

El inmunometabolismo del ejercicio físico y la vida sedentaria

RESUMEN

La vida sedentaria induce la acumulación de grasa visceral, que se acompaña de la infiltración de células inmunitarias con características proinflamatorias en el tejido adiposo, que ocasiona mayor liberación de citocinas y genera un estado inflamatorio de bajo grado, éste se ha asociado con resistencia a la insulina, atherosclerosis, neurodegeneración y tumores. El ejercicio físico puede indicarse como tratamiento para disminuir los síntomas de muchas afecciones porque promueve un estado antiinflamatorio. En esta revisión se analizarán los factores proinflamatorios que coexisten en la obesidad, y la inducción de factores antiinflamatorios que se originan con el ejercicio físico.

Palabras clave: inflamación de bajo grado, ejercicio físico, obesidad, citocinas anti-inflamatorias, citocinas proinflamatorias.

Mario Adán Moreno-Eutimio¹
Gustavo Acosta-Altamirano²

¹ Laboratorio de Inmunobiología, Dirección de Investigación.

² Dirección de Investigación.
Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México DF

Immunometabolism of exercise and sedentary lifestyle

ABSTRACT

Sedentary lifestyle leads to the accumulation of visceral fat. This is accompanied by the infiltration of immune cells with pro-inflammatory characteristics in adipose tissue, causing an increased release of cytokines and generating a low-grade inflammatory state. It has been associated with the development of insulin resistance, atherosclerosis, neurodegeneration, and development of tumors. Exercise can be used as a treatment to improve symptoms of many of these conditions because it promotes an anti-inflammatory effect. In this review we analyze the pro-inflammatory factors present in obesity and the induction of anti-inflammatory factors that occur with exercise.

Key words: Low-grade inflammation, exercise, obesity, anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines

Recibido: 14 de febrero 2013

Aceptado: 22 de agosto 2013

Correspondencia

Dr. Mario Adán Moreno Eutimio
Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07760 México DF
Tel.: (55) 5747 7503
marioadan@inmunoquimica.com

ANTECEDENTES

La inflamación es la respuesta del organismo ante una agresión que implica, la activación y reclutamiento de células inflamatorias al sitio afectado con la finalidad de eliminar al agente agresor, reparar el tejido y retornar a la homeostasis.^{1,2} La activación de esas células puede darse a través del reconocimiento de patrones moleculares que pueden asociarse con daño celular, o mediante el reconocimiento de microorganismos, también conocidos como patrones moleculares asociados con microorganismos.^{3,4} Los patrones moleculares asociados con el daño celular, y con microorganismos son reconocidos por los receptores que identifican patrones moleculares conservados en familias de microorganismos o en moléculas propias, reciben el nombre de receptores de reconocimiento de patrones. Éstos activan diferentes cascadas de señalización intracelular que inducen la transcripción genética, y la liberación de múltiples mediadores inflamatorios de la inmunidad innata y adaptativa.^{2,5}

La mayor parte de las veces el reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos o daño celular es un proceso local, clínicamente imperceptible; en algunas ocasiones la respuesta inflamatoria se hace evidente y se reconoce por la aparición de los signos y síntomas cardinales de la inflamación (dolor, rubor, calor y tumor). El proceso inflamatorio es consecuencia de complejas interacciones moleculares tempranas que, en términos simplistas, involucran la producción de múltiples mediadores inflamatorios: a) aminas (histamina, bradicinina, adrenalina, noradrenalina); b) mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico (eicosanoides del tipo de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos); c) proteínas del complemento; d) nucleótidos cílicos (GMPc y AMPc); e) moléculas de adhesión (E-selectinas, P-selectinas, ICAM1, VCAM1); f) citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-10); g)

quimiocinas (IL-8, MIP1 α , MCP1); h) hormonas esteroideas (glucocorticoides).

Recientemente la inflamación se asoció con la patogénesis de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer.⁶⁻⁹ El estado inflamatorio en estas enfermedades se hace evidente por concentraciones elevadas de marcadores de inflamación en la circulación, como: interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral, y la proteína C reactiva, entre otros.¹⁰ La inactividad física y el comportamiento sedentario aumentan el riesgo de obesidad, que ocasiona la acumulación de grasa visceral acompañada de infiltración de células inmunitarias en el tejido adiposo, mayor liberación de citocinas proinflamatorias, y la aparición sistémica de un estado inflamatorio de bajo grado.^{6,7}

La acumulación de grasa visceral genera el ambiente necesario para atraer células del sistema inmunitario conocidas como macrófagos proinflamatorios, denominados M1,¹¹ que se caracterizan por la liberación de citocinas y adipocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, que puede promover la resistencia a la insulina.⁹ Los estudios recientes han encontrado que la dieta saludable y la actividad física constante mantienen un estado antiinflamatorio en el tejido adiposo, que se caracteriza por adipocitos de menor tamaño, y células inmunitarias antiinflamatorias (macrófagos de un fenotipo M2 y de células T reguladoras).^{12,13}

Mecanismo molecular del efecto antiinflamatorio logrado por el ejercicio físico

El ejercicio promueve la reducción de la grasa visceral, lo que implica diferentes cambios en el sistema inmunitario del individuo, como: aumento de la producción y liberación de citocinas antiinflamatorias debido a la contracción del músculo esquelético, reducción de la expresión de receptores de tipo Toll (TLRs)

(receptores encargados de reconocer patrones moleculares asociados a microorganismos, y a daño celular) en monocitos y macrófagos, que inhibe o disminuye la producción de citocinas proinflamatorias; menor expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y moléculas coestimuladoras; reducción en el número de monocitos proinflamatorios en circulación y aumento en la circulación de las células T reguladoras.¹⁴⁻¹⁷

La reducción de la grasa visceral

En la obesidad, la expansión del tejido adiposo (hipertrofia e hiperplasia del adipocito) resulta en mayor producción de citocinas y adipocinas proinflamatorias, como: factor de necrosis tumoral, leptina, proteína 4 de unión a retinol (RBP4), lipocalina 2, interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18), ligando 2 de quimiocina CC (CCL2, también conocida como MCP1), ligando 5 de quimiocina CXC (CXCL5), y proteína tipo angiopoyetina 2. Sin embargo, la cantidad de citocinas antiinflamatorias como adiponectina, y la proteína 5 secretada relacionada con *frizzled* (sFRP5), están reducidas, lo que explica el inicio del estado inflamatorio sistémico persistente de bajo grado.^{7,11}

El ejercicio regular moderado aumenta las concentraciones de adiponectina y disminuye las concentraciones de varias citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6, el factor de necrosis tumoral, la proteína 4 de unión a retinol, y la leptina; así, el aumento de la actividad física puede disminuir la inflamación sistémica, a través de la menor secreción de citocinas proinflamatorias, que dan como resultado la reducción de la cantidad de grasa almacenada en los depósitos abdominales.¹⁸

Liberación de IL-6 por contracción del músculo

Alrededor de 30% de las concentraciones de IL-6 surgen del tejido adiposo, pero sólo cerca

de 10% pueden atribuirse a los adipocitos, el resto proviene, principalmente, de los macrófagos residentes del tejido adiposo. Durante y después del ejercicio el músculo esquelético activo aumenta, notablemente, en las células, y en la circulación la concentración de IL-6 puede aumentar 100 veces durante el ejercicio prolongado (más de 2.5 horas); este aumento es transitorio porque las concentraciones regresan a su normalidad una hora después de terminar el ejercicio.¹⁸⁻²⁰

El aumento transitorio de la IL-6 en la circulación durante el ejercicio parece ser la causa del aumento posterior de las concentraciones de IL-10, y el receptor antagónico de IL-1, ambas moléculas tienen efectos antiinflamatorios, además de estimular la liberación de cortisol (hormona que suprime el sistema inmunológico) por parte de las glándulas suprarrenales.²¹

El aumento en las concentraciones de calcio intracelular y la formación de especies reactivas de oxígeno también son capaces de activar los factores de transcripción que regulan la síntesis de IL-6.²²

El receptor antagónico de IL-1 es secretado, principalmente, por monocitos y macrófagos, e inhibe las acciones proinflamatorias de la IL-1 β .²³ La IL-10 se produce, principalmente, en las células T reguladoras, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células B y células T citotóxicas; independientemente de la fuente celular, la función principal de IL-10 es disminuir la regulación de la respuesta inmune adaptativa y minimizar la inflamación inducida por daño en el tejido. La IL-10 regula la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, moléculas de adhesión intercelular y moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) en células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B); también disminuye o inhibe la expresión de varias citocinas proinflamatorias y de otros mediadores solubles.²⁴

Hace poco se encontró que la IL-10 aumenta la sensibilidad a la insulina y protege al músculo esquelético de la obesidad asociada con la infiltración de macrófagos, interesantemente las concentraciones de IL-10 en la circulación son menores en los sujetos obesos.²⁵

Inhibición de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo

Los macrófagos y las células T que infiltran el tejido adiposo en la obesidad regulan el estado inflamatorio de bajo grado del tejido graso. La migración de las células mononucleares de sangre periférica hacia los sitios de inflamación, incluido el tejido adiposo y el endotelio vascular dañado, es fundamental para el inicio de la inflamación del tejido sostenido. Se ha sugerido que el aumento de tamaño de los adipocitos provoca la infiltración de macrófagos, y se ha especulado que el reclutamiento de macrófagos puede ser estimulado por las quimiocinas CCL2 y CCL3 (también conocido como MIP1 α).²⁶

La migración de las células mononucleares de sangre periférica de la circulación a los tejidos requiere: un gradiente de quimiocinas que se liberan de los tejidos inflamados (a partir de células inmunes residentes del tejido); la expresión de receptores de quimiocinas complementarios en las células mononucleares de sangre periférica y la expresión de moléculas de adhesión en células inmunitarias y endoteliales. En contraste, la tensión inducida por el ejercicio físico provoca la liberación de quimiocinas en la circulación, y la exposición continua de las células mononucleares de sangre periférica a concentraciones fisiológicas del ligando 2 de quimiocina CC (CCL2).²⁷

Algunos estudios han revelado que la expresión de la molécula de adhesión intercelular en los seres humanos está incrementada durante la obesidad, y el bloqueo de moléculas de adhesión intercelular en ratones obesos impide la

infiltración de macrófagos en el tejido adiposo.²⁸ Las concentraciones circulantes de moléculas de adhesión intercelular disminuyen en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de seis meses de realizar ejercicio aeróbico, sin cambios en la masa corporal o la circunferencia de la cintura.²⁹ Lo que sugiere que la molécula de adhesión intercelular tiene un papel en la reducción de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, inducida por el ejercicio físico.

Existen dos variantes de macrófagos: M1 y M2, los de tipo M1 producen factores de necrosis tumoral, IL-6 y óxido nítrico (inducen a un estado de inflamación), mientras que los de tipo M2 generan citocinas antiinflamatorias y la enzima arginasa (enzima cuyo sustrato es la arginina, aminoácido necesario para la síntesis de óxido nítrico), el ejercicio induce este cambio de M1 a M2 e inhibe la infiltración de macrófagos tipo M1; sin embargo, los estudios en humanos aún son escasos.^{11,12}

Disminución de la expresión de receptores tipo Toll

Entre los receptores de reconocimiento de patrones más estudiados están los receptores de tipo Toll, donde se sabe que la activación resulta en aumento de expresión de éstos y en la secreción de citocinas proinflamatorias; por lo tanto, tiene un papel importante en la mediación de la inflamación. Estudios de monocitos en sangre periférica de sujetos físicamente activos muestran que tienen una respuesta inflamatoria reducida a la endotoxina en estimulación *in vitro*, debido a la menor expresión del receptor de tipo Toll 4, que ocasiona una disminución en la producción de citocinas inflamatorias. Después del ejercicio prolongado, la expresión del receptor tipo Toll 1, 2, y 4 en monocitos, se reduce durante al menos varias horas. De igual forma, disminuye la inducción de moléculas co-estimuladoras y citocinas.^{30,31} El ejercicio prolongado aumenta la lipólisis, y eleva las concentraciones plasmáticas

de ácidos grasos libres, que son agonistas para el receptor tipo Toll 2 y 4,³² lo que permite suponer que el ejercicio físico induce cascadas inflamatorias a través de la activación de los receptores de tipo Toll; sin embargo, no hay reportes.

Reducción del número de monocitos proinflamatorios en sangre

Hay dos clases de monocitos: los clásicos (se caracterizan por un inmunofenotipo: CD14⁺⁺⁺ CD16⁻) y los no clásicos (se caracterizan por un inmunofenotipo: CD14⁺CD16⁺). Ambas clases de monocitos expresan el receptor tipo Toll 4 en la superficie, los monocitos no clásicos expresan 2.5 veces más el receptor que en otras clases de monocitos, a pesar de que constituyen sólo 10% de la población de monocitos totales; por lo que contribuyen al proceso inflamatorio de forma importante.³³ El porcentaje de monocitos no clásico circulantes es elevado en pacientes con enfermedades cardiovasculares,³⁴ y la diabetes mellitus tipo 2,³⁵ lo que sugiere que los monocitos no clásicos juegan un papel importante en la patogénesis de varias enfermedades relacionadas con la inflamación.

Se ha observado incremento de monocitos no clásicos después de una sesión intensa de ejercicio, seguido de un retorno rápido a sus concentraciones normales durante la recuperación.³⁶ Sin embargo, el ejercicio regular parece reducir la proporción de monocitos no clásico en la circulación en el estado de reposo. La terapia con glucocorticoides disminuye la frecuencia de monocitos no clásicos;³⁷ estos hallazgos resultan interesantes si se especula que los picos transitorios inducidos por el ejercicio en las concentraciones de cortisol en plasma pueden tener un papel en la reducción del número de monocitos no clásicos.

Aumento de la cantidad de células T reguladoras

Las células CD4⁺CD25⁺⁺⁺ que expresan el factor de transcripción "forkhead P3" (FOXP3) se

consideran células T reguladoras, que son las encargadas de suprimir la respuesta inmunitaria a través de contactos célula-célula o por la generación de citocinas anti-inflamatorias (como IL-10 y/o TGF-β); su importancia radica en que algunos estudios muestran que el agotamiento de estas células puede dar lugar a enfermedades autoinmunes.³⁸

Hace poco, un estudio demostró que en un programa de ejercicio físico de 12 semanas de *tai chi* indujo aumento sustancial en la circulación de la cantidad de células T reguladoras.³⁹ Además, se ha demostrado que el ejercicio físico intenso induce mayores cantidades de células T reguladoras.⁴⁰ Estos resultados implican que el ejercicio podría ser benéfico como resultado de sus efectos antiinflamatorios inducidos por las células T regladoras.

Aumento de las concentraciones de cortisol y adrenalina en circulación

La secreción de cortisol y adrenalina se incrementa durante el ejercicio debido a la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y el sistema nervioso simpático. El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático estimula la liberación de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal, y la hormona adrenocorticotropina estimula la secreción de cortisol de la corteza suprarrenal en pocos minutos después de iniciado el ejercicio. Estos cambios preceden al aumento en la concentración de citocinas, y mientras que la elevación de las concentraciones de cortisol y adrenalina en plasma está relacionada con la intensidad y la duración de ejercicio.^{41,42} El cortisol ejerce un potente efecto antiinflamatorio, y las catecolaminas disminuyen la producción de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral.

Está descrita una vía de inmunorregulación dependiente del nervio vago, la vía colinérgica

antiinflamatoria, donde participan la norepinefrina para inducir linfocitos T, la secreción de acetilcolina que tiene un efecto directo en los macrófagos al inhibir la generación de citocinas proinflamatorias.⁴³ Para evaluar la participación de esta vía de inmunorregulación durante el ejercicio físico hacen falta más estudios.

Ejercicio físico en exceso

Durante el ejercicio físico intenso hay un marcado aumento de las concentraciones circulantes de la hormona del crecimiento, prolactina, proteínas de choque térmico, y otros factores con efectos inmunomoduladores que influyen en el tráfico y la función de las células inmunitarias.⁴⁴ Esto sugiere que estas moléculas también pueden contribuir a los efectos antiinflamatorios del ejercicio. Es evidente que una sesión de ejercicio físico induce un ambiente antiinflamatorio y es probable que sus efectos varíen dependiendo de la frecuencia, intensidad y duración del ejercicio realizado.

Los deportistas de alto rendimiento son más susceptibles a contraer infecciones de las vías respiratorias,⁴⁵ quizá por los efectos antiinflamatorios que el ejercicio induce, ocasionando un grado de inmunosupresión, aunque otros factores como el estrés psicológico, trastornos del sueño, y el equilibrio energético negativo, pueden contribuir a la inmunosupresión.

CONCLUSIÓN

El ejercicio físico regular reduce el riesgo de enfermedades crónicas metabólicas, debido a que induce efectos antiinflamatorios a través de la reducción de la grasa visceral, logrando menor liberación de citocinas proinflamatorias y la inducción de un ambiente antiinflamatorio con cada sesión de ejercicio. La generación de este ambiente antiinflamatorio se origina por diversos mecanismos, entre ellos: aumento de la liberación de cortisol y adrenalina por medio de

las glándulas suprarrenales, aumento de la producción y liberación de IL-6 por la contracción del músculo esquelético, lo que conduce a la fase antiinflamatoria, reducción de la expresión de los receptores de tipo Toll en monocitos y macrófagos, logrando menor producción de citocinas proinflamatorias; cambio fenotípico de los macrófagos en el tejido adiposo de M1 (proinflamatorios) a M2 (antiinflamatorios), y reducción en los números circulantes de monocitos no clásicos, y aumento en el número de células T reguladoras.

A pesar de los avances en el campo de la inmunología sigue desconociéndose la importancia de los diferentes mecanismos antiinflamatorios inducidos, aunque parece que éstos dependerán del modo, frecuencia, intensidad y duración del ejercicio físico realizado. Por esto es necesario realizar más estudios que permitan conocer cómo optimizar los efectos antiinflamatorios proporcionados por el ejercicio físico, y establecer si el ejercicio es siempre útil como tratamiento para pacientes con trastornos asociados con la inflamación.

REFERENCIAS

1. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
2. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007;21:325-332.
3. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
4. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science* 2002;296:301-305.
5. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000;173:89-97.
6. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-867.
7. Ouchi N, Parker JL, Lugs JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
8. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunol Rev* 2011;240:141-159.
9. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-1801.

10. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
11. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-184.
12. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev* 2010;16:105-118.
13. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-1162.
14. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
15. Matzinger P. An Innate Sense of Danger. *Ann N Y Acad Sci* 2002;961:341-342.
16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428-435.
17. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LAJ, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007;21:325-332.
18. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:693-699.
19. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:152-156.
20. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-1162.
21. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:2075-2079.
22. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006;12:6-33.
23. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E433-E437.
24. Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev* 2008;226:219-233.
25. Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, et al. Interleukin-10 Prevents Diet-Induced Insulin Resistance by Attenuating Macrophage and Cytokine Response in Skeletal Muscle. *Diabetes* 2009;58:2525-2535.
26. Jiao P, Chen Q, Shah S, Du J, Tao B, Tzameli I, et al. Obesity-Related Upregulation of Monocyte Chemotactic Factors in Adipocytes. Involvement of Nuclear Factor- κ B and c-Jun NH₂-Terminal Kinase Pathways. *Diabetes* 2009;58:104-115.
27. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Falco E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46:2347-2355.
28. Bošanská L, Michalský D, Lacinová Z, Dostálka I, Bártlová M, Haluzíková D, et al. The Influence of Obesity and Different Fat Depots on Adipose Tissue Gene Expression and Protein Levels of Cell Adhesion Molecules. *Physiol Res* 2010;59:79-88.
29. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:543-549.
30. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol* 2005;563:945-955.
31. Flynn MG, McFarlin BK. Toll-Like Receptor 4: Link to the Anti-Inflammatory Effects of Exercise? *Exerc Sport Sci Rev* 2006;34:176-181.
32. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A Subpopulation of Macrophages Infiltrates Hypertrophic Adipose Tissue and Is Activated by Free Fatty Acids via Toll-like Receptors 2 and 4 and JNK-dependent Pathways. *J Biol Chem* 2007;282:35279-35292.
33. Belge KU, Dayyani F, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The Proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ Monocytes Are a Major Source of TNF. *J Immunol* 2002;168:3536-3542.
34. Schlitt A, Heine GH, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Doppeleide JF, Bickel C, et al. CD14⁺CD16⁺ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF- α levels. *Thromb Haemost* 2004;92:419-424.
35. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:47-57.
36. Simpson RJ, McFarlin BK, McSporran C, Spielmann G, Hartaigh B, Guy K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. *Brain Behav Immun* 2009;23:232-239.
37. Fingerle-Rowson G, Angstwurm M, Andreesen R, Ziegler-Heitbrock HW. Selective depletion of CD14⁺CD16⁺ monocytes by glucocorticoid therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112:501-506.
38. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6:345-352.
39. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Eng HL. Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells. *Br J Sports Med* 2006;40:239-243.
40. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an Intensive Exercise Intervention Strategy on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A Randomized Controlled Trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-1803.



41. Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-Mediated Immunoregulation in Man. *Immunol Rev* 1982;65:133-155.
42. Bergmann M, Gornikiewicz A, Sautner T, Waldmann E, Weber T, Mittlböck M, et al. Attenuation of Catecholamine-Induced Immunosuppression in Whole Blood From Patients With Sepsis. *Shock* 1999;12:421-427.
43. Andersson U, Tracey KJ. Reflex Principles of Immunological Homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012;30:313-335.
44. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-1081.
45. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1242-1248.