

근감소 및 염증 예방을 위한 운동과 인터루킨(IL-interleukin)의 역할

변용현 · 박우영[†]

단국대학교 스포츠과학대학원
(2018년 5월 31일 접수: 2018년 6월 28일 수정: 2018년 6월 28일 채택)

The role of myokine(interleukin) and exercise for the prevention of sarcopenia and anti-inflammation

Yong-Hyun, Byun · Woo-Young, Park[†]

Department of Sport Medicine
(Received May 31, 2018; Revised June 28, 2018; Accepted June 28, 2018)

요약 : 이 연구의 목적은 신체활동이 마이오카인 발현에 미치는 영향을 보고자 문헌고찰을 하였다. 신체적인 활동은 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 대장암, 치매 및 우울증과 같은 질환을 예방하는 역할을 하고 있다. 그리고 마이오카인(myokine)은 운동 훈련에 의해 분비되는 호르몬으로 뇌성장이나 알츠하이머 같은 질환 예방에 도움을 준다. 운동수행과정에서 수축하는 근육으로부터 분비되는 항염증 마이오카인의 생성과 대사 조절에 필요한 분비 활성화가 건강증진에 중요한 요인으로 보고 있다. 인체 골격근에서 분비되는 마이오카인 가운데 IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15 등은 근육비대(hypertrophy)와 세포(myogenesis) 및 혈관생성(angiogenesis) 등의 조절에 관여한다. IL-6는 AMPK 활성화로 인한 대사중 지방 산화를 촉진시키는 작용을 하고, IL-1Ra, IL-10 과 sTNF-R 는 염증성 사이토카인 TNF- α 의 분비를 억제한다. IL-15는 저항 운동시 근수축을 통한 발현량이 증가하여 근육 성장의 중요 합성요인으로 작용한다. 한편 IL-7 및 IL-8도 신호 전달 수용체 C-X-C를 통해 혈관신생을 촉진시킨다.

주요어 : 근감소, 염증, 운동, 마이오카인, 인터루킨

Abstract : The purpose of this study was myokine product and role with physical activity and literature review. There is accumulating epidemiological evidence that a physically active life plays an independent role in the protection against type 2 diabetes, cardiovascular disease, colon cancer, dementia and even depression. And myokine has been regarded an important factor of exercise training and brain growth factor for the prevention of Alzheimer's disease. During exercise the release of anti-inflammatory myokine from contracting muscle controled the metabolic response, and IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, and IL-15 controled muscle hypertrophy, myogenesis and angiogenesis. IL-6 promoted the lipid metabolism through AMPK

[†]Corresponding author
(E-mail: golterea@hanmail.net)

activation, IL-1Ra, IL-10 and sTNF-R inhibited TNF- α as the pro-inflammatory cytokine. IL-15 increased the releasing volume from contracting muscle, and promoted the anabolic factor of muscle growth. IL-7 and IL-8 activated the angiogenesis through the more activation of C-X-C receptor signal transmission.

Keywords : sarcopenia, inflammation, exercise, myokine, interleukin

1. 서론

약 2020년이 되면 비전염성 질환 즉 운동부족이나 잘못된 생활습관에 의한 질병으로 사망률이 60-70% 육박할 것으로 보아 국가 의료비 부담률이 더욱 높아질 것으로 전망되어져(WHO), 신체적인 활동부족에 의한 실질적인 만성 질환을 사전에 예방하지 않으면 안 되는 중요성이 대두되고 있다(1). 신체적인 활동을 규칙적으로 하지 않은 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 수명이 5년 이상 짧고, 질병없이 건강하게 살 수 있는 기간이 약 8년 정도 단축된다고 하였다(2). 특히 신체적인 비활동에 의해 50세 이후에는 제 2형 당뇨(3), 심혈관 질환(4), 대장암(5), 폐경기 후 유방암(6), 알츠하이머나 심혈관 치매(7)(8), 우울증(9) 등 대사성 질환 뿐만 아니라 다양한 질환을 악화시켜 조기 사망을 불러일으키거나 삶의 질을 악화시키게 되고, 후천적 요인일지라도 부정적인 병태생리학적 기전을 일으키는 중요 요인이기도 하다. 분명한 것은 규칙적인 신체활동의 부재는 체지방 과다를 일으키고, 비만과의 상관성이 높기 때문에(10), 장기적으로 사망 원인을 제공하는 것으로 보고되고 있으며(11), 체지방의 과다 축적은 유리지방산(FFA)의 활성화에 의한 염증세포 경로를 제공하여 인슐린 저항성, 죽상경화증, 치매와 중앙증대를 불러일으키게 된다.

마이오카인(myokine)은 근수축시 근육에서 분비되는 호르몬이자 주요 대사적 질환에서 나타나며, 골격근은 신체의 주요 큰 기관으로서 신체활동에 따른 골격세포로부터 발현되거나 합성되는 물질을 마이오카인이라 정의하였다(12). 내분비와 같은 호르몬 역할을 세포나 기관에 대사적 측면에 영향을 미치는 것으로 알려져 왔는데 사이토카인(cytokine)이나 다른 펩타이드는 근섬유나 외분비계, 결분비 및 내분비에 영향을 주는 것으로 이를 마이오카인으로 분류하기도 하였다(13)

지방세포를 사이토카인(adipokine)의 주요 원료로서 간주하고 있으나 근육에서 사이토카인이 분

비되고 발현되는 것이 발견됨에 따라 지방 세포는 분비분자의 주요 원천일 것이다. 마이오카인은 다른 기관들의 근육들과 소통한다는 개념을 두고 있어, 근력운동을 하면 성장호르몬, 테스토스테론, 카테콜라민, 마이오카인 등의 호르몬 분비가 활성화되기 때문에 특히 마이오카인은 근육 주변에 영향을 미치기도 하지만, 혈중 내로 분비되어 다른 장기나 조직의 기능을 조절할 수 있다. 현재 3종류의 마이오카인이 확인되고 있고, 부분적으로나마 그 특성이 알려지고 있다. 그중 대표적인 것이 인터루킨(IL)인데, 국부적으로는 당대사에 관여하며, 멀리는 췌장(이자)과 간에서 호르몬 작용을 하고, 지방 조직에서는 지방을 분해하는 작용을 하기도 한다(14). 이러한 식으로 혈당을 조절하고, 항염증 효과 뿐 만 아니라 신진대사 기능에 유익한 역할을 하는 호르몬이라고 할 수 있다(13). 특히 수축하는 골격근에서 분비되는 마이오카인 가운데 IL-4, IL-6, IL-10, IL-15 등은 근육의 비대(hypertrophy)와 세포 생성(myogenesis)의 조절에 관여한다. 또한 IL-6는 AMPK 활성화에 의한 지방산화 대사를 촉진시키는 작용을 수행한다(15). 이러한 마이오카인의 분비를 활성화하기 위한 가장 좋은 방법은 적당한 근력운동을 해주는 것인데, 만성 류마티스 관절염 환자들에게 근력운동을 권하는 이유는 운동 시 분비되는 마이오카인이 혈중으로 순환하여 항염증 반응으로 통증을 완화시켜주기 때문이다. 따라서 본 연구에서는 신체적인 비활동에 의한 질환이나 장애에 대항하고자 근육운동을 행할시 근육에서 나오는 호르몬의 종류와 기능을 특히 인터루킨의 역할과 기전에 대하여 고찰하고자 한다.

2. 마이오카인의 종류와 역할

2.1. 마이오카인의 원형 IL-6

마이오카인의 대표적인 종류에는 IL-6가 있는데(16), 운동하는 동안에 IL-6 농도는 증가하는

것으로 연구자마다 한결같은 결과를 보이는 것으로 보고하였다(13). 근육에서 분비되는 IL-6 증가 및 감소는 운동 강도, 운동 기간, 근육량, 낮은 글루코코겐 함량 등에 의해서 차이를 나타내는 것으로 보고되고 있다(17) (18) (19). 또한 근육 손상, 탄수화물 섭취시 분비량이 감소하는 것으로 나타났(20) (21). 이것은 IL-1 길항 수용체와 항염증 사이토카인 IL-10의 출현 다음에 보여지는데 케모카인(chemokine), IL-8, 대식 세포 단백질 1 α (MIP-1 α)와 MIP-1 β 는 격렬한 운동 후 증가한다. 흥미로운 것은 사이토카인은 운동이나 패혈증 환자의 종양괴사인자(TNF- α) 대하여 다르게 타나난다.

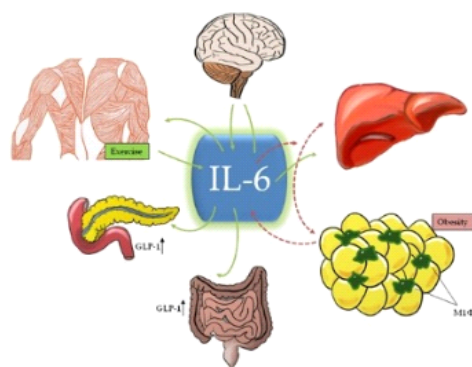


Fig. 1. Cells producing interleukin 6(IL-6) and the actions of IL-6 in the body.

중요한 것은 운동에 반응하는 사이토카인은 혈장 TNF- α 의 증가에 앞서지 않는다. 비록 인체에 미치는 사이토카인이 어느 정도 증가할지라도 분명한 사실은 IL-6 발현은 가장 두드러진다.

운동에 의한 IL-6의 농도는 대부분 기하급수적으로 증가한다. IL-6의 최고치는 운동의 종료지점이나 순간적으로 도달하기에 운동전 수준으로 급격히 감소한다. 기본적인 IL-6 농도는 운동 후에 약 100배 증가한다고 하였다(22). 특히 IL-6는 노화과정에서 발생하는 근육 감소증(sarcopenia)과 매우 밀접한 관련성을 가지고 있으며, 근육 내에서 혹은 다른 조직사이에 대해서 호르몬과 같은 역할을 담당한다(23). 또한 신진대사 및 항염증의 면역기능 조절효과를 통해서 노화, 심혈관 질환 및 암 등의 발생과정에서 현저한 항염증작용을 나타내는 마이오카인이기도 하다.

많은 역학적 연구에서 규칙적인 신체 활동을 한 그룹에서는 혈장 IL-6 수준이 낮게 나타나는

데 비록 운동이 혈장 IL-6를 하향조절 시키는 것으로 알려져 있으나 근육 내 IL-6 수용체 발현은 상향조절 되는 것으로 보고된 바 있다(24). 그러므로 IL-6의 하향조절은 IL-6 민감성을 증가시키는 반면 부분적으로 IL-6 수용체 발현을 증가시킨다. 이러한 IL-6 저항성은 생물학적인 현상으로 만약 근섬유 표면에서 IL-6 수용체의 양이 IL-6 신호전달을 증가시킨다면, 건강하고 규칙적인 운동을 하는 사람들은 IL-6에 보다 민감하며, 그렇지 않은 사람들은 IL-6 신호 전달이 손상되어 보상작용으로 혈중 IL-6 수준이 높을 것이다(25). 즉 IL-6의 잠재적 역할은 근육성장 자극과(26) 혈관 신생작용(angiogenesis)을 가장 중요하다고 할 수 있다(27).

8주간의 고강도 및 중강도 운동에 따른 결과 IL-6는 운동 강도 간에 차이가 있었고, 특히 1RM의 60%에서의 운동은 다른 집단에 비해 유의한 발현의 차이를 보이는 것으로 보고하였다. 이러한 결과로 미루어 높은 강도 운동보다는 중간 정도의 운동이 근육 비대 및 근육 성장에 유의한 강도라는 것을 알 수 있다(28).

최근의 논문에서는 신체활동이나 신체수행은 반대로 낮은 수준의 염증수준과 관련이 있고, 이런 결과가 암시하는 것은 규칙적인 운동은 항염증 기능을 향상시켜 만성질환자들에게 건강상의 이득을 가져다주는 것으로 생각할 수 있다(29) (30) (31).

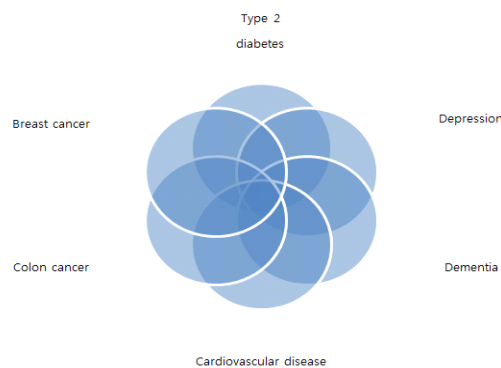


Fig 2. Type 2 diabetes, cardiovascular disease, colon cancer, postmenopausal breast cancer, dementia and depression constitute a cluster of disease, which can be identified as 'the disease of physical inactivity'.

2.2. 운동과 근육성장의 IL-4, IL-13

인터루킨 4(IL-4)와 인터루킨13(IL-13)은 다양한 면역반응을 포함한 Th2(Th2는 싸이토카인을 분비해서 에오신 기호성 물질과 Mast cell들이 역할할 수 있도록 독자적인 면역을 일으키는 중재 역할) 싸이토카인으로 단지 근골격근에서 실험한 몇가지 결과가 보고되고 있고(32) (33), 근원세포 통합과 근관의 성숙으로 가능한 Th2의 역할을 한다. 또한 T세포 활동의 모집단, Th2 CD4(+) 지원세포와 지방세포 및 호중구에 의해 주로 생성되는 것으로 알려져 있다(34) (35) (36). IL-4와 IL-13에 의해 세포 신호의 의한 인도는 IL-4수용체(IL-4R α)와 IL-13사슬 α 1(IL-13R α 1)의 소단위와 상호작용을 포함한다. 게다가 IL-4와 IL-13의 면역세포내에서 발현하는 IL-4와 IL-13, IL-4R α 와 IL-13R α 1은 뼈, 지방, 가슴샘, 뇌, 악성흑색종, 간 섬유아세포, 근세포 뿐 아니라 어떠한 암기질과 같은 비조혈세포의 다양속에서 폭넓게 발현된다(37).

선행연구에 의하면 쥐의 근아세포에서 IL-4와 IL-13이 발현되는 것으로 나타났는데, IL-4R의 소단위인 IL-4R α 두 근아세포 및 근관의 발현과 IL-4R α 는 근성장을 위해 요구된다(38). IL-4는 근아세포 뿐 아니라 간엽 줄기 세포와 상이한 주요 섬유아세포의 준비에 따른 세포융합에 자극을 받는다(39). 이는 또한 IL-13은 인슐린 유사성장인자(IGF-1)의 의해 인체가 근비대를 하는 동안 보유세포를 모집하는 책임을 진다(34). 그럼에도 불구하고 세포내에서 IL-4와 IL-13의 근아세포 및 근관에서의 기능은 광범위하게 밝혀졌는데 그러한 싸이토카인과 골격근 내에서와 세포내에서의 수용체는 아직 밝혀지지 않았다.

근력 트레이닝은 힘과 스피드 발달을 위해 중요하고 근가소성이 동반되기 때문에 근섬유의 전환과 근비대 및 생화학적 적응이 포함된다(40). 최대 근수축 훈련은 최대의 근부하가 제공되고 근세포의 자극과 염증을 이끌어낼 수 있다. 우리가 알고 있는 단속적인 운동에 따른 골격근의 IL-4mRNA는 변함이 없다. 선행연구에서 6주간의 세갈레근의 최대 근수축과 발리스틱(ballistic) 스트레치 단수축의 혼합된 운동 집단 간의 차이를 보고자 연구한 결과 높은 강도의 훈련 집단에서 높은 싸이토카인 반응을 보였고(41), IL-4R α 에서는 유의한 차이를 보였으나 IL-4 단백질 발현은 유의한 변화가 없었다(40), 결론적으로 IL-4, IL-13, IL-4R α 및 IL-13R α 1은 근비대

에 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(37). 트레이닝 동안 발생하는 미오신 중사슬(MHC) 전환과 항염증 손상 통제가 이루어진다.

2.3. 운동과 근세포 발달의 IL-7

IL-7의 기본적 역할은 가슴샘에서의 발달과 T와 B림프구에 의한 항상성 유지이다(42) (43). 그 수용체는 혈장막에 영향을 주는 IL-7신호와 관련이 있다. 이 수용체(IL-7R)은 IL-7R α (2개의 아미노산 배열에 다른 폴리펩티드가 대항한 것으로 구성된 단백질)의 단백질 구성사슬과 혼한 싸이토카인 α 사슬이다(44). IL-7의 생성은 림프기관의 기질에 좌우되며, 가슴 세포내에서 이루어진다(45). 반면 비장은 인체에서 IL-7가 유의하게 생성되는 곳이다(46). IL-7의 생성은 같은 비율로 이루어지며 세포내에서 순환하는 IL-7의 양은 생성보다는 IL-7R에 의해 조절된다(47). 여러 연구에서 분비기관을 밝혀냈지만 IL-7이 근골격근에서 생성되는지는 아직 밝혀지지 않았다.

일반적으로 스포츠 활동이나 운동과 같은 동작용 호르몬과 미아카인 같은 물질을 분비하게 하는 기능을 한다(48). IL-7은 인체의 위성세포로부터 근육의 관 차이에 의해 혹은 배양기관 내에 들어가 있는 시간에 따라 조절되는 매체로 구별되어 있다. 면역 블로팅법 혹은 실시간 RT-PCR IL-7 발현은 단백질과 mRNA수준을 말해준다. 게다가 면역형광 및 면역혈청, 다핵의 근육관과 IL-7과 다른 근사슬에서 동시에 발현됨을 알았다.

위성세포로부터 인체의 근관의 차이가 있는 동안 IL-7은 mRNA에서 증가하고 단백질 수준을 높인다. 반대로 mRNAsms IL-7 수용체의 발현으로 위성세포에 의해 근관에서는 80%를 밀돈다. 상이한 컨디션 상태에서 재조합형 IL-7 배양은 근생성 지표인 중사슬 2(MYH2)와 근생성(MYOG)를 위한 mRNA에 있어 -35% 감소를 일으킨다. 이 결과가 암시하는 것은 IL-7은 후천적 근섬유의 발달을 억제하고자 위성세포에 머문다는 것이다. 세포발달의 대체 경로는 밝혀졌고, IL-7은 Transwell 체계에 의해 48시간 후 40% 이동 증가하고 반면 변함없이 확산한 상태로 남아 있을 수도 있다.

체내에서 실시간 RT-PCR의 외측 광배근 분석과 삼각근 근생검 결과 11주 트레이닝을 실시한 남자들의 IL-7 mRNA가 3배, 4배 증가하였다. 결과적으로 IL-7은 체내 및 체외에서 조절되며,

근세포발달을 조절하는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(48).

2.4. 운동과 혈관신생의 IL-8

IL-8은 주로 호중구를 이끄는 케모카인(염증성 세포에 있는 화학전달물질의 총칭)으로 알려져 있고, C-X-C 수용기2 수용체 신호전달을 통하여 혈관신생(angiogenesis) 인자를 촉진시키는 주요 마이오카인이다(49) (50). IL-8은 고강도 달리기나 구심성 수축과 같은 힘든 운동을 할 때 반응하여 혈장 IL-8 농도를 증가시키는 반면 원심성 수축과 관련해서는 혈장 IL-8농도가 증가하지 않는 것으로 보고하였다(13).

그러나 사지의 크로스 구심성 운동시 동정맥 농도 차이를 검사했을 때 IL-8 혈장 농도는 증가하지 않았다는 것으로 보아 적거나 아주 기본적인 양의 전환이 이루어짐을 알아냈다(51). 이러한 결과로 미루어 수축하는 근육에서 높은 부분에서 IL-8의 분비 생성이 단지 적거나 양주 기본적인 양의 분비는 IL-8의 부분적 활동이나 자동내분비와 부분내분비의 효과에 영향을 미치는 것으로 보고하였다(51). 근육 운동 유발 IL-8은 호중구나 대식세포의 화학적 작용이 끌릴 때 사실 구심성 운동시 골격근에서 호중구나 대식세포의 양은 적거나 혹은 변동이 일어나지 않았다. 그러나 근육 운동 유발 IL-8은 혈관 신생을 자극한다. 인체를 대상으로 한 결과 미세혈관 내피세포에서 CXCR1을 통해서 케모카인 효과를 일으키고, 반면 CXCR2를 통하여 혈관내피세포를 통해 IL-8 유래 혈관신생작용을 일으킨다고 하였다(52). IL-8 수용체 CXCR2는 원심성 운동 후 인체에서 근생검에서 발현 수준이 증가되었으며, CXCR2 단백질은 근육에서는 보이지 않았으나 혈관내피에서 많이 발현되어 혈관신생에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 의미로 받아들일 수 있다 하였다(48). 또한 IL-7도 IL-8과 같이 주요 마이오카인으로서 C-X-C 수용체2 신호전달을 통하여 혈관신생을 촉진시킨다. 내피세포에서 혈관생성의 IL-8 증진 신호는 내피와 암세포의 증식 및 생성의 증가이고 종양부위에서 호중구가 걸러내는 역할을 하는 것이다. 따라서 IL-8의 발현은 이종이식 및 동소 모델을 통한 혈관생성, 암 유전 및 종양분석과 상관이 있다(53).

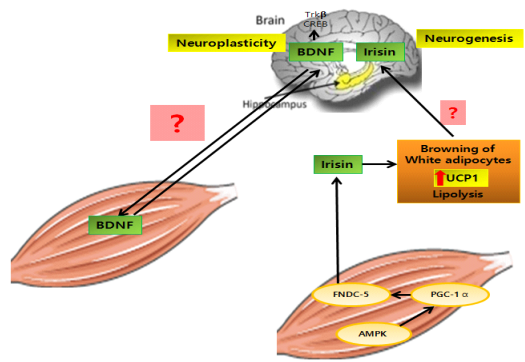


Fig. 3. Myokine productions and vessel mechanism in musculoskeletal

2.5. 근육과 지방 간의 상호작용 - IL-15

IL-15는 상피세포에서 생성되는 싸이토카인으로 IL-2의 생물학적 활성의 대부분을 나타낸다. 염증세포, T세포의 증식, 항원 특이적 염증세포 T세포 및 항원 비특이적 림프카인활성살생세포(LAK)의 시험관 내 생성을 촉진한다. IL-2와 IL-15의 1차 구조상의 동일성은 없지만, 양자의 3차 구조는 4개의 α-나선의 다발로 이루어지는 길이 친밀한 구형 구조를 하는 싸이토카인에 속한다. IL-15는 IL-2 수용체 β사슬, γ사슬과 결합하지만, IL-2 수용체의 α사슬과는 결합하지 않는 것으로 알려져 있다.

IL-15는 근육조직과 지방조직 간의 역할에 상호작용과 더불어 핵심적인 기능을 하는 것으로 밝혀졌고, 지방질 축적을 방해하여 비만을 방지하는 효과를 보이는 것으로 알려졌다(54). 또한 인체의 골격근 세포를 배양 후 분석 결과 IL-15는 근 혈관에 미오신 중사슬(MHC) 단백질의 축적을 유도하는 것으로 알려짐으로써 IL-15가 근육 성장의 중요한 합성 요인으로 작용한다는 것을 알 수 있었다(55). IL-15는 저항성 운동 중 근수축에 의해 발현량이 증가되는 대표적인 마이오카인이다(56). 일회성 저항성 운동 직후 혈장 IL-15 농도는 약 5% 증가하였다고 보고하였으며(57), 최대심박수 70%HRmax 강도에서 트레드밀 운동을 30분 후 측정결과 IL-15 수준은 운동하지 않은 통제 집단보다 약 12% 증가하였다고 보고하였다(58).

8주간의 고강도 및 중강도 운동에 따른 결과 IL-15는 집단 간에 차이가 있었고, 특히 운동에 따른 효과가 있는 것으로 보고하였다. 이러한 결

과로 미루어 높은 강도의 운동보다는 중간 정도 강도의 운동이 근육 비대 및 근육 성장에 유익한 강도라는 것을 알 수 있다(28). 그러나 지금까지 근육세포에서 발현하는 IL-15 mRNA 가 혈장 IL-15 수준에 미치는 영향은 과제로 남아 있다.

3. 결론

규칙적인 운동은 삶의 형태를 조절하는 인자로서 에너지 섭취와 중요한 균형 역할자로서 간주되어 왔을 뿐 아니라 비만 등 대사성 질환을 예방하는데 중요하면서도 다양한 역할을 해오고 있다. 특히 신체적인 활동은 제2형 당뇨, 심혈관질환, 대장암, 치매 및 우울증과 같은 질환에 저항하는 역할을 하고 있다. 그리고 마이오카인(myokine)은 운동 훈련에 의해 분비되는 호르몬으로 뇌성장이나 알츠하이머 같은 질환 예방에도 기여를 한다. 인체의 골격근에서 분비되는 마이오카인 가운데 IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15 등은 근육비대(hypertrophy)와 세포(myogenesis) 및 혈관생성(angiogenesis) 등의 조절에 관여한다. IL-6는 AMPK 활성화로 인한 대사중 지방 산화를 촉진시키는 작용을 하고, IL-1Ra, IL-10 과 sTNF-R 는 염증성 사이토카인 TNF- α 의 분비를 억제한다. IL-15는 저항 운동시 근수축을 통한 발현량이 증가하여 근육 성장의 중요 합성요인으로 작용한다. 한편 IL-7 및 IL-8도 신호 전달 수용체 C-X-C를 통해 혈관신생을 촉진시킨다.

References

1. A. H. Mokdad, J. S. Marks, D. F. Stroup, J. L. Gerberding, "Actual causes of death in the United States", *JAMA*, Vol.10, NO.291 pp. 1238-1245, (2004).
2. H. Brønnum-Hansen, K. Juel, M. Davidsen, J. Sørensen, "Impact of selected risk factors on quality-adjusted life expectancy in Denmark", *Scandinavia J Public Health*, Vol.35, NO.5 pp. 510-515, (2007).
3. J. Tuomilehto, J. Lindström, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laakso, A. Louheranta, M. Rastas, V. Salminen, M. M. Uusitupa, "Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance", *N England J Medicine*, Vol.3, No.18 pp. 1343-1350, (2007).
4. M. Nocon, T. Hiemann, F. Müller-Riemenschneider, F. Thalau, S. Roll, S. N. Willich, "Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis", *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, Vol.15, NO.3 pp. 239-246, (2008).
5. K. Y. Wolin, Y. Yan, G. A. Colditz, I. M. Lee, "Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis", *Br J Cancer*, Vol.24, No.4 pp. 611-616, (2009).
6. E. M. Monninkhof, S. G. Elias, F. A. Vlems, I. van der Tweel, A. J. Schuit, D. W. Voskuil, F. E. van Leeuwen, "Physical activity and breast cancer: a systematic review", *Epidemiology*, Vol.18, NO.1 pp. 137-157, (2007).
7. S. Rovio, I. Kähölt, E. L. Helkala, M. Viitanen, B. Winblad, J. Tuomilehto, H. Soininen, A. Nissinen, M. Kivipelto, "Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease", *Lancet Neurology*, Vol.4, No.11 pp. 705-711, (2005).
8. P. Komulainen, M. Pedersen, T. Hänninen, H. Bruunsgaard, T. A. Lakka, M. Kivipelto, M. Hassinen, T. H. Rauramaa, B. K. Pedersen, R. Rauramaa, "BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study", *Neurobiology Learn Mem*, Vol.90, NO.4 pp. 596-603, (2008).
9. R. S. Paffenbarger, I. M. Lee, R. Leung, "Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men", *Acta Psychiatrica Scandinavia*, Vol.377, pp. 16-22, (1994).

10. C. P. Fischer, A. Berntsen, L. B. Perstrup, P. Eskildsen, B. K. Pedersen, "Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity", *Scandinavia J Med Science Sports*, Vol.17, NO.5 pp. 580-587, (2007).
11. B. K. Pedersen, "IL-6 signalling in exercise and disease". *Biochemical Society Trans*, Vol.35, pp. 1295-1297, (2007).
12. B. K. Pedersen, "Muscles and their myokines", *J Exp Biol*, Vol.15, No.214 pp. 337-346, (2011).
13. B. K. Pedersen, M. A. Febbraio, "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6", *Physiology Review*, Vol.88, pp. 1379-1406, (2008).
14. A. Steensberg, G. van Hall, T. Osada, M. Sacchetti, B. Saltin, B. Klarlund Pedersen, "Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6", *J Physiol*, Vol.15, No.529 pp. 237-242, (2000).
15. J. Henningsen, K. T. Rigbolt, B. Blagoev, B. K. Pedersen, I. Kratchmarova, "Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation", *Mol cell Proteomics*, Vol.9, pp. 2482-2496, (2010).
16. B. K. Pedersen, "Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor", *Medicine Science Sports Exercise*, Vol.44, pp. 392-396, (2012).
17. K. Ostrowski, P. Schjerling, B. K. Pedersen, "Physical activity and plasma interleukin-6 in humans: effect of intensity of exercise", *European J Applied Physiology*, Vol.83, pp. 512-515, (2000).
18. C. P. Fischer, "Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?", *Exercise Immunology Rev*, Vol.12, pp. 6-33, (2006).
19. C. Keller, A. Steensberg, H. Pilegaard, T. Osada, B. Saltin, B. K. Pedersen, P. Neuffer, "Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content", *FASEB J*, Vol.15, pp. 2748-2750, (2001).
20. D. L. MacIntyre, S. Soricter, J. Mair, A. Berg, D. C. McKenzie, "Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans", *Eur J Appl Physiol*, Vol.84, pp. 180-186, (2001).
21. D. A. Henson, D. C. Nieman, S. L. Nehlsen-Cannarella, O. R. Fagoaga, M. Shannon, M. R. Bolton, J. M. Davis, C. T. Gaffney, W. J. Kelln, M. D. Austin, J. M. Hjertman, B. K. Schilling, "Influence of carbohydrate on cytokine and phagocytic responses to 2h of rowing". *Med Sci Sports Exerc*, Vol.32, pp. 1384-1389, (2000).
22. B. K. Pedersen, C. P. Fischer, "Beneficial health effects of exercise the role of IL-6 as a myokine. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine", *Trends Pharmacology Science*, Vol.28, No.4 pp. 152-156, (2007).
23. R. Roubenoff, H. Parise, H. A. Payette, L. W. Abad, R. D'Agostino, P. F. Jacques, P. W. Wilson, C. A. Dinarello, T. B. Harris, "Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study", *Am J Medicine*, Vol.115, pp. 429-435, (2003).
24. C. Keller, A. Steensberg, A. K. Hansen, C. P. Fischer, P. Plomgaard, B. K. Pedersen, "The effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle", *J Applied Physiology*, Vol.99, pp. 2075-2079, (2005).
25. B. K. Pedersen, "Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines", *J Appl Physiol*, Vol.107, pp. 1006-1014, (2009).
26. N. A-Shanti, A. Saini, S. H. Faulkner, C. E. Stewart, "Beneficial synergistic interactions of TNF-alpha and IL-6 in C2 skeletal myoblasts-potential cross-talk with IGF system", *Growth Factors*, Vol.26, pp.

- 61-73, (2008).
27. M. Hashizume, N. Hayakawa, M. Suzuki, M. Mihara, "IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF-alpha induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system", *Rheumatology Int*, Vol.29, pp. 1449-1454, (2009).
 28. N. H. Yeo, N. H., J. Woo, K. O. Shin, J. Y. Park, & S. Kang. "The effects of different exercise intensity on myokine and angiogenesis factors", *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, Vol. 52, pp. 448-454, (2012).
 29. K. R. Wilund, "Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?", *Clin Sci (Lond)*, Vol.112, No.11 pp. 543-555, (2007).
 30. B. K. Pedersen, M. Febbraio, "Muscle-derived interleukin-6—a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain", *Brain Behav Immun*, Vol.19, No.5 pp. 371-376, (2005).
 31. B. K. Pedersen, "The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control", *Essays Biochem*, Vol.42, pp. 105-117, (2006).
 32. K. Nelms, A. D. Keegan, J. Zamorano J. J. Ryan, W. E. Paul, "The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions", *Annu Rev Immunol*, Vol.17, pp. 701-738. (1999).
 33. W. E. Paul, "Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine". *Blood*, Vol.1, No.77 pp. 1859-1870, (1991).
 34. V. Jacquemin, G. S. Butler-Browne, D. Furling, V. Mouly, "IL-13 mediates the recruitment of reserve cells for fusion during IGF-1-induced hypertrophy of human myotubes", *J Cell Sci*, Vol.15, No.120 pp. 670-681. (2007).
 35. J. W. Lowenthal, B. E. Castle, J. Christiansen, J. Schreurs, D. Rennick, N. Arai, P. Hoy, Y. Takebe, M. Howard, "Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells", *J Immunol*. Vol.15, No.140 pp. 456-464, (1998).
 36. J. G. Van Den Berg, J. Aten, J. Chand, M.A. Claessen, N. Dijkink, L. Wijdenes, J. Lakkis, F.G. Weening, "Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells", *J Am Soc Nephrol*, Vol.11, No.3 pp. 413-422, (2000).
 37. O. Prokopchuk, Y. Liu, D. Henne-Bruns, M. Kornmann, "Interleukin-4 enhances proliferation of human pancreatic cancer cells: evidence for autocrine and paracrine actions", *Br J Cancer*, Vol.14, No.92 pp. 921-928, (2005).
 38. V. Horsley, K. M. Jansen, S. T. Mills, G. K. Pavlath, "IL-4 acts as a myoblast recruitment factor during mammalian muscle growth", *Cell*, Vol. 113, pp. 483-494, (2003).
 39. M. Schulze, F. Belema-Bedada, A. Technau, T. Braun, "Mesenchymal stem cells are recruited to striated muscle by NFAT/IL-4-mediated cell fusion", *Genes Dev*, Vol.1, No. 19 pp. 1787-1798, (2005).
 40. Y. Liu, A. Schlumberger, K. Wirth, D. Schmidtbleicher, J. M. Steinacker, "Different effects on human skeletal myosin heavy chain isoform expression: strength vs. combination training", *J Appl Physiol*, Vol.94, No.6 pp. 2282-2288. (2003).
 41. F. Kadi, P. Schjerling, L. L. Andersen, N. Charifi, J. L. Madsen, L. R. Christensen, J. R. Andersen, "The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles", *J Physiol*. Vol.1, No.558 pp. 1005-1012, (2004).
 42. F. B. Aiello, J. R. Keller, K. D. Klarmann, G. Dranoff, R. Mazzucchelli, S. K. Durum, "IL-7 induces myelopoiesis and erythropoiesis", *J Immunol*, Vol.1, No.178 pp. 1553-1563, (2007).
 43. U. von Freeden-Jeffry, P. Vieira, L. A. Lucian, T. McNeil, S. E. Burdach, R.

- Murray, "Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine", *J Exp Med*, Vol.181, No.4 pp. 1519-1526, (1995).
44. C. Kittipatarin, A. R. "Khaled, Interlinking interleukin-7", *Cytokine*, Vol.39, No.1 pp. 75-83, (2007).
45. A. L. Hansen, B. H. Johnsen, J. J. Sollers, K. Stenvik, J. F. Thayer, "Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining", *Eur J Appl Physiol*, Vol.93, No.3 pp. 263-272, (2004).
46. A. E. Namen, S. Lupton, K. Hjerrild, J. Wignall, D. Y. Mochizuki, A. Schmierer, B. Mosley, C. J. March, D. Urdal, S. Gillis, "Stimulation of B-cell progenitors by cloned murine interleukin-7", *Nature*, Vol.333, No.6173 pp. 571-573, (1988).
47. R. Mazzucchelli, S. K. Durum, "Interleukin-7 receptor expression: intelligent design", *Nat Rev Immunol*, Vol.7, No.2 pp. 144-154, (2007).
48. F. Haugen, F. Norheim, H. Lian, A. J. Wensaas, S. Dueland, O. Berg, A. Funderud, B. S. Skålhegg, T. Raastad, C. A. Drevon, "IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells", *Am J Physiol Cell Physiol*. Vol. 298, No.4 pp. 807-816. (2010).
49. M. H. Chan, A. L. Carey, M. J. Watt, M. A. Febbraio, "Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability", *Am J Physiology Regular Integration Comp Physiology*, Vol. 287, pp. R322-R327, (2004).
50. L. Frydelund-Larsen, M. Penkowa, T. Akerstrom, A. Zankari, S. Nielsen, B. K. Pedersen, "Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle", *Express Physiology*, Vol.92, pp. 233-240, (2007).
51. T. Akerstrom, A. Steensberg, P. Keller, C. Keller, M. Penkowa, B. K. Pedersen, "Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle", *J Physiology*, Vol.1, No.2 pp. 507-516, (2005).
52. E. L. Bek M. A. McMillen, P. Scott, L. D. L. D. Angus, G. W. Shafiq, "The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats", *Clinical Science*, Vol.103, No.48 pp. 424S-29S, (2002).
53. D. J. Waugh, C. Wilson, "The interleukin-8 pathway in cancer", *Clinical Cancer Research*, Vol.1, No.14 pp. 6735-6741, (2008).
54. A. R. Nielsen, P. Hojman, P. Erikstrup, C. P. Fischer, P. Plomgaard, R. Mounier, O. H. Mortensen, C. Broholm, S. Taudorf, R. Krogh-Madsen, B. Lindegaard, A. M. Petersen, J. Gehl, B. K. Pedersen, "Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass", *J Clinical Endocrinology Metabolism*, Vol.93, pp. 4486-449, (2008).
55. N. Carbo, J. Lopez-Soriano, P. Costelli, B. Alvarez, S. Busquets, F. Baccino, L. S. Quinn, F. J. Lopez-Soriano, J. M. Argiles, "Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control", *Biochim Biophys Acta*, Vol.1526, pp. 17-24, (2001).
56. A. R. Nielsen, R. Mounier, P. Plomgaard, O. H. Mortensen, M. Penkowa, T. Speersneider, H. Pilegaard, B. K. Pedersen, "Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition", *J Physiology*, Vol.584, pp. 305-312, (2007).
57. S. E. G. Riechman, S. M. Balasekaran, R. E. Roth, "Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses", *Journal of Applied Physiology*, Vol.97, No.6 pp. 2214-2219, (2004).

58. Y. K. Tamura, T. Watanabe, J. Kantani, N. Hayashi, M. Ishida, "Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise?", *Endocrine Journal*, Vol.58, No.3 pp. 211-215, (2011).