

Interleucina

Papel Da Interleucina-6 Como Um Sinalizador Em Diferentes Tecidos Durante O Exercício Físico

Jonato Prestes - CREF 007176-G/PR

Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas
Laboratório de Fisiologia do Exercício
Universidade Federal de São Carlos
jonatop@gmail.com

Anelena B. Frollini

Núcleo de Performance Humana
Mestrado em Educação Física
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba/SP

Felipe F. Donatto - CRN 18-215/SP

Núcleo de Performance Humana
Mestrado em Educação Física
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba/SP
fdonato@ig.com.br

Claudia Regina Cavaglieri - CRF 11-992/SP

Núcleo de Performance Humana
Mestrado em Educação Física
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba/SP

Rodrigo Dias

Núcleo de Performance Humana
Mestrado em Educação Física
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba/SP

PRESTES, J.; DONATTO, F.F.; DIAS, R.; FROLINNI, A.B.; CAVAGLIERI, C.R. Papel da Interleucina-6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fitness & Performance Journal*, v.5, n° 6, p. 348-353, 2006.

Resumo - O grande desafio dos fisiologistas do exercício tem sido determinar como os músculos sinalizam para o sistema nervoso central e para os órgãos periféricos durante o exercício físico. A busca pelo conhecimento em torno dos sinalizadores produzidos durante o exercício, as relações entre músculo, cérebro e os outros tecidos aumentou consideravelmente. A interleucina-6 (IL-6) e outras citocinas, que são produzidas e liberadas pelo músculo esquelético, podem exercer seus efeitos no tecido adiposo, cérebro, sistema cardiovascular e fígado, sendo denominadas de miocinas. Adicionalmente, o próprio tecido adiposo, bem como o cérebro, pode produzir IL-6, que possivelmente atua como um sinalizador entre estes tecidos, podendo influenciar o sistema metabólico e a fadiga durante o exercício.

Palavras-chave: Interleucina-6, músculo esquelético, exercício, tecido adiposo, cérebro

Endereço para correspondência:

Rua Major José Inácio, 2400 apt 13 Edifício Ouro Preto - Centro CEP 13560-161 São Carlos/SP

Data de Recebimento: Outubro / 2006

Data de Aprovação: Outubro / 2006

Copyright© 2006 por Colégio Brasileiro de Atividade Física Saúde e Esporte.

ABSTRACT

The role of interleukin-6 as a signalizer in different tissues during physical exercise

The big challenge for exercise physiologists has been to determine how the muscles signalize to the central nervous system and to the peripheral organs, during physical exercise. The search for knowledge about the signalizers produced during exercise, the relations between the muscle, brain and other tissues increased considerably. The interleukin-6 (IL-6) and other cytokines, which are produced and released by skeletal muscle, may exert their regulatory effects on the adipose tissue, brain, cardiovascular system and the liver, receiving the denomination of myokines. Additionally, the very adipose tissue, as well as the brain, produces IL-6 that possibly acts as a signalizer between these tissues, exerting influence in the metabolic system and in the fatigue during exercise.

Keywords: Interleukin-6, skeletal muscle, exercise, adipose tissue, brain

RESUMEN

Papel de la interleucina-6 como señalizador en diferentes tejidos durante el ejercicio físico

El gran desafío de los fisiólogos del ejercicio ha sido determinar como los muslos señalizan para el sistema nervioso central y para los órganos periféricos durante el ejercicio físico. La búsqueda por el conocimiento al rededor de los señalizadores producidos durante el ejercicio, las relaciones entre muslo, cerebro y otros tejidos aumentó considerablemente. La interleucina-6 (IL-6) y otras citocinas, que son producidas y liberadas por el muslo esquelético pueden ejercer sus efectos en el tejido adiposo, cerebro, sistema cardiovascular e hígado, siendo denominadas miosinas. Adicionalmente, el propio tejido adiposo, bien como, el cerebro puede producir IL-6, que posiblemente actúa como un señalizador entre estos tejidos, pudiendo influenciar en el sistema metabólico y en la fadiga durante el ejercicio.

Palabras-clave: Interleucina-6, muslo esquelético, ejercicio, tejido adiposo, cerebro

INTRODUÇÃO

As citocinas são proteínas biologicamente ativas de baixo peso molecular que possuem diversas funções endócrinas e metabólicas (1). A interleucina-6 (IL-6) é uma molécula de sinalização intercelular tradicionalmente associada com o controle e a coordenação de respostas imunes, sendo primeiramente secretada pelos macrófagos e linfócitos em resposta a lesão ou infecção (2). No músculo esquelético, a elevação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, está associada à incidência de lesão no tecido muscular induzida por atividades de alta intensidade ou ações excêntricas (3). No entanto, estudos posteriores estabeleceram que a IL-6 pode aumentar mesmo na ausência de lesão (4, 5, 3, 6, 7, 8, 9). A IL-6 plasmática durante o exercício aumenta com a intensidade e duração da atividade (7).

Foi recentemente demonstrado que a IL-6 pode ser considerada como um “fator do exercício”; esta citocina, que é produzida e liberada no músculo esquelético em resposta ao exercício físico, exerce seus efeitos em outros órgãos do corpo e pode ser chamada de “miocina” (10, 11).

Neste sentido, como foi estabelecido o termo adipocinas para as citocinas e outros peptídeos que são produzidos e secretados pelos adipócitos, o termo miocinas, pode ser utilizado para as citocinas e outros peptídeos que são produzidos e liberados pelas fibras musculares (1).

Quando os períodos de recuperação entre as sessões de exercício são curtos e a intensidade do trabalho, elevada a ponto de comprometer os conteúdos de glicogênio muscular, pode ocorrer uma crise energética no músculo em contração, afetando tanto o metabolismo dos carboidratos como o lipídico (12), ao passo que, este processo eleva a concentração plasmática e muscular de IL-6 (12).

A presente revisão foi realizada com intuito de esclarecer os possíveis efeitos biológicos da IL-6, suas relações com exercício físico, músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e cérebro. Para tanto, realizou-se uma revisão literária de artigos nacionais e internacionais relacionados ao tema, nos portais científicos da Capes, Scielo, Science Direct e Highwire.

IL-6 e Exercício

Similarmente o seu papel no sistema imune, a liberação de IL-6 induzida pelo exercício regula componentes da fase de resposta aguda, incluindo fase aguda de síntese protéica pelo fígado e liberação de glicocorticóides via estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (13).

Concentrações elevadas de IL-6 foram registradas imediatamente após o exercício físico (14, 15). Em relação a exercícios de características concêntricas e excêntricas, a IL-6 é produzida em maiores quantidades do que qualquer outra citocina (16).

Em consequência de duas sessões prolongadas de ciclismo realizadas por atletas de endurance, pode-se observar que uma segunda sessão de alta intensidade no mesmo dia foi associada com aumentos mais pronunciados de IL-6 e IL-1ra, se comparados com os valores registrados em uma única sessão. No entanto, uma tendência de atenuação na resposta destas citocinas foi observada quando o período de intervalo entre as duas sessões de exercício foi estendido de 3h para 6h e uma refeição adicional foi fornecida (17). O aumento da IL-6 frente ao exercício pode estar ligado à depleção de glicogênio muscular e aumentada mobilização de substrato por outros tecidos.

Suzuki et al. (18) demonstraram que uma maratona induziu aumentos significativos na liberação sistêmica de IL-6. No caso

de garotas de 14-16 anos de idade, a prática de uma sessão de pólo aquático resultou em aumento na concentração circulante de IL-6 (19). Toft et al. (20) registraram que depois de 60 minutos de exercício em bicicleta ergométrica realizando a seguinte seqüência: 0-6 minutos a 50%, 6-12 minutos a 75%, 12-20 minutos a 100%, 20-25 minutos a 130%, 25-40 minutos a 100%, e 40-60 minutos a 75% do VO₂max, a IL-6 aumentou progressivamente.

Estudos prévios demonstraram que o exercício concêntrico, como pedalar, resulta em menores aumentos na IL-6, se comparado com o exercício de características excêntricas, como a corrida (21, 22). Contudo, durante a corrida intensa, como a maratona, aumentos de 100 vezes na concentração de IL-6 foram demonstrados (23, 7, 24, 25).

O aumento de IL-6 no plasma pode ter sido causado pela lesão muscular devido às concentrações marcadamente elevadas de creatina kinase (CK), depois do exercício, em comparação com o período de repouso (22). No entanto, as elevações na IL-6 plasmática durante uma maratona podem ser causadas também pela endotoxemia, redução no fluxo sanguíneo visceral, suficiente para induzir isquemia (26, 27). Os maiores valores na concentração de IL-6 registrados para corredores podem estar relacionados ao maior estresse mecânico muscular imposto por esta atividade (18).

Em estudo realizado com atletas homens (ciclistas e triatletas) que realizaram uma sessão de ciclismo de carga constante, com duração de 4 horas, na intensidade de 70% do limiar anaeróbio individual, foi observado aumento de 10 vezes na IL-6 em relação aos valores basais (28). Em atletas que realizaram 75 minutos de exercício em cicloergômetro a 75% VO₂max, foram detectados aumentos significativos na concentração de IL-6 (17). Neste estudo, quando os indivíduos realizaram mais de uma sessão no mesmo dia, as concentrações de IL-6 foram significativamente superiores em relação a uma única sessão (17).

Adicionalmente, em pesquisa realizada em nosso laboratório, verificou-se que a duração do exercício pode afetar significativamente a concentração de IL-6 plasmática. Em ratos sedentários que foram submetidos ao exercício de natação até a fadiga (8-10 horas de nado) observou-se aumento de 26,6% na IL-6 em relação ao grupo controle. Este mesmo grupo apresentou concentração de IL-6 26% em comparação a outro grupo sedentário que foi submetido à natação até a fadiga, porém com 5% do peso corporal do animal acoplado a sua região dorsal (1 hora de nado em média) (29).

Foi sugerido que as elevações na IL-6 em resposta ao exercício podem exercer um papel antiinflamatório, principalmente pela inibição da produção de TNF- α uma citocina tipicamente pró-inflamatória (30). Outro mecanismo antiinflamatório ocorre à medida que a IL-6 estimula a produção de interleucina-1 receptor antagonista (IL-1ra), que se liga e bloqueia o receptor da IL-1 β (pró-inflamatória) (31). Com o exercício, o pico de IL-1ra foi encontrado 1-2h depois do pico de IL-6, sendo assumido que as concentrações de IL-1ra refletem a produção de IL-6 (23).

IL-6 e Tecido Adiposo

A IL-6 mostrou ter participação no controle de vias metabólicas durante o exercício (10). A IL-6 é uma substância biologicamente ativa que não é secretada apenas pelas células do sistema imunológico durante condições inflamatórias, mas é também liberada do tecido adiposo (32) e pela contração muscular na ausência de inflamação (9).

Na perspectiva metabólica, a IL-6 possui efeitos lipolíticos em associação com o exercício físico, sendo que a infusão de IL-6 em ratos aumentou as concentrações de ácidos graxos e triacilgliceróis de uma forma dose dependente (33). Contudo, ratos deficientes em IL-6 desenvolveram obesidade antecipadamente e, quando foram tratados com IL-6 durante 18 dias, sofreram redução significativa no peso corporal (34). Neste aspecto, a eficácia da IL-6 foi testada como fator lipolítico em mulheres ativas saudáveis.

Observou-se que a infusão de IL-6 aumentou a lipólise na ausência de hipertriacilgliceridemia e sem mudanças significativas nas concentrações plasmáticas de catecolaminas, glucagon ou insulina. Similarmente, Hall et al. (35) demonstraram aumento da oxidação de ácidos graxos e a reesterificação dos mesmos, sem causar hipertriacilgliceridemia em homens ativos que receberam a infusão de IL-6. Assim, esta citocina é uma importante moduladora do metabolismo lipídico, devido ao aumento da oxidação de gorduras e reesterificação de ácidos graxos (Figura 1) (36).

IL-6 e Músculo Esquelético

Diferentes células e tecidos produzem IL-6, e as principais fontes durante infecções são provenientes de monócitos e macrófagos. No entanto, foi constatado que estas células não são as principais fontes de elevação da IL-6 durante o exercício (24). De fato, o músculo produz IL-6, contribuindo para as elevadas concentrações plasmáticas desta citocina (9).

No músculo esquelético, a expressão de IL-6 aumenta após o exercício e precede as microrupturas nas miofibrilas induzidas por este tipo de atividade. A produção de citocinas, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , podem regular o processo de dor muscular tardia decorrente de atividades esportivas (37). De fato, a IL-6 induz a proliferação de células satélites, que são células quiescentes precursoras da formação de novos miotubos e auxiliam na regeneração muscular (38).

A contração muscular induz a expressão do RNAm da IL-6 no músculo, assim como a razão de transcrição do gene de IL-6 é aumentada pelo exercício físico. A proteína IL-6 é expressa por fibras musculares durante a contração, sendo liberada em grandes quantidades do músculo para a circulação durante o exercício (Figura 1) (39, 14, 16, 10). Esta citocina pode exercer um papel importante na manutenção da homeostasia da glicose durante o exercício prolongado, com ações similares a de um hormônio, otimizando a resposta metabólica durante a atividade muscular. As concentrações plasmáticas de IL-6 aumentam exponencialmente com o aumento da duração e intensidade do exercício, podendo sofrer influência da quantidade de massa

muscular recrutada e capacidade aeróbia individual (11). Keller et al. (3) observaram que o exercício prolongado ativa a transcrição do gene de IL-6 no músculo esquelético. Esta resposta foi particularmente aumentada quando o conteúdo de glicogênio muscular era baixo.

Os mesmos autores estabeleceram que o tecido muscular é uma fonte de produção de IL-6 durante o exercício prolongado e que a concentração de glicogênio muscular pode ser um determinante crítico, regulando a resposta desta molécula ao exercício. A ingestão de carboidrato atenua as elevações plasmáticas de IL-6 durante a corrida e o ciclismo. O conteúdo de glicogênio intramuscular pré-exercício parece ser um importante estímulo para transcrição gênica de IL-6 e a sua produção no músculo é regulada por mecanismos autócrinos (40).

Durante o exercício pode ocorrer uma crise energética (depleção de glicogênio) ou lesão tecidual que promove a sinalização para produção e liberação de IL-6 (41), que estimula, então, a glicogenólise hepática e liberação de glicose, ajudando a manter a glicemia (Figura 1).

Outros membros da família das citocinas IL-6 (fator de inibição leucêmico) regulam o crescimento muscular (42). A IL-6 sabidamente estimula a angiogênese mediada por fatores de crescimento vasculares (fator de crescimento fibroblasto-2) (43) e fator de crescimento vascular endotelial (44).

IL-6 e Cérebro

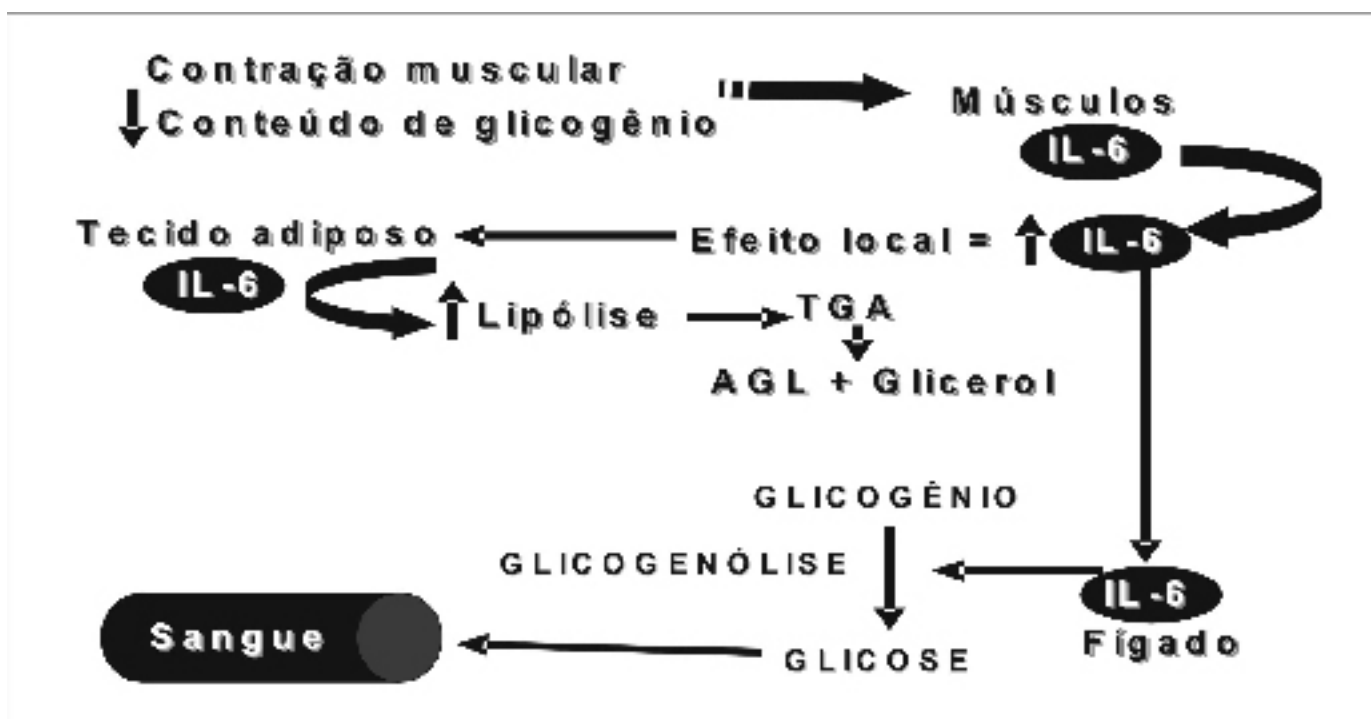
A homeostasia da glicose é importante para função metabólica do sistema nervoso central (SNC) (45). As concentrações de IL-6 permanecem baixas sob condições normais, porém durante lesão cerebral, inflamação, hipóxia e situações patológicas, as concentrações de IL-6 tornam-se elevadas e a fonte predominante de produção no SNC parece ser de astrócitos ativados (46). A IL-6 pode ser produzida também nos núcleos hipotálamicos, e a secreção pode ser aumentada depois de estresse prolongado (47).

No cérebro de humanos não foi observada liberação ou captação de IL-6 em repouso ou após 15 minutos de exercício, mas uma pequena liberação ocorre depois de 60 minutos de exercício. Quando uma segunda sessão de exercício foi realizada, a liberação de IL-6 do cérebro foi 5 vezes maior (45). A partir deste estudo, foi demonstrado que a IL-6 é liberada do cérebro durante o exercício prolongado em humanos, porém em menor grau do que a quantidade liberada do músculo esquelético.

IL-6 e Fadiga

A fadiga foi descrita como sendo a incapacidade de continuar no exercício a uma determinada intensidade prescrita (48). Algumas teorias consideram que a fadiga desenvolve-se em consequência de alterações bioquímicas específicas nos músculos ativados (49); no entanto, a importância do comando neural central é

FIGURA 1
EFEITOS METABÓLICOS DA IL-6 NO MÚSCULO ESQUELÉTICO, TECIDO ADIPOSEO E FÍGADO



também conhecida (50). Neste sentido, a IL-6 pode contribuir para as sensações de fadiga durante o exercício. Em resposta a infusão do recombinante de IL-6 humana (rhIL-6), indivíduos em condições basais registraram aumento nas sensações de fadiga, estado de humor deprimido e capacidade de concentração reduzida (51).

No intuito de testar estas alterações frente ao exercício, Robson-Ansley et al. (52) realizaram a infusão subcutânea de rhIL-6 (0,05 µg por quilo de massa corporal, para induzir a concentrações plasmáticas de IL-6 similares àquelas registradas após um sessão aguda de endurance com duração superior a 2 horas) em corredores treinados submetidos a uma corrida de 10 Km em esteira rolante. Sumariamente, a infusão do rhIL-6 e o exercício ativaram o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, fato evidenciado pelas concentrações elevadas de prolactina, que tem sido utilizada como marcador neuroendócrino da atividade da serotonina (53).

Neste estudo, os autores verificaram que a infusão de rhIL-6 pode contribuir para estimulação do sistema neuroendócrino, para a fadiga e redução da performance no exercício, devido ao aumento do tempo necessário para completar 10 Km, visto que, quando os atletas fizeram o mesmo exercício recebendo placebo, o tempo necessário para realizar o mesmo exercício foi menor, bem como, a sensação de fadiga. Levando-se em consideração a exigüidade de estudos relacionando IL-6 e fadiga durante o exercício, mais pesquisas são necessárias para confirmar estes efeitos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IL-6 proveniente do músculo esquelético pode ser considerada como um “fator do exercício”, esta “miocina” (citocina produzida no músculo esquelético) pode contribuir com a maior parte das elevações plasmáticas observadas durante o exercício e exerce efeitos metabólicos em outros tecidos, como o fígado, tecido adiposo e cérebro.

A transcrição gênica da IL-6 não é ativada no músculo em repouso, mas é rapidamente estimulada pela contração muscular. A liberação de IL-6 do músculo esquelético é afetada pelo conteúdo de glicogênio muscular, sendo que, quando os estoques são baixos, a produção é aumentada. Sua função enquanto sensor metabólico inclui: ativação da lipólise no tecido adiposo e glicogenólise hepática, aumentando a liberação de glicose para o sangue. A IL-6 exerce ainda função antiinflamatória através da inibição da inflamação de baixo grau induzida pela TNF-α e pode contribuir para os efeitos da fadiga durante o exercício físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Pedersen BK, Febbraio M. Muscle-derived interleukin-6—A possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain Behav Immunity* 2005; 19:371–376.

Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med* 2000; 34:246-251.

Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, et al. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *Faseb J* 15:2748-2750, 2001.

Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, Maclean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 1997; 499:833-841.

Croisier JL, Camus G, Venneman I, Deby-Dupont G, Juchmes-Ferir A, Lamy M, et al. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. *Muscle Nerve* 1999; 22:208-212.

Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that IL-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 1998; 508:949-953.

Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol* 1998; 508:949-953.

Steensberg A, Toft SP, Schjerling AD, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of adrenaline. *Am J Physiol* 2001; 281:1001-1004.

Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of IL-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma IL-6. *J Physiol* 2000; 529:237-242.

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Plomgaard P, Febbraio M, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24:113-119.

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc* 2004; 63:263–267.

Stich V, De Glisezinski I, Berlan M, Bulow J, Galitzky J, Harant I, et al. Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2000; 88:1277-1283.

Pedersen BK, Woods JA, Nieman DC. Exercise-induced immune changes- an influence on metabolism? *Trends Immunol* 2001; 22:473-475.

Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration and Adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-1081.

Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1272-E1278.

Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 2001; 536:329-337.

Ronsen O, Lea T, Bahr R, Pedersen BK. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *J Appl Physiol* 2002; 92:2547-2553.

Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, et al. Impact of a Competitive Marathon Race on Systemic Cytokine and Neutrophil Responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(2):348-355.

Nemet D, Rose-Gottron CM, Mills PJ, Cooper DM. Effect of Water Polo Practice

- on Cytokines, Growth Mediators, and Leukocytes in Girls. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:356-363.
- Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkejaer-Kristenses J, Febbraio M, et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283:C289-C295.
- Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infections episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30:321-328.
- Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol* 2001; 280:C769-C774.
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; 515:287-291.
- Starkie RL, Rolland J, Febbraio MA. Effect of adrenergic blockade on lymphocyte cytokine production at rest and during exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281:C1233-C1240.
- Toft AD, Thorn M, Ostrowski K, Asp S, Moller K, Iversen S, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids do not affect cytokines response to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89:2401-2406.
- Bagby GJ, Crouch LD, Shepherd RE, Hoffman-Goetz, L. Exercise and cytokines: spontaneous and elicited response. *Exerc Immune Function* 1996; 55-78.
- Camus G, Poortmans J, Nys M, Deby-Dupont G, Duchateau J, Deby C, et al. Mild endotoxaemia and the inflammatory response induced by a marathon race. *Clin Sci* 1997; 92:415-422.
- Scharhag J, Meyer T, Gabriel HHW, Schlick B, Faude O, Kindermann W. Does prolonged cycling of moderate intensity affect immune cell function. *Br J Sports Med* 2005; 39:171-177.
- Prestes J, Frollini AB, Dias R, Ferreira CKO, Donatto FF, Leite GS, et al. Efeito do exercício físico realizado até exaustão, nas intensidades leve e moderada, sobre a concentração sérica de interleucina-6. IV Workshop em Fisiologia do exercício da UFSCAR 2005; 43-43.
- Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, et al. Circulating levels of TNF- α and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with Type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev* 2003; 124:495-502.
- Horn F, Henze C, Heidrich K. Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function. *Immunobiol* 2000; 202:151-167.
- Frubeck G, Gómez-Ambrose J, Muruzábal FJ, Burell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol* 2001; 280:E827-E847.
- Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinol* 1995; 136:2143-2149.
- Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8:75-79.
- Hall GV, Steensberg A, Massimo S, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):305-310.
- Gerrit V, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3005-3010.
- Tomiya A, Aizawa T, Nagatomi R, Sensui H, Kokubun S. Myofibers Express IL-6 After Eccentric Exercise. *Am J Sports Med* 2004; 32:503-508.
- Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K. Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat muscle. *J Physiol* 2000; 528:157-163.
- Febbraio, MA, Pedersen, BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb J* 2002; 16:1335-1347.
- Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16(1):3-63.
- Gleeson M. Interleukins and exercise (perspectives). *J Physiol* 2000; 529:1.
- Reardon KA, Davis J, Kapsa RM, Choong P, Byrne E. Myostatin, insulin-like growth factor-1, and leukemia inhibitory factor mRNAs are upregulated in chronic human disuse muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2001; 24:893-899.
- Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2890-2894.
- Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, Corless C, Soker S, Niknejad K, et al. Peripheral blood T lymphocytes and infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: a potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55:4140-4145.
- Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Moller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *J Physiol* 2002; 542:991-995.
- Van Wagoner NJ, Benveniste EN. Interleukin 6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol* 1999; 100:124-139.
- Schobitz B, De Kloet ER, Sutanto W, Holsboer F. Cellular localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Eur J Neurosci* 1993; 5:1426-1435.
- Hawley JA, Reilly T. Fatigue revisited. *J Sports Sci* 1997; 15(3): 245-246.
- Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994; 74: 49-94.
- Gandevia SC. Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81:1725-1789.
- Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Endocrine and Central Nervous Sleep Functions in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1573-1579.
- Robson-Ansley PJ, De Milander L, Collins M, Noakes TD. Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners. *Can J Appl Physiol* 2004; 29(4): 411-418.
- Cowen PJ, Anderson IM, Grahame-Smith DG. Neuroendocrine effects of azapirones. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(3):215-255.