

Vpliv epidemije COVID-19 na zdrav življenjski slog – telesna neaktivnost

Nada Rotovnik Kozjek

Izr. Prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., spec. anesteziologije in intenzivne perioperativne medicine

Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, email: nkozjek@onko-i.si, telefon: +38641612541

Povzetek

Imunski sistem je del posameznikovega odziva na različne dražljaje, tako zunanje kot notranje. Sestavlja ga kompleksen sistem različnih tkiv, celic in molekul, ki v povezavi z drugimi funkcionalnimi tkivi, predvsem sluznicami in endokrinim sistemom, zagotavljajo sposobnost posameznika za zaščito pred okužbami in odziv na različna bolezenska stanja. Posameznikov imunski odziv je odvisen od njegove genetske zasnove, starosti in prehranskega ter presnovnega stanja. Akutne virusne okužbe so glavne infekcijske bolezni v današnjem svetu in okužba z virusom SARS-CoV-2, ki povzroča bolezensko stanje imenovano COVID-19 je v letu 2020 dobila razsežnosti pandemije. Poleg splošnih dejavnikov, ki določajo imunski odziv na virusno okužbo, na zbolevanje za to boleznijo vpliva tudi prisotnost receptorske molekule oziroma encima, ki ima tudi funkcijo pretvorbe angiotenzina 2. Začetni odziv na okužbo naj bi posredovali interferoni tipa I, ki nato spodbujajo delovanje makrofagov in limfocitov. Pri kliničnih znakih okužbe opažajo supresijo tega odziva. Ob resnih bolezenskih stanjih pa opažajo limfopenijo in nekontroliran citokinski vihar ter razsoj virusov v druge organe.

Telesna dejavnost preko kompleksnega nevroendokrinega in imunskega odziva stimulira in modulira imunski sistem. Ob tem se sproščajo tako pro-vnetni, kot tudi proti-vnetni citokini. V fazi regeneracije po telesni vadbi se ob primerni prehranski kot del odziva na telesno vadbo izgrajujejo bolj zmogljiv sistem imunskega sistema in antioksidativna obramba telesa. Individualno prilagojena in redna zmerno intenzivna vadba zaradi izboljšanja odziva na virusno okužbo predstavlja tako možno dodatno podporo imunskega sistema pri preprečevanju in obvladovanju epidemije COVID-19. Za pozitiven učinek gibalnih nefarmakoloških ukrepov moramo razumeti posebnosti imunskega sistema v različnih življenjskih obdobjih in uporabiti izhodišča personalizirane medicine.

Ključne besede: imunski sistem, virus SARS-CoV-2, COVID-19, telesna dejavnost, individualna obravnava

1. Uvod

Imunski sistem predstavlja je kompleksen sistem celic, tkiv in različnih molekul, ki človeškemu telesu omogočajo obrambo pred različnimi okužbami, in hkrati ključni element systemskega vnetnega odziva na različne poškodbe in bolezenska stanja (1). V osnovi delimo imunski sistem v prirojeni ali nespecifični in pridobljeni, ki odraža adaptivno funkcijo imunskega sistema. Nespecifični imunski sistem sestavljajo tako fizične in kemične bariere ter dejavnost celic kot so naravne celice ubijalke (NK), dendritične celice (DC), nevtrofilce in molekule, ki jih proizvajajo, kot so citokini, interlevkini (IL), nitrični oksid (NO), in superoksidni ion (O₂⁻). Morfološke oblike barrier predstavljajo predvsem sluznice (dihala, prebavila, urotrakt itd). Adaptivni imunski sistem deluje predvsem preko T limfocitov

(TCD4+, TCD8+) in B limfocitov ter njihovih produktov, ko so protitelesa in citokini. Adaptivno funkcijo imunskega sistema delimo na celično imunost z ključnimi celicami makrofagi in limfociti ter humoralno imunost preko protiteles. Specifična imunost je močno individualno pogojena in ima tudi dinamično lastnost »imunskega spomina«. Obe komponenti imunskega sistema sta kompleksno regulirani in delujeta sinergistično. Skozi življenje se imunska funkcija spreminja in v vsakem življenjskem obdobju ima specifične značilnosti (2). Ob rojstvu imunski sistem ni popolnoma razvit in na njegov nadaljnji razvoj vpliva tudi izpostavitve patogenom v zgodnjem življenjskem obdobju. V odrasli dobi naj bi dosegli »zrelost« vseh komponent imunskega sistema. To obdobje imunskega sistema je izjemno dinamično in odvisno tudi od življenjskega sloga posameznika. S staranjem organizma se postopno razvija tudi imunosenescenca s katero opisujemo staranje imunskega sistema. Zanj ni značilno samo popuščanje celične in humoralne imunosti, spreminja se tudi kakovost imunskega odziva (3). Med značilne pojave spada tudi pojav klonov T-celic, ki imajo omejeno antigensko specifičnost. K spremenjenemu odzivu imunskega sistema pripomorejo tudi kronični vnetni procesi in katabolne presnovne spremembe, ki spremljajo staranje, in jih še poglobljajo druge bolezenske težave v starosti, kot so kronične bolezni (4).

Konec leta 2019 so na Kitajskem opazili izbruh virusne okužbe povzročene z novim korona virusom, ki je povzročal hud akutni respiratorni sindrom (5). Zato so ga poimenovali SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Akutne respiratorne okužbe so najpogostejše virusne bolezni in jih povzroča več kot 200 virusov (6). Zaradi agresivnega širjenja virusa, je bolezensko stanje, ki se razvije pri približno 20% okuženih s SARS-CoV-2, v letu 2020 dobilo pandemično obliko. Klinična oblika okužbe obsega spekter od simptomov in znakov blage respiratorne okužbe, do letalne oblike koronavirusne bolezni COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 2019) zaradi hude respiratorne in pogosto tudi multiorganske odpovedi. Poleg splošnih dejavnikov, ki določajo imunski odziv na virusno okužbo, na zbolevanje za to boleznijo vpliva tudi prisotnost receptorske molekule oziroma encima, ki pretvarja angiotenzin 2 (ACE, ang. Angiotensin-Converting Enzyme-2) (7, 8). Začetni odziv na okužbo naj bi posredovali interferoni tipa I, ki nato spodbujajo delovanje makrofagov in limfocitov. Pri kliničnih znakih okužbe opažajo supresijo IFN-I odziva. Ob resnih bolezenskih stanjih pa opažajo limfopenijo in nekontroliran citokinski vihar ter razsoj virusov v druge organe.

Telesna aktivnost ob ustreznih prehranski podpori spada med pogosto spregledane in močno podcenjene ukrepe za podporo imunskega sistema (9, 10). Dinamična struktura imunskega sistema skozi življenje je izhodišče za proučevanje učinkov nefarmakoloških ukrepov na imunski sistem in njihovo klinično uporabnost. Redna vadba kot ključni dejavnik življenjskega sloga tako ne izboljšuje samo kvalitete življenja temveč regulira dejavnost imunskega sistema preko vpliva na sistemski vnetni odziv in spodbujanja celične imunosti.

V prispevku je predstavljen integrativen pregled nedavnih spoznanj o imunopatogenezi COVID-19, ki vključuje tudi gostiteljevo splošno telesno in zdravstveno stanje ter povezavo z možnostjo regulacije imunskega sistema z telesno dejavnostjo. V prvem delu bo predstavljeno nekaj dejavnikov imunopatologije COVID-19 in presnovnih mehanizmov, ki pospešujejo razvoj tega bolezenskega stanja. V drugem delu prispevka pa bodo prikazane možnosti vplivanja na te mehanizme z redno in posamezniku prilagojeno telesno dejavnostjo.

2. Imunopatogeneza COVID -19

SARS-COV-2 virus predstavlja RNA Betakoronavirus, ki vstopa v celice preko glikoproteinskega vezalca S (ang. Spike protein), ki se z veliko afiniteto veže na ACE. Ta predstavlja celični membranski protein, ki je prisoten v celicah pljuč, srca, ledvic, črevesja in žil (8). Ker so simptomi in zanki COVID-19 v veliki respiratorni, imajo verjetno pneumociti tipa 2 ali alveolarne celice veliko stopnjo ekspresije tega receptorja. Potem, ko se membrana virusa in gostiteljske celice zlijeta, to predstavlja poligon za nadaljnjo virusno replikacijo in diseminacijo v druge celice z ACE 2 receptorji v telesu.

Ob vstopu virusa v telo se aktivirata oba, prirojeni in adaptivni, imunski sistem. Raziskovalni podatki kažejo, da je učinkovitost začetne obrambe, pri kontroli virusne replikacije, diseminacije ter vnetnih procesov in tkivne poškodbe, v veliki meri določa nadaljnje širjenje virusa SARS- CoV-2 in resnost razvoja COVID-19 (11-13).

Začetni odziv prirojenega imunskega odziva poteka preko receptorskega sistema PPPs (ang. pattern-recognition receptors), ki omogoča prepoznavo virusne nukleinske kisline in aktivacijo molekularnih poti vnetnega odziva, stimulacijo kemotakse, dozorevanje imunskih celic, fagocitozo in izražanje dejavnikov vnetja (14). Ti dejavniki sprožajo tudi nastanek skupine interferonov (IFNs), ki skupaj z provnetnimi citokini predstavljajo prvo linijo obrambe proti virusom. IFNs so verjetno najbolj pomembni protivirusni citokini, ker modulirajo dejavnost makrofagov in limfocitov, ščitijo neokužene celice in učinkovito aktivirajo pridobljeni imunski sistem. Zdi se, da supresija IFNs odziva zmanjšuje zgodnjo kontrolo virusne okužbe in ob tem prihaja do pretirane vnetne infiltracije nevtrofilcev, makrofagov in monocitov v pljučih in posledično tkivno poškodbo.

Makrofagi in dendritične celice aktivirajo adaptivni imunski sistem. T limfociti imajo pomembne funkcije v protivirusni obrambi, TCD8+ imajo direkten citotoksičen učinek, TCD4 pa predvsem stimulirajo B limfocite, ki proizvajajo nevtralizirajoča protitelesa. Celice T pomagalk (Th, ang. T helper) pripomorejo k organizaciji adaptivnega odziva, sproščanju citokinov in rekrutaciji nevtrofilcev in monocitov, ter še preko drugih mehanizmov prispevajo k ojačenju imunskega odziva (15).

K aktivaciji imunskega sistema pripomore tudi sistem komplementa, ki pomaga prirojenemu imunskemu sistemu k identifikaciji antigenov, hkrati pa stimulira nevtrofilcev in lahko preko rekrutacije imunskih celic doprinese k tkivni poškodbi (14).

Raziskovalni podatki nakazujejo da se pri blagih oblikah COVID-19 imunski sistem učinkovito aktivira in zaustavi replikacijo virusov. Pri hujših oblikah COVID-19 pa naj bi bil imunski sistem neuravnotežen, prisotna naj bi bila limfopenija in pojavi se citokinski vihar, kar pospešuje razvoj virusne sepse in verjetno tudi diseminacijo virusov v druge organe. Podobno imunopatogenezo opisujejo tudi pri hujših oblikah gripe ter SARS-CoV in MERS-CoV.

Pri resnih oblikah COVID-19 je praviloma pretirano aktiviran tudi sistem komplementa, kar opažamo preko zvišanih plazemskih nivojev markerjev tega sistema kot so: C-reaktivni protein (CRP), D-dimeri in razgraditveni produkti fibrina (13,15).

Z izrazom *citokinski vihar* opisujejo povečane serumske vrednosti različnih citokinov in kemo kinov. Citokinski vihar tako predstavlja neke vrste imunski napad proti lastnemu telesu, ki ob povečanju števila nevtrofilcev, makrofagov in monocitov ter disfunkcijo IFNs vodi v poškodbe tkiv(predvsem pljuč) in multiorgansko odpoved. Pri citokinskem viharju se značilno

zvišajo vrednosti citokinov kot so IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, interferona gama (IFN- γ), tumor nekrotizantnega faktorja alfa (TNF- α , ang. tumor necrosis factor alpha), in drugih vnetnih molekul (12, 13). Ob povišanju provnetnih citokinov pa opažajo poleg povišanih Th1 celic tudi povišanje Th2 celic, ki so povezane s supresijo imunskega odziva, in tudi imunosupresivnega citokinskega profila IL-4, IL-5, IL10, kar nakazuje neuravnotežen imunski odziv.

Pri kritično obolelih bolnikih je opisano tudi znižanje TCD4+ in TCD8+limfocitov, limfocitov B limfocitov, NK celic, eozinofilcev in bazofilcev, kar se odraža tudi v absolutnem znižanju teh celic pri meritvah bele diferencialne krvne slike v periferni krvi (7,37,38). To vodi v stanje limfopenije, ki je lahko posledica pretirane aktivacije in izčrpanja teh limfocitnih vrst ob začetku bolezni. Limfocitna disfunkcija je tako opisovana kot najbolj značilen marker slabega poteka COVID-19 (12, 16). Še več, zdi se da citokinski vihar sovпада z limfopenijo, ker ugotavljajo da je znižanje celic T povezano z najvišjimi vrednostimi IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α in IFN- γ (16). To stanje se naj bi pojavilo 4-6 dni po pojavu resnega stanja COVID-19. V klinični praksi ugotavljajo, da se takrat, ko se začne zviševati vrednost T limfocitov, pravilom zmanjšuje tudi nivo citokinov v krvi.

Te najdbe nakazujejo, da je med ključne probleme bolezenskega stanja COVID-19 spada neučinkovita kontrola virusne okužbe preko mehanizmov adaptivnega imunskega sistema. Ob tem je pretirano aktiviran prirojeni imunski sistem, ki hkrati dodatno proži tudi motnje koagulacije in spodbuja mehanizme diseminirane intravenske koagulacije (DIK). Zato so raziskovalci predlagali meritve testov in D-dimera kot zgodnje markerje napredovale okužbe (17).

2.1.1 Posameznikovo stanje in COVID-19

Staranje

Imunosenescenca, ki nastopa staranjem, verjetno pripomore k večjemu in bolj resnemu obolevanju za COVID-19 (18). Zaradi supresije mehanizmov, ki omogočajo učinkovito prezentacijo antigenov in aktivacijo makrofagov, hkrati pa je ob zmanjšanem številu in funkciji T limfocitov, kot odziv na okužbo nesorazmerno povečana tvorba provnetnih citokinov (19, 20)).

K neustreznemu imunskemu odzivu pripomore tudi neravnovesje med Th1 in Th 2, kar še dodatno poveča občutljivost starostnika za okužbe. [20]. Ker je v starosti lahko že fiziološko prisotno provnetno stanje z nizko stopnjo aktivacije imunskega sistema, to stanje nastavlja še dodatne pogoje za povečanje možnosti poškodbe tkiv med okužbo

Presnovno zdravje

Pri kroničnih bolezenskih stanjih kot so debelost, sladkorna bolezen tipa 2 (SB-2) in metabolični sindrom so zaradi kroničnega vnetnega odziva, ki je značilen za kronične bolezni, še bolj izražene spremembe, ki vodijo v iztirjeni imunski nadzor okužbe. Zanimivo je, da visoka ekspresija ACE2 na številnih celicah telesa predstavlja celo adaptiven odziv pri sladkorni bolezni tipa 2 (SB-2) (21). Pri SB-2, torej že samo stanje celic facilitira vstop virusa SARS-CoV-2 v njih. To lastnost imajo poudarjeno tudi maščobne celice, kar pomeni, da lahko pri debelih služijo kot »rezervoar« tega virusa (22).

Ker je pri teh bolezenskih stanjih praviloma poudarjen tudi kronični vnetni odziv, ki ima neposredne presnovne učinke, to stanje opisujemo tudi z izrazom »presnovno vnetje« ali »metavnetje«. V spektru značilnosti tega stanja opisujejo tudi adiposopatijo, in vse skupaj še dodatno pospešuje kahektično nastavitvi presnove. Ker so v sklopu teh presnovnih sprememb torej že nastavljene motnje imunskega odziva, so bolezenska stanja v ozadju že povezana z moteno regulacijo imunskega sistema, ki ima za posledico iztirjenim imunskim odgovorom na okužbo s SARS-Cov-2. Na ta način lahko razložimo tudi pogostejši pojav citokinskega viharja in limfopenije pri teh bolnikih (23,24)

Ker danes vemo, da je za obvladovanje presnovnih sprememb zaradi kopičenja maščobnega tkiva izjemno pomembna telesna dejavnost in da je limfopenija tudi odraz podhranjenosti, so ta spoznanja tudi osnova za preventivne in podporne ukrepe pri Covid-19 z individualno prilagojeno gibalno terapijo ob ustrezni prehranski podpori.

3. Telesna aktivnost

Raziskave nakazujejo, da je telesna aktivnost ključna komponenta življenjskega sloga, ki ob ustrezni prehrani odločilno prispeva k izboljššanemu delovanju imunskega sistema. Redna in zmerna telesna aktivnost je tako izjemno učinkovit nefarmakološki ukrep za izboljšano delovanje imunskega sistema, ki tudi nima resnih stranskih učinkov(25). Spoznanja o pozitivnem vplivu telesne dejavnosti prav tako močno podpira nov pogled na izboljšanje imunske funkcije neposredno po hudem naporu. Poprej je veljala hipoteza prehodne šibkosti imunskega napora v urah po bolj intenzivni in/ali bolj dolgotrajni telesni aktivnosti, danes pa se dozdeva, da je delovanje imunskega sistema neposredno pa takšnem naporu še bolj učinkovito in ta učinkovitost je v veliki meri povezana tudi s primerno prehransko strategijo (26).

Adaptacija imunskega sistema je na imunsko in presnovno stimulacijo ob telesni dejavnosti je odvisna od zdravstvenega stanja posameznika, njegove starosti ter tipa, trajanja in intenzivnosti telesne vadbe (25). Zdi se, da med glavne mehanizme izboljšane delovanja imunskega sistema ob telesni dejavnosti spada učinkovitejše delovanje imunskega sistema (26, 27). Imunski sistem se aktivira prej in bolj učinkovito ter tako bolje ščiti organizem pred patogeni. Na primer, že akutna epizoda telesne aktivnosti, ki traja 1 uro, naj bi podpirala fagocitno funkcijo nevtrofilcev in se bolje odzvala na antigensko stimulacijo. K temu naj bi pripomogli z vadbo stimulirana mikrobicidna aktivnost in prisotnost humoralnih faktorjev za stimulacijo imunske aktivnosti ter večje število imunske aktivnih celic v krvnem obtoku. Redna telesna dejavnost spodbuja tudi delovanje Th1 celic, ki ščitijo predvsem pred intracelularnimi organizmi, torej tudi virusi (28). Ta podatek nakazuje tudi boljši odziv na cepljenje pri tistih, ki so telesno dejavni.

S starostjo naj bi se ta odzivnost imunskega sistema na telesno aktivnost sicer zmanjšala, vendar lahko to preprečimo ravno z redno telesno aktivnostjo (18). Zato je redna telesna aktivnost, tudi bolj intenzivna, pomemben dejavnik vzdrževanja imunske funkcije in posredno tudi zdravja v starosti (10).

Neposrednih podatkov o izboljšanju imunskega odziva proti SARS-CoV-2 z telesno aktivnostjo nimamo. Do neke mere, si lahko pomagamo z podatki raziskav o vplivu telesne vadbe na akutne okužbe zgornjih dihal. Ti so spodbudni. Tisti, ki so telesno aktivni redkeje zbolijo, pri obolelih pa je potek bolezni lažji in krajši (29,30). Prav tako raziskave nakazujejo,

da je pri redno telesno aktivnih manj smrti ob gripi in pljučnici in tudi boljši je odziv na cepljenje ob gripi.

Telesna aktivnost neposredno in posredno uravnava presnovo glukoze, maščob in podpira delovanje insulina. Ti presnovni učinki preko zmanjševanja sistemskega vnetnega odziva ob kroničnih boleznih, kot sta debelost in sladkorna bolezen tipa 2, tako tudi posredno vplivajo na izboljšanje imunskega sistema

Pri vrednotenju vpliva telesne dejavnosti na imunski sistem, pa moramo razumeti, da je sama telesna dejavnost za organizem stres, ki lahko ob nezadostni presnovni podpori poškoduje tudi imunski sistem. Zato je izjemno pomembno, da je telesna dejavnost podprta z ustrežno prehrano in drugimi dejavniki zdravega življenjskega stila. Učinki telesne dejavnosti na izboljšano delovanje imunskega sistema so tako neposredna posledica same vadbe in adaptacijskega odziva na stres, ki omogoča izboljšanje posameznikove zmogljivosti in različnih funkcij telesa. Poveča se število limfocitov, NK celic, nezrelih B limfocitov in monocitov ter zniža nivo vnetnega odziva v telesu. Gre torej za izboljšanje imunovigilance in imunokompetence ter hkrati zmanjšana možnost pojava citokinskega viharja in limfopenije.

Še posebej pa je izjemno pomembna z vadbo pogojena stimulacija imunskega sistema pri starostnikih. Zavira namreč imunosenescenco praktično na vseh nivojih imunskega sistema (10). Za starostnike je torej telesna dejavnost še bolj nujna, kot za mlajšo populacijo, ki ima praviloma manj načet imunski sistem (31). Damiot je s sodelavci nakazal, da imajo starostniki, ki so bili celo življenje aktivni, manj izražene karakteristike imunosenescence in so zato boljše zaščiteni pred COVID-19 in v primeru obolenja, manj nagnjeni k zapletom (32). Ključne komponente izboljšane imunske odpornosti pri teh starostniki so izboljšanje imunske kompetence in celične imunosti ter izboljšan oksidativni stres (13,16). Telesno dejavni starostniki imajo vrednosti TCD+4 in TCD8+ podobne kot mlajši posamezniki, pa tudi bolj optimalno rekrutacijo limfocitov med vnetnim procesom (20)

Prav tako so različne raziskave preko proučevanja nivojev različnih citokinov zelo dobro podprle telesno dejavnost kot odličen nefarmakološki ukrep za izboljšanje presnovne regulacije in imunomodulacije, tudi pri debelih in diabetikih. Čeprav COVID-19 ni primarno presnovna bolezen, pa je antikatabolen učinek vadbe pomemben pri kontroli vnetnega odziva (33,34).

Povzetek dobrobiti telesne dejavnosti na faktorje, ki vplivajo na nastanek in potek bolezni COVID-19 je zbran v Tabeli 1 (prirejeno po 35)

Tabela 1: Vpliv telesne dejavnosti na dejavnike imunopatogeneze COVID-19

Zaščita pred okužbo zgornjih dihal	Izboljšanje provnetnih in presnovnih učinkov debelosti, sladkorne bolezni tipa 2 in metabolnega sindroma	Zmanjšanje trombotičnih in ishemičnih zapletov	Zmanjšanje imunosenescence
<ul style="list-style-type: none"> • Antipatogena imunost • Izboljšana imunovigilanca • Manjša poškodba 	<ul style="list-style-type: none"> • Znižanje sistemskega vnetja • Zmanjšanje visceralnega maščevja 	<ul style="list-style-type: none"> • Manj trombogeno stanje • Manj pro-aterogeno stanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Povečana imunska kompetenca • Izboljšanje celične imunosti • Manj komorbidnosti

pljučnega in drugih tkiv	<ul style="list-style-type: none"> • Izboljšanje presnove glukoze in maščob, povečanje občutljivosti na insulin • Manj infekcijskih zapletov 		
--------------------------	--	--	--

Karantena, socialna izolacija in distanciranje ter zaprtje objektov, namenjenih vadbi, je ob izbruhu pandemije COVID-19 močno vplivalo na vključevanje vadbe v zdravstveno preventivo in zdravljenje različnih oblik te bolezni. Ker ta način življenja vodi k vedenjskim spremembam, so se mnogi v tem stanju še lažje prepustili sedečemu življenjskemu slogu in obsedenosti s hrano in hiperfagiji, v socialno varstvenih ustanovah pa so zaradi ukrepov izolacije in karantene ter kadrovskih stisk, opustili gibalne dejavnosti.

Ker ti ukrepi močno načenjajo tudi psihološko zdravje, se je pojavila nevarnost velike zdravstvene škode tako na duševnem, kot telesnem zdravju (21). Vsi ti ukrepi lahko zmanjšajo tudi imunovigilanco in imunokompetenco posameznikovega imunskega sistema preko zmanjšanja presnovnih rezerv z izgubljanjem mišične mase in pridobivanju maščevja ter poslabšanju obvladovanja vnetnih stanj pri kroničnih boleznih in napredovanju kahektičnih presnovnih sprememb. Funkcije NK celic in TCD8+limfocitov, kar slabša protivirusno obrambo (36) Prav tako je potrebno poudariti, da povečanje vsakodnevnega stresa sproža sproščanje kortizola in posledično inhibicijo protivirusne obrambe.

Da bi zmanjšali negativne posledice neaktivnosti, presnovnega in duševnega stresa na imunski sistem, je potrebno tudi v pogojih borbe proti okužbe z virusom SARS-CoV-2 poudariti pomen telesne dejavnosti kot eden izmed ključnih ukrepov za izboljšanje in vzdrževanje funkcije imunskega sistema. Zato ameriško združenje za športno medicino (ACSM, ang. American College of Sports Medicine), tudi v času karantenskih in izolacijskih ukrepov priporoča upoštevanje izhodišč svetovne zdravstvene organizacije za telesno dejavnost pri zdravih (37). Odrasli naj bi bili zmerno telesno dejavni najmanj 150 minut na teden in otroci 300 minut. Ob tem naj bi vsaj 2-krat tedensko izvajali vadbo proti upor. Zadostujejo že osnovne telovadne vaje z lastno težo. Pri vadbi si posamezniki lahko pomagajo tudi z internetno ponudbo in si jo prilagodijo glede na svoje sposobnosti. ACMS ob tem še dodatno opozarja, da se je potrebno izogibati daljših obdobj mirovanja, kar je še zlasti pomembno za starejše. Seveda je ob izvajanju vadbe potrebno upoštevati posameznikove zmogljivosti in zdravstveno stanje. Kadar se ob vadbi pojavi pretirana zadihanost, suh kašelj ali povišana telesna temperatura, je potrebno kontaktirati zdravnika, ker ti simptomi nakazujejo tudi COVID-19.

4. Zaključek

Patogenetski mehanizmi razvoja COVID-19 še niso razjasnjeni, vendar znanstveni podatki nedvomno kažejo, funkcija imunskega sistema posameznika nedvomno igra ključno vlogo v preventivi in obvladovanju okužbe s SARAS-CoV-2. S slabšo prognozo COVID-19 je

povezano neravnovesje v imunskem odzivu prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, predvsem preko mehanizmov citokinskega viharja in limfopenije, pridružene motnje koagulacije in dejavniki povezani z gostiteljem, kot so sistemsko vnetno stanje s katabolno nastavitvijo presnove ob debelosti, metabolnem sindromu in SB-2. Zaradi imunosenescence in pogostejših kroničnih bolezni, so še posebej ogroženi starostniki.

Redna in vsaj zmerno intenzivna telesna dejavnost je močan spodbujevalec in regulator imunskega odziva in izboljšanja prehranskega in presnovnega pri debelosti in kroničnih boleznih. Ti učinki so še posebej pomembni za preprečevanje imunosenescence pri starostnikih ter tako izboljšanju njihove imunovigilance in kompetence imunskega sistema pred okužbo s virusom SARS-CoV-2.

Zato je tudi ob ukrepih za obvladovanje pandemije potrebno vzpodbujati gibalne aktivnosti in pomagati vzpostaviti možnosti za njihovo izvajanje. Splošna izhodišča ta vadbo predstavljajo priporočila svetovne zdravstvene organizacije za telesno dejavnost. Individualno prilagojena in redna zmerno intenzivna vadba zaradi izboljšanja odziva na virusno okužbo predstavlja tako možno dodatno podporo imunskega sistema pri preprečevanju in obvladovanju epidemije COVID-19.

Literatura

1. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's Essential Immunology. 12th ed. London, England: Wiley-Blackwell; 2011.
2. McDade TW. Life history, maintenance and the early origins of immune function. *Am J Hum Biol.* 2005; 17: 81–94. doi: 10.1002/ajhb. 20095.
3. Simpson RJ, Cosgrove C, Chee MM, et al. Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. *Exerc Immunol Rev.* 2010; 16: 40–55.
4. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–254.
5. WHO. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID19) Pandemic [Internet]. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Pridobljeno 11.11.2020.
6. WHO. Scientific Group on Viral Respiratory Diseases & World Health Organization. Viral respiratory diseases: report of a WHO scientific group [on viral respiratory diseases; Geneva, 2–6 April 1979]. Geneva; 1980. 63 p. (Technical report series/World Health Organization).
7. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
8. Wang P-H, Cheng Y. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 (Ace2) expression by coronavirus may facilitate 2019-ncov infection. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.963348>
9. Davison G, Kehaya C, Jones AW. Nutritional and physical activity interventions to improve immunity. *Am J Lifestyle Med.* 2016; 10: 152–169. doi: 10.1177/1559827614557773.

10. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front. Immunol.* 2018; 9: 648. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648.
11. Mello C, Aguayo E, Rodriguez M, et al. Multiple classes of antiviral agents exhibit in vitro activity against human rhinovirus type c. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2014;58(3):1546–55. <https://doi.org/10.1128/AAC.01746-13>.
12. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269–70. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.
13. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20.
14. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
15. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>.
16. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARSCoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
17. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. Covid-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
18. Sargiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY).*
19. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, et al. Aging of the innate immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010; 22: 507-13.
20. Ewers I, Rizzo LV, Kalil F. *Imunologia e envelhecimento.* Einstein. 2008;6(Supl. 01):S13–20
21. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2>.
22. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID19. *Obesity.* 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>.
23. Trim W, Turner J, Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity. *Front Immunol.* 2018;9:169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00169>.
24. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity—a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>.
25. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31: 57–66. 38.
26. Smith JA, Gray AB, Pyne DB, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. Moderate exercise triggers both priming and activation of neutrophil subpopulations. *Am J Physiol.* 1996; 270: R838-R845.
27. Gleeson M. Can nutrition limit exercise induced immunodepression? *Nutr Rev.* 2006; 64: 119–131. doi: 10.1301/nr.2006.
28. Nieman DC. Coronavirus Disease-2019: a tocsin to our aging, unft, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Health Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.05.001>.
29. Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, Arena R. Physical activity for immunity protection: inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.006>.

30. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.041>.
31. Ferreira MJ, Irigoyen MC, Consolim-Colombo F, Angelis K. Physically active lifestyle as an approach to confronting COVID19. *Arq Bras Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20200235>.
32. Damiot A, Pinto AJ, Turner JE, Gualano B. Immunological implications of physical inactivity among older adults during the covid19 pandemic. *Gerontology*. 2020. <https://doi.org/10.1159/000509216>.
33. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020;57(6):759–64. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01522-8>.
34. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):297–8. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.
35. da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende E Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature [published online ahead of print, 2020 Jul 29]. *Clin Exp Med*. 2020;1-14. doi:10.1007/s10238-020-00650-3.
36. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.041>.
37. ACSM. American College of Sports Medicine. Staying Active During the Coronavirus Pandemic [Internet]. https://www.exercisemedicine.org/assets/page_documents/EIM_Rx%20for%20Health_%20Staying%20Active%20During%20Coronavirus%20Pandemic.pdf. Dostop 11.11.2020.