



Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, ΜΥΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Χαρά Κ. Δελή, PhD

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Βιοχημείας και Διατροφής της Άσκησης
Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η άσκηση ως στρεσογόνος παράγοντας

Οξεία άσκηση:

- Πρωτότυπο μοντέλο φυσιολογικού στρες (Hoffman-Goetz 1994)
- Προκαλεί δυναμικές αλλαγές σε διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού (π.χ. καρδιοαναπνευστικό σύστημα) και προσαρμογές προς την εδραίωση μιας νέας δυναμικής ισορροπίας
- Η άσκηση προκαλεί ανοσολογικές αποκρίσεις και αλλαγές στα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών παρόμοιες με αυτές που απαντώνται σε διάφορες σοβαρές κλινικές καταστάσεις
 - ✓ Ένας μαραθώνιος δρόμος προκαλεί αύξηση των επιπέδων της IL-6 έως και 100 φορές πάνω από τα επίπεδα ηρεμίας παρόμοια με τα επίπεδα που παρατηρούνται σε σοβαρές λοιμώξεις ή τραύμα (Steensberg 2000)

Κυτοκίνες

- **Περιοχή της φλεγμονής:**
 - ✓ Παραγωγή κυτοκινών που ελευθερώνονται στην περιοχή της φλεγμονής
 - ✓ Εισροή λευκοκυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων που συμμετέχουν στην εξουδετέρωση του παθογόνου οργανισμού και στην επιδιόρθωση του τραυματισμένου ιστού (Pedersen 2000)
- **Συστηματική απόκριση, αντίδραση οξείας φάσης:**
 - ✓ Αυξημένη έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, CRP)
 - ✓ Η έγχυση IL-1β και TNF-α σε ζώα ή ανθρώπους ευθύνεται περισσότερο για την αντίδραση της οξείας φάσης
→ **προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες**

(Pedersen 2000)

Άσκηση και κυτοκίνες

Cannon and Kluger (1983)

- Η πρώτη μελέτη που πρότεινε ότι η άσκηση προκαλεί απόκριση των κυτοκινών
- Χορήγηση σε ποντίκια ανθρώπινου πλάσματος που συλλέχθηκε μετά από άσκηση οδήγησε σε αύξηση της θερμοκρασίας ορθού
 - ✓ Το πλάσμα που συλλέχθηκε σε ηρεμία δεν οδήγησε σε αντίστοιχη αύξηση
- *In vitro* επώαση ανθρώπινων μονοπύρηνων λευκοκυττάρων που συλλέχθηκαν μετά από άσκηση απελευθέρωσαν ένα παράγοντα που οδήγησε σε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος σε ποντίκια
 - Η άσκηση οδήγησε στην απελευθέρωση ενός ενδογενούς πυρετογόνου

Μυοκίνες

- **Μυοκίνες:** Κυτοκίνες και άλλα πεπτίδια που παράγονται, εκφράζονται και απελευθερώνονται από τον μυ και ασκούν παρακρινικές ή ενδοκρινικές δράσεις
- Αναγνώριση ενός «ασκησιογόνου παράγοντα» που παράγεται και απελευθερώνεται από τον μυ κατά την άσκηση και επηρεάζει τις μεταβολικές αλλαγές σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ ή ο λιπώδης ιστός
- **IL-6, IL-8, IL-15**

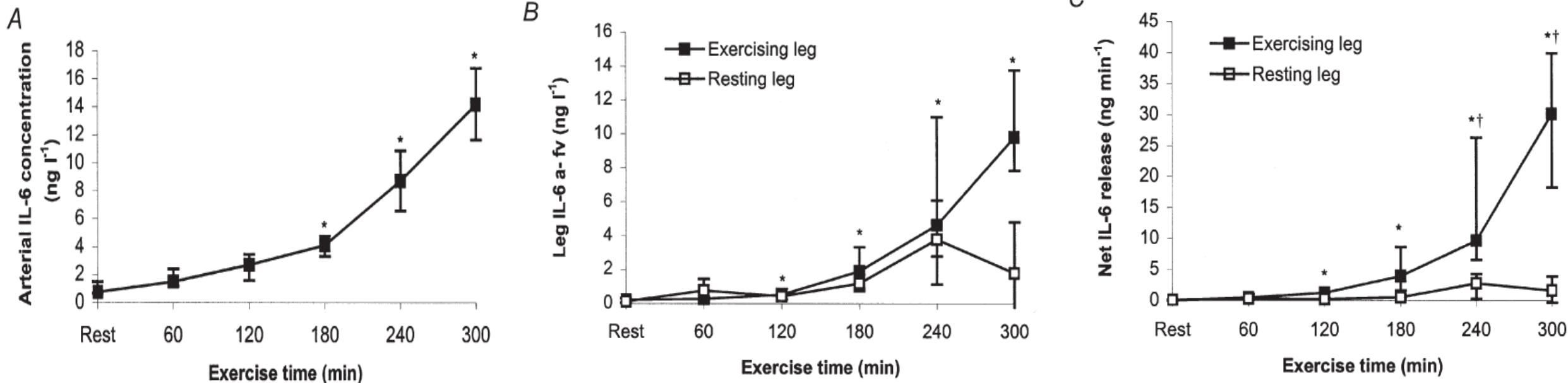
(Pedersen 2008)

IL-6 - MYOKINH

Rapid Report

Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6

Adam Steensberg*†, Gerrit van Hall*, Takuya Osada*, Massimo Sacchetti*, Bengt Saltin* and Bente Klarlund Pedersen*†



Συγκέντρωση της IL-6 con στην μηριαία αρτηρία (A), αρτηριο-μηριαίαφλεβική διαφορά IL-6 (B), καθαρή απελευθέρωση IL-6 (C), μετά 5 από ώρες άσκηση έκτασης του γόνατος στο 40% της μέγιστης δύναμης στο πόδι που έκανε άσκηση και στο πόδι που δεν έκανε.

Άσκηση και κυτοκίνες

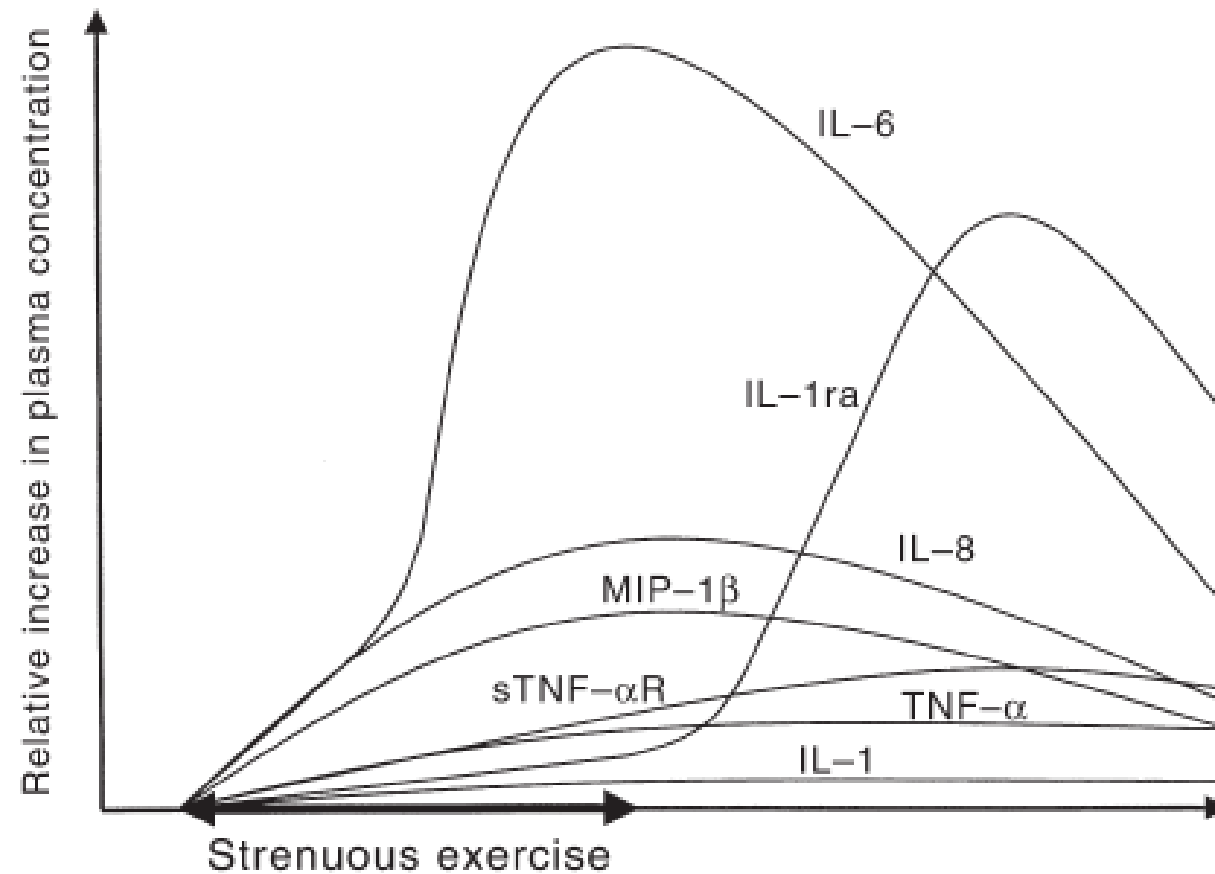
Επίπεδα των κυτοκινών του πλάσματος ως απόκριση σε άσκηση:

Συγκριτικά με τα επίπεδα ηρεμίας:

- **IL-6: ↑ (έως 128x)** μετά από μαραθώνιο και η αύξηση κορυφώνεται αμέσως μετά το τέλος της άσκησης (Peake 2015, Fisher 2006, Ostrowski 1999)
- **IL-1ra (έως 90x), IL-10 (έως 80x), IL-8 (έως 15x): ↑** μετά από την αύξηση της IL-6 (Peake 2015, Pedersen & Febbraio 2008, Ostrowski 1999)
- **TNF-α (έως 4x): ↔** ή **↑** ελάχιστα μετά από πολύ έντονη άσκηση (μαραθώνιος) (Suzuki 2000, Starkie 2001)
- **IL-1β (έως 2x), IL-15 (έως 0.05x): ↑** σε πολύ μικρότερο βαθμό (Peake 2015)

Άσκηση και κυτοκίνες – μυοκίνες

Επίπεδα των κυτοκινών του πλάσματος ως απόκριση σε άσκηση:



Επίπεδα των κυτοκινών του πλάσματος – είδος – ένταση – διάρκεια άσκησης

Ένας μαραθώνιος δρόμος:

↑ **IL-6 (x128: κορύφωση)**, IL-1ra (x39), IL-10 (x27) για 4 ώρες μετά, ↑ TNFα (x 2,3) 2,5 ώρες μετά,
↑ IL-1β (x2,1) αμέσως μετά (Ostrowski et al. 1999)

Τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο διάρκειας 2,5 h στο 75% VO_{2max} :

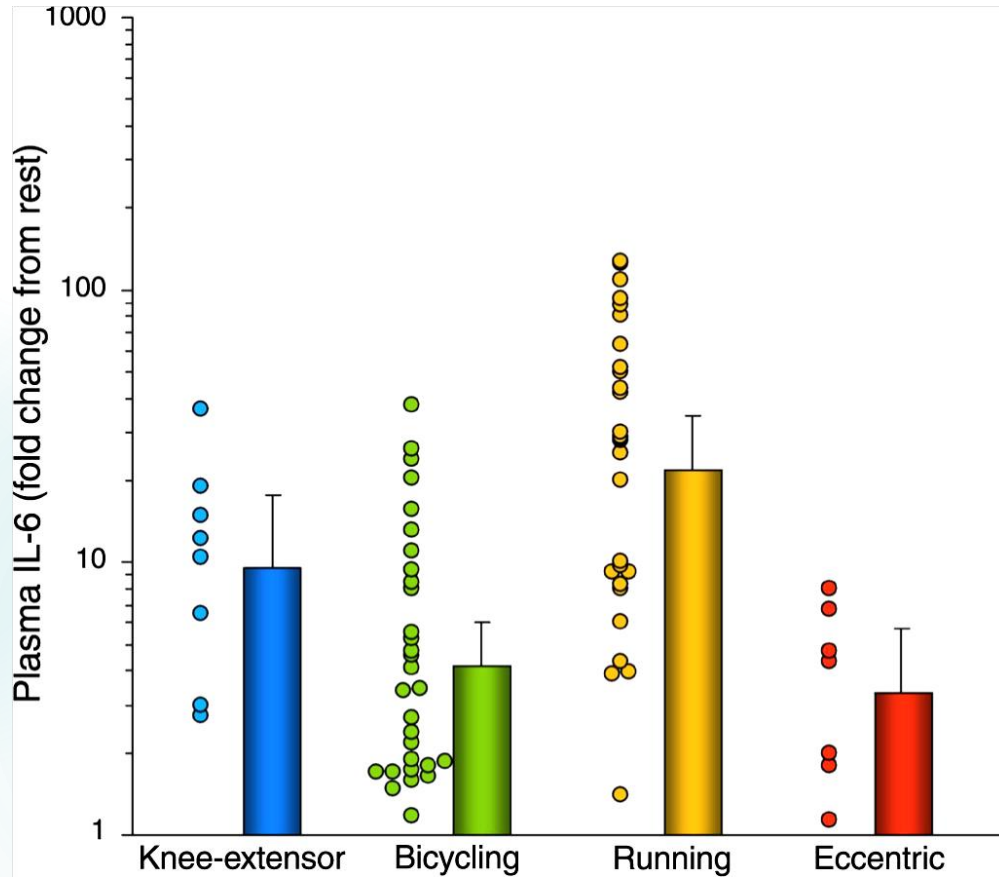
↑ **IL-6 (x25: κορύφωση)** αμέσως μετά την άσκηση, ↑ IL-1ra (x18) 1 h και 2 h (κορύφωση) μετά
↔ TNFα, IL-1β (Ostrowski et al. 1998)

300 έκκεντρες εκτάσεις των εκτεινόντων μηριαίων:

↑ IL-1β (x5), ↑ **IL-6 (x18 - x25)**, 2 και 48 ώρες (κορύφωση) μετά την άσκηση
↓ IL-8 (16%), ↑ IL-10 (x0,5 – x13) 2 – 48 ώρες και 8 ημέρες (κορύφωση) μετά την άσκηση
(Michailidis et al. 2013)

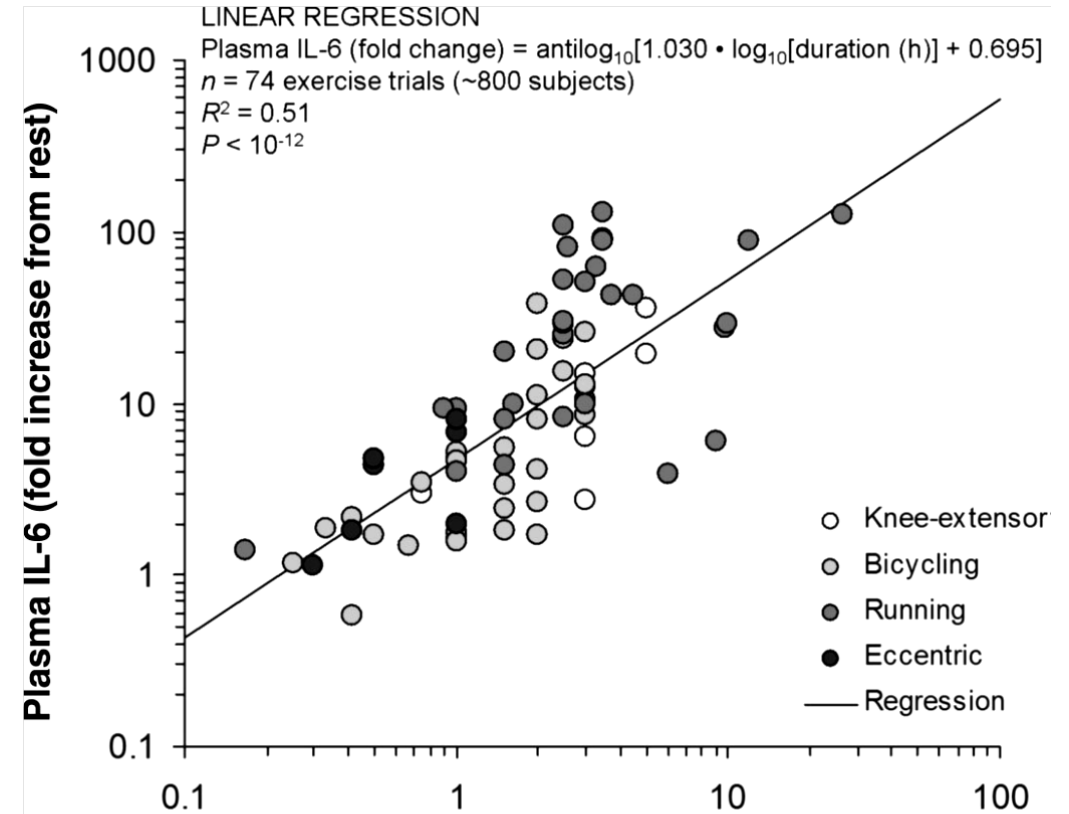
Άσκηση και κυτοκίνες

Επίδραση του είδους και της διάρκειας της άσκησης στην αύξηση της IL-6



Τύπος άσκησης

Pedersen & Febbraio 2008. *Physiol Rev* 88:1379-1406, 2008.

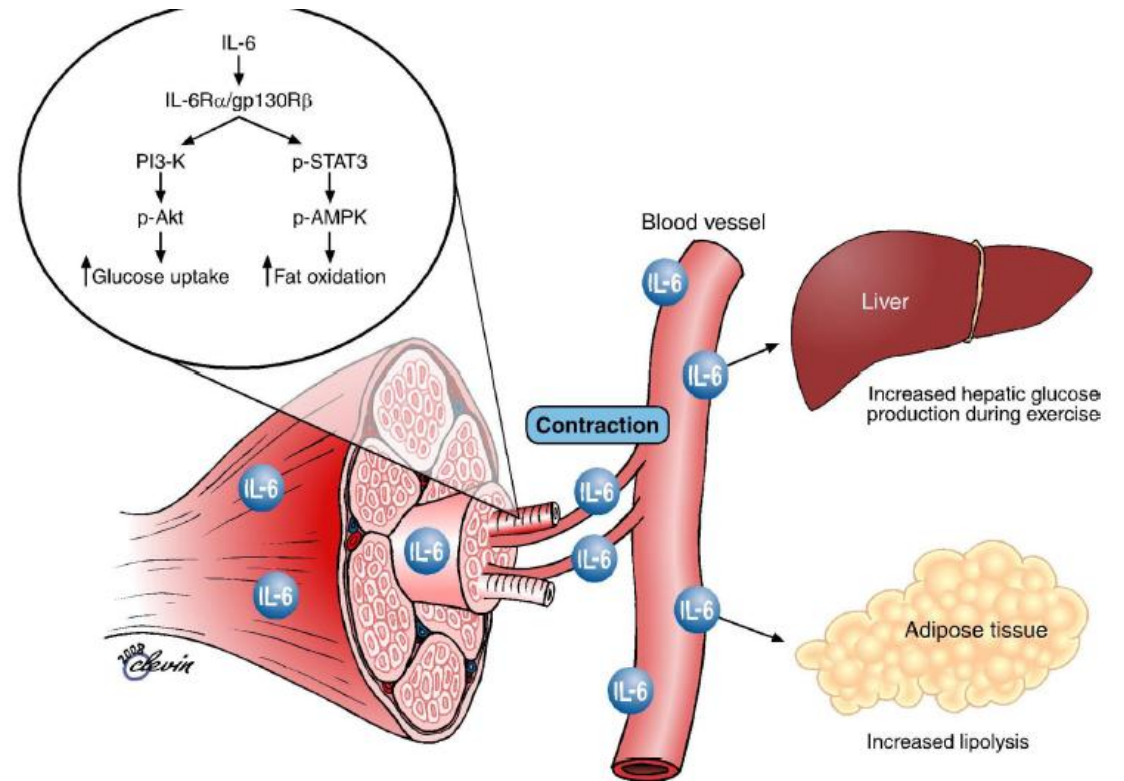


Διάρκεια άσκησης: εξηγεί το 50% της διακύμανσης στην αλλαγή επί των επιπέδων ηρεμίας

Fischer CP. *Exercise Immunol Rev* 12: 6–33, 2006.

Ο βιολογικός ρόλος της IL-6 κατά την άσκηση

- Σε απόκριση της μυικής συστολής, οι μυικές ίνες εκφράζουν τη μυοκίνη IL-6, η οποία στη συνέχεια επιδρά τόσο τοπικά μέσα στον μυ, όσο και περιφερικά
- Στο σκελετικό μυ, ενεργοποιεί μονοπάτια που οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης ή αυξημένη οξείδωση των λιπών
- Η IL-6 αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης ή την λιπόλυση στον λιπώδη ιστό.



Επίδραση των αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών σε χρόνιες ασθένειες

- Τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα κυτοκινών μπορεί να επιφέρουν επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών
 - ✓ ↑ IL-6, TNF-α σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, διαβήτη, καρκίνου (Beavers 2010, Pradhan 2002; 2001)
 - ✓ Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου II, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία εμφανίζουν υψηλά επίπεδα CRP, και IL-6 (Das, 2001; Pradhan et al., 2001; Ridker et al., 2003)

Προσαρμογές της συστηματικής άσκησης στα επίπεδα των κυτοκινών

Υγιής πληθυσμός

Η συστηματική προπόνηση προκαλεί μείωση στη συγκέντρωση των κυτοκινών

- Οι αθλητές παρουσιάζουν μικρότερη αύξηση της IL-6 και του TNF-α συγκριτικά με τους μη αθλητές μετά από 60 min αερόβιας προπόνησης (Gokhale 2007)
- Πιθανόν να οδηγεί σε μείωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

Προσαρμογές της συστηματικής άσκησης στα επίπεδα των κυτοκινών

Αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών

- ↓ IL-6, TNF-α, CRP με αυξημένα επίπεδα άσκησης σε ηλικιωμένους (Colbert 2004)
- ↓ IL-6, ↓ CRP, ↓ IL-1ra, ↓ IL18, ↓ TNFα με αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε μεσήλικες (Elosua 2005, InCHIANTI Study)
- ↓ IL-6, ↓ CRP, ↓ TNFα σε φυσικά δραστήριους ενήλικες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (Pitsavos 2005, ATTICA study)

Προσαρμογές της χρόνιας άσκησης στα επίπεδα των κυτοκινών

Αποτελέσματα μελετών με προπονητική παρέμβαση

- ↓ **CRP, IL-6, IL-18** μετά από 10 μήνες αερόβια άσκηση (45 min, 65%-80% VO_{2max} , 3 φορές την εβδομάδα) σε υγιείς μεσήλικες (Kohut 2005)
- ↓ **IL-6, IL-18** μετά από 16 εβδομάδες αερόβια άσκηση (45-60 min, 50%-85% VO_{2max} , 4 φορές την εβδομάδα) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II (Kadoglou 2007)
- ↓ **CRP, IL-6, INF- γ , ↑IL-10** μετά από 12 εβδομάδες αερόβια άσκηση (45 min, 70%-80% VO_{2max} , 3 φορές την εβδομάδα) σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (Goldhammer 2005)
- ↓ **IL-17, INF- γ** μετά από 8 εβδομάδες αερόβια άσκηση + άσκηση με αντιστάσεις σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (Golzari 2010)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ.....

- **Η οξεία άσκηση οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κυτοκινών στο αίμα**
- **Ο τύπος, η ένταση και η διάρκεια της άσκησης παίζουν σημαντικό ρόλο στο μέγεθος της απόκρισης των κυτοκινών**
- **Η συστηματική προπόνηση μπορεί να επιφέρει θετικές αλλαγές και να μειώσει τα επίπεδα των κυτοκινών, τόσο σε υγιή άτομα μετά από άσκηση, όσο και σε άτομα με διάφορες ασθένειες στην ηρεμία**