

Telesna dejavnost in imunski sistem

Physical exercise and the immune system

Alojz Ihan

Inštitut za mikrobiologijo
in imunologijo MF,
Zaloška 4, 1000
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Alojz Ihan,
Inštitut za mikrobiologijo
in imunologijo MF,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Ključne besede:

vnetje; citokini; telesna
dejavnost; imunski odziv;
okužbe

Key words:

inflammation; cytokines;
physical activity; immune
response; infection

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 158–68

Prispelo: 5. nov. 2012,
Sprejeto: 26. avg. 2013

Izvleček

Imunologija telesne vadbe se je začela z opažanji, da pretrenirani športniki pogosteje zbolevajo za okužbami dihal. V zadnjih 20 letih pa se je pod vplivom spoznanj o zdravstveni koristnosti telesne vadbe začelo tudi preučevati dobrobiti redne in zmerne telesne vadbe na imunski sistem. Poskusi s cepljenji so pokazali, da redna zmerna telesna vadba za 15–20 % poveča odziv na cepljenje pri ljudeh, katerih imunski sistem je prizadet zaradi starosti ali kroničnega stresa. Še pomembnejše pa je, da redna telesna vadba na daljši rok deluje protivnetno. Mehanizem protivnetnega učinka telesne vadbe se zadnja leta razkriva s študijami citokinov in peptidov, ki jih med vadbo sproščajo mišične celice, funkcionalno ime za tovrstne citokine je »miokini«. Miokini močno vplivajo na mobiliziranje in zmanjšanje visceralnega maščevja, ki je izrazito vpleteno v vzdrževanje kroničnega systemskega vnetja, povezanega z insulinsko toleranco, aterosklerozo, nevrodegeneracijo in povečano pojavnostjo tumorjev. Obenem miokini delujejo protivnetno, zato je uravnavanje vnetja med zmernim telesnim naporom drugačno kot med okužbo. S protivnetnim in imunoregulacijskim delovanjem redne telesne vadbe lahko povežamo jasne epidemiološke ugotovitve, da redna telesna vadba kot neodvisni dejavnik zmanjša pojavljanje nekaterih vrst raka.

Abstract

The beginnings of exercise immunology stem from the observation that overtrained athletes often fall ill with respiratory infections. In the past 20 years, influenced by the knowledge on the health benefits of physical activity, many research groups started to study positive effects of regular and moderate exercise on the immune system. Experiments with vaccinations have shown that regular moderate exercise increases antibody response to vaccination by 15–20 % in people whose immune system is compromised due to age or chronic stress. Even more importantly, regular physical activity has important long-term anti-inflammatory effects. The mechanisms of anti-inflammatory effect of exercise are influenced by cytokines and peptides, which are released during exercise from muscle cells. The functional name for muscle-released cytokine is "myokine". Myokines strongly influence the mobilization and reduction of visceral fat, which is highly involved in the maintenance of chronic systemic inflammation associated with insulin intolerance, atherosclerosis, neurodegeneration and an increased incidence of tumours. At the same time myokines act anti-inflammatory during moderate physical exertion. The anti-inflammatory action of myokines may explain indisputable epidemiological findings that regular physical activity is an independent protective factor for certain types of cancer.

Imunski sistem pri telesnih obremenitvah

Imunologija telesne vadbe se je začela z opažanji, da vrhunski športniki zaradi treningov na robu zmogljivosti pogosteje zbolevajo za okužbami. Prve objave Lindeja in Niemana^{1,2} so dokumentirale, da se okužbe dihal pojavijo v dveh tednih po maratону

vsaj 2-krat pogosteje v primerjavi z zdravstveno in kondicijsko primerljivimi športniki, ki v tistem obdobju ne odtečejo maratona. Po tekmovanju je v 14 dneh zbolela tretjina maratoncev, in le 12 % primerljivih športnikov, ki niso tekli maratona. Po drugi

strani pa Nieman ni našel večjega zbolevanja pri rekreativcih, ki so pretekli 5, 10 ali 21 km dolgo progo.³

Vzroke za povečano pogostost okužb so v 90. letih prejšnjega stoletja našli v začasni imunodepresiji, ki se je kazala kot zmanjšana koncentracija protiteles IgA v krvi in v slini ter zmanjšana koncentracija in dejavnosti limfocitov v krvi.⁴

Začasna imunodepresija po enkratnem akutnem naporu navadno traja 3–24 ur, s ponavljajočimi se napori (npr. priprave za maraton) se ta čas podaljšuje do nekaj tednov. Posledica začasne imunodepresije po akutnem naporu je pogostejša okužba, zgornjih dihal, zlasti gre za vneto žrelo. Novejše študije kažejo, da vneto žrelo po intenzivnem naporu v skoraj polovici primerov ni okužba, ampak sluznično vnetje brez povzročitelja, ki bi ga bilo mogoče mikrobiološko dokazati. Dolgotrajni skrajni napori pa lahko povzročijo tudi nastanek klasičnih oportunističnih infekcijskih bolezni, npr. toksoplazmoze.⁵

Intenziven telesni napor zahteva temeljito preureditev telesnih funkcij, drugačno porabo energatskih snovi, količinsko in kakovostno spremenjeno presnovo. Telesni napor je zato velika preizkušnja za številne telesne uravnave, katerih namen je vzpostavljati notranje ravnovesje in stabilne razmere (homeostazo). Rekreativni športnik svojega telesa običajno ne želi prignati do njegovih skrajnih meja, zato se mora držati v varnih mejah zmernosti, da ne bi pri svojih posameznih šibkejših telesnih uravnavačih dosegel preobremenitve, ki bi ga potisnila prek meje zdravja v bolezen. Pri vrhunskih športnikih je pogosto prva motivacija tekmovalni uspeh, zato se večkrat pojavijo obremenitve določenih presnovnih funkcij, ki so na meji zdrsa v bolezen. Pretreniranost je patofiziološko stanje, pri katerem kronično povečane koncentracije stresnih hormonov, vnetnih mediatorjev in simpatikotonusa spremenijo presnovne poti in zavrejo normalno regeneriranje organizma. Zato je pri treningu vrhunskih športnikov potrebna posebna pazljivost in ustrezen sistem fizioloških meritev, da organizem športnika ne zdrsne prek meja, ko se po prenehanju treninga telo več ne zmore uspešno regenerirati.^{6,7} Objektiv-

ne meritve so zlasti pomembne zato, ker se učinek treninga doseže le s ponovno obremenitvijo še v fazi, ko regeneriranje ni popolno in je zgolj iz utrujenosti težko sklepati, kdaj je zmožnost homeostaze presežena. Časovni potek regeneracije je spremenljiv, ker nanj poleg lastnosti posameznika vlivajo morebitne pridružene bolezni, okužbe v fazi inkubacije, prehranjenost, stres.

Akutni skrajni napori zmanjšajo imunsko zmožnost in povečajo občutljivost za okužbe, po drugi strani vplivajo na slabše celjenje ran in podaljšajo rehabilitacijo po poškodbah. Imunodepresija zaradi telesnega napora je dobro dokazan pojav. Najbolj je izražena pri kontinuiranem in daljšem naporu (nad 1,5 ure) vsaj zmerne do intenzivne stopnje (55–75 % aerobne zmogljivosti), med katerim športnik ne užije energetskih (ogljikohidratnih) hranil. Pri tem gre za prizadetost naravne odpornosti (fagocitoza in oksidativno ubijanje nevtrofilcev in makrofagov, citotoksičnost celic NK) in adaptivne imunosti (antigensko predstavljenje, limfocitna proliferacija, produkcija imunoglobulinov). Vzrok akutne imunodepresije so hormonske spremembe pri naporu (kortizol in adrenalin), povečana koncentracija reaktivnih kisikovih zvrsti in spremembe v koncentraciji vnetnih citokinov.

Merljivi imunološki označevalci, ki spremljajo imunodepresijo, so zmanjšana koncentracija celic Th1 v krvi, zmanjšana *in vitro* sinteza citokinov Th1 (interferon gama), zmanjšana *in vitro* citotoksična aktivnost celic NK, zmanjšana tvorba protiteles po *in vitro* stimulaciji limfocitov B, zmanjšana koncentracija IgA v slini. Zadnji parameter se zaradi enostavne merljivosti veliko uporablja v kliničnih študijah, in jasno korelira s povečano ogroženostjo zaradi okužb zgornjih dihal, ker je IgA glavni dejavnik sluznične imunosti. IgA moti vezavo virusov na epitelno površino, nevtralizira viruse na epitelnih celicah, se veže na antigene v sluznični lamini proprii in je udeležen pri izločanju virusnih antigenov skozi epitel v svetlino. Pomanjkanje IgA je povezano s ponavljajočimi se okužbami zgornjih dihalnih poti pri povečani telesni dejavnosti. Koncentracija ostalih imunoglobulinov se po obremenitvi prav tako zmanjša, medtem ko se pa poveča

koncentracija albuminov. Enaka dinamika se kaže tudi pri meritvah športnikov pred sezono in po sezoni treninga. Spremljanje teh parametrov je zato pomembno za preventivne namene.^{9,10}

Klinične študije poročajo o tveganosti intenzivnega akutnega telesnega napora za razvoj miokarditisa v začetnih fazah okužbe z virusom kokseki B, to so potrdili in kvantificirali tudi številni poskusi na živalih; na miših se je zaradi telesnega napora povečala verjetnost za nastanek virusnega miokarditisa za okoli 10-krat (od 5 % pri kontrolnih okuženih živalih do 50 % pri okuženih živalih, podvrženih naporom). Telesni napor je povzročil masivno virusno replikacijo v praktično vseh srčnih mišičnih vlaknih, pojava pa ni bilo pri miših, ki niso bile prisiljene v telesni napor (plavanje). Povečan napor je povzročil tudi zmanjšano antigen predstavitevno zmožnost makrofagnih celic in manjšo aktiviranje citotoksičnih limfocitov T, posledično je bilo zmanjšano uničevanje virusov.¹¹

Intenzivni kronični naporji ne zmanjšajo le funkcionalnosti imunskega odziva (npr. proliferativno zmožnost limfocitov, tvorbo protiteles), ampak spremenijo tudi koncentracije imunskih celic in zmožnost *in vitro* sinteze številnih citokinov. S tem se kvantitativno in kvalitativno spremeni imunski odziv, v nekaterih primerih se izzovejo tudi avtoimunski pojavi, oz. druga revmatološka stanja, ki še niso natančno opredeljena (npr. fibromialgija, kronični bolečinski sindromi). Vpliv kroničnih skrajnih naporov, poškodb in stresov na imunski status je mogoče meriti s spremljanjem koncentracij posameznih limfocitnih populacij v krvi ter serumskih koncentracij vnetnih in imunskih mediatorjev (CRP, IL-6) ter protiteles v krvi in v telesnih izločkih (slina). Iz imunskega statusa je mogoče sklepati na ogroženost za okužbe, hkrati pa je mogoče spremljati tudi ugodne vplive, ki zmanjšujejo verjetnost okužb in nekaterih drugih bolezni.^{12,13}

Skrajni naporji kot stres

Stres je stanje ogrožene homeostaze, katerega povzročitelji so psihološki in fiziološki stresni dejavniki ali vplivi iz okolja.

Stresni odziv je splošni adaptivni odgovor, ki je povezan z biokemičnimi in fiziološkimi spremembami v organizmu z namenom, da bi se izboljšalo preživetje.¹⁴ Za obvladovanje manjših motenj (akutni telesni napor) zadostuje kratkotrajen in šibek stresni odziv. Če ta povzroči ustrezno uravnavo, se homeostaza povrne in dražljaj za stres ugasne. V tem primeru tudi fiziološke posledice stresnega odziva razmeroma hitro izzvenijo in njihov vpliv na homeostazo organizma ni trajen. Obratno velja za stresni odziv, ki ne uspe nevtralizirati motnje, naprimer pretirani, dolgotrajni treningi. Ker stresor ostaja, postane stresni odziv kroničen. Organizem doživlja kronično škodo zaradi neobvladane, ponavljajoče se motnje (stresorja) in dodatno zaradi neugodnih posledic kroničnega stresnega odziva, kot so hormonske, presnovne, emocionalne, vedenjske in socialne motnje.^{15,16}

Kronični stres vzpostavi v organizmu novo, spremenjeno stanje homeostaze – alostazo, ki pomeni moteno in zdravstveno napornejše funkcioniranje – po eni strani zaradi neobvladanega stresorja (npr. pretiranega treninga), po drugi strani pa zaradi stalnega in obremenjujočega aktiviranja stresnega odziva. Oboje, neobvladan stresor in kot posledica kronični stresni odziv, zahtevata velike količine dodatne energije. Neredko se ob tem zaradi vpliva stresnih hormonov in sprememb v delovanju vegetativnega živčevja bolezensko spremeni tudi presnova (maščob, glukoze, vnetnih mediatorjev).¹⁷

Pri preučevanju posledic kroničnih stresnih obremenitev postaja v zadnjih letih pomemben koncept homeostatske krhkosti (*angl.* fraility). Gre za fiziološki sindrom, ki ga spremlja zmanjšana homeostatska rezerva in manj učinkovita nevtralizacija stresorjev zaradi šibkejših in slabše organiziranih fizioloških mehanizmov. Poleg kroničnega stresa k sindromu pomembno prispevajo še kronične bolezni in procesi, ki spremljajo staranje. Z manjšanjem homeostatske rezerve se stanje robustne homeostaze (značilne za zdravega, mladega človeka) pomakne v stanje krhke homeostaze, najpogosteje zaradi izčrpavajočega učinka kroničnih bolezni, kroničnega stresa ali staranja. Nadaljnjo manjšanje homeostatske rezerve povzroči

stanje kronično nestabilne homeostaze, pri kateri lahko že majhna motnja povzroči usodno zanihanje homeostaze.

Posledica je povečana krhkost za neugodne spremembe in s tem povečana možnost zdravstvenih zapletov (diabetes, kronične vnetne bolezni, kronične okužbe) in zdravstveno neugodnih starostnih sprememb.^{18,19}

Telesni napor kot vnetje

Dokazano je bilo, da velik telesni napor vpliva na imunološke parametre predvsem zaradi mediatorjev, ki jih sprožijo vnetje, poškodbe mišičnih vlaken, intenziven psihološki distress in drugi dejavniki, ki aktivirajo hormonsko in vegetativno stresno reakcijo.¹²

Najpomembnejši hormoni, ki vplivajo na imunski odziv ob telesnem naporu so glukokortikoidi, rastni hormon, kateholamini, β -endorfin, substanca P, vazoaktivni intestinalni polipeptid in kortikotropin. Ti hormoni imajo različne vplive, stimulirajoče in inhibicijske, posamezni celo nasprotni, ki so odvisni od odmerka. V končni fazi stresni hormoni zavrejo imunski sistem, kar lahko prispeva k razvoju okužb in drugih bolezni.¹⁷

Lokalni odziv na mišično poškodbo, ki nastane tudi zaradi močno povečane telesne dejavnosti, povzroči sproščanje citokinov na mestu vnetja. Med citokini je pri hudem naporu faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) kot aktivator citokinske kaskade osrednji mediator vnetja, ki ga izločajo predvsem mononuklearni fagociti. TNF- α poveča sintezo in sproščanje IL-1 β , IL-6 in IL-8. TNF- α in IL-1 β sprožita tvorbo velikega števila proteinov akutne faze, kot npr. C-reaktivni protein, aktivirata nevtrofilce, limfocite, endotelne in druge celice v okolici vnetja. Aktivirani levkociti sintetizirajo in izločajo nove citokine in druge dejavnike: interferon γ (IFN- γ), rastne dejavnike za granulocite (G-CSF) in monocite (M-CSF), PAF in druge. Ti delujejo na endotelne celice, ki začnejo sintetizirati in izločati vazodilatator dušikov monoksid (NO) in vazokonstriktor endotelin-1. Poleg številnih provnetnih dejavnikov se v poteku vnetja sintetizirajo in sproščajo

tudi protivnetni dejavniki, ki zavrejo vnetni odziv organizma. Protivnetni citokini (IL-4, IL-10, IL-13) zavirajo tvorbo provnetnih citokinov, po drugi strani pa delovanje provnetnih citokinov inhibirajo topni zaviralci provnetnih citokinov (topni citokinski receptorji (tTNF- α R tip I in tip II, tIL-1R tip II) in antagonisti citokinskih receptorjev (IL-1ra).^{20,21}

Ugotovili so, da ima IL-6, ki se sprošča iz mišic med naporom, poleg pretežno provnetnega na daljši rok tudi protivnetno delovanje, medtem ko IL-10 deluje predvsem protivnetno. Klinično izražanje vnetnega procesa tako določa razmerje med provnetnimi in protivnetnimi dejavniki.²¹

Med mišičnimi poškodbami pri intenzivnem naporu so pomembne tudi oksidativne poškodbe. Pri normalnih fizioloških pogojih človekovo telo neprestano proizvaja reaktivne kisikove zvrsti (RKZ), vendar pri zdravih ljudeh ta proizvodnja ne presega zmogljivosti telesnega antioksidativnega

Tabela 1: Pregled citokinov, ki so del nespecifičnega vnetnega odziva, protivnetnega odziva in specifičnega imunskega odziva po antigenskem aktiviranju limfocitov.

Citokini – vnetni	
TNF α	
IL-1 β	
IL-6	
IL-8	
IL-12	
IFN- γ	
Citokini – protivnetni	
IL-10	
Citokini specifičnega imunskega odziva	
IL-2	(aktivacijski)
t-IL-2R (topni IL-2 receptor)	(aktivacijski)
IFN- γ	(Th1)
IL-4	(Th2)
IL-5	(Th2)
IL-10	(regulatorni)
TGF β 1	(regulatorni)

obrambnega sistema. Med telesno vadbo se potrošnja kisika na ravni celotnega organizma poveča za 10- do 15-krat prek normalnega stanja, zaradi česar pride do začasno povečanega nastajanja RKZ, ki lahko preseže zmogljivosti telesnega antioksidativnega sistema. Telesna vadba povzroča oksidativni stres prek različnih biokemijskih poti, kot so puščanje elektronov iz elektronske prenosne verige mitohondrijev, poškodbe proteinov, ki vsebujejo železo, porušenje homeostaze Ca^+ ionov. Povečana telesna vadba povzroči tudi vnetne reakcije, podobne akutnemu odzivu pri okužbah in poškodbah. K povečani tvorbi reaktivnih kisikovih zvrsti prispevajo tudi poškodbe tkiv in aktiviranje fagocitov. Ti procesi so bolj izraženi pri skrajnih naporih.^{12,21}

Celice, ki so pomembne za razvoj vnetja pri telesnem naporu

Negativni ali pozitivni izid vnetja pri športnem naporu je odvisen od sočasnih interakcij različnih tipov celic. Vnetje začnejo celice, ki omogočajo zgodnje faze odziva na poškodbe (trombociti, endotelne celice, nevtrofilci), nadaljujejo pa ga celice, ki po poškodbi omogočajo obnavljanje tkiva in spominski imunski odziv (makrofagi, limfociti, fibroblasti).²²

Trombociti ob večjem športnem naporu zaradi tkivnih poškodb in vnetnih mediatorjev sproščajo signale, ki so ključnega pomena pri spodbujanju drugih celic za popravilo tkiva. Ti signali vključujejo rastni faktor β (TGF β), rastni faktor trombocitov (PDGF) in rastni faktor endotela (EGF). TGF β zavira nastajanje kemotaktičnih mediatorjev, je pa sam zmerno kemotaktičen za monocite, limfocite T in fibroblaste. TGF β povzroča fibroblastno proliferacijo in izboljša biomehanično delovanje mišic. PDGF in EGF močno stimulirata mitozo zlasti v celicah gladkega mišičja, povečujeta tudi angiogenezo. PDGF pospešuje celjenje ran, še posebej v kombinaciji z EGF.²³

Endotelne celice ob poškodbi uravnavajo bolečino, koagulacijo, žilni tonus in prehod vnetnih celic. Po poškodbi se odzovejo

na signale vnetja in s tem spremenijo svojo vlogo v pospeševalce strjevanja krvi. Aktivirani trombociti izražajo CD40 ligand, ki se veže na receptor endotela CD40, kar vodi k večjemu endotelnemu izražanju molekul, ki aktivirajo adhezivne levkocite, vključno z E-selektinom, žilnimi celičnimi molekulami adhezije, IL8 in monocitnim kemotaktičnim proteinom (MCP1). E-selektin sodeluje pri upočasnjevanju levkocitnega prehajanja skozi majhne žile. Ta upočasnitev omogoča nadaljnje trdno oprijemanje levkocitov na endotelne površine.²³

Nevtrofilci zelo pomembno vplivajo na mišično vnetje ob telesnem naporu. Glavna naloga nevtrofilcev – fagocitoza in ubijanje bakterij – ni potrebna v primeru sterilnih poškodb, zato je aktiviranje nevtrofilcev pri športnih poškodbah neugodno za mišično tkivo. Baktericidna toksičnost nevtrofilcev je rezultat njihove zmožnosti sproščanja reaktivnih kisikovih spojin, vključno s hipokloridom, superoksidom in hidroksilnimi radikali. Te reaktivne kisikove spojine poleg ubijanja bakterij uničujejo tudi zdrave celice, ki so v bližini. Nevtrofilci izločajo encime, ki sodelujejo pri resorpciji krvnih strdkov, in spadajo v eno od dveh družin, ki sta MMP in serinske proteinaze. Serinske proteinaze vključujejo katepsin G, proteinazo 3 in urokinazo, ki lahko razgradi strdke fibrina. V MMP pa spadajo MMP8 in MMP9. Skupaj lahko ta dva encima razgradita večino komponent zunajceličnega matriksa: elastin, fibrin, fibronektin, laminin, vitronektin, kolagen in proteoglikane. Ker pri sterilnih poškodbah nevtrofilci povzročajo nepotrebno škodo v tkivu, je v prvih urah po poškodbi smiselni terapevtski cilj zmanjšanje njihove koncentracije v poškodovanih območjih. Nevtrofilci igrajo še posebej negativno vlogo pri akutnih poškodbah, povezanih s športno dejavnostjo. Novo področje terapevtskih ukrepov ob športnih poškodbah je posvečeno zaviranju delovanja nevtrofilcev, še posebej njihovega čezmernega tvorjenja prostih kisikovih zvrsti.²³

Makrofagi in monociti prevladujejo v poznejših fazah vnetja, med 24. in 48. uro po poškodbi. Makrofagi v poškodovanih tkivih predstavljajo raznoliko populacijo celic, ki nastane z razmnoževanjem rezidenčnih ma-

krofagov ali invazijo in diferenciacijo monocitov periferne krvi. Makrofagi se aktivirajo na poškodovanih mestih preko kemokinov. Prepoznajo več signalov, vključno s TNF α in IL1, občutljivi so tudi na pogoje v poškodovanem tkivu, na primer na hipoksijo. So vsestranske celice s sposobnostjo izločanja več kot 100 različnih izločkov, vključno z večino glavnih vnetnih mediatorjev. Makrofagi so prevladujoči v akutnih in kroničnih fazah športnih poškodb, vključno s tistimi, ki prizadanejo ligamente, sinovialno ovojnico, mišice in medvretenčne diske. V kitah so makrofagi prisotni v akutni fazi poškodb in lahko aktivno fagocitirajo kolagen in celične odpadne snovi.²³

Limfociti T prevladujejo v fazi preoblikovanja poškodbe. Tam so po 14 dneh najbolj pogosta vrsta celic, razmnožujejo se v odziv na IL1. Limfociti T se na poškodovanih področjih zaposlijo preko interferona γ in monokinov, ki jih inducira interferon γ . Limfociti T so sposobni sintetizirati in izločati angiogene in fibrogene dejavnike. Pomanjkanje limfocitov T podaljša celjenje ran, zmanjšuje izločanje kolagena ter se zrcali v manj močnih brazgotinah. Dejavnost limfocitov T zavirajo kortikosteroidi in ciklosporin, ki daljša in zavira celjenje ran.^{23,24}

Fibroblasti migrirajo v fibrinski strdek, ki se ustvari na področju izliva krvi, in sintetizirajo bogat hialuronski matriks. Aktivacijo fibroblastov na območju strdka lahko delno pripišemo s strdkom povezanim proteazam. Veliko kemokinov in rastnih dejavnikov je v začasnem matriksu, ker imajo afiniteto do glikozaminoglikanov, tam pa miofibroblasti izražajo tudi gen za kolagen tipa I in začnejo proces celjenja. Fibroblasti se razmnožujejo v odgovor na številne signale, na primer IL1, IL4, IL6, TNF, insulinu podoben rastni faktor I, PDGF, TGF β , ESPG, živčni rastni dejavnik (NGF). V poznejših fazah vnetja je še posebej značilno lokalno širjenje fibroblastov, ki izločajo kolagen, in njihovih potomcev, miofibroblastov. Na poškodovana območja fibroblasti preko krvi prispejo zelo zgodaj v procesu (v parih urah). Miofibroblasti se diferencirajo iz tkiv fibroblastov in fibrocitov. Miofibroblasti običajno izginejo iz rane preko apoptoze, kar pa se pojavi hkrati z razgradnjo začasnega matriksa.³

Mastociti se hitro aktivirajo (z vibracijo, hipoksijo, trombinom, citokini ali neuropeptidi) in spodbudijo bližnje celice in tudi senzorične živce, ki vsebujejo neuropeptide, da ustvarjajo regionalno nevrogeno vnetje. Zaradi aktivacije mastocitov nastane s histaminom posredovano povečanje žilne prepustnosti, kar poveča odlaganje fibrina in edem.

Nevronske celice vplivajo na vse navedene vnetne vrste celic. Mnogi od njihovih učinkov se posredujejo preko vazoaktivnih neuropeptidov. Dva najbolj znana med njimi sta snov P (SP) in peptid CGRP. Po sintezi se ti neuropeptidi prenesejo do aksonskih terminalov, kjer so shranjeni v obliki mehurčkov. Več različnih dejavnikov in encimov, ki so prisotni pri poškodovanih tkivih, tako prispeva k sproščanju SP in CGRP. SP se pojavlja kot osrednji dejavnik pri nevrogenih vnetjih in popravilih. Aktivira lahko receptorje NK1 na endotelnih celicah, kar povzroča povečano tvorbo NO in angiogenezo. SP lahko tudi poveča delovanje vnetnih celic, tako da poveča koncentracijo P-selektina na endotelnih celicah in privlači nevtrofilce in makrofage. V makrofagi SP spodbuja nastajanje arahidonske kisline, IL1 in IL6. SP spodbuja k razmnoževanju tudi limfocite in fibroblaste.²³

Spoznanja o protivnetnih učinkih zmerne telesne vadbe

V zadnjih 20 letih se je pod vplivom spoznanj o zdravstveni koristnosti telesne vadbe poleg kvarnih vplivov skrajnega treninga na imunski sistem začelo tudi intenzivno preučevati morebitne dobrobiti redne in zmerne telesne vadbe na imunski sistem. Poskusi s cepljenji pri ljudeh, katerih imunski sistem je prizadet zaradi starosti ali kroničnega stresa, so pokazali, da redna zmerna telesna vadba za 15–20 % poveča delež tistih, ki se na cepljenje odzovejo s tvorbo zaščitne ravni protiteles. Koliko to prispeva k manjšemu zbolevanju, ni jasno dokazano.²⁵

Po nekajtedenskem obdobju redne in zmerne telesne vadbe se pri prej telesno ne-dejavnih odraslih ljudeh povečajo ravni IgA v slini, hkrati se zmanjša pogostost zbolevanja zaradi okužb zgornjih dihal. Pojav je

še izrazitejši pri ljudeh, ki so obremenjeni s kroničnim stresom, in pri starejših ljudeh.²⁶

Zmerna vaja pri starejših ljudeh prispeva k zmanjšanju okužb dihal. V študiji v domovih za ostarele je v 3 mesecih z okužbami dihal zbolelo 21 % žensk, ki so dnevno 40 minut hodile, v nasprotju s 50-odstotno zboleznostjo pri ženskah, ki se niso gibale.²⁵

Redna in zmerna telesna vadba je za vzdrževanje zdravja pomembna tudi zato, ker deluje protivnetno. Vsaka telesna vadba nad 60 % maksimalne obremenitve sproži kratkotrajni (24 urni) vnetni odziv (povečanje ravni vnetnih citokinov, zlasti IL-6), ki ob rednih ponovitvah vadbe povzročijo povečano protivnetno uravnavanje imunskega odziva. Glede tega so dokazali zmanjšano izražanje toličnih receptorjev (TLR) pod vplivom redne telesne vadbe. Redna in zmerna telesna vadba zato na daljši rok deluje protivnetno. Učinek je težko ločiti od zdravstveno prav tako koristnega učinka zmanjšanja količine visceralnega maščevja, povezanega z redno telesno vadbo. Visceralno maščevje, ki se kopiči ob telesni nedejavnosti, je namreč izrazito vpleteno v vzdrževanje kroničnega sistemskega vnetja, povezanega z insulinsko toleranco, aterosklerozo, nevrodegeneracijo in povečano pojavnostjo tumorjev. Kronično sistemsko vnetje lahko tudi izmerimo kot povečane plazemske ravni vnetnih mediatorjev (CRP, IL-6) ali povečane krvne deleže aktiviranih limfocitov T.¹²

Mehanizem protivnetnega učinka telesne vadbe se zadnja leta razkriva s študijami citokinov in peptidov, ki jih med vadbo sproščajo mišične celice. Funkcionalno ime za tovrstne citokine je »miokini«. Mnogi miokini so hkrati tudi citokini imunskega odziva, npr. IL-6 in IL-15. Miokini močno vplivajo na mobiliziranje in zmanjšanje visceralnega maščevja. Obenem miokini delujejo protivnetno.¹⁷

Pri tem je zanimivo, da je miokin IL-6 tudi eden od najpomembnejših vnetnih citokinov, ki med sepo aktivirajo vnetje in povzročijo tvorbo faktorja tumorske nekroze (TNF) kot glavnega patogenetskega dejavnika sepse. Po drugi strani pa dvig ravni IL-6 med telesno vadbo ni povezan z dvigom ravni vnetnega citokina TNF. To kaže, da je uravnavanje vnetja med zmernim tele-

snim naporom drugačno kot med okužbo. S tega vidika je mogoče razumeti, da ima telesni napot protivnetne učinke, čeprav neposredno po naporu izmerimo povečane ravni nekaterih citokinov, ki jih iz študij okužb in sepse štejemo med »vnetne«. S protivnetnim in imunoregulacijskim delovanjem redne telesne vadbe lahko povežemo jasne epidemiološke ugotovitve, da namreč redna telesna vadba zmanjša pojavljanje nekaterih vrst raka. Telesna vadba je neodvisen preventivni dejavnik pri nastanku raka debelega črevesa in pri raku dojke pri ženskah po menopavzi. Telesna vadba tudi značilno zmanjša tveganje za raka endometrija, pljuč in trebušne slinavke.²⁰

Vzrok za ugoden vpliv telesne vadbe na zmanjšano incidenco raka je verjetno v protivnetnemu učinkovanju redne telesne vadbe; po drugi strani pa številne študije jasno kažejo na povezavo med nastankom raka in sistemskim kroničnim vnetjem. Redna telesna vadba zmanjšuje povprečno plazemsko raven CRP, IL-6 in TNF. Podobne rezultate so dobili tudi na živalskih modelih, kjer je tudi dokazan vpliv telesne vadbe na manjše nastajanje in razsoj induciranih tumorjev.²³

Telesna zmogljivost in homeostaza

Zmogljivost za telesni (športni) napor je osnova homeostatske rezerve, ki pomeni alostatsko zmogljivost za prilagoditev na motnje, ki bi sicer povzročile nefunkcionalno stanje – bolezen. Telesni napor je preizkušnja za številne telesne uravnave. Če torej brez težav zmoremo večji telesni napor, je naše telo pripravljeno na obremenitve in kljub obremenitvam (ali drugim motnjam) ne bomo zlahka zdrsnili v bolezen. Telesno zmogljivost pridobivamo z ustrezno športno vadbo. Napredek z lahkoto merimo z metodami, ki športno zmogljivost merijo objektivno. S pridobitvijo ustrezne telesne zmogljivosti organizem ni le bolj odporen na motnje, ampak pri njem tudi hitreje zaznamo morebitno bolezen – ko zmogljivost začne nelogično upadati, je ob nespremenjenih zunanjih okoliščinah zelo verjetno, da gre za bolezenski proces (npr. slabokrvnost, prizadetost pljuč ali srca, motnje presnove

ali uravnavanja elektrolitov). S pridobitvijo telesne kondicije okrepimo tudi mišice, ki so glavna zaloga hranil med boleznijo in hkrati s svojo maso in bazalno dejavnostjo preprečujejo (pre)nagle biokemijske spremembe v organizmu, ki med boleznijo največkrat povzročajo težave, slabosti, mučno počutje, pretirano šibkost, neugodje.¹⁶

Številne študije ljudi v kroničnem stresu imajo namen opredeliti pglavitne fiziološke parametre, ki kažejo zmanjšano homeostatsko rezervo organizma. Med njimi so najbolj značilni upad mišične mase, relativno povečanje deleža maščevja, zmanjšana tolerance za glukozo, slabo uravnavanje krvnega sladkorja in lipidov. Zaradi napornega vzdrževanja alostaze je relativno povečan bazalni metabolizem (glede na maksimalni) – s tem se večina razpoložljive energije potroši za vzdrževanje fiziološke alostaze in ne ostane dovolj energije za druge življenjske dejavnosti. Značilna je tudi povečana bazalna srčna frekvenca, povečana plazemska raven vnetnih mediatorjev (CRP, interlevkin 6) in zmanjšana plazemska raven spolnih hormonov. Kazalniki telesne zmogljivosti (maksimalna aerobna kapaciteta (VO₂ max), Cooperjev test, Conconijski test) se izrazito zmanjšajo.^{12,13}

Spoznanja o nekaterih omejitvah učinka telesne vadbe

Nedavni podatki iz študije MONICA/CORA, ki je 12 let spremljala nad 1000 dotle zdravih, a stresu izpostavljenih zaposlenih, kažejo značilno povezavo med izpostavljenostjo stresu in povečano ravni parametrov vnetja. Prav tako je značilna povezava med izpostavljenostjo stresu in razvojem srčno-žilnih bolezni. Ob tem so tudi potrdili povezavo med ravni vnetnih parametrov (CRP) in nastankom srčno-žilnih bolezni. Stres je bil tudi značilno povezan z nastankom kroničnih psihičnih težav (depresivnost) in vedenjskih motenj (kronične motnje spanja, telesna dejavnost, debelost).²⁷

Redno prekticiranje telesne dejavnosti (vsaj ura intenzivnega navora tedensko) je značilno vplivala na zmanjšano raven vnetnih mediatorjev (CRP), po drugi strani pa prakticiranje telesne dejavnosti ni zmanjša-

lo vpliva stresa na zbolevanje za srčno-žilnimi boleznimi. Ti podatki kažejo, da telesna dejavnost ni neposreden antagonist za škodljivi vpliv stresa na nastanek srčno-žilnih bolezni, zato se je potrebno preprečevanje teh bolezni lotiti z odpravljanjem vzrokov za stres in večanjem odpornosti na stres, telesna dejavnost pa je pri tem samo del rešitve.²⁸

Zanimiva je tudi 10 let trajajoča evropska študija o stresu na delovnem mestu, ki je zajela 170 000 zaposlenih v 14 evropskih državah. Rezultati so izpostavili značilen vpliv stresa na zmanjšanje telesne dejavnosti. Neobvladan, kronični stres povzroči naporenejše vzdrževanje homeostaze (alostaza), za katero porablja človek večino svoje energije, zato mu ostane zelo malo energije in interesa za izpolnjevanje različnih življenjskih potreb. Med prvimi zanemarjenimi potrebami je neizpolnjevanje potrebe po gibanju. Kronični stres povzroči opuščanje telesno-rekreativnih navad, ki se človeku, ogroženemu zaradi stresa, zazdijo manj pomembne in nebitvene za njegovo življenje. Vendar opuščanje gibanja povzroči še dodatno stresno vznemirjenost zaradi razočaranosti zaradi neizpolnjene gibalne potrebe. Podobno se človeku v kroničnem stresu dogaja tudi z drugimi potrebami (spanje, spolnost, kultura, druženje, prehrana). Njihovo opuščanje in osebno znoženje na ukvarjanje z neobvladanim stresorjem (težavami pri delu, partnerskem odnosu, finančnim stanjem) povzroči začaran krog usmerjenosti na stres, ki postane vedno obsežnejši del človekove biti.²⁹

Študija tako jasno poudarja časovni potek razmerja med telesno dejavnostjo in stresom; telesna nedejavnost je pri tem posledica stresa, zato je jasno, da stresa ne moremo razreševati s prigravarjanjem za večjo telesno dejavnost, ampak se bo, obratno, z vzročnim razreševanjem kroničnega stresa naporno stanje alostaze povrnilo v homeostazo. Z energijo, ki bo zaradi manjše obremenjenosti in vzemirjenosti na voljo, pa se bo povrnil interes za izpolnjevanje človekovih lastnih potreb, tudi potrebe po telesni dejavnosti. Obratno pa z dodatnim obremenjevanjem od stresa izčrpanega človeka s programom telesne dejavnosti tvegamo,

da bo obremenitev še bolj preseгла človekove zmogljivosti in povzročila še obsežnejši stres.

To potrjujejo tudi študije, ki kažejo, da ljudje v stresu niso uspešni pri spremembah življenjskega sloga, ki zahtevajo veliko dodatne energije. Tako npr. ljudje v stresu, ki želijo shujšati s povečevanjem telesne dejavnosti, niso uspešni v primerjavi z ljudmi, ki sklenejo hujšati in niso v stresu. Hujšanje zahteva veliko dodatne angažiranosti. Človek v stresu za to nima na voljo energije, da bi jo vlagal v dodatno pozornost za telesni trening in spremembo življenjskega sloga.¹²⁻¹³

O razmeroma nejasnem dometu ukrepov s telesno dejavnostjo govori tudi Lawrence v pregledni metaanalizi Cochrane Review (2010), ki jo zaključuje z ugotovitvijo, da ni prepričljivih randomiziranih študij, ki bi dokazovale, da ukrepanje s športom značilno izboljša posttravmatsko stresno motnjo.³⁰ Ni sicer dvoma, da telesna dejavnost spada v nujno komponento zdravega življenjskega sloga, in da je pomanjkanje telesne dejavnosti povezano s sodobnimi civilizacijskimi boleznimi od debelosti do kroničnega vnetja in degenerativnih bolezni. Vendar je verjetno presmelo trditi, da je telesna dejavnost univerzalno zdravilo za nekatere pomembne tegobe in bolezni, kot so srčno-žilne bolezni ali depresivnost. Bolj verjetno je zmanjšana telesna dejavnost predvsem simptom, da človek zaradi določenih vzrokov, med katerimi je tudi kronični stress, ne obvladuje več življenja in zanemara svoje potrebe. Podobni simptom je tudi povečevanje telesne mase ali socialna zanemarjenost.

Kaj je mogoče v praksi storiti za večjo odpornost proti okužbam med intenzivno vadbo?

Leta 2011 so v zvezi s treningom in odpornostjo proti okužbam izšla priporočila BASES (British Association of Sport and Exercise Sciences; Expert Statement on Exercise, Immunity and Infection, 2011), ki pri intenzivnejšem treningu poudarjajo:

1. precepljenost za povzročitelje okužb v kraju treninga;

2. minimiziranje stikov z okuženimi ljudmi, živalmi, otroki;
3. razdalja (1,5 m) do ljudi, ki kažejo znake okužbe dihal;
4. pogosto umivanje rok, posebej po stikih s predmeti (kljuke, jedilni probor), ki so bili v stiku z okuženimi ljudmi;
5. uporaba robcev in brisač za enkratno uporabo;
6. uporaba alkoholnih razkužil za roke;
7. izogibanje izmenjevanju brisač, steklenic za pitje, jedilnega pribora;
8. v tujini pitje ustekleničene bode, izogibanje neprekuhani zelenjavi in mesu;
9. osamitev vsakega okuženega od ostalih v športni ekipi;
10. izogibanje zelo mrzlemu in suhemu zraku med intenzivno vadbo z nošenjem zaščitne maske;
11. prehrana z dovolj beljakovinami in mikrohranili;
12. dovolj ogljikohidratne hrane pred daljšo intenzivno telesno vadbo in med vadbo;
13. učinkovitost prehranskih dodatkov ni dokazana; izjema so flavonidi (kvercetin) in laktobacili pri zmanjšanju možnosti okužb dihal pri intenzivnem naporu, redno uživanje probiotikov pa lahko zmanjša možnost gastrointestinalnih okužb na potovanjih;
14. ustrezna oblačila za preprečevanje podhladitve in mokrote;
15. vsaj 7 ur kakovostnega spanja, pri čemer je trajanje in kakovost spanja priporočljivo senzorsko meriti;
16. nošenje obutve, ki preprečuje glivične okužbe v bazenih in drugih športnih objektih;
17. zmanjšanje vseh ostalih življenjskih stresorjev na najmanjšo možno mero;
18. glede okoljskih dejavnikov ob treningu pa ni dokazov, da se pogostost okužb poveča zaradi treninga v mrazu, na suhem zraku ali v višinah, če skrbimo za ustrezno hidriranost in za zaščito sluznic (maske);
19. pri bolečem žrelu, kašlju ali zamašenem nosu se je takoj, ko nastopi težava, potrebno izogniti intenzivnemu treningu. Do konca prvega dneva je primeren le lažji trening. Pri občutku vročine, mrzlice, glavobolu, driski ali bruhanju je

potrebno prekiniti trening. Če naslednji dan ni znakov okužbe (vročine, mrzlice, glavobola, driske ali bruhanja), ampak ostane le boleče žrelo, kašelj ali zamašen nos (nadvrtni simptomi), je dovoljen

do 45-minutni trening pri utripu manj kot 120/min. Če se zdravstveno stanje do tretjega dne ne normalizira, je treba trening prekiniti in poskrbeti za zdravniško oskrbo.

Literatura

1. Linde F. Running and upper respiratory tract infections. *Scand J Sport Sci* 1987; 9: 21–23
2. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness* 1989; 29: 289–296
3. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30: 316–328
4. Nieman DC, Tan SA, Lee JW and Berk LS. Complement and immunoglobulin levels in athletes and sedentary controls. *Int J Sports Med* 1989; 10: 124–128
5. Brenner IK, Shek PN and Shephard RJ. Infection in athletes. *Sports Med* 1994; 17: 86–107
6. Ortega E, Rodriguez MJ, Barriga C and Forner MA. Corticosterone, prolactin and thyroid hormones as hormonal mediators of the stimulated phagocytic capacity of peritoneal macrophages after high-intensity exercise. *Int J Sports Med* 1996; 17: 149–155
7. FM, Reinhart K, Gabriel HH and Russwurm S. Transcription in response to physical stress—clues to the molecular mechanisms of exercise-induced asthma. *FASEB J* 2005; 19: 1492–1494
8. Buettner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H and Mooren FC. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *J Appl Physiol* 2007; 102: 26–36
9. Fleshner M, Nguyen KT, Mazzeo RS and Roth DA. Voluntary exercise potentiates, whereas forced exercise suppresses anti-KLH responses. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 23: 19–27.
10. Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosch JA, Carroll D, Drayson M and Ring C. Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 209–217
11. Y. S. Lin, M. S. Jan, H. I. Chen. The Effect of Chronic and Acute Exercise on Immunity in Rats. *Int J Sports Med* 1993; 14: 86–92
12. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 6–63
13. Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, Oliver SJ, Bermon S, Kojenien A. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 64–103
14. Selye H: Hormones and resistance. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1–27
15. Sket D, Živin M Patofiziološke osnove psihosomatskih motenj. V: Ribarič S., ur. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. 8. izdaja. Ljubljana, Mediciška fakulteta, 1996: 335–42. Sketelj J Nespecifični obrambni odziv organizma na stres. V: Ribarič S, ur. Temelji patološke fiziologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2009. p. 57–62
16. Ihan A. Imunski sistem in odpornost: kako se ubranimo bolezni. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2012
17. O'Connor T M, O'Halloran D J, Shanahan F The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 2000; 93: 323–33
18. Ruggiero C, Metter E J, Melenovsky V, et al. High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 698–706.
19. Walston J, Hadley E C, Ferrucci L et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 991–1001
20. Gabay C, Kushner I Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–54
21. Glass D, Roubenoff R Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1211: 25–36
22. Scott A., Khan K.M., Roberts C.R., Cook J.L., Duronio V. What do we mean by the term “inflammation”? A contemporary basic science update for sports medicine. *British Journal of Sports Medicine* 2004; 38: 372–80
23. Paulsen G., Ramer Mikkelsen U., Raastad T., Peake J.M. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Executive Intelligence Review* 2012; 18: 42–95
24. Toumi H., Best T.M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *British Journal of Sports Medicine* 2003; 37: 284–6
25. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, et al Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 823–831
26. Brahmi Z, Thomas JE, Park M, Park M, Dowdswell IR. The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J Clin Immunol* 1985; 5: 321–328
27. Emeny, R.T. Contributions of Job Strain and 9 Emerging Biomarkers of Coronary Events in Healthy Workers: the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort, *Psychosomatic Medicine* 2013; 75: 17–25
28. Emeny, R.T. et al. (2012), Job strain associated CRP is mediated by leisure time physical activity: Results from the MONICA/KORA study, *Brain, Behaviour, and Immunity* 26: 1077–1084.

29. Eleonor I. Fransson EI, Heikkilä K, Nyberg ST, Zins M, Westerlund H, Westerholm P et al. Job Strain as a Risk Factor for Leisure-Time Physical Inactivity: An Individual-Participant Meta-Analysis of Up to 170,000 Men and Women. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 1078–1089.
30. Lawrence S, De Silva M, Henley R. Sports and games for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; CD007171.