



**TURUN
YLIOPISTO**

Osteokiinit ja myokiinit – liikunnan aiheuttama solusignalointi ja sen havainnointi

LuK-tutkielma
Turun yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia
02/2024
Marja Hollo

TURUN YLIOPISTO

Bioteknologian laitos

HOLLO MARJA: Osteokiinit ja myokiinit – liikunnan aiheuttama solusignalointi ja sen havainnointi

Tutkielma 26 s

Biokemia

Helmikuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Liikunta on ollut osa ihmisten elämää jo pitkään. Se on oleellinen osa kokonaisvaltaista hyvinvointia ja terveyttä. Liikunta vaikuttaa moniin ihmisten toimintoihin laaja-alaisesti luiden, lihasten ja muiden elimien välityksellä. Fyysisen aktiivisuuden aikana kehossa muodostuu monenlaisia monimutkaisia signaalireittejä, jotka vaikuttavat pääasiassa luiden ja lihasten toimintoihin.

Biokemiallisen signaalien rooli soluvälitteisessä kommunikaatiossa korostuu liikuntasuorituksen alusta palautumiseen saakka. Luista tuotettujen osteokiinien ja luurankolihasista tuotettujen myokiinien määrät muuttuvat erityisesti fyysisen aktiivisuuden seurauksena. Molemmilla osteokiineillä ja myokiineillä on positiivisia ja negatiivisia vaikutuksia luihin, luurankolihasiin sekä koko kehon aineenvaihduntaan. Signaalien havainnoinnin avulla pystytään seuraamaan elimistön toimintaa ja korjaamaan mahdollinen kehon saavuttama epätasapaino. Signaaleita voidaan mitata diagnostiikan avulla monin eri tavoin ja näin seurata molekyylien määrän muutosta. Tieto molekyylien määrän muutoksista voidaan hyödyntää liikuntasuorituksen ja optimoinnissa sekä seurata fyysisen aktiivisuuden aiheuttamaa kuormitusta kehoon.

Sisällys

1. Johdanto	2
2. Lihakset	3
2.1. Rooli kehossa	3
2.2. Lihasten rasitus ja vaurioituminen.....	4
2.3. Nopeat ja hitaat lihakset	5
3. Luut	6
3.1. Luiden rakenne	6
3.2. Luiden muokkaus	7
3.3. Luiden rasitus.....	8
4. Luurankolihas- ja luiden väliset signaalit	9
5. Myokiinit	10
5.1. Interleukiini 6.....	10
5.2. Myostatiini.....	11
5.3. Irisin.....	12
6. Osteokiinit	13
6.1. Osteokalsiini	14
6.2. Sääteleytekijä kapp-B:n aktivaatioreseptorin välittämä solusignalointi.....	14
7. Liikunnan biokemia ja palautuminen	16
8. Diagnostiset mittaukset	19
8.1. Diagnostisista mittauksista yleisesti	19
8.2. Mittaukset urheilijoilla	20
9. Yhteenveto ja tulevaisuus osteokiineistä ja myokiinestä	23
Kirjallisuus	24

1. Johdanto

Lihakset ja luut muodostavat yhdessä tuki- ja liikuntaelimestön, tarjoavat keholle tarvittavan rakenteellisen tuen ja mahdollistavat liikkeen. Lihaksen liikkeet mahdollistuvat lihassolujen rakenteen ja hermoimpulssien välityksellä. Lihasten energiatasapainon ylläpitäminen on välttämätöntä monille lihasten ja kehon toiminnoille. (Schnyder ja Handschin 2015.) Lihasten rasitus ja sen aiheuttama vaste riippuu lihaksen tyypistä, koostumuksesta ja rasitusmuodosta (Herrmann ja muut 2020). Luut vastaavat kehon suojasta, hormonaalisesta säätelystä ja ylläpitävät mineraalitasoa. Aineenvaihduntaa luukudoksessa tapahtuu jatkuvasti, mikä on edellytys luuston hyvinvoinnille. (Buck ja Dumanian 2012.)

Luustoliuksen ja luiden välinen risteys on tiukasti säädelty ja mekaaninen rasitus elimissä niiden välillä on tunnettu. Biokemiallisia signaaleja eritetään molemmista lihaksista ja luista kahdensuuntaisesti. (Kirk ja muut 2020.) Osteokiineillä ja myokiineillä on merkittävä rooli kehon solusignaaloinnissa. Signaalien rooli soluvälitteisessä kommunikaatiossa korostuu liikunnan aikana. Luurankoliuksen tuotetaan myokiineja, jotka voivat vaikuttaa positiivisesti ja negatiivisesti luukudokseen. Vastaavasti luukudoksesta tuotetaan osteokiinejä, joilla on samankaltainen vaikutusmekanismi luurankoliukseen kuin myokiineillä. (Colaianni ja muut 2020.)

Signaalien havainnoinnin avulla pystytään seuraamaan elimistön toimintaa ja korjaamaan mahdollinen kehon epätasapaino. Biokemiallisten signaalien mittaamisella pystytään seuraamaan molekyylien määrän muutosta liikuntasuorituksen aikana sekä optimoimaan liikunnasta aiheutuva palautuminen. (Zunner ja muut 2022.) Erityisesti urheilijoiden on tärkeä sijoittaa harjoitukset oikein palautumisen väliin. Diagnostisten mittauksien avulla voidaan molekyylien muutoksia elimistössä. Lihas- ja luustonterveys on tärkeää koko kehon hyvinvoinnin kannalta ja sitä edistää säännöllinen liikunta. (Main ja muut 2009.)

Tutkielman tavoitteena on tutustua luiden ja lihasten rooliin kehossa ja näiden väliseen solusignaalointiin osteokiinien ja myokiinien avulla. Lisäksi tutustutaan molekyylien biokemiallisiin muutoksiin liikunnan vaikutuksesta, tutkitaan molekyylien mittaamista diagnostiikan avulla ja tulosten hyödyntämistä harjoittelun apuna.

2. Lihakset

Ihmisen keho koostuu noin 600 lihaksesta, jotka kattavat noin 40–50 % koko kehon painosta. Lihakset ovat erikoistuneet supistumaan sekä tuottamaan voimaa liikkeiden aikaansaamiseksi. (Schnyder ja Handschin 2015.) Lihakset vaihtelevat kooltaan ja muodoltaan sekä ne toimivat erityyppisissä tehtävissä. Lihaskudostyyppejä on kolmenlaisia: luustolihas-, sydänlihas- sekä sileälihaskudos. (Glancy ja Balaban 2021.)

Lihakset koostuvat supistuvista pitkistä ja ohuista yhteen muodostuvista lihassoluista eli lihassyistä. Aktiini ja myosiini ovat lihassolussa erikoistuneita proteiinisäikeitä, jotka kalsiumionien vaikutuksesta aktivoituvat. Myosiini kiinnittyy aktiiniin muodostaen ristisiltoja, mikä aiheuttaa lihassäikeen lyhenemisen ja siten samalla lihaksen supistumisen. (Schnyder ja Handschin 2015.) Hermoimpulssien vaikutuksesta lihaksen lihassolut supistuvat ja rentoutuvat. Lihassyt muodostavat lihassolukimppuja, joita ympäröi sidekudos, josta rakentuu lihaksen tietty muoto. Lihassolukimput yhdessä hermojen ja verisuonten kanssa muodostavat toiminnallisen lihaksen. (Glancy ja Balaban 2021.)

2.1. Rooli kehossa

Lihaksilla on useita rooleja kehossa sekä niiden toiminta on kehossa monipuolinen. Lihakset osallistuvat useisiin tärkeisiin toimintoihin, kuten liikkeen mahdollistamiseen, verenkiertoon, hengitykseen, lämmöntuotantoon sekä aineenvaihduntaan. Lihakset ovat kehossa suuria energiankuluttajia ja käyttävät glukoosia sekä muita energialähteitä supistuessaan. (Shimonty ja muut 2023.)

Lihakset ovat hyvin herkkiä insuliinille ja tämä on tärkeä monissa aineenvaihduntaprosesseissa. Insuliini mahdollistaa glukoosin siirtymisen verenkierrosta soluihin, joka on edellytys energiatuotannolle lihaksissa. Lihakset hyödyntävät glukoosia varastoinnissa ja tarvitsevat sitä jatkuvasti suorituskyvyn ylläpidossa. Lihasten insuliiniherkkyys viittaa solujen reagointikykyyn insuliinille. (Tangseefa ja muut 2018.) Solujen reagointikykyä ja insuliiniherkkyyttä voidaan parantaa säännöllisen liikunnan avulla (Wolfe 2006).

2.2. Lihasten rasitus ja vaurioituminen

Lihakset ovat kehon liikkuvia osia. Toimintaan liittyvät proteiinit, hermoimpulssit ja energiatuotanto. Energiatasapaino lihaksissa on välttämätön toimintojen ylläpitämisessä ja aktiivisuudessa. Lihakset kuormittuvat pääasiassa fyysisessä aktiivisuudessa ja harjoittelussa, mikä aiheuttaa niiden väsymistä ja rasittumista. Lihasten rasitus voi aiheuttaa lihassoluihin mikrovaurioita, jotka kuuluvat adaptaatioprosessiin. (Glancy ja Balaban 2021.) Liikunta aiheuttaa mikrovaurioita, jotka riippuvat liikunnan tyypistä, sen voimakkuudesta ja intensiteetistä (Main ja muut 2009).

Lihaskudos voi vaurioitua harjoittelun lisäksi sairauden tai vamman yhteydessä. Lihasten regeneraatiossa vaurioitunut osa lihaskudoksesta korvautuu uudella, terveellä kudoksella. Apoptoosiin ohjataan lihaksen vaurioituneen alueen ytimit, jotka korvautuvat luurankolihasen kantasolupopulaatiolla eli satelliittisolulla. Lihaksissa satelliittisolujen aktivoituminen alkaa vasta vaurioitumisen myötä. Tämän seurauksena satelliittisolut jakautuvat ja muodostavat myoblastisoluja. Myoblastit siirtyvät vaurioituneelle alueelle ja muodostavat alueen rakenteiden avulla myoputkia, jotka fuusioituvat edelleen vaurioituneiden kuitujen kanssa. Lopulta vaurioituneen alueen ytimit korvautuvat lihassoluilla. (Dueweke ja muut 2017.) Lihaskudoksen regeneraatioita tukevat lisäksi riittävä ravinto ja lepo.

Lihasarasitus vaatii energiaa, joka tuotetaan mitokondrioissa anaerobisesti glykolyysissä sekä aerobisesti soluhengityksen kautta. Anaerobinen liikunta on fyysistä aktiivisuutta, jossa happi ei riitä koko suorituksen ajaksi. Suorituksessa lihakset eivät pysty käyttämään tehokkaasti happea energialähteenä, joten turvaututaan hapen loppumisen jälkeen muihin energialähteisiin, kuten glykogeneeniin. Anaerobinen liikunta voidaan jakaa karkeasti kahteen päätyyppiin: anaerobiseen voimaharjoitteluun sekä anaerobiseen kestävyysliikuntaan. Aerobinen liikunta on fyysistä aktiivisuutta, joka on riittävän pitkään sekä riittävän suurella intensiteettitasolla tapahtuvaa toimintaa. Aerobisessa liikunnassa lihakset kykenevät saamaan riittävästi happea, josta tuotetaan energiaa. (Zunner ja muut 2022.) Aerobiseen liikuntaan lasketaan muun muassa, juoksu, kävely, pyöräily, uinti ja hiihto.

2.3. Nopeat ja hitaat lihakset

Lihakset voidaan jakaa nopeisiin ja hitaisiin lihassoluihin, niiden metabolisen ominaisuuksien perusteella (Glancy ja Balaban 2021). Hitaat eli tyypin 1 lihassolut ovat kestäviä ja soveltuvat pitkäaikaiseen suoritukseen. Tyypin 1 lihassolut sisältävät runsaasti mitokondrioita ja tuottavat energiaa aerobisesti. (Schnyder ja Handschin 2015.) Nopeat lihassolut ovat väsymättömiä. Solut jaetaan edelleen supistumistyyppin perusteella 2A- ja 2B-tyyppinlihassoluihin. (Coletti ja muut 2022.) Tyypin 2A lihassolut sisältävät melko runsaasti mitokondrioita ja ne käyttävät energiatuotantona sekä aerobista että anaerobista tuotantoa. Tyypin 2B lihassolut sisältävät huomattavasti vähemmän mitokondrioita ja ne käyttävät pääasiassa anaerobista energiatuotantoa. (Schnyder ja Handschin 2015.) Tyypin 2A lihassolut sopivat kestävyystyyppisen harjoitteluun, kun taas tyypin 2B solut väsyvät herkemmin ja soveltuvat paremmin lyhyisiin suorituksiin (Coletti ja muut 2022).

Lihasten jaottelu ei kuitenkaan ole yksiselitteinen, sillä lihakset voivat koostua lihassolutyyppien sekoituksesta, sisältäen tyypin 1, 2A ja 2B lihassoluja. Lihassolujen suhteellinen osuus vaihtelee lihaksittain. Lisäksi geneettisillä eroilla on geneettisillä vaikututusta lihasten koostumukseen. Lihaksen vaste liikuntaan vaihtelee lihasten välillä sekä lihasten eri osien välillä, koska lihakset sisältävät erilaisia koostumuksia lihassolutyyppistä. (Coletti ja muut 2022.)

3. Luut

Aikuisen ihmisen keho koostuu keskimäärin 206 luusta. Luilla on useita tärkeitä tehtäviä, kuten tukirangan muodostaminen, liikkeen mahdollistaminen, osallistuminen hormonaaliseen säätelyyn sekä elinten suojeleminen. Kalsitoniini ja parathormoni vastaavat kalsiumaineenvaihdunnasta luissa, jota hyödynnetään uuden luukudoksen muodostamiseen. Luuytimessä tuotetaan myös vesisoluja, kuten punasoluja, valkosoluja sekä verihiutaleita. (Buck ja Dumanian 2012.)

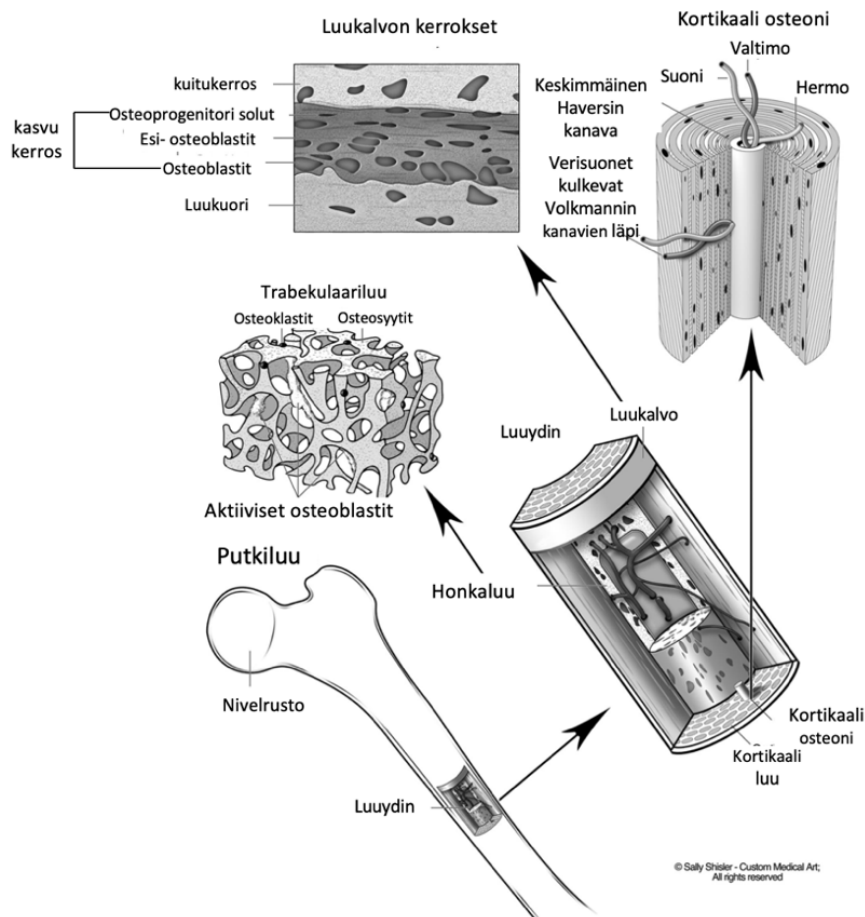
Luu tarjoaa mineraaleille kuten, kalsiumille ja fosfaatille elimistön suurimman varastopaikan. 99 % elimistön kalsiumista ja 85 % fosfaatista varastoidaan luihin. Mineraalitason ylläpitäminen on tärkeää luuston terveydelle, sillä se antaa luulle kovuutta ja vahvuutta. Luukudos mineralisoituu suuren mineraaliylimäärän ansiosta. Epätasapaino mineraalitasossa voi johtaa luuston metabolian häiriöihin. (Buck ja Dumanian 2012.)

3.1. Luiden rakenne

Luun yleinen rakenne jaetaan ympäröivään luukalvoon ja luukudokseen. Tämän sisällä on medullaarinen kanava, joka on täytetty luuytimellä. Luumatriisi sijaitsee luukalvon ympäröivänä, joka koostuu kahdesta pääkerroksesta: sisemmästä solukerroksesta ja uloimmasta kuitukerroksesta. Luumatriisi muodostaa noin 90 % luun kokonaistilavuudesta. Luumatriisi koostuu noin 65 % epäorgaanisesta mineraali hydroksiapatiitista, noin 20 % orgaanisesta mineraalista sekä noin 15 % lipideistä ja vedestä. Orgaaninen mineraali koostuu pääosin kollageenista, joka antaa luulle joustavuutta. (Buck ja Dumanian 2012.)

Ihmisen luuston muodostavat yhdessä kortikaali- ja trabekulaariluut (**Kuva 1**), jotka eroavat toisistaan rakenteensa, sijainnin sekä metabolisen aktiivisuuden perusteella. Kortikaaliluut ovat kompakteja ja muodostavat luun uloimman kuoren. Kortikaaliluut muodostuvat tiheästä luukudoksesta ja ne antavat keholle suojaa ja kestävyttä. Pääosin kortikaaliluusta muodostuvia luita ovat esimerkiksi reisi- ja sääriluu. Kortikaaliluun rakenneyksikön muodostavat osteonit, jotka ovat pitkiä luukudossylintereitä. Osteonit muodostavat Haversin järjestelmän, joka sisältää verisuonia, hermoja ja muita soluja.

Tämä järjestelmä mahdollistaa ravinteiden kuljetuksen ja aineenvaihdunnan luissa. Osteonien avulla muodostetaan uutta luukudosta. Trabekulaariluut ovat huokoisia ja koostuvat hienoista luusäikeistä ja sijaitsevat kortikaaliluun sisällä sekä luiden päissä. Trabekulaarinen luu mahdollistaa verenkierron ja aineenvaihdunnan luuytimessä. (Buck ja Dumanian 2012.)



Kuva 1, Kuvassa esitetty luun kolmiulotteinen rakenne. Suurin osa luista muodostuu kortikaali- sekä trabekulaariluusta. Kuva on muokattu ja suomennettu lähteestä (Buck ja Dumanian 2012).

3.2. Luiden muokkaus

Luukudos muodostuu eri solutyypeistä, jotka osallistuvat luun muodostukseen uusiutumiseen. Aineenvaihduntaa luissa tapahtuu jatkuvasti, kun luuta hajotetaan ja rakennetaan. Luusolut voidaan jakaa kolmeen osaan: osteoblastit, osteosyytit, jotka ovat peräisin mesenkymaalisesta kantasolulinjasta, sekä osteoklastit, jotka ovat peräisin hematopoeettisista kantasoluista. Osteoblastit vastaavat uuden luukudoksen muodostumisesta. Osteosyytit ovat osteoblastien tuloksena syntyneitä luusoluja, jotka

säätävät mineraalitasoa ja ylläpitävät luun aineenvaihduntaa. Osteoklastit vastaavat resorptiosta eli luun hajottamisesta erittämällä happoja, jotka hajottavat mineraalirakennetta. (Buck ja Dumanian 2012.)

Endokondraalinen muodostusprosessi luussa tapahtuu rustokudoksesta. Kasvulevyt ovat rustolevyjä, jotka sijaitsevat pitkien luiden päissä. Rustolevyt mahdollistavat luiden pituuskasvun. Rustolevyn avulla tapahtuvaa luun muodostusta tapahtuu lapsuuden ja nuoruuden aikana. Kun luuston kasvunpäätepiste saavutetaan, kasvulevy sulkeutuu ja rustolevy korvautuu luukudoksella. Intramembraaninen luutuminen on yksi luuston kehittymisen muodoista. Intramembraalinen luutuminen tapahtuu sidekudoksen kaltaisesta kudoksesta. Tämä luutumisen muoto on merkittävä kallon luiden kehittämisessä. (Buck ja Dumanian 2012.)

Luuston tiheyden lisääntymiseen viittaa luuston tiheyskasvu. Tiheys määrittää luun aineen määrä tietyssä tilavuudessa. Luun tiheyteen vaikuttavat perintötekijät, hormonit, elämäntavat, ravitsemus ja liikunta. Luuston tiheyskasvu tapahtuu pääasiassa nuoruusiässä. Aikuisiässä on tärkeä ylläpitää luustontiheyttä.

3.3. Luiden rasitus

Luurangon sopeutuminen kohtaamiin voimiin tapahtuu asteittain. Wolffin lailla kuvataan terveiden luiden kykyä sopeutua rasitukseen sekä reagoida kuormitukseen. Luukudos sopeutuu ja vahvistuu mekaanisen kuormituksen tai stressin ansioista. Tässä prosessissa luukudoksen määrä lisääntyy, jolloin vaste kuormitukseen seuraavalla kerralla paranee. (Clarke 2008.) Luun tiheyttä ja rakennetta muokataan säännöllisen sekä riittävän voimakkaan rasituksen avulla. Jos riittävää rasitusta ei tapahtuu, luu voi menettää vahvuuttaan. (Buck ja Dumanian 2012.) Wolffin lailla pyritään korostamaan liikunnan merkitystä luutiheyden ylläpitämiseksi ja parantamiseksi.

4. Luurankoli hasten ja luiden väliset signaalit

Tuki- ja liikuntaelimityö koostuu pääasiassa luista ja lihaksista, jotka kommunikoivat mekaanisten vuorovaikutusten avulla. Fysiologisesti ja anatomisesti yhdessä toimivilla luustoli haksilla on tärkeä rooli ihmisen liikkumisessa. Lihasten ja luiden aineenvaihdunta on tiukasta säädelty. Lihaspoteiinien ja osteoklastien välillä havaittu epätasapaino voi johtaa luun lujouden tai lihasvoimas heikkenemiseen. Ikääntyminen, päivittäisen fyysisen aktiivisuuden väheneminen tai pitkittynyt lepo ovat yleisiä epätasapainon aiheuttavia tekijöitä. (Kirk ja muut 2020.)

Biomekaanista vuorovaikutusta luuston ja lihasten välillä havaitaan luurankoli haksiin kohdistuvan kuormituksen seurauksena. Rasitus käynnistää proteiinisynteesin lihaksissa ja viestii, että energiaa tarvitaan luun muodostukseen. (Kirk ja muut 2020.) Erilaisilla tekijöillä, kuten kasvuhormonilla, insuliinin kaltaisella kasvutekijällä sekä leptiinillä, on vaikutusta luun muodostukseen ja lihaksen hypertrofiaan (Dewecke ja muut 2017).

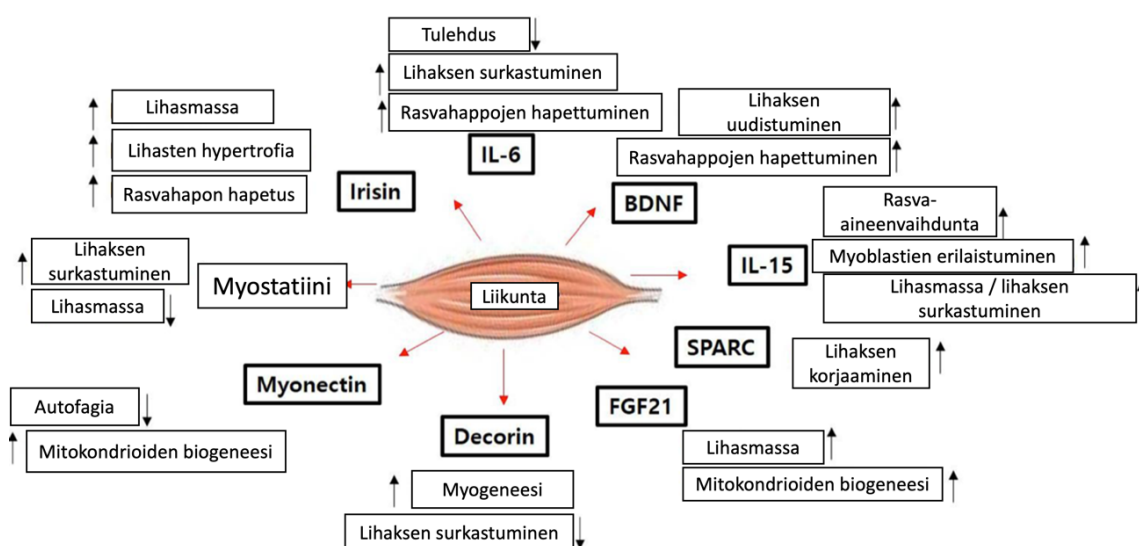
Molemmat sekä lihas että luu voivat vastaanottaa ja erittää biokemiallisia signaaleja kahdensuuntaisesti. Nämä signaalit voivat vaikuttaa luu- ja lihaskudoksiin sekä koko kehon aineenvaihduntaan. Signaalit havaitaan sytokiinien ja kasvua muistuttavien tekijöiden tavoin osteokiineillä ja myokiineillä. (Kirk ja muut 2020.) Molemmat tekijät voivat vaikuttaa autokiinisesti, parakriinisesti sekä endokriinisesti (Zunner ja muut 2022; Kirk ja muut 2020). Lisäksi rasvakudoksen adiposyyttien adipokiinit vaikuttavat säätelemällä aineenvaihduntaa luissa ja lihaksissa yhdessä myokiinien ja osteokiinien kanssa (Kirk ja muut 2020).

Osa lihasperäisistä signaaleista vaikuttaa positiivisesti luukudokseen estämällä osteosyyttien apoptoosia tai lisäämällä osteoblastien aktiivisuutta. Tällaisia lihasperäisiä signaaleita ovat irisiini ja β -aminoisobutaanihappo. Luukudoksesta johdetut signaalit voivat vaikuttaa positiivisesti tai negatiivisesti luurankoli hakseen. Luurankoli hakseen positiivisesti vaikuttava osteokalsiini parantaa lihaksen toimintoja liikunnan aikana. Vastaavasti negatiivisesti luurankoli hakseen vaikuttaa säätelytekijä kappa-B aktivaatioreseptorin ligandi (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B-ligand*, RANKL), joka vähentää lihasten voimaa ja toimintoja sekä edistää glukoosin nousua. (Colaanni ja muut 2020.)

5. Myokiinit

Myokiineihin kuuluu useita molekyyliä, sytokiineja sekä muita proteiineja, joiden välityksellä elimet kommunikoivat (Kuva 2). Luurankolihas tuottaa ja erittää myokiineja endokriinisesti. Myokiineillä on lisäksi myös auto- ja parakriinisiä vaikutuksia. (Schnyder ja Handschin 2015.)

Nimitys myokiinit johdetaan myosyyteistä. Myokiinejä vapautuu lihasten supistuksen aikana lihaskudoksesta. Myokiinit toimivat liikunnan molekyylivälittäjinä ja voivat vaikuttaa luukudokseen ja luun aineenvaihduntaan. Lihasten aineenvaihduntaan vaikuttavia myokiineja ovat interleukiinit (engl. *interleukin*, IL), myostatiini sekä irisin. Lisäksi on olemassa muitakin tekijäitä, jotka voivat vaikuttaa luihin sekä lihaksiin (Kuva 2). (Kirk ja muut 2020.)



Kuva 2, Liikunnan aiheuttamien lihassupistuksen tuottamien myokiinien nostava ja laskeva vaste. Muokattu ja suomennettu lähteestä (Lee ja Jun 2019).

5.1. Interleukiini 6

Sytokiineihin kuuluvat interleukiinit ovat tulehdusta estäviä sekä edistäviä välittäjäaineita, joita erittyy eripuolille kehoa eri solutyypeistä. Luurankolihakset erittävät useita interleukiineja, joista yksi merkittävimmistä on lihaksissa havaittu ja maksassa syntetisoitu interleukiini 6 (engl. *interleukin 6*, IL-6). (Kirk ja muut 2020.) IL-6 on tulehdusta estävä aine, jota vapautuu lihaksista harjoituksen seurauksena (Cariati ja

muut 2021). IL-6:tta muodostuu monosyyteistä eli makrofageista, fibroblasteista sekä verisuonten endoteelisoluista (Schnyder ja Handschin 2015).

Liikunnan vaikutuksesta huomataan IL-6 tuotannon tehostuneen, joka edesauttaa glukoosinottoa soluihin, insuliinin eritystä ja glukoosiherkkyyttä. Samalla aiheutuu myös glukoosintuotantoa maksassa. (Kirk ja muut 2020.) IL-6 vaikuttaa luun resorptioon eli eri aikoina tapahtuvaan luun hajoamiseen lisäämällä RANKL-geenin ilmentymistä osteoblasteissa (Colaianni ja muut 2020). IL-6:n kasvava määrä vaikuttaa lisäksi rasvahappojen paikalliseen hapettumiseen ja rasvahappojen vapautumiseen rasvakudoksesta. Vapautuva rasva tarjoaa lisää energiaa aktiiviselle lihakselle. (Schnyder ja Handschin 2015.)

IL-6:n lisäksi lihaksissa on havaittu muita interleukiineja kuten IL-7 ja IL-15. IL-7 liittyy voimakkaasti tulehdusvasteeseen ja on hankitun immuunijärjestelmän välittäjäaine. IL-7 ilmenee lihasten supistumisen aikana. (Kirk ja muut 2020.) IL-15 on tärkeä rooli immuunijärjestelmän toiminnassa. IL-15:lla on rooli lihasten ja luuston välisessä aineenvaihdunnassa, sillä se edistää luuston ja lihasten terveyttä. IL-15 ehkäisee lihasmassan vähenemistä ja sen määrä plasmassa kasvaa esimerkiksi vastusharjoittelun jälkeen. (Cariati ja muut 2021.)

5.2. Myostatiini

Myostatiini on ensimmäisenä tunnistettu myokiini ja kuuluu sytokiinien transformoivan kasvutekijä beeta superperheeseen. Myostatiinin päätehtävä on lihasmassan negatiivinen säätely ja sitä esiintyy erityisesti luustolihaksissa. (Kirk ja muut 2020.) Myostatiinitason kasvu on yhteydessä lihasten käyttöön sekä aiheuttaa lihasten surkastumista. Vastaavasti matalat myostatiinitasot aiheuttavat lihashypertrofiaa eli lihaskudoksen kasvua. (Pin ja muut 2021.)

Lihasten homeostasian lisäksi myostatiini vaikuttaa myös luuhun ja rasvaan (Schnyder ja Handschin 2015). Luissa myostatiini vaikuttaa negatiivisesti luun muodostukseen aiheuttaen luun katabolista tilaa ja lisää osteokalstogeneesiä (Kirk ja muut 2020). Myostatiini säätelee rasva-aineenvaihduntaa, myokiinin inhibiton avulla vähentäen rasvamassaa (Schnyder ja Handschin 2015).

5.3. Irisin

Irisin on myokiineihin kuuluva hormooni, jonka määrää muuttuu liikunnan ansiosta. Irisiniä tuotetaan luurankoli hasten supistuessa proteolyttisellä pilkkoutumisella fibrinotyypin III domeenin sisältävä proteiini 5:n (engl. *fibronectin type II domain-containing protein 5*, FNDC-5) esiasteesta. (Kirk ja muut 2020.) FNDC-5:tä sitoutuu luurankoli hasten kalvoihin, joka pilkkotaan ja vapautuu verenkiertoon (Kirk ja muut 2020; Cariatì ja muut 2021). FNDC-5:tä ilmenee luurankoli hasten lisäksi aivoissa. Kestävyysliikunta aikaansaa FNDC-5:n ekspression hippokampuksessa, jolloin irisintaso nousee. (Colaïanni ja muut 2020.)

Irisin voi vaikuttaa elimistön aineenvaihdunnan säätelyyn useissa kudoksissa kuten, rasvakudoksessa, luurankoli haksessa, maksassa ja keskushermostossa. Irisin vaikuttaa insuliiniherkkyyden lisääntymiseen ja glukoosinottoon sekä maksassa että lihaksissa. (Bao ja muut 2022.) Irisinillä on anabolinen vaikutus luuhun, jonka on huomattu olevan kasvattava vaikutus luumassaa (Kirk ja muut 2020). Irisin edesauttaa lisäksi valkoisen rasvakudoksen erilaistumiseen ruskean rasvakudoksen kaltaiseksi. Irisin edistää rasvan imeytymistä lihassoluihin. (Bao ja muut 2022.)

6. Osteokiinit

Osteokiineihin kuuluu proteiineja ja sytokiineja, joiden avulla elimet kommunikoivat. Osteokiinit vaikuttavat myokiinien tavoin autokriinisesti ja parakriinisesti sekä endokriinisen järjestelmän kautta. (Kirk ja muut 2020.) Osteosyytit, osteoblastit ja osteoklastit erittävät tekijöitä, jotka aiheuttavat sekä parakriinistä että endokriinistä vaikutusta (Shimonty ja muut 2023).

Osteokiinit erittyvät luusoluista ja ovat luun homeostasialle välttämättömiä tekijöitä vaikuttaen osteoblastien ja -klastien toimintaan (Kirk ja muut 2020). Osteokiinit voivat vaikuttaa positiivisesti tai negatiivisesti luurankolihaseseen ja erityisesti lihasmetaboliaan (Colaiani ja muut 2020). Osteokiineihin kuuluu monia tekijöitä kuten osteokalsiinia sekä sklerostiinia, joilla on eri vaikutuksia sekä luun että lihaksen homeostaasiin (**Taulukko 1**) (Shimonty ja muut 2023).

Taulukko 1, Eri osteokiinien vaikutukset luihin ja luurankolihasiin. Perustuu (Shimonty ja muut 2023) esitettyyn taulukkoon, muokattu ja suomennettu.

Osteokiini	Luu	Luurankolihas
RANKL	luun hajoaminen	luurankolihasen surkastuminen
Sklerostiini	luun muodostumisen esto	myogeenien erilaistumisen inhibitio
Osteokalsiini	luun muodostuminen ja hajoaminen	luuston lihasten proteiinisynteesin ja energiankulutuksen ylläpito, insuliiniherkkyyden paraneminen
FGF23	seerumin fosfaattitasojen säätely	ei suoraa funktiota
PGE2	luun uudistuminen	luurankolihasen surkastuminen
TGF- β	luun uudistuminen	luurankolihasen surkastuminen, heikkous ja fibroosi
IGF-1	luun kasvu ja homeostasia	luurankolihasen homeostasian ylläpitäminen
PTHrP	kalsiumin vapautuminen luukudoksen tuhoutuessa, luun uudistuminen	lihastrofia eli lihaskato

6.1. Osteokalsiini

Luun runsain ei-kollageeniproteiini on osteokalsiini, jota osteoblastit ja osteosyytit erittävät (Shimonty ja muut 2023). Osteokalsiinilla on huomattu olevan endokriininen vaikutus luustolihaksiin. Osteokalsiinissa on kolme glutamaattia, joita voidaan karboksyloida, jotka esiintyvät verenkierrossa karboksyloituna, alikarboksyloituna ja karboksyloimattomana muotona. (Kirk ja muut 2020.)

Osteokalsiinilla on monia metabolisia vaikutuksia luun ja glukoosin aineenvaihdunnassa (Shimonty ja muut 2023). Osteokalsiini säätelee glukoosin homeostaasia vaikuttamalla haiman β -soluihin (Tangseefa ja muut 2018). Erityisesti alikarboksyloidun ja karboksyloimattoman muodon siirtyminen verenkiertoon edistää haiman β -solujen lisääntymistä. Tämä edistää haiman vaikutusta ja lisää insuliinin tuotantoa sekä herkkyyttä. (Kirk ja muut 2020; Tangseefa ja muut 2018.) Lihaksissa osteokalsiini aiheuttaa glukoosin solunoton lisääntymistä ja tehostaa näin ollen energiatuotantoa. Osteokalsiinille ja glukoosimetabolian välille huomataan muodostuvan yhteys. Osteokalsiinin alikarboksyloidun ja karboksyloimattoman muotojen määrät ovat riippuvaisia toisistaan luun aineenvaihdunnassa. (Kirk ja muut 2020.)

6.2. Sääteilytekijä kappa-B:n aktivaatioreseptorin välittämä solusignalointi

RANKL on tyypin II kalvoproteiini ja sytokiiniperheen jäsen, jota tuotetaan erityisesti immuunisoluissa, osteoblasteissa ja osteosyyteissä (Shimonty ja muut 2023). RANKL edistää osteoblastien kehitystä osteoklasteihin luun aineenvaihdunnan säätelyssä (Chowdhury ja muut 2020). Lisäksi RANKL vaikuttaa luun resorptioon sekä luurankoli hasten surkastumiseen (Colaianni ja muut 2020).

Sääteilytekijä kappa-B:n reseptori aktivaattori (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B*, RANK) on reseptoriproteiini (Cariati ja muut 2021). RANKL aktivoi RANK-reseptorin luukudoksessa ja aiheuttaa signaaliketjun, joka johtaa osteoklastien muodostumiseen ja aktivoitumiseen. RANKL ja RANK välinen tasapaino on tärkeä luun homeostaasille. RANKL liika toiminta voi johtaa liialliseen luun hajoamiseen, luuston

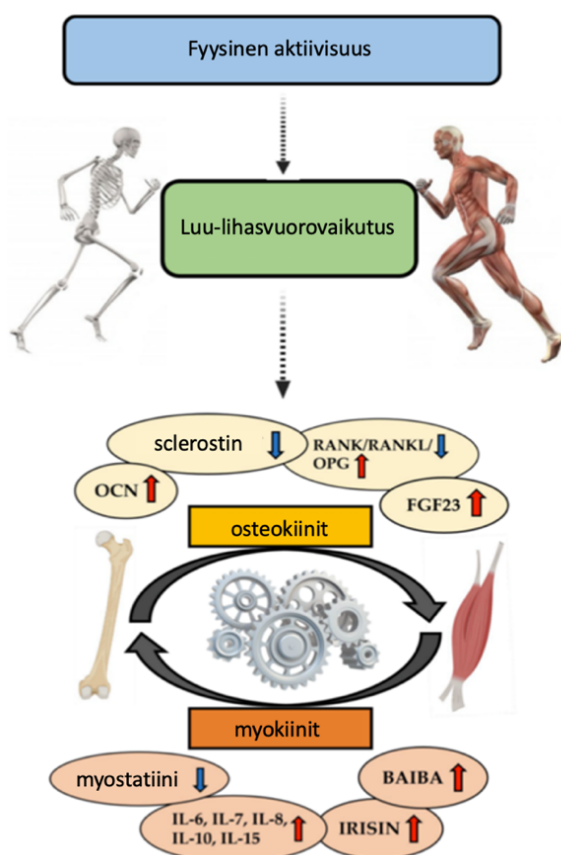
haurastumiseen sekä lihasmassan sekä glukoosinottokyvyn vähentymiseen. (Shimonty ja muut 2023.)

Osteoprotegeriini (engl. *Osteoprotegerin*, OPG) on RANKL:n houkutusproteiini, jota osteosyytit, -blastit sekä stroomasolut tuottavat. OPG:n sitoutuminen RANKL:iin estää RANK-RANKL keskenäisen vuorovaikutuksen. OPG:n ja RANKL:n suhteella on tärkeä rooli luunresorptio määrässä. (Shimonty ja muut 2023.)

7. Liikunnan biokemia ja palautuminen

Tehokkaan luuston kehittymiselle on elintärkeää harjoittaa säännöllisesti fyysistä liikuntaa, sillä se kehittää lihaksia ja vahvistaa luita. Liikunnan puute ja lihasten käyttämättömyys voivat johtaa lihassmassan heikkenemiseen, samalla luumassa vähenee. Lih- ja luukudoksen mekaaninen yksikkö ja kuormitus on hyvin tunnettu. (Colaianni ja muut 2020.)

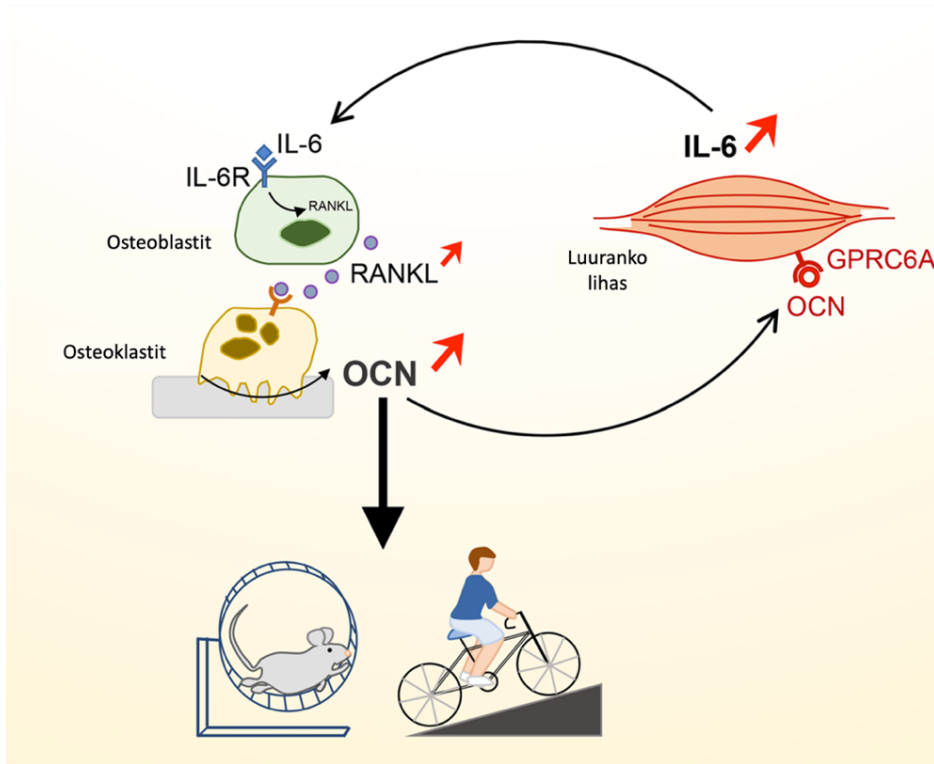
Mekaanisen ärsyksen ansiosta luu- ja lihassolut tuottavat biokemiallisia signaaleja. Osteokiinit ja myokiinit voivat lisääntyä tai vähentyä fyysisen aktiivisuuden vaikutuksesta (**Kuva 3**). (Colaianni ja muut 2020.) Signaaleja tulee havainnoida, jotta liikunnan jälkeinen palautuminen voidaan optimoida. Ennen seuraavaa harjoitusta on välttämätöntä antaa elimistölle tarvittava lepo, sillä se toimii oleellisena osana palautumisprosessissa. Palautumista tulee optimoida, jotta voidaan välttyä elimistön ja lihasten pitkäaikaiselta ylikuormitustilalta. (Main ja muut 2009.)



Kuva 3, Fyysisen aktiivisuuden aiheuttaa luu-lihasvuorovaikutuksen, josta seuraa luiden ja lihasten osteokiinien ja myokiinien lisääntynyt tai vähentynyt vaikutus. Kuvassa punainen nuoli tarkoittaa määrän lisääntymistä ja sininen nuoli määrän vähentymistä. Muokattu ja suomennettu kuva lähteestä (Cariati ja muut 2021).

Aluksi ajateltiin, että IL-6 tulehdussytokiinina erittyy vain lihasvamman yhteydessä. Tutkimusten perusteella havaitaan, että IL-6:n pitoisuus nousee erityisesti harjoituksen aikana ja sen jälkeen ja ettei se ole riippuvainen syntyneistä lihasvammoista. (Schnyder ja Handschin 2015.) Liikunnan aikana lihasten mikroauriot ovat suurin IL-6:n määrän vaikuttava tekijä. Palautumisen myötä IL-6:n määrä laskee normaalille tasolle. (Kirk ja muut 2020.) Harjoituksen jälkeen huomataan, että IL-6:n tuotanto tehostui lisäksi sidekudoksessa, aivoissa ja rasvakudoksessa (Schnyder ja Handschin 2015).

Liikunnan aikana lisäksi luiden osteokalsiinin erityks tehostuu, ja erityisesti alikarboksyloitujen ja karboksyloimattomien muotojen huomataan lisääntyvän harjoituksen jälkeen (Cariati ja muut 2021). Osteokalsiini edistää IL-6:n vapautumista, minkä seurauksena sen määrä verenkierrrossa kasvaa (Cariati ja muut 2021; Chowdhury ja muut 2020). Liikunnan ansiosta luulihas risteymässä tapahtuu osteokalsiinin ja IL-6:n määrien muutokset, joten molempien määrien nousut ovat riippuvaisia toisistaan (**Kuva 4**) (Chowdhury ja muut 2020).



Kuva 4, Liikunnan aiheuttaman Interleukiini-6 ja osteokalsiinin määrien muutokset ovat riippuvaisia toisistaan ja edistävät osteoblastien muokkautumista osteoklasteiksi. Muokattu ja suomennettu kuva (Chowdhury ja muut 2020).

Irisintason säätely riippuu esimerkiksi liikunnan voimakkuudesta tai intensiteetistä. Liikunta lisää irisinin määrää ja edistää energian kulutusta lisäämällä glukoosin ottoa soluun. Irisin määrä on yhteydessä aineenvaihduntasairauksiin, ja se on keskeinen tekijä sekä liikunnan aiheuttamissa metabolisissa että ei-metabolisissa sairauksissa. (Bao ja muut 2022.) Kuitenkin on vielä epäselvää, millaisella harjoitusmuodolla irisini-molekyylejä saadaan tehokkaimmin eritettyä (Zunnen ja muut 2022).

Seerumissa myostatiinintason huomataan laskevan aerobisen liikunnan sekä voimaharjoittelun jälkeen verrattuna muihin myosiiniin perheenjäseniin (Schnyder ja Handschin 2015). Lihasten kasvun edellytys on, että myostatiinitasoa voidaan alentaa harjoittelun avulla. Jo yhden harjoituskerran jälkeen nähdään vaste myostatiinitasojen alentumiselta. (Zunnen ja muut 2022.)

8. Diagnostiset mittaukset

8.1. Diagnostisista mittauksista yleisesti

Diagnostiset mittaukset sytokiineista ja muista proteiineista auttavat arvioimaan elimistön mahdollisen tulehdustilojen havainnointia (Main ja muut 2009). Näiden mittausten avulla pystytään myös optimoimaan liikunnan ajankohta ja maksimoidaan harjoituksen vaste (Herrmann ja muut 2020). Liikunta voi aiheuttaa tulehdussytokiinien vapautumisen verenkiertoon (Kirk ja muut 2020). Liikunnan jälkeinen lepo on välttämätöntä palautumiselle ennen seuraavaa harjoitusta. Palautumisen optimoinnilla voidaan välttää elimistön ja lihasten ylikuormitukselta. Liiallinen lihasten rasitus voi näkyä uupumuksena ja ylikuormituksena. Mittausten avulla voidaan seurata palautumistilaa ja saada tietoa ylikuormitustilan välttämisestä. (Main ja muut 2009.)

Sytokiinien myokiinien ja osteokiinien määrää voidaan havainnoida ja tutkia esimerkiksi seerumista, verestä tai biopsian avulla (Herrmann ja muut 2020; Liu ja muut 2021). Tuloksia voidaan ottaa ennen ja jälkeen liikunta suorituksen. Näitä saatuja tuloksia voidaan vertailla keskenään, jolloin saadaan tietoa elimistön sytokiinien ja muiden proteiinien tasosta. (Herrmann ja muut 2020.)

Molekyylien määriä voidaan mitata verinäytteestä ja esimerkiksi entsyymien välitteisellä immunomäärityksillä (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) ja polymeerasiketjureaktiolla. Käytetyt menetelmät ELISA ja polymeerasiketjureaktio ovat luotettavia, mutta hieman aikaa vieviä. (Liu ja muut 2021.) Elimistön muiden myokiinien tasoja voidaan mitata suoraan lihaskudoksesta lihasbiosian avulla. Osteokiinien tasoja voidaan mitata vastaavasti luubiopsian avulla. Biopsiassa otetaan näyte suoraan lihastai luukudoksesta diagnostisia mittauksia varten. Mittaukset antavat tietoa paikallisesta pitoisuudesta. (Herrmann ja muut 2020.)

Myokiineistä erityisesti IL-6:n tasoja harjoituksen jälkeen voidaan mitata eri menetelmillä. Esimerkiksi lihasbiopsian avulla mitataan IL-6-mRNA tasoja, seerumista mitataan IL-6:n tasoja, sekä plasmasta mitataan IL-6:n tasoja. Suurimmat erot IL-6:n arvoissa harjoituksen jälkeen johtuvat mittausmenetelmien eroista. Kuitenkin kaikissa mittausmuodoissa IL-6:n määrä kasvoi harjoituksen jälkeen. (Zunner ja muut 2022.)

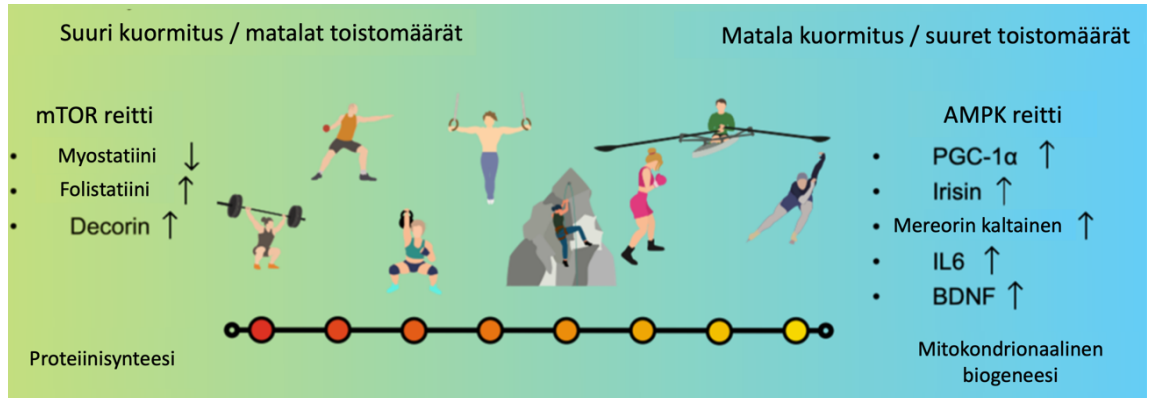
Lisäksi IL-6:n määrää voidaan mitata ELISA-immunomäärityksissä, jossa kuitenkin ilmenee haasteita. IL-6 voi sitoutua liukoisiin reseptoreihin tuottaen sitoutunutta muotoa ja antaa näin virheellisen tuloksen määrästä. (Liu ja muut 2021.)

8.2. Mittaukset urheilijoilla

Urheilijoilla on yleensä korkeat harjoitusmäärät ja harjoittelulla nähdään jonkinlainen tavoite tai päämäärä. Urheilijoiden elimistön sytokiinien, osteokiinien ja myokiinien määrän mittaamisen avulla voidaan seurata heidän elimistönsä mahdollista tulehdustilaa, ylikuntoa, vammoja sekä yleistä terveydentilaa. Mittaukset voivat kertoa lisäksi palautumistasosta sekä antavat tietoa suorituskyvyn optimoinnista. (Zunner ja muut 2022.)

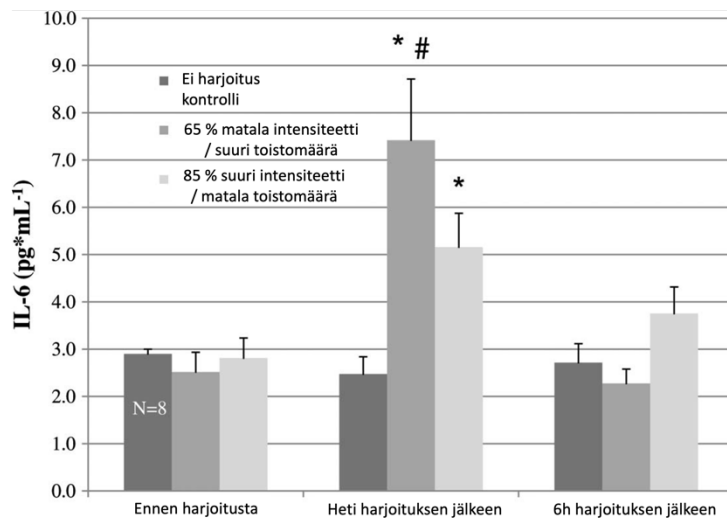
Urheilijoilla palautuminen suorituksen jälkeen täytyy tapahtua ennen seuraavaa suoritusta, jolloin seuraavan harjoituksen vaste on maksimaalinen (Main ja muut 2009). Palautumistilan seuraaminen on tärkeää optimoidessaan harjoitusjaksot sekä mahdolliset kilpailut. Lyhytkestoinen ylikuormitustila parantaa suorituskykyä, mutta se voi muuttua pitkäkestoiseksi ylikuormitustilaksi. Pitkäkestoinen ylikuormitus voi aiheuttaa palautumisen viivästyistä ja usein suorituskyvyn heikentymistä. Pitkäkestoinen ylikuormitus voi aiheuttaa lisäksi psykologisia oireita. (Main ja muut 2009.)

Urheilijoiden myokiini tasoja voidaan tutkia erityyppisten harjoitusmuotojen perusteella. Vastusharjoitus on liikunnan muoto, joka perustuu lihasten voiman, kestävyden ja lihasmassan kehittämistä vastuksen avulla. Vastusharjoituksen huomataan vaikuttavan tehostavasti myokiinien vapautumiseen, riippumatta siitä minkä tyyppistä vastusharjoitusmuotoa käytetään. Vastusharjoittelu voidaan jakaa harjoitusmuotoihin kuten: hypertrofiseen harjoitteluun eli lihasten kasvuun, voimakestävyysarjoitteluun sekä maskimaaliseen voimaharjoitteluun, joka on myokiinien kannalta vähemmän tutkittu harjoittelumuoto. Vastusharjoittelu, voimakestävyysarjoittelu sekä lihaskestävyys stimuloivat eri myokiinien tuotantoa, vaikka harjoitusten välillä nähdään yhteneväisyyksiä ja se kuvautuu jatkumona (**Kuva 5**). Tietyn myokiini tasojen seuraamisessa ja mittaamisessa tulee ottaa mahdollisimman tarkasti harjoitusmuoto huomioon. (Zunner ja muut 2022.)



Kuva 5, Erialaisten urheilulajien hyödyntäminen vastusharjoittelusta voimaharjoitteluun ja edelleen lihaskestävyyden jatkuvuudessa ja näiden harjoitusmuotojen aiheuttamien myokiinien määrän lisääntyminen. Vasemmalla puolella kuvattu suuri kuormitus ja matalat toistomäärät sekä oikealla kuvattuna pieni kuormitus ja korkeat toistomäärät. Muokattu ja suomennettu kuva (Zunner ja muut 2022).

Phillips työryhmineen (2010) tutki IL-6:n seerumin määrän muutosta heti harjoituksen jälkeen sekä 6 h harjoituksen jälkeen. IL-6 tason määrä riippui käytetyn harjoitusmuodon intensiteetistä. IL-6:n pitoisuudet määritettiin seeruminäytteistä ja näytteitä analysoitiin ELISA-immunomäärityksillä (**Kuva 6**). IL-6:n arvoja mitattiin kahden erityyppisen harjoitusmuotojen avulla ja ei-harjoitus kontrollina. Toisena vastusharjoittelumuotona toimi 65 % matala intensiteettinen suuri toistomääräinen harjoitus ja toisena taas toimi 85 % korkea intensiteettinen matala toistomääräinen harjoitus. Mittaukset tehtiin ennen harjoitusta, heti harjoituksen jälkeen sekä 6 h harjoituksen jälkeen. Huomattiin, että IL-6:n seerumipitoisuus harjoituksen jälkeen riippuu käytetystä harjoitusmuodon intensiteetistä. Palautuminen korkeamman intensiteetin harjoituksesta kestää kauemmin kuin palautuminen matalamman intensiteetin harjoituksesta. (Phillips ja muut 2010.)



Kuva 6, Plasmasta määritetyn IL-6 pitoisuus (pg/ml) ennen harjoitusta, heti harjoituksen jälkeen ja 6 h harjoituksen jälkeen. Tutkimuksessa käytettiin kahta harjoitusmuotoa ja kontrolliharjoitusta. Harjoitusmuotoina toimi 65 % ja 85 % vastusharjoittelu. Muokattu ja suomennettu (Phillips ja muut 2010.)

9. Yhteenveto ja tulevaisuus osteokiineistä ja myokiinestä

Luu- ja lihaselimistö kommunikoiivat mekaanisesti sekä biokemiallisen signaalien avulla. Biokemiallisten signaalien tuotanto sekä määrän kasvu on monimutkainen tapahtuma. Osteokiinit ja myokiinit sisältävät monia tekijöitä, jotka vaikuttavat signaalien avulla elimistössä luu- ja lihaskudoskin sekä moniin aineenvaihduntareaktioihin. (Kirk ja muut 2020.) Monet ulkoiset tekijät, kuten liikunta ja liikkumattomuus vaikuttavat eri tavalla molekyylien määrään, osa tekijöistä lisää molekyylien eritystä ja osa vähentää niitä (Cariati ja muut 2021).

Osteokiinien ja myokiinien sekä sytokiinien määrää voidaan selvittää elimistöstä diagnostiikan avulla. Testit tulee valita tarkasti tutkittavan molekyylin kohdalla, jotta saadaan tarkka ja luotettava tulos molekyylintasosta. Tulosten avulla voidaan seurata elimistön tilaa ennen urheilusuoritusta, sen aikana ja sen jälkeen. Tiedon avulla saadaan tietoa urheilun aiheuttamista biokemiallisista signaaleista, jotka edesauttavat palautumisen optimoinnissa. Harjoittelun suunnittelussa ja rytmityksessä hyödynnetään liikunnan aiheuttamien molekyylien määrän kasvua tai vähentymistä, jolloin pystytään suunnittelemaan seuraava harjoitus sekä koko harjoittelujakso. Diagnostiikan avulla pystytään seuraamaan molekyylien palaaminen normaalille tasolle, jolloin elimistö palautuu harjoituksesta. Epänormaali määrä molekyyleistä antaa lisäksi tietoa elimistön tilasta ja niitä voidaan käyttää hyödyksi sairauksien diagnostiikan havainnoinnissa.

Osteokiinien, myokiinien ja sytokiinien mittaaminen diagnostiikan avulla tulee todennäköisesti kasvamaan tulevaisuudessa. Mittauksia tullaan hyödyntämään laajaa-alaisesti urheilun parissa sellaisella tavalla, joka edesauttaa liikkujien kehitystä omaan haluttuun suuntaan. Pohdintaa aiheuttaa se, miten saadaan osteokiinien ja myokiinien diagnostisten mittauksen hyödyt irti, jotka edesauttavat urheilun parissa tavallisilla liikkujilla sekä huippu-urheilijoilla.

Kirjallisuus

- Bao, J.-F., She, Q.-Y., Hu, P.-P., Jia, N. & Li, A. (2022) Irisin, a fascinating field in our times. *Trends Endocrinol Metab* **33**:601–613.
- Buck, D. W. & Dumanian, G. A. (2012) Bone Biology and Physiology: Part I. The Fundamentals. *Plast Reconstr Surg* **129**:1314–1320.
- Cariati, I., Bonanni, R., Onorato, F., Mastrogregori, A., Rossi, D., Iundusi, R., ... Tarantino, U. (2021) Role of Physical Activity in Bone–Muscle Crosstalk: Biological Aspects and Clinical Implications. *J Funct Morphol Kinesiol* **6**:55.
- Chowdhury, S., Schulz, L., Palmisano, B., Singh, P., Berger, J. M., Yadav, V. K., ... Karsenty, G. (2020) Muscle-derived interleukin 6 increases exercise capacity by signaling in osteoblasts. *J Clin Invest* **130**:2888–2902.
- Clarke, B. (2008) Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**:S131–S139.
- Colaïanni, G., Storlino, G., Sanesi, L., Colucci, S. & Grano, M. (2020) Myokines and Osteokines in the Pathogenesis of Muscle and Bone Diseases. *Curr Osteoporos Rep* **18**:401–407.
- Coletti, C., Acosta, G. F., Keslacy, S. & Coletti, D. (2022) Exercise-mediated reinnervation of skeletal muscle in elderly people: An update. *Eur J Transl Myol* **32**.
- Dueweke, J. J., Awan, T. M. & Mendias, C. L. (2017) Regeneration of Skeletal Muscle After Eccentric Injury. *J Sport Rehabil* **26**:171–179.
- Glancy, B. & Balaban, R. S. (2021) Energy metabolism design of the striated muscle cell. *Physiol Rev* **101**:1561–1607.

- Herrmann, M., Engelke, K., Ebert, R., Müller-Deubert, S., Rudert, M., Ziouti, F., ... Jakob, F. (2020) Interactions between Muscle and Bone—Where Physics Meets Biology. *Biomolecules* **10**:432.
- Kirk, B., Feehan, J., Lombardi, G. & Duque, G. (2020) Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: The Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep* **18**:388–400.
- Lee, J. H. & Jun, H.-S. (2019) Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol* **10**:42.
- Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A. & Liu, G. (2021) Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci* **8**:2004433.
- Main, L. C., Dawson, B., Grove, J. R., Landers, G. J. & Goodman, C. (2009) Impact of Training on Changes in Perceived Stress and Cytokine Production. *Res Sports Med* **17**:112–123.
- Phillips, M. D., Mitchell, J. B., Currie-Elolf, L. M., Yellott, R. C. & Hubing, K. A. (2010) Influence of Commonly Employed Resistance Exercise Protocols on Circulating IL-6 and Indices of Insulin Sensitivity. *J Strength Cond Res* **24**:1091–1101.
- Pin, F., Bonewald, L. F. & Bonetto, A. (2021) Role of myokines and osteokines in cancer cachexia. *Exp Biol Med* **246**:2118–2127.
- Schnyder, S. & Handschin, C. (2015) Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* **80**:115–125.
- Shimonty, A., Bonewald, L. F. & Huot, J. R. (2023) Metabolic Health and Disease: A Role of Osteokines? *Calcif Tissue Int* **113**:21–38.
- Tangseefa, P., Martin, S. K., Fitter, S., Baldock, P. A., Proud, C. G. & Zannettino, A. C. W. (2018) Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility:

Skeletal implications for the development of insulin resistance. *J Cell Physiol* **233**:3769–3783.

Wolfe, R. R. (2006) The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* **84**:475–482.

Zunner, B. E. M., Wachsmuth, N. B., Eckstein, M. L., Scherl, L., Schierbauer, J. R., Haupt, S., ... Moser, O. (2022) Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* **23**:3501.