován ve svalu s minimální systémovou odpovědí, která je pozorovaná pouze po intenzivním cvičení. IL-8 stimuluje CXC receptory, které jsou exprimovány endoteliálními buňkami a jsou odpovědné za angiogenezi. IL-15 je imunoregulační mediátor a růstový faktor. Je exprimován v kosterním svalstvu po cvičení a bylo prokázáno, že působí anabolicky zvýšením produkce myosinu. Tato reakce je upregulována silovým tréninkem a redukuje tukovou tkáň.

Účinky dlouhodobého pravidelného cvičení

Akutní změny v produkci cytokinů během cvičení jsou dobře charakterizovány, i když existují určité rozdíly podle intenzity a typu cvičení. K dispozici je však méně údajů o dlouhodobých účincích pravidelného cvičení na cytokiny. Důvodem jsou potíže s určením, do jaké míry je důsledkem produkce cytokinů samotné cvičení a jak situaci ovlivňují související faktory životního stylu. Stávající studie ukazují,

že cytokinový profil jedince se chronickým cvičením mění, i když míra těchto změn zůstává sporná. Například studie ATTICA zjistila, že pravidelná fyzická aktivita snižuje bazální plazmatickou hladinu IL-6 a TNF-alfa. Je to jedna z příčin poklesu množství podkožního tuku.

Adipocyty jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů, včetně TNF-alfa a IL-6,² i když k tomuto snížení dochází také v nepřítomnosti úbytku hmotnosti nebo změn ve složení těla. Spolu s pozorovaným snížením prozánětlivých cytokinů pravidelné cvičení prokazatelně zvyšuje cirkulující koncentrace protizánětlivých cytokinů. Tato zjištění podporují vztah mezi nízkou fyzickou aktivitou a záněty: nízká fyzická aktivita vede k rozvoji chronického zánětu nízkého stupně, který může přispět ke zvýšení kardiovaskulárního rizika spojeného se sedavým způsobem života.³ Tento vztah mezi pravidelným cvičením, cytokinovými profily a zánětem může poskytnout další pohled na přínos dlouhodobého cvičení, zejména pokud jde o prevenci zánětlivých kardiovaskulárních a jiných chronických onemocnění.

Účinek nadměrného cvičení

Existuje mnoho výhod, které přináší pravidelné cvičení. Na druhou stranu nesmí být prováděno nadměrně. Závažný je například syndrom přetrénování (OTS), kdy zhoršení výkonnosti přetrvává i přes dostatečný odpočinek. To je spojeno s řa-

Syndrom přetrénování je závažný stav, kdy zhoršení výkonnosti přetrvává i přes dostatečný odpočinek.

dou příznaků včetně zvýšené náchylnosti ke zranění, únavy, poruchy spánku, ztráty hmotnosti, svalové citlivosti, slabosti, a dalšími. Kromě toho dochází k biochemickým a imunologickým změnám a zvýšené náchylnosti k infekci a onemocnění. Příznaky OTS jsou způsobeny prozánětlivými cytokiny, nicméně 2 týdny od diagnózy OTS se hladiny prozánětlivých cytokinů normalizovaly, což naznačuje zapojení i jiných procesů.

Cvičení způsobuje určité „fyziologické poškození“ svalu („mikrotrauma“), které umožňuje svaly se opravit a remodelovat k přizpůsobení na zátěž. Pokud nedojde k adekvátnímu zotavení, mikrotrauma vede k chronickému zánětu, spojenému se zvýšenými lokálními hladinami TNF-alfa, IFN gamma, IL-6 a IL-10, a poškození svalů může přetrvat týdny.

Studie ukázaly, že mírné systematické cvičení snižuje riziko infekce, zatímco nadměrné cvičení je zvyšuje.⁴ Mírné cvičení je tedy imunoprotektivní.⁵ Předpokládá se, že intenzivní trénink bez dostatečného odpočinku vede k celkové imunosupresi související se zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10, o kterých je známo, že korelují se zvýšeným výskytem infekcí horních dýchacích cest.⁶

Cvičením indukovaná produkce cytokinů a muskuloskeletální systém



Změny plazmatických hladin cytokinů související s cvičením jsou odvozeny ze změn jejich produkce v muskuloskeletálním systému, který následně ovlivňují. Muskuloskeletální onemocnění jsou charakterizována lokálním nebo systémovým zánětem, který vytváří komplexní vztah mezi imunitou a její modulací navozenou cvičením.

Osteoartróza

Z hlediska patofyziologie je osteoartróza (OA) výsledkem narušení homeostatického stavu kloubní chrupavky, extracelulární matrix a subchondrální kosti. Role lokálních cytokinů v patofyziologii OA je v posledních letech stále více studována. Studie našly důkazy o navýšení IL-1, TNF-alfa a IL-6 v synovii, subchondrální kosti a chrupavce u OA. IL-1 a IL-6 inhibují syntézu kolagenu II a zvyšují aktivitu matrixových metaloproteináz (MMP), enzymů štěpících kolagen. Metaanalýzy ukazují, že cvičení zmírňuje bolest, kloubní funkci a kvalitu života pacientů s OA a doporučení National Institute for Health and Care Excellence navrhuje cvičení jako součást léčby první volby.

Revmatoidní artritida

Podobný vztah lze pozorovat u revmatoidní artritidy (RA). RA je systémové autoimunitní onemocnění, které je ovlivněno cytokiny včetně TNF-a a IL-6.

Dysregulovaná produkce IL-6 přispívá k produkci autoprotilátů, a lokálnímu zánětu. Cvičební programy snižují bolest a ztuhlost kloubů u RA a neexistují důkazy, že cvičení onemocnění zhoršuje. Otázkou však zůstává, jak cvičení, které vede ke zvýšené produkci IL-6, přináší výhody u RA. Odpověď leží v přechodné povaze pohybu hladin IL-6 a TNF-alfa při cvičení. IL-6 narůstá po celou dobu zátěže, a pak mizí. Během této doby IL-6 upreguluje produkci dalších cytokinů; tato zvýšená produkce určitou dobu přetrvává a navozuje déletrvající protizánětlivý účinek.

Psoriatická artritida

Cvičení přináší benefity i u symptomatické léčby pacientů s psoriatickou artritidou (PsA). PsA je zánětlivé onemocnění kloubů, šlach a vazů, spojené s psoriázou. Dráha IL-23/IL-17 je považována u psoriázy za klíčovou, nicméně produkce IL-6 je u PsA také zvýšena. Inhibice IL-6 však není zásadní v blokování zánětlivé odpovědi, a dokonce vede k produkci prozánětlivých cytokinů. Není tedy jasné, zda je přínos cvičení u PsA způsoben protizánětlivým účinkem, nebo zda nízké hladiny IL-6 stabilizují jiné prozánětlivé cytokiny.

Tendinopatie

Tendinopatie je onemocnění, které způsobuje bolest a poruchu funkce šlachy. Současná léčba je zaměřena na je-

jich zatěžování excentrickým cvičením. Přes pozitivní výsledky však nedochází u všech pacientů k dosažení adekvátního zlepšení. Cvičení indukuje expresi IL-6 ve zdravé tkáni, nikoliv však u šlachy s tendinopatií. Šlacha upreguluje produkci IL-6 a TGF-beta v reakci na mechanickou stimulaci, přičemž TGF-beta vede ke strukturálním změnám pozorovaným při opakovaném cvičení a indukuje remodelaci. K pochopení těchto souvislostí je zapotřebí další výzkum, objasňující fyziologickou roli IL-6 a TGF- β ve šlachách, aby byl stanoven bod, od kterého se mění prospěšný vliv cvičení v podporu v prozánětlivé působení.

Závěr

Cvičení vyvolává imunologické změny včetně změn v produkci cytokinů. Pozoruhodné je zvýšení svalové hladiny IL-6, která indukuje protizánětlivou odpověď během cvičení. I když se prozánětlivé cytokiny podílejí na onemocněních muskuloskeletálního systému, nezdá se, že by cvičením vyvolané zvýšení IL-6 vedlo k zánětlivým exacerbacím. Objasňování těchto mechanismů umožňuje zpřesňování role využití cvičení v léčbě onemocnění muskuloskeletálního systému. ■

Literatura

1. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 2022;14:5. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>.
2. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908–12.
3. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *Prev Med (Baltim)* 2005;40:432–7.
4. Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med* 1994;15(Suppl 3):S131–41.
5. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(6):659–65.
6. Lakier SL. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med* 2003;33(5):347–64.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.