

ATTIVITÀ FISICA E INFIAMMAZIONE

Roberto Benelli e Daniela Giacchè

Estratto da:
Stili di vita, Infiammazione cronica
e Patologie correlate

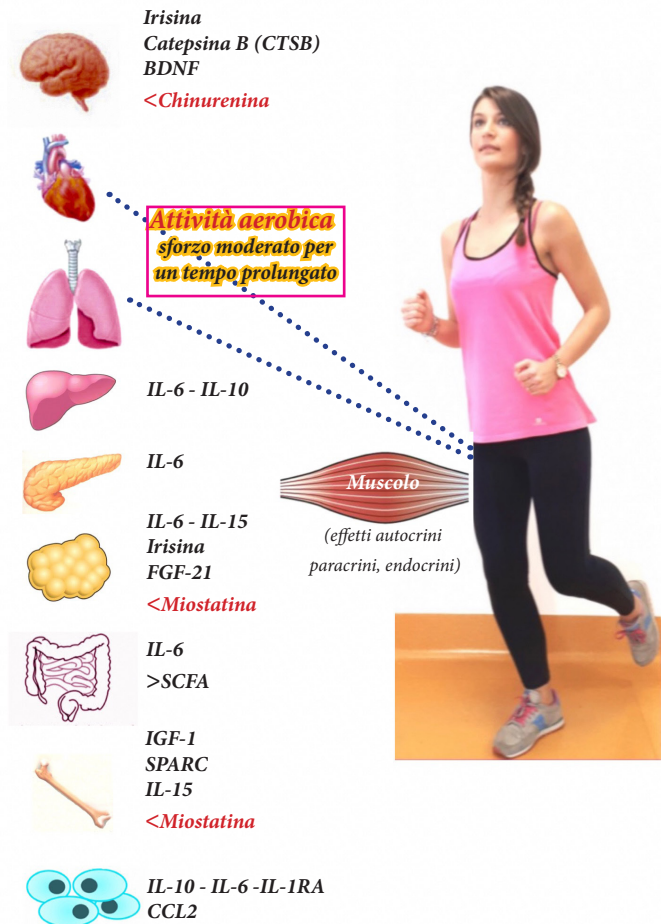
Ed. 2019

Numerosi organi ed apparati risentono favorevolmente dell'attività fisica tanto che essa, in base alle attuali conoscenze, assume non solo un ruolo preventivo, ma anche terapeutico. Se è eseguita quotidianamente determina reali vantaggi sul benessere e sulla salute e contrasta la sarcopenia: condizione presente nel 30% degli individui di oltre 60 anni e addirittura nel 50% dei soggetti al di sopra degli 80 anni. È stato stimato che dopo i 30 anni si ha un decremento della massa muscolare scheletrica di circa il 3-8% per ogni decade come conseguenza dell'avanzamento dell'età (*aging*) tale da rappresentare un fattore di rischio di disabilità, morbidità e di mortalità. L'attività fisica migliora la massa, il tono e la forza muscolare, ha attività osteogenica e previene l'osteoporosi. Inoltre, per gli effetti antinfiammatori, esercita attività favorevole nelle malattie cardiovascolari e cronico-degenerative. Ha un ruolo importante nelle attività metaboliche dell'organismo, nella regolazione del peso corporeo, nel contrastare il diabete di tipo 2, l'insulinoresistenza, la sindrome metabolica, ma anche nel migliorare le funzioni cognitive e nel rallentare le malattie neurodegenerative (m. di Parkinson, m. di Alzheimer). Inoltre ha un ruolo nella prevenzione oncologica primaria e nei pazienti sopravvissuti a neoplasia potendo contrastare la progressione della malattia (*Mills. Breast cancer, 2017*).

Il muscolo scheletrico è un “organo endocrino”

L'attività fisica stimola il rilascio, da parte del muscolo scheletrico, di numerose proteine denominate **miocchine**. Esse sono i mediatori dei benefici effetti, su gran parte delle cellule e degli organi del corpo umano, derivanti da una pratica regolare dell'attività fisica. Data la complessità dei fenomeni la ricerca è in continua evoluzione e sono allo studio i possibili effetti terapeutici di miocchine modificate (*Hoffmann e Weigert. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017 2017*). Da un punto di vista storico si deve a Goldstein (1961) la scoperta di componenti umorali indotte dall'attività muscolare negli animali da esperimento. Lo studioso apriva la strada alla definizione e comprensione del muscolo scheletrico come organo endocrino (*Pratesi et al. Skeletal muscle: an endocrine organ. Clinical Cases Mineral Bone Metabolism, 2013*). Sappiamo oggi che il muscolo scheletrico non è solo il target di numerosi ormoni, ma è anche un organo con caratteristiche secretorie di citochine e altri peptidi, denominati miocchine, che hanno azione antinfiammatoria. Sappiamo inoltre che l'inattività fisica è causa di uno stato pro-infiammatorio che favorisce la sarcopenia, l'accumulo di grasso e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, malattie neurodegenerative, depressione, tumori e la condizione definita nel suo complesso “*The diseasome of physical inactivity*”. Lo sbilanciamento fra segnali pro-infiammatori ed antinfiammatori legato all'età a favore dei primi determina come risultato finale uno stato infiammatorio cronico di basso grado responsabile delle malattie della terza età (*Franceschi et al. Inflamm-Aging*,

ATTIVITÀ FISICA E INFIAMMAZIONE



L'attività fisica determina la produzione di numerose citochine denominate **miochine** (miostatina, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, Irisina, BDNF, Fattore LIF, SPARC, FGF-21, altre) da parte dei muscoli scheletrici. Alcune di esse, quali IL-6 e IL-10, hanno attività antinfiammatoria.

Solo **Miostatina** e **Chinurenina** risultano diminuite dopo un regolare esercizio fisico. La prima è un regolatore negativo della crescita del muscolo scheletrico e inibisce la riparazione ossea; la sua riduzione inoltre si associa a perdita di tessuto adiposo. La seconda è coinvolta nei fenomeni di tipo depressivo (Hoffmann e Weigert. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017).

L'attività fisica favorisce anche la produzione di acidi grassi a catena corta SCFA (Short Chain Fatty Acids) da parte del microbiota intestinale. Fra questi il butirrato esercita azione antinfiammatoria (inibizione del fattore di trascrizione NF-κB) e attività antiossidante.

An evolutionary perspective on immunosenescence. Annals N.Y. Academy of Sciences, 2000; Xia et al. J Imm Research, 2016)¹.

Le Miochine

I muscoli scheletrici producono numerose molecole denominate miochine. La prima ad essere identificata è la **◆miostatina**. Essa agisce come un regolatore negativo della crescita del muscolo scheletrico e inibisce la riparazione ossea. È stato osservato che l'esercizio fisico riduce i livelli di questa proteina nel muscolo di individui obesi e porta alla perdita di tessuto adiposo. Le miochine hanno attività *autocrina* (sulle cellule produttrici), *paracrina* (su cellule vicine) ed *endocrina* (su organi a distanza). Fra le più studiate risultano le interleuchine IL-6, IL-8, IL-15, l'irisina, il fattore BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), il fattore LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), la proteina SPARC (*Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*) e FGF-21 (*Fibroblast growth factor 21*). Le miochine esercitano la loro attività su vari organi ed apparati ed alcune, in particolare, hanno attività antinfiammatoria agendo sul metabolismo dei glicidi, dei lipidi e sul grasso viscerale. Citochine prodotte nei muscoli esercitano anche un' importante funzione paracrina attraendo cellule immunitarie (monociti e macrofagi) per favorire la rigenerazione muscolare. È la proteina **CCL2**, conosciuta anche come MCP1 (*Monocyte Chemotactic Protein*), a regolare la migrazione ed infiltrazione dei monociti e dei macrofagi dopo un danno muscolare.

◆Interleuchina-6 (IL-6)

IL-6 è stata proposta come miochina da Pedersen et al. nel 2003. Essa è sempre stata considerata una citochina pro-infiammatoria e tale è quando è prodotta dai monociti/macrofagi in risposta ad agenti infettivi. Solo negli anni 2000 è stato osservato che i livelli plasmatici di questa miochina aumentano con l'attività fisica senza essere accompagnata da altre proteine dell'infiammazione quali TNF-alfa e IL-1. In seguito è stato appurato che IL-6 di origine muscolare è un importante regolatore del metabolismo. La sua produzione, durante l'attività fisica, è particolarmente elevata quando i livelli muscolari di glicogeno sono ridotti come possibile risposta del muscolo ad una specifica richiesta metabolica. La durata dell' esercizio è il singolo fattore più importante nel determinare l'ampiezza dell'incremento plasmatico di IL-6. Essa è prodotta dalle fibre di tipo I (fibre rosse a contrazione lenta) e II (fibre bianche a contrazione rapida) in seguito alla contrazione muscolare e successivamente esercita i suoi effetti localmente e a distanza. Svolge un ruolo importante nel metabolismo del glucosio nel fegato, nel mantenimento dell' omeostasi del glucosio nel muscolo scheletrico e nel metabolismo dei lipidi. IL-6 attiva AMPK (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*) nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo e facilita l'ingresso del glucosio nel muscolo incrementando

¹ **Inflamm-aging** è un fenomeno caratterizzato dall'attivazione dell'immunità innata con incremento di molecole pro-infiammatorie e attivazione di uno stato infiammatorio cronico di basso grado.

il trasportatore di glucosio GLUT-4 sulle cellule muscolari. Favorisce la sintesi di glicogeno e inoltre migliora la sensibilità insulinica nel muscolo scheletrico. La miochina è inoltre in grado di inibire la sintesi di TNF-alfa, stimolare la produzione del recettore antagonista di IL-1 (IL-1RA) e di IL-10, limitare il segnale IL-1b ed esercitare attività antinfiammatoria (*Pedersen. Eur J Clin Invest, 2017*).

♦ **Interleuchina 8 (IL-8)**

IL-8 è una interleuchina dei neutrofili che esercita azione angiogenetica. I livelli plasmatici della proteina aumentano in risposta ad esercizi completi. È una miochina con attività paracrina il cui ruolo deve essere ancora chiarito.

♦ **Interleuchina 10 (IL-10)**

IL-10 inibisce la sintesi di numerose citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1 alfa e beta, alcune chemochine) prodotte da cellule immunitarie fra cui i monociti e la loro linea discendente. La sovraespressione muscolare di IL-10 contrasta l'infiammazione indotta dalla dieta e l'insulinoresistenza ed insieme ad IL-6 esercita attività antinfiammatoria.

♦ **Interleuchina 15 (IL-15)**

IL-15 è stata etichettata come un fattore anabolico perchè può stimolare la crescita muscolare e la mineralizzazione ossea, ma entra in gioco anche nel metabolismo dei lipidi. La sovraespressione di questa citochina nel muscolo scheletrico determina la riduzione del grasso viscerale in modelli murini. IL-15 e IL-6 regolano anche la maturazione e la ridistribuzione delle cellule *Natural Killer*.

♦ **Irisina**

Irisina è una miochina scoperta recentemente da Spiegelman et al.. Essa è in grado di stimolare il cervello nell'area dell'ippocampo che è coinvolta nell'apprendimento e nella memoria. La proteina regola anche le attività metaboliche (metabolismo del glucosio, dei lipidi, metabolismo osseo) e l'osteogenesi. La miochina stimola la conversione del grasso bianco, caratterizzato da cellule grandi ricche di lipidi adibite a risorsa energetica, in grasso bruno caratterizzato da cellule piccole ricche di mitocondri e quindi più attive da un punto di vista metabolico.

♦ **BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)**

BDNF è una miochina che esercita un ruolo importante nel regolare la sopravvivenza, la crescita, l'efficienza dei neuroni e la plasticità sinaptica.

Le funzioni cognitive possono essere preservate e migliorate esercitando regolare attività fisica. Sperimentalmente l'esercizio fisico induce il rilascio di **catepsina B (CTSB)** dal muscolo scheletrico implicata nel miglioramento della memoria che è mediata dall'aumento di espressione di BDNF nell'ippocampo. Soggetti con morbo di Alzheimer hanno bassi livelli di BDNF; la riduzione dei livelli della proteina sono stati osservati anche in soggetti con depressione, sindrome coronarica acuta e diabete di tipo 2.

♦**FGF-21** (*Fibroblast Growth Factor 21*)

FGF-21 si eleva dopo attività fisica e si accompagna ad incremento della risposta lipolitica e a riduzione dei livelli di glucosio (Kim et al. *PLoS One*, 2013).

♦**Fattore LIF** (*Leukemia Inhibitory Factor*)

LIF è una citochina pleiotropica che ha effetti favorevoli sulla miogenesi incrementando la sopravvivenza dei mioblasti.

♦**SPARC** (*Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*)

La proteina SPARC, o osteonectina, è collegata allo sviluppo muscolare, alla mineralizzazione ossea, ma anche al metabolismo del glucosio (aumenta l'espressione del trasportatore di glucosio GLUT-4 e stimola l'ingresso del glucosio nel muscolo scheletrico) e dei grassi (ne riduce l'accumulo). SPARC e la proteina IGF-1 hanno attività osteogeniche e sono associate positivamente con la mineralizzazione ossea a differenza della miostatina che inibisce la riparazione ossea.

Attività fisica e microbiota intestinale

L'attività fisica favorisce la diversità del microbiota intestinale, incrementa il numero di specie batteriche salutari e lo sviluppo di batteri che aumentano la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA=*Short Chain Fatty Acids*) fra cui il butirrato (O'Sullivan et al. *Gut microbes*, 2015). Quest'ultimo ha a) attività antinfiammatoria per inibizione del fattore di trascrizione NF-κB; b) attività antiossidante; c) rinforza i meccanismi di difesa della barriera intestinale; d) ha azione antitumorale.

Conclusioni

L'attività fisica di moderata intensità determina un miglioramento della salute in generale. Essa incrementa i livelli sistemici di miochine con attività antinfiammatorie e migliora il microbiota intestinale per aumento della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).

Di conseguenza esercita un effetto protettivo nei disordini che si associano ad infiammazione cronica di basso grado ed incrementa, quando è di grado moderato, la funzione del sistema immunitario. L'attività fisica riduce l'insulinoresistenza, il tessuto adiposo, i livelli di estrogeni, l'infiammazione e i markers dell'infiammazione (PCR). Inoltre la contrazione muscolare che fa seguito a stimoli meccanici migliora la densità e la salute ossea e riduce il rischio di fratture. L'attività fisica ha un effetto protettivo nelle malattie cardiovascolari e nelle patologie croniche degenerative. Inoltre può ridurre il rischio di sviluppare una neoplasia (riduzione del rischio di cancro del seno del 25% è riportata da Friedenreich in *Recent Results Cancer Res*, 2011), la proliferazione cellulare neoplastica e attenuare gli effetti secondari delle terapie oncologiche. Dalla disamina degli studi pubblicati sull'argomento è difficile estrapolare specifiche raccomandazioni sul tipo di attività, l'intensità, la

frequenza e la durata delle sessioni utili per migliorare il quadro infiammatorio, soprattutto nei soggetti che hanno ricevuto una diagnosi di neoplasia.

L'attività aerobica di moderata intensità con modalità “*interval training*” eseguita alternando fasi di sforzo più intenso, in cui si ha un incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, a fasi di sforzo leggero, è quella più indicata. Essa può essere associata a sessioni moderate di training di potenza (attività anaerobica).

Nei pazienti con vari tipi di neoplasia è stato anche osservato che esercizi ad alta intensità eseguiti per breve tempo hanno azione benefica (*Mugele et al. High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients. (...) J Cancer Survivorship, 2019*). In conclusione per ottenere un beneficio sulla salute sembra sufficiente esercitare da 150 a 300 minuti a settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità, o anche 75-150 minuti di vigorosa e intensa attività.



Hanno collaborato alla pubblicazione: Elena Cecchi, Costanza Fatighenti e Benedetta Marchesini (LILT Sezione di Prato)

