

**Violant Puigneró Picanyol,
Joan Ramon Barbany Cairó.**
*Professor Titular de Tècniques de Rehabilitació
Matrú i Fisiologia Humana i de l'Exercici, INEFC.*

EFECTES DE L'ACTIVITAT FÍSICA I L'ENTRENAMENT SOBRE LES DIVERSES EXPRESSIONS DELS MECANISMES DE DEFENSA IMMUNE

Resum

La pràctica física moderada potencia la resposta defensiva de l'organisme disminuint la incidència i la severitat dels processos infecciosos, molt especialment els de caire respiratori. No és senzill destriar l'acció específica de l'exercici en la millora de la resposta immunitària, (potenciació de la resposta i capacitat fagocítica dels neutròfils i augment de l'activitat dels limfòcits NK "natural killer"), dels efectes indirectes atribuïbles a la seva acció antiestrès, i la millora general de la higiene de vida que la intervenció en programes d'esport i lleure suposa.

També hi ha prou informació en el sentit que l'exercici extenuant i el sobreentrenament disminueixen les defenses immunitàries i augmenten per tant la susceptibilitat a la malaltia. Intervenen molts diversos factors: acció frenadora de la capacitat fagocítica dels neutròfils, pèrdua o disminució de l'activitat de diverses poblacions limfocitàries, molt especialment de les poblacions de limfòcits NK, disminució de la capacitat de secreció d'immunoglobulines A, protectores de les infeccions del tracte respiratori, o accions menys explicables sobre l'interferó o altres elements menys específics i pitjor coneguts. Les nombroses interaccions entre la resposta immune i el sistema neuroendocrí fan difícil afirmar si aquests efectes són directes o atribuïbles als profunds canvis hormonals que s'enregistren en l'exercici físic intens i extenuant.

La pràctica física de competició en el curs de malalties infeccioses, en les que hi ha símptomes o signes d'implicació sistèmica, tal com passa amb la grip, pot suposar l'aparició de serioses complicacions, la més característica de les quals és la cardiomiopatia. Per tant, en aquestes condicions cal evitar els exercicis intensos i instaurar un repòs d'almenys 2 setmanes després de la malaltia per tal d'evitar aquestes complicacions. Estudis en animals i en humans demostren que la pràctica física intensa durant la fase d'incubació de malalties virals, augmenta la susceptibilitat a les infeccions i la gravetat del procés.

Tot sembla indicar que l'exercici físic continuat té un efecte protector de l'envelliment immunològic, que ocasiona disminució de la immunocompetència, i al que s'atribueix en gran mesura l'augment en la incidència de tumors, infeccions, i malalties autoimmunes que es produeix amb l'edat. Aquesta protecció podria ésser remarcable pel que fa al manteniment de l'activitat citotòxica de les cèl·lules NK i la capacitat proliferativa dels limfòcits T, molt necessaris per a la resistència a aquests tipus de malalties i que declinen amb els anys.

Les relacions entre exercici físic i malalties canceroses no són clares i no hi ha hipòtesis vàlides d'anàlisi de les relacions entre exercici i càncer. En tot cas, la favorable influència de l'activitat física sobre els elements constitutius de la immunitat natural s'ha d'interpretar com a beneficiosa, donat que la immunitat natural és un

component crític en el control de la metàstasi tumoral.

Pel que fa a les línies de futur, l'anàlisi de les conseqüències de l'exercici sobre la resposta immunitària s'haurà de dirigir cap a l'estudi de la incidència de l'activitat física sobre la resposta dels malalts neoplàsics i la relació entre l'activitat física i els processos d'envelliment del sistema immune, propis de l'edat.

Paraules clau: activitat física, immunitat i esport, envelliment immunològic, càncer i esport.

Introducció

Les primeres informacions relatives a les influències desitjables i no desitjables de l'exercici físic sobre la funció del sistema immune daten del 1902 quan es va relatar la violent leucocitosi experimentada per un petit grup de corredors després de córrer la marató de Boston (Larrabee, 1902). A partir d'aquí s'ha anat veient que l'exercici físic juga un paper important en la disminució de la incidència i la severitat dels processos infecciosos i els fenòmens neoplàsics, tot i que no se'n coneixen prou bé els mecanismes. Des de la primera descripció del 1902, el coneixement i comprensió de les relacions entre exercici físic i resposta del sistema immune s'ha anat desenvolupant d'una manera molt lenta:



1. Alguns estudis en la dècada dels vuitanta, demostraren que l'exercici modifica la distribució de les cèl·lules mononuclears (Mc Carthy, 1988), augmenta l'eficàcia preventiva tot incrementant la capacitat de resposta de la immunitat natural (Brahmi, 1985), i estimula la defensa de l'hoste davant d'alteracions transitòries agudes (Keast, 1988). Tots aquests resultats provenen d'estudis efectuats sobre poblacions molt diverses pel que fa a la tipologia, edat, nivell d'entrenament, i estat de salut.
2. Diversos estudis longitudinals sobre l'efecte d'entrenaments de resistència i comparacions creuades de cohorts entrenades i no entrenades suggereixen que l'exercici té un efecte positiu sobre la funció immune (Nehlsen-Cannarella, 1991; Pederson, 1989).
3. L'esport, pel seu efecte amortidor de l'estrès, l'ansietat i la depressió, podria intervenir indirectament sobre la eficàcia i la capacitat de la resposta immune (La Perriere, 1990).
4. D'altra banda, hi ha prou informació en el sentit que l'exercici molt intens podria disminuir la activitat de defensa immunitària i augmentar així la susceptibilitat a la malaltia (Berglund i Hemmingsson, 1990; Nieman i col., 1990).

Tot i l'important progrés realitzat, encara hi ha molts punts obscurs pel que fa al coneixement de les interrelacions entre la resposta immune i l'activitat física. Els motius d'aquest desconeixement poden concretar-se en:

1. L'excepcional complexitat del sistema immune.
2. Els elements que intervenen en la resposta immunitària evidencien un alt grau d'interacció entre sí i amb les funcions d'altres sistemes corporals com són el sistema nerviós central i el neuroendocrí. Per aquest motiu la resposta immune és sensible a les modificacions de

paràmetres tals com el comportament, les sensacions, els estats d'ànim o aspectes com l'alimentació, el clima i molts altres factors.

3. En els actuals anys noranta, les investigacions sobre el sistema immune s'han anat dirigint a descobrir la intervenció en la resposta de noves línies cel·lulars, en la descripció de les seves funcions, i en el coneixement del conjunt de factors sanguinis i humorals que regulen la seva activitat, així com la intervenció d'altres sistemes funcionals en aquests processos reguladors.
4. La literatura de la immunologia de l'exercici descriu estudis sobre els efectes de diferents tipus d'exercici (de força, de endurança, etc.), valorats de diversa manera (freqüència, intensitat, durada), en persones amb diferent nivell esportiu (sedentaris, moderadament entrenats, atletes de competició), que pertanyen a diferents grups de població (atletes joves, gent gran, malalts de sida o de càncer, paralítics, etc.) i emprant com a indicadors de la qualitat de la resposta immune molt diversos components fenotípics o funcionals, com moltes i diferents poblacions cel·lulars (CD2+, CD3+, CD3+ CD4+, CD3+ CD8+, les relacions CD4: CD8, CD3- CD56+ i d'altres) i diversos tests (secreció salival de IgA, proliferació cel·lular, citotoxicitat de cèl·lules *natural killer*, etc).
5. Alguns punts crucials de la immunologia de l'esport com són les interrelacions entre la resposta aguda a l'exercici, l'adaptació crònica afavoridora de les defenses i la reducció de la incidència i severitat de la malaltia en aquells que intervenen en programes d'activitat física i salut, encara no es coneixen prou bé i són l'objecte d'una important activitat de recerca.
6. Pel que fa a les línies de futur els estudis de les conseqüències de l'exercici sobre la resposta immu-

nitària s'hauran de dirigir cap a l'estudi de la incidència de l'activitat física sobre la resposta dels malalts neoplàsics i les relacions entre la activitat física i els processos d'envelliment del sistema immune, propis de l'edat.

Exercici i infeccions del tracte respiratori

La relació entre l'exercici físic i les infeccions respiratòries segueix un model amb corba en forma de "J" (figura 1) (Nieman, 1994). Aquest model suggereix que el risc de patir infeccions respiratòries és menor en els subjectes que realitzen entrenaments moderats, respecte dels sedentaris, i també dels que participen en activitats d'exercici excessiu i d'elevada intensitat (Rodríguez, 1992).

Són pocs els estudis que han investigat sobre aquesta relació (Heath i col., 1991), i a més amb mètodes de valoració que fan difícil establir comparacions i conclusions vàlides.

A la taula 1 se'n representen vuit d'aquests estudis, sis són dissenys epidemiològics (dos prospectius i quatre retrospectius), i només dos es van realitzar amb dissenys experimentals randomitzats. Aquests estudis suggereixen que l'exercici intens, tant l'agut com el crònic, s'associa amb un important augment del risc d'infecció respiratòria. Aquest risc és especialment elevat durant la primera o segona setmana després de la competició. En un dels estudis realitzats a doble cec es va determinar que quan els corredors prenen diàriament 600 mg de vitamina C tres setmanes abans de la competició, només el 33% emmalaltien enfront del 68% si no ho feien (Peters i col., 1993).

Heath i col. (1991) van demostrar que un dels més importants factors de risc per als corredors pel que fa al patiment de malalties respiratòries és la distància total correguda durant l'any

en el conjunt globalitzat de proves esportives i entrenaments. S'han realitzat bastants estudis comparant el grau d'incidència de malalties respiratòries en corredors de diferents distàncies per tal de determinar si l'entrenament fort té efectes negatius (Nieman i col., 1989; Nieman i col., 1990; Heath i col., 1991). En canvi, no s'han publicat estudis epidemiològics prou grans que comparin les diferències d'incidència de malalties respiratòries entre col·lectius sedentaris i d'altres que tenen un nivell moderat d'activitat física. Sí que se n'han fet sobre grups petits, que, per tant, sols poden aportar dades preliminars. Segons aquests resultats s'evidencia una tendència a la reducció de la simptomatologia de la infecció respiratòria per l'activitat física moderada (figura 2).

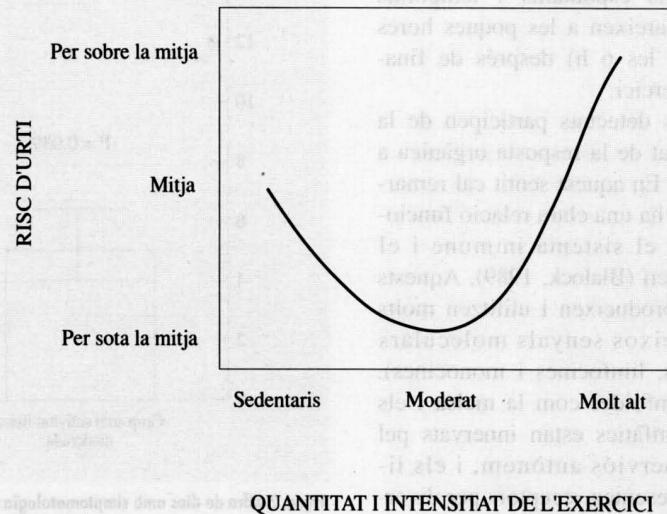


Figura 1. Relació entre diferents intensitats d'exercici i risc de contraure processos infecciosos del tracte respiratori superior (URTI)

Investigador i any de publicació	Nombre i tipus de subjectes	Disseny de la prova i mètode estadístic	Procediment d'estimació URTI	Resultats essencials
Peters i Bateman, 1983	141 maratonians sud-africans, respecte a 124 subjectes control	Incidència d'URTI en 2 setmanes després d'una cursa de 56 km. Anàlisi chi quadrat	Utilització qüestionari personal	Incidència d'URTI dues vegades superior en corredors (33,3% contra 15,3%)
Linde, 1987	44 corredors d'orientació danesos contra 44 no atletes	Prospectiva de 12 mesos test estadístic de Whitney	Sintomatologia d'URTI autestimada per diari personal	Els corredors d'orientació tenien 2,5 URTI per any. Els controls 1,7
Nieman i col., 1989	294 corredors californians	2 mesos abans i 1 setmana després de curses de 5, 10, 21 i 42 km. Retrospectiu. Anàlisi chi quadrat	Valoració en 2 mesos d'URTI en entrenament o cursa. Valoració personal i setmana després	Menor URTI en 42 km.set ⁻¹ respecte 12 km.set ⁻¹ . Cap efecte de la cursa sobre URTI
Nieman i col., 1990	2.311 corredors de marató de Los Angeles	2 mesos abans i 1 setmana després de cursa de 42 i 90 km. Retrospectiu. Model de regressió múltiple logístic.	Valoració en 2 mesos d'URTI en entrenament o cursa. Valoració personal 1 setmana després	Més risc d'URTI corredors ≥97 respecte <32 km.set ⁻¹ taxa incidència 5,9 en participants sobre no particip.
Nieman i col., 1990	36 dones lleugerament obeses. Universitat de Loma Linda	Grup sedentari i actiu a l'atzar. Sessions de passeig 45 min. set ⁻¹ . Estadística t-test	Registre diari personal pre-codificat de símptomes URTI	Grup actiu registra menor incidència URTI que control (5,1 vs 10,8)
Heath i col., 1991	530 corredors de Carolina del Sud	Prospectiva de 12 mesos. Model de regressió múltiple	Registre diari personal pre-codificat de símptomes URTI	Increment del risc URTI en relació amb la distància correguda
Peters i col., 1993	84 corredors sud-africans versus 73 no corredors control	URTI en 2 setmanes després de cursa 90 km. Administració de 600 mg.d ⁻¹ de vit. C amb placebo a doble cec. Prova chi-quadrat ANOVA	Consulta telefònica sobre incidència i durada d'URTI en 2 setmanes	Incidència URTI menor en corredors que prenen vit. C (33%), respecte a corredors placebo (68%) i controls (49%)
Nieman i col., 1993	32 dones grans inactives i 12 amb molta activitat	Subjectes distribuïts a l'atzar en sedentaris i actius. 5 sessions de 37 minuts de passeig per setmana durant 23 setmanes de set. a nov. chi quadrat	Registre diari personal pre-codificat de símptomes URTI	Incidència URTI 8% en dones molt actives, 21% en passejants i 50% en controls

Taula 1. Estudis epidemiològics i experimentals sobre interrelacions exercici/malalties infeccioses del tracte respiratori superior (URTI)



Resposta immune aguda a l'exercici

La resposta aguda inclou el conjunt dels canvis espontanis i temporals que desapareixen a les poques hores (abans de les 6 h) després de finalitzar l'exercici.

Els canvis detectats participen de la complexitat de la resposta orgànica a l'exercici. En aquest sentit cal remarcar que hi ha una clara relació funcional entre el sistema immune i el neuroendocrí (Blalock, 1989). Aquests sistemes produeixen i utilitzen molts dels mateixos senyals moleculars (hormones, limfocines i monocines). Òrgans limfoides com la melsa i els ganglis limfàtics estan innervats pel sistema nerviós autònom, i els limfòcits presenten receptors per diverses hormones estressants.

Efectes de l'exercici agut sobre la concentració de cèl.lules immunes circulants

Immediatament després de l'exercici, els leucòcits totals augmenten en un 50%-100%, amb una major contribució dels limfòcits i neutròfils i menys dels monòcits (taula 2).

L'exercici d'intensitat moderada induïx a una menor leucocitosi, limfocitosi i neutrofilia (Nieman i col., 1991). L'alteració del nombre de leucòcits depèn molt dels canvis induïts per l'exercici en els nivells d'epinefrina (potent agonista β_2 -adrenèrgic) i cortisol. Els canvis en la concentració d'aquestes dues hormones en el decurs de l'exercici mostren un important augment durant l'activitat física per a ambdues. En acabar l'esforç, els nivells d'epinefrina tornen ràpidament a la normalitat però en canvi els de cortisol romanen elevats durant un llarg període de temps que pot abastar 2 o més hores. Se sap que l'exercici induïx un increment ràpid en la densitat de β_2 -adrenoreceptors limfocítics, especialment quan la intensitat és elevada (Maisel i col., 1990; Murray i col., 1992). L'epinefrina causa un augment transitori en el nombre de limfòcits circulants durant l'exercici, mentre que el cortisol, durant la recu-

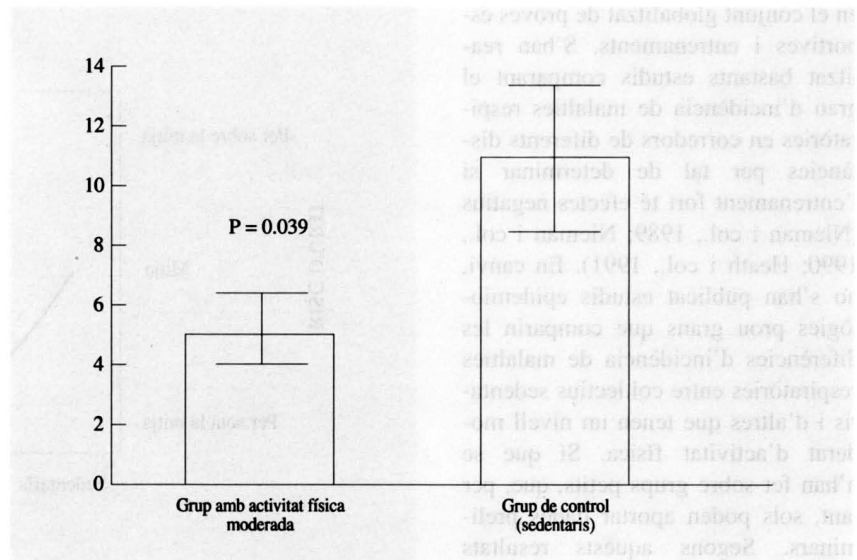


Figura 2. Xifra de dies amb simptomatologia d'infecció respiratòria en un període de 15 setmanes, corresponents al període hivern-primavera (Nieman i col., 1990)

peració, produeix una limfocitopènia i neutrofilia marcada i prolongada.

a) Limfòcits.

De les subpoblacions limfocítiques majoritàries (T, B, i cèl.lules NK), són les NK (*natural killer*) les més susceptibles a variar com a conseqüència de l'exercici (taula 2). Immediatament després d'un exercici d'elevada intensitat la concentració augmenta en un 150%-300% (Nie-

man i col., 1993). El nombre de limfòcits T citotòxics/supressors també s'incrementa de manera remarcable (50%-100%) mentre que els T col.laboradors i els B es troben relativament inalterats. Això explica l'important augment de la capacitat citotòxica de la sang, en els períodes de temps immediatament posteriors a l'acabament de l'exercici. Aquest és un efecte passatger, ja que un cop

	DURANT	HORES DESPRÉS
A		
Neutròfils	augment	augment
Eosinòfils	disminució	?
Basòfils	augment ?	?
Limfòcits	augment	disminució
Monòcits	sense canvi	augment
B		
% CD 3+	disminució	sense canvi
% CD 4+	disminució	sense canvi
% CD 8+	sense canvi	sense canvi
% CD16+ (NK)	augment	sense canvi

Taula 2. Efectes de l'exercici submàxim sobre A) característiques de la resposta leucocitària i B) subpoblacions de limfòcits T

passats 30 minuts, cadascuna de les subpoblacions de limfòcits torna a abandonar el corrent sanguini en gran nombre, com a conseqüència de la influència del cortisol, normalitzant-se progressivament el seu recompte.

El significat clínic dels canvis en el nombre i funció del limfòcits és totalment desconegut. Els pocs estudis que han aprofundit en la cinètica de les modificacions de les subpoblacions de limfòcits sanguinis en atletes suggereixen que les alteracions són transitòries i que, per tant, podrien no tenir cap efecte real i durador en la funció defensiva de l'individu. Atès que els limfòcits circulants representen tan sols una petita fracció del total dels limfòcits corporals, és possible que els canvis observats tinguin un efecte més aviat petit en la globalitat de la resposta immune.

b) Neutròfils.

Els neutròfils que actuen conjuntament amb les poblacions de limfòcits NK són uns dels més actius fagòcits. Participen en la primera línia de la defensa contra agents infecciosos (Male i Roitt, 1989). Hi ha una gran evidència que l'exercici moderat està associat amb una millora important en la capacitat fagocítica dels neutròfils, mentre que un exercici exhaustiu té l'efecte contrari. En un estudi realitzat per Smith i col. (1990) es va observar que la capacitat fagocítica dels neutròfils estava augmentada almenys 6 h després de realitzar durant 1 h exercici moderat en un cicloergòmetre (en potències d'esforç del 60% de VO₂ max). En canvi, immediatament després d'una cursa de 20 km, els neutròfils de 12 corredors eren menys capaços de fagocitar bacteris, un efecte mantingut durant 3 dies. Rodríguez, Barriga i de la Fuente (1991), van analitzar les propietats funcionals dels neutròfils després de realitzar un exercici moderat i van observar que, a més de la capacitat fagocítica, també augmentava la capacitat d'adherència a l'endoteli, la

mobilitat espontània i l'activitat quimiotàctica.

Efectes sobre els interferons i anticossos

a) Interferons.

Els interferons exerceixen efectes antivírics que comencen a les poques hores de la infecció viral i poden persistir durant dies. En un estudi amb vuit subjectes no entrenats ha estat descrita una elevació dels nivells d'interferons sèrics com a conseqüència d'un exercici submàxim de 1 hora de durada en cicloergòmetre (Viti i col., 1985). Aquest augment, però, dura menys de dues hores, per tant sembla que els canvis en els nivells d'interferó després de realitzar un exercici moderat presenten una significació molt petita en la resposta immune de l'individu.

b) Anticossos.

Hi ha pocs estudis centrats en l'efecte produït per l'exercici físic en els nivells d'immunoglobulines sèriques. Els primers portats a terme en corredors, semblaven apuntar cap a l'existència de nivells comparables als d'altres grups de població. Els nivells observats d'IgA, IgG i IgM són totalment normals en atletes ben entrenats i no sofreixen cap modificació després d'un exercici moderat tant en individus ben entrenats com en individus sense entrenar.

En altres estudis, s'han quantificat els nivells d'immunoglobulina A secretada. Així s'ha evidenciat en 8 esquiadors alpins de competició, una destacada disminució en la concentració de la IgA salivar, molt especialment, després d'esforços extenuants. Aquest efecte no s'ha pogut determinar exactament si és explicable per l'exposició a temperatures fredes, a l'exercici excessiu o als dos factors a la vegada (Simon, 1987), però altres estudis duts a terme sobre ciclistes de ruta o regatistes de caiac (Mackinnon, Ginn i Seymour, 1993) evidencien importants disminucions de la concentració d'immunoglobulines se-

cretades en la saliva després d'exercicis intensos.

Pel que fa a les immunoglobulines sèriques, malgrat la limitació imposada pels estudis realitzats, sembla improbable que els nivells es vegin afectats de manera significativa per l'exercici físic.

La resposta de fase aguda

Després d'un exercici d'elevada intensitat, el sistema immune ha de participar també en el procés de reparació de teixits. L'exercici intens, especialment quan és prolongat, està associat amb el dany muscular, inflamació local, i les reaccions de defensa conegudes com la resposta de fase aguda (Smith, 1991).

La resposta de fase aguda implica el sistema del complement, neutròfils, macròfags i diverses citoquines, i pot durar uns quants dies, mentre es procedeix a la eliminació del teixit danyat i a ultimar les feines de reparació i consolidació tissular.

S'especula amb el fet que l'individu podria trobar-se especialment desprotegit durant el període de temps en què el sistema immune es troba necessàriament dedicat a tasques reparadores dels teixits després d'un exercici intens, però aquesta contingència difícilment comprovable, no ha estat encara mesurada de manera objectiva (Nieman, 1994).

Resposta immune a l'exercici crònic

Els canvis persistents en l'estructura i funció del sistema immune després d'entrenaments regulars s'integren en el seguit d'adaptacions cròniques a l'exercici. S'han fet molts estudis comparant el sistema immune d'atletes i de no atletes, o d'individus sedentaris amb els que intervenen en programes d'activitat física, comparant les variables immunològiques abans i després de l'entrenament (Nieman i col., 1993).

Molts d'aquests estudis no han pogut demostrar cap efecte important de l'exercici regular en les concentra-



cions circulants dels leucòcits totals, dels limfòcits o d'altres subpoblacions. Molts investigadors han observat que els atletes tenen nivells d'immunoglobulines sèriques dins el rang de referència normal així com els controls sedentaris (Nieman i Nehlsen-Cannarell, 1991); però, en canvi, s'ha observat una certa disminució dels nivells d'immunoglobulines salivars (Northoff i Berg, 1991). Tot i això, en molts altres estudis realitzats en animals i humans, s'ha fet evident la important millora de l'activitat citotòxica dels NK deguda a l'entrenament (MacNeil i Hoffman-Goetz, 1993; Nieman i col., 1993). L'estimulació de la proliferació limfocítica no s'altera de forma substancial amb l'exercici, en poblacions d'adults joves (MacNeil i col., 1991). En canvi s'ha descrit una supressió de la funció limfocítica en atletes sobreentrenats (Fry i col., 1992). També s'ha observat una davallada important en la capacitat fagocítica dels neutròfils en atletes d'elit comparant-los amb controls desentrenats (Smith i col., 1990). Com que els neutròfils són els fagòcits més importants, se suggereix que hi ha un augment del risc a infeccions del tracte respiratori superior amb l'entrenament d'elevada intensitat. Resultats obtinguts en animals reforcen consistentment el fet que l'exercici crònic intens està relacionat amb canvis negatius en les funcions immunològiques (Smith i col., 1990).

Efectes de l'activitat física durant la malaltia

Tant les dades epidemiològiques com les clíniques recolzen el concepte que l'esforç intens augmenta el risc d'infecció respiratòria a causa dels canvis negatius en la funció immunològica i l'elevació de les hormones estressants: epinefrina i cortisol. Hi ha però d'altres factors ambientals, com són la nutrició inadequada (Chandra, 1990) i l'estrès psicològic (Cohen i

col., 1991) que poden influir també negativament.

Si un atleta experimenta de manera sobtada i inexplicable una davallada del rendiment durant l'entrenament o competició, s'ha de sospitar una infecció viral (Sharp, 1989). Està demostrat que les capacitats mentals i físiques estan reduïdes durant un episodi infecció (Friman i col., 1991; Ilbäck i col., 1991). Si és així, l'atleta ha de reduir el volum i la intensitat de l'entrenament per permetre el sistema immune actuar tan sols contra la infecció. Els metges esportius indiquen que si l'atleta té símptomes d'un refredat comú, no presenta contraindicacions a l'exercici. Ara bé, si hi ha símptomes o signes d'implicació sistèmica com passa amb el grip (febre, dolor muscular, inflamació de ganglis limfàtics, etc.) s'ha de reposar durant almenys dues setmanes per tal d'evitar complicacions serioses tals com la cardiomiopàtia (Phillips i col., 1986). Estudis en animals i en humans, demostren que la pràctica física intensa durant la fase d'incubació de malalties virals, augmenta la susceptibilitat a les infeccions i la gravetat del procés.

Exercici i envelliment immunològic

El sistema immune pateix canvis importants amb l'edat. L'augment de la incidència de tumors, infeccions i malalties autoimmunes amb l'edat està lligat amb la disminució de la immunocompetència.

El procés d'envelliment no afecta uniformement el sistema immune i hi ha una gran variació individual (Hessen i col., 1991). En l'última dècada s'ha investigat molt l'associació amb els factors ambientals. Una aportació suplementària de vitamina E ha mostrat un augment de la immunitat cel·lular en individus vells, i la deficiència en vitamina B₆ una disminució (Meydani i col., 1990).

S'ha demostrat que l'exercici crònic i agut té una gran influència en les funcions immunològiques en adults joves (Nieman i Nehlsen-Cannarella, 1992). No obstant això, el paper de l'exercici sobre el sistema immune d'individus vells és una àrea d'investigació molt poc explorada, tot i que les dades dels pocs estudis disponibles indicarien possibles aplicacions i repercussions en els àmbits de la salut pública.

Envelliment immunològic

En general, les concentracions de leucòcits, granulòcits, monòcits i limfòcits circulants no canvien de forma apreciable amb l'edat, encara que el recompte de limfòcits B disminueix lleugerament en edats extremament avançades. Els limfòcits T també disminueixen i sobretot els T citotòxics i supressors (CD8+) enfront dels T col·laboradors (CD4+) i augmenta el nombre de limfòcits T memòria (Utsuyana i col., 1992). L'activitat d'altres mecanismes de defensa inespecífics com els granulòcits i macròfags sembla no modificar-se amb els anys (Ben-Yehuda i Weksler, 1992).

Amb l'edat, hi ha un augment de la producció d'autoanticossos i d'immunoglobulines monoclonals, però no s'ha demostrat que sigui causat per una regulació deficient dels limfòcits B (Ben-Yehuda i Weksler, 1992). Els limfòcits T són indiscutiblement els components del sistema immune més sensibles a l'envelliment.

Exercici i envelliment immunològic

La taula 3 resumeix set estudis publicats en aquesta àrea. D'ells quatre s'han dut a terme amb models animals, i en tots menys en dos s'ha avaluat l'efecte de l'exercici crònic en la resposta del sistema immune.

Els autors conclouen que els individus vells que realitzen una activitat física elevada tenen un nivell d'activitat de NK superior a la població sedentària de la mateixa edat i fins i tot

Investigador i any de publicació	Subjectes	Disseny experimental	Model d'exercici	Valoració immunitària	Resultats principals
Pahlavi i col., 1988	34 rates mascle en 4 grups d'edat: 7, 12, 18 i 24 mesos	Distribució parelles assignades a grups entrenats i no entrenats	Natació 60 minuts: 2·d ⁻¹ , 5-setmana ⁻¹ , durant 6 mesos	Resposta esplènica limfocitària a Con A i LPS; producció IL-2 (bioassai)	Disminució amb edat resposta Con A o LPS i producció IL-2 no prevenible per entrenament disminució comprovada en rates de 7 mesos
Crist i col., 1989	14 dones grans de 72 anys d'edat	Classificades en 2 grups: entrenades i no entrenades	Exercici aeròbic de 20-30 minuts; 3xset ⁻¹ , en 16 setmanes	Activitat citotòxica cèl.lules NK sols final estudi	Activitat NK-citotòxica 33% més alta en dones entrenades respecte a no entrenades
Fatarone i col., 1989	Dones actives: 8 joves (30 anys) i 9 grans (71 anys)	Resposta aguda a exercici màxim; mostres abans i després	Test màxim cicloergòmetre	Activitat citotòxica NK amb i sense IL-2; contactes cèl.lules NK	Resultats iguals entre joves i vells, tant abans com després d'exercici màxim
Barnes i col., 1991	30 rates mascle de 6 i 24 mesos	10 controls joves, 11 controls velles; 9 de les velles sotmeses a exercici	Cursa de 60 min en cinta al 75% capacitat 5-set ⁻¹ , durant 10 setmanes	Injecció d'antigen KLH abans d'acabar amb sèrum valorat específic anti-KLH	Disminució de la resposta en anticossos amb l'edat no modificada per l'exercici en velles
Nasrullah i Mazzeo, 1992	48 rates en 3 grups d'edat: 3, 12, 22 mesos	Distribució parelles assignades a grup entrenat i no entrenat	Cursa de 60 min en cinta al 75% capacitat 5-set ⁻¹ , durant 10 setmanes	Resposta limfòcits esplènics a Con A producció IL-2 i activitat citotòxica NK	Disminució relacionada amb l'edat de resposta Con A i IL-2. No efecte d'entrenament sobre activitat NK citotòxica
De la Fuente, 1992	60 ratolins mascle en 2 grups edat: 15 o 60 setmanes	Ratolins joves i vells dividits en 3 grups de 10 cadascun	Natació fins esgotament (194 min) o 90 min·dia ⁻¹ durant 20 comparada amb controls	Resposta induïda per PHA de nòduls axilar, esplènics i tímics	Natació baixa resposta PHA en tots els grups, però 20 dies després d'exercici de natació per 90 min porta un augment tant en joves com en vells
Niemann i col., 1993	30 sedentàries grans (70 anys); 12 grans entrenades (73 anys) i 13 joves (22 anys)	Comparació creuada entre grups; les 30 sedentàries dividides a l'atzar en grups control i actiu	Dones d'alt nivell entrenament 1,6 h·d ⁻¹ 11 anys; grup actiu caminar 35 min·d ⁻¹ , 5-set ⁻¹ durant 12 set al 60% de capacitat	Resposta induïda per PHA de limfòcits sanguinis; activitat cèl.lules NK citotòxiques	Les grans d'alt nivell respecte sedentàries tenien major activitat NK i resposta PHA; 12 setmanes d'exercici de passeig, no tenen cap efecte sobre les funcions NK o T

Taula 3. Resum de set estudis recents sobre l'exercici d'endurança i l'envelliment immunològic

a adults joves. L'activació de la proliferació dels limfòcits T, que està molt afectada per l'edat, és significativament major en els esportistes d'edat avançada que en els sedentaris, però encara per sota dels nivells dels joves adults desentrenats (figura 3).

Per tant, l'exercici de resistència es pot considerar com un factor que pot evitar la declinació típica relacionada amb l'edat.

Són moltes les anàlisis de correlació estadística entre variables immunològiques amb les nutricionals i psicològiques, però tot i que no han estat estadísticament significatives, es creu que una elevada ingesta de vitamines i minerals durant molts anys pot ser

un factor important en la potenciació de les funcions immunològiques (Candore i col., 1992).

Exercici i càncer

S'ha vist que l'exercici redueix el creixement de tumors primaris i potencia determinats aspectes de la immunitat natural. En la dècada passada, molts científics s'han centrat en la pregunta de si l'exercici augmenta, disminueix o no té cap efecte sobre la resistència al càncer. Revisions recents d'epidemiologia humana (Trinchieri, 1992) i bibliografia d'experimentació animal

(Cohen, 1991; Hoffman-Goetz i MacNeil, 1992) no han resolt aquesta pregunta ja que no hi ha hipòtesis unificades per la relació entre exercici i càncer. El càncer inclou més de 100 trastorns diferents tots ells caracteritzats per errors en el creixement cel·lular, i tota una sèrie d'etapes de iniciació, promoció, progressió i metàstasi, amb orígens complexos genètics, ambientals i d'interacció genètico-ambiental.

L'exercici té molts efectes en els sistemes fisiològics i per tant pot influenciar el creixement tumoral i la funció immune.

Durant un exercici agut augmenta la secreció a la sang de les hormones es-

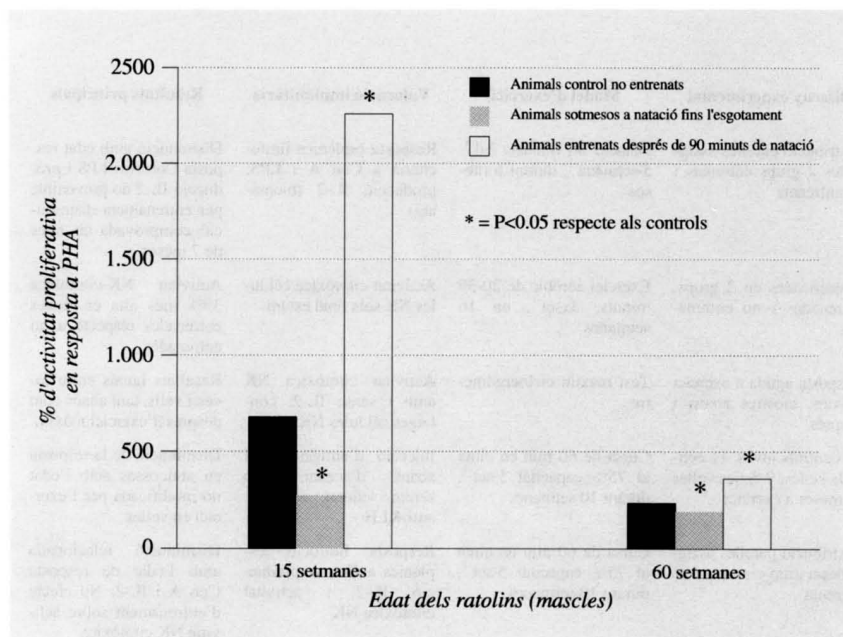


Figura 3. Efectes de l'activitat física i l'entrenament sobre l'activitat proliferativa dels limfòcits, induïda per fitohemaglutinina (PHA) en ratolins joves i vells (De la Fuente i col., 1992)

tressants (ACTH i cortisol). Aquests glucocorticoides tenen efectes immunomoduladors importants (Münck i Guyre, 1991), i hi ha molts exemples dels efectes promotors dels glucocorticoides en la inducció de tumors de pell i l'activació del virus de tumor mamari (Mainwaring, 1991). L'efecte potencial neoplàsic o anti-neoplàsic de l'exercici és heterogeni i inclou un nombre molt elevat de variables com són: la durada, intensitat i freqüència d'exposició al carcinogen, motiu pel qual es fa difícil avaluar l'efecte directe de l'exercici sobre el càncer.

Metàstasi tumoral i exercici

Pocs estudis han examinat l'impacte de l'exercici aïllat, l'exercici freqüent o l'entrenament d'endurance en la metàstasi tumoral.

Els resultats obtinguts són poc consistents atenent l'elevada variabilitat ja comentada, tant pel que fa al model d'exercici (durada i intensitat) com a les característiques del tumor (tipus, potencial metastàtic, etc.), així com

els relacionats amb les diverses circumstàncies individuals, ambientals, etc.

Cohen (1991) va estudiar el creixement d'un implantament primari en rates, i va veure que l'exercici voluntari no afectava el creixement de l'implantament ni modificava la incidència de metàstasi pulmonar. Del grup d'animals més grassos hi havia més tendència a tenir metàstasi en els animals més actius que en els menys actius amb la mateixa dieta. En canvi en els grups de pes mitjà, no hi havia una associació clara entre el nivell d'activitat física i la incidència de metàstasi.

Altres autors han observat que en rates amb un tumor primari implantat que realitzen activitat física disminueix el creixement tumoral (Newton, 1965). Per tant, és evident que per establir si l'exercici afecta o no les metàstasis tumorals, s'han de realitzar protocols molt ben dissenyats, amb especial atenció al conjunt de paràmetres que poden directament o indirecta incidir sobre el creixement i desenvolupament del tumor.

Metàstasi tumoral i immunitat natural

La immunitat natural es refereix a aquelles cèl·lules o als seus productes l'activitat dels quals no depèn de mecanismes d'estimulació propis de la memòria immunològica. Els components millor estudiats de la immunitat natural són les cèl·lules NK i els macròfags, així com les seves citoquines.

Les NK són cèl·lules granulocítiques grans CD3- que realitzen reaccions citolítiques que no requereixen l'expressió de les molècules MHC I ni II en les cèl·lules diana (O'Shea i Ortaldo, 1992); també produeixen citoquines (IFN-, TNF-, IL-1, TGF-β) i molts factors d'estimulació del creixement (Trinchieri, 1992) que afecten el comportament de les cèl·lules diana incloent les tumorals.

Els macròfags són fagòcits mononuclears que juguen un important paper tant en la immunitat natural com específica (la primera en associació amb les molècules MHC II i la segona amb la secreció de citoquines IL-1, TNF, IFN, i una gran varietat de factors d'estimulació colonial, Roitt i col., 1989).

La immunitat natural és un component crític en el control de la metàstasi tumoral. La supressió dels NK amb la injecció d'anticossos contra aquestes cèl·lules s'associa amb un augment de metàstasi en certs sistemes tumorals experimentals (Gorelik i col., 1982). Tot i això, quan la massa tumoral és relativament gran, les NK són inefectives (Lala i col., 1985). Aquestes cèl·lules (NK i macròfags) estan regulades per citoquines i també per hormones.

La majoria dels treballs realitzats sobre les NK s'han centrat en el seu paper en el control de la metàstasi tumoral, més que a intervenir sobre la iniciació o fases de promoció de la carcinogènesi.

L'entrenament en animals evidencia un efecte potenciador de l'activitat de les NK tant *in vitro* com *in vivo*, man-

tenint-se fins i tot després de tres setmanes de suspensió de l'entrenament (MacNeil i Hoffman-Goetz, 1993). El tractament previ dels animals amb anticossos anti-NK, abolia per complet els efectes favorables de l'exercici sobre l'activitat citotòxica de NK tant *in vitro* com *in vivo*.

Encara que aquests fets suggereixen que hi ha una relació entre l'entrenament físic i la reducció de metastasi mediada per factors immunes naturals, aquesta interpretació està fortament influenciada pel model tumoral específic usat. La insuficient evidència experimental s'explica per la complexitat del procés metastàtic, i la mateixa naturalesa del sistema de resposta immune. D'altra banda, hi contribueix també, l'heterogeneïtat individual en la resposta d'adaptació a l'exercici i les dificultats a estudiar processos dinàmics usant observacions estàtiques.

És probable que la progressiva incorporació en aquest àmbit de la metodologia i tècniques d'estudi basades en la biologia molecular, pugui en un temps no gaire llarg, subministrar informació molt més detallada i precisa pel que fa a les interaccions entre exercici físic, immunitat natural i metastasi tumoral.

Bibliografia

BEN-YEHUDA A., WEKSLER ME. "Immune senescence: mechanisms and clinical implications". *Cancer Invest.* 10: 525-531, (1992).

BERGLUND B., HEMMINGSSON P. "Infectious disease in elite cross-country skiers: a one year incidence study". *Clin. Sports Med.* 2: 19-23 (1990).

BLALOCK J.E. "A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems". *Physiol Rev.* 69: 1-32 (1989).

BRAHMI Z., THOMAS J.E., PARK M., DOWDESWELL I.A.G. "The effect of acute exercise on natural killer cell activity of trained and sedentary human subjects". *J Clin Immunol.* 5: 321-328 (1985).

CANDORE G., DI LORENZO G., CARUSO C. "The effect of age on mitogen response T cell precursors in human beings is completely restored

by IL-2". *Mech Ageing Dev.* 63: 297-307, (1992).

CHANDRA R.K. "Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future". *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 1087-1101 (1990).

COHEN S., TYRRELL D.A., SMITH A.P. "Psychological stress and susceptibility to the common cold". *N Engl J Med.* 325: 606-612 (1991).

COHEN L.A. "Physical activity and cancer". In: *Cancer Prevention*, VT De Vita, Jr, S Hellman, and SA Rosenberg (Eds). Philadelphia: JB Lippincott, 1991, pp 1-10.

DE LA FUENTE M., FERRANDEZ J., MIGUEL J., HERNANZ A. "Changes with aging and physical exercise in ascorbic acid content and proliferative response of murine lymphocytes". *Mech Ageing Dev.* 65: 177-186, (1992).

FRIMAN G., ILBÄCK N.G., CRAWFORD D.J., NEUFELD HA. "Metabolic responses to swimming exercise in *Streptococcus pneumoniae* infected rats". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 415-421, (1991).

FRY R.W., MORTON A.R., GARCI-WEEB P. "Biologic response to overload training in endurance sports". *Eur. J. Appl. Physiol.* 64: 335-344, (1992).

GORELIK E., WILTROUT R.H., OKUMURA K., HABU S., HERBERMAN R.B. "Role of NK cells in the control of metastatic spread and growth of tumor cells in mice". *Int. J. Cancer* 30: 107-112, (1982).

HEATH G.W., MACER C.A., NIEMAN D.C. "Exercise and upper respiratory tract infection: is there a relationship?" *Sports Med.* 14: 353-365, (1992).

HESSEN M.T., KAYE D., MURASKO D.M. "Heterogeneous effects of exogenous lymphokines on lymphoproliferation of elderly subjects". *Mech Ageing Dev.* 58: 61-73, (1991).

HOFFMAN-GOETZ L., MACNEIL B. "Exercise, natural immunity, and cancer: causation, correlation, or conundrum". In: *Exercise and Disease*, RR Watson and M Eisinger. (Eds). Boca Raton, FL: CRC Press, 1992, pp 37-62.

ILBÄCK N.G., FRIMAN G., CRAWFORD D.F., NEUFELD H.A. "Effects of training on metabolic responses and performance capacity in *Streptococcus pneumoniae* infected rats". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23:422-427, (1991).

KEAST D., CAMERON K., MORTON A.R. "Exercise and the immune response". *Sports Med.* 5: 248-267 (1988).

LALA P.K., SANTER J., LIBENSON H., PARHAR R.S. "Changes in the host natural killer cell population in mice during tumor development: kinetics and *in vivo* significance". *Cell Immunol.* 93: 250-264, (1985).

LA PERRIERE A.R., ANTONI M.H., SCHNEIDERMAN N. "Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer decrements following notification of positive serologic status for decrements following notification of positive serologic status for HIV-1". *Biofeedback Self-Regul.* 15: 229-242, (1990).

LARRABEE RC. "Leukocytosis after violent exercise". *J. Med. Res.* 7: 76-82 (1902).

MAKKINNON, L.T., GINN, E, SEYMOUR, G.J. "Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers". *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol.*, 67: 180-184, (1993)

MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L., KENDALL A., HOUSTON A.M., ARUMUGAM Y. "Lymphocyte proliferation responses after exercise in men: fitness, intensity, and duration effects". *J. Appl. Physiol.* 70: 179-185, (1991).

MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L. "Effect of exercise on natural cytotoxicity and pulmonary tumor metastase in mice". *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 922-928, (1993).

MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L. "Chronic exercise enhances *in vivo* and *in vitro* cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice". *J. Appl. Physiol.* 74: 388-395, (1993).

MAINWARING WIP. "Hormones and cancer". In: *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Franks and Teich (Eds). Oxford University Press, 1991, pp 357-385.

MAISEL A.S., HARRIS T., REARDEN C.A., MICHEL M.C. "B-Adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise". *Circulation* 82: 2003-2010, (1990).

MALE D., ROITT I. "Adaptive and innate immunity". In: *Immunology*, 2nd Ed. Roitt (Eds). New York: Gowe Medical Publishing, 1989, pp. 1-10.

MCCARTHY D.A., DALE M.M. "The leukocytosis of exercise: a review and model". *Sports Med.* 6: 282-287 (1988)

MEYDANI S.N., BARKLUND M.P., LIU S. "Vitamin E supplementation enhances cell mediated immunity in healthy elderly subjects". *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 557-563, (1990).

MÜNCK A., GUYRE P.M. "Glucocorticoids and immune function". In: *Psychoneuroimmunology*, R Ader, Felten L and Cohen N, (Eds) San Diego: Academic Press, 1991, pp 447-474.

MURRAY D.R., IRWIN M., REARDEN C.A., ZIEGLER M., MOTULSKY H., MAISEL A.S. "Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise: mediation via a B-adrenergic dependent mechanism". *Circulation* 86: 203-213, (1992).

NEHLSSEN-CANNARELLA S.L., NIEMAN D.C., BALK-LAMBERTON A.J. "The effects of moderate exercise training on immune response". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 64-70 (1991).

NEWTON G. "Tumor susceptibility in rats: Role of infantile manipulation and later exercise". *Psychol Rep* 16: 127-132, (1965).

NIEMAN D.C., HENSON G., GUSEWITCH. "Physical activity and immune function in elderly women". *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 823-831, (1993).

NIEMAN D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA S.L., DONOHUE K. "The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 578-585, (1991).



- NIEMAN D.C., JOHANSEN L.M., LEE W.J. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 29: 289-296, (1989).
- NIEMAN D.C., NEHLSSEN CANNARELLA. "The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins". *Sports Med*. 11: 183-201, (1991).
- NIEMAN D.C., MILLER A.R., HENSON D.A. "The effects of high versus moderate intensity exercise on natural killer cell cytotoxic activity". *Med. Sci. Sports Exerc*. 25: 1126-1134, (1993).
- NIEMAN D.C., JOHANSEN L., LEE J.W., ARABATZIS K. "Infectious episode before and after the Los Angeles Marathon". *J. Sports Med. Phys. Fitness* 30: 316-328 (1990).
- NIEMAN D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA. "Exercise and infection". In : *Exercise and Disease*, M Eisinger and RW Watson (Eds) Boca Raton, F: CRC Press, 1992, pp 121-148.
- NIEMAN D.C. "Physical activity, fitness and infection". In: *Exercise, fitness, and health: A consensus of current knowledge*. Bouchard (Ed). Champaign, IL: Human kinetics Books, (1994).
- NORTHOFF H., BERG A. "Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise". *Int. J. Sports Med*. 12: 9-15, (1991).
- O'SHEA J., ORTALDO J.R. "The biology of natural killer cells: insights into the molecular basis of function". In: *The Natural Killer Cell*, CE Lewis and JO'D McGee. (Eds) Oxford: IRL Press at Oxford University Press, 1992, pp. 1-40.
- ORSON F.M., SAADEH C.K., LEWIS D.E., NELSON D.L. "Interleukin 2 receptor expression by T cells in human aging". *Cell Immunol*. 124: 278-291, (1989).
- PEDERSON B.K.N., TVERDE L., CHRISTENEN L.D., KLARLUND K., KRAGBAK S., HALKJER-KRISTESEN J. "Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons". *Int J Sports Med*. 10: 129-31 (1989).
- PETERS E.M., GOETZCHE M., GROBBELAAR, NOAKES T.D. "Vitamin C supplementation reduces the incidence of posttrace symptoms of upper respiratory tract infection in ultra-marathon runners". *Am. J. Clin. Nutr*. 57: 170-174, (1993).
- PHILLIPS M., ROBINOWITZ M., HIGGINS J.R., BORAN K.J., REED T., VIRMANI R. "Sudden cardiac death in Air Force recruits: a 20 year review". *JAMA* 256: 2696-2699, (1986).
- RODRÍGUEZ, A.B., BARRIGA, C, de la Fuente, M. "Phagocytic function of blood neutrophils in sedentary young people after physical exercise". *Int. J. Sports Med*., 12: 276-280 (1991).
- ROITT I., BROSTOFF J., MALE D. *Immunology*. London: Gower Medical Publishing, 1989, 99 1: 1-25.
- RODRÍGUEZ, J.I. "Sistema immunològic i exercici". *Apunts*, XXIX: 161-171, (1992)
- SHARP J.C.M. "Viruses and the athlete". *Br J Sports Med*. 23: 47-48, (1989).
- SIMON H.B. "Exercise and Infection". *Physician Sportsmed*. 15: 134-141, (1987).
- SMITH LI. "Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness?" *Med Sci Sports Exerc*. 23: 542-551, (1991).
- SMITH J.A., TELFORD R.D., MASON I.B., WEIDEMANN M.J. "Exercise, training and neutrophil microbicidal activity". *Int. J. Sports Med*. 11: 179-187, (1990).
- TRINCHIERI G. "Natural killer cells in haemopoiesis". In: *The Natural Killer Cell*, CE Lewis and JO' mcGee (Eds). Oxford: IRL Press at Oxford University Press, 1992, pp. 41-65.
- UTSUYAMA M., Hirokawa K., Kurashima C. "Differential age changes in the numbers of CD4+ CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood". *Mech Ageing Dev*. 63: 57-68, (1992).
- VITI A., MUSCETTOLA M., PAULESI L., BOCCI V., Almi A. "Effect of Exercise on plasma interferon levels". *J. Appl. Physiol*. 59: 426-428, (1985).