

# 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.<sup>1</sup>

## 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 zátěže.

## Role interleukinu 6

IL-6 je pleiotropní cytokin, který hraje komplexní roli v imunitních regulacích, hematopoéze a zánětu. Vyznačuje se prozánětlivým vlivem v oblasti vrozené i získané imunity. IL-6 má prozánětlivé účinky, přitahuje neutrofile 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.

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

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 účinky IL-6 mohou vysvětlit mechanismus, proč má cvičení příznivé účinky na zdraví a proč snižuje náchyllost 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 sepsy 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 svalech, 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,<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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 přetřénování (OTS), kdy



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

#### 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, Chrysahou C, et al. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *Prev Med (Baltimore)* 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.

zhoršení výkonnosti přetrvává i přes dostatečný odpočinek. To je spojeno s řadou 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 svalům 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 přetrvávat týdny.

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

## 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 ovlivňuje. 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 autoprotiilátů, 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 déletrvajícím protizánětlivým účinkem.

## 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 jejich 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- $\beta$  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. Objasnění těchto mechanismů umožňuje zpřesňování role využití cvičení v léčbě onemocnění muskuloskeletálního systému.