Vježba je prava multitableta

Golomejić, Josip

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:541681

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

VJEŽBA JE PRAVA MULTITABLETA

SEMINARSKI RAD

Josip Golomejić
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of biology)
Mentor: izv.prof.dr.sc. Zoran Tadić

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1.UVOD 2
2.FIZIOLOŠKI ODGOVORI NA VJEŽBU 3
2.1 Mišićni sustav.....3
2.2 Kosti.....7
2.3 Živčani sustav.....8
3.USPOREDBA: LIJEKOVI I TJELOVJEŽBA.....10
4.ZAKLJUČAK 11
5.LITERATURA.....12
6.SAŽETAK 13
7.SUMMARY 13

1.UVOD

Sposobnost preživljavanja podrazumijevala je nadmoćnu sposobnost kretanja - temeljni razlog opstanka i razvoja vrste *Homo sapiens*. Fizička aktivnost bila je ključna u nalaženju i sakupljanju hrane, kao i bijegu od predatora. Evolucijski gledano, prirodna selekcija potiče fizički spremnu jedinku nasuprot one koja to nije, što naglašava važnost sposobnosti kretanja u opstanku naše, ali i bilo koje druge vrste (Hawley i sur. 2014).

Genetički sastav čovjeka je usko vezan za razinu fizičke aktivnosti kakvu su imali naši preci iz lovačko-sakupljačkih društava u razdoblju Paleolitika. Potrošnja energije takvog načina života se može dostići kroz 3-4 sata malo intenzivnijeg hoda. Također, fizička aktivnost utječe na ekspresiju velikog broja gena koji su selektirani za optimalno čuvanje energije, što daje mnoge korisne adaptacije i smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (Fiuza-Luces i sur. 2013). Unatoč tome, promjene u načinu života, primarno poljoprivredna, industrijska i druge revolucije, dovele su do drastičnog smanjenja aktivnosti na razini čitave populacije, što utire put rizicima od raznih bolesti.

Iako je važnost vježbe, odnosno fizičke aktivnosti u općoj populaciji dobro poznata, ona je u medicini i zdravstvu često zanemarena u korist brzih farmakoloških rješenja, stoga ju je važno što egzaktnije okarakterizirati, te je to ujedno i problem koji se ističe. Naime, tjelesna aktivnost je iznimno složen proces i veliki izazov u održavanju homeostaze koji uključuje brojna tkiva, stanice i puteve signalizacije.

Redukcionistički pristup istraživanju gdje se biološki sustav proučava kroz njegove komponente je koristan u opisivanju biokemijskih procesa, ali u ovom u slučaju nije dovoljan jer se odgovor ljudskog tijela na vježbu mora istraživati kroz integraciju svih komponenti (Hawley i sur. 2014).

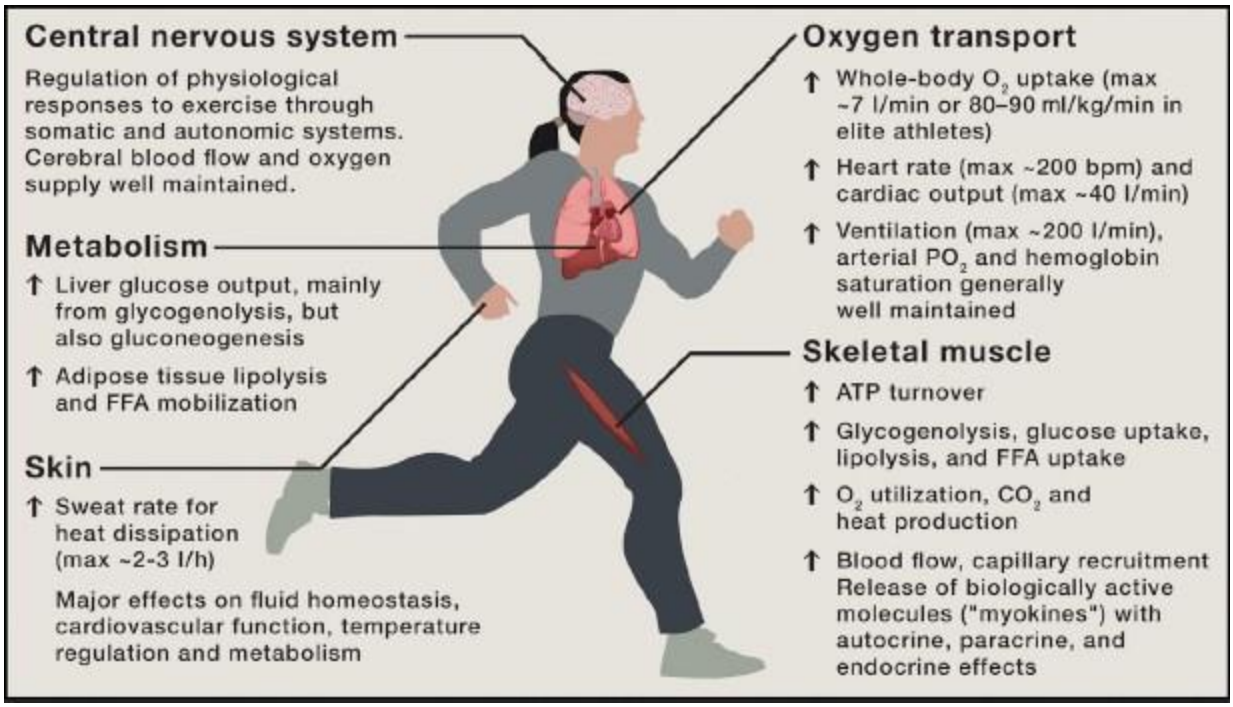
2.FIZIOLOŠKI ODGOVORI NA VJEŽBU

Obzirom da je fizička aktivnost veliki pomak izvan homeostatske ravnoteže, postoje i određeni fiziološki odgovori kako bi se ta ravnoteža ponovo uspostavila. To uključuje specifične odgovore ovisno o kojem organu/organskom sustavu se radi, te međusobni utjecaj različitih organa/sustava. Konkretno, mišićni sustav je središnji, obzirom da svaka kretnja kreće od mišića, te upravo mišići imaju najveću potrebu za energijom i kisikom tokom fizičke aktivnosti. Također, mišići luče čitavu paletu signalnih molekula koja je u vezi sa ostalim organima i njihovim odgovorima (Fiuza-Luces i sur. 2013, Heinonen i sur. 2013).

2.1 Mišićni sustav

Budući da je temelj rada usporedba već spomenutog polypilla i tjelovježbe, važno je opisati način na koji tijelo postiže 'polypill efekt', u čemu glavnu ulogu igraju upravo mišići.

Voljna fizička aktivnost započinje u motoričkoj kori koja šalje signale u skeletne mišiće. Uz to, simpatički dio autonomnog živčanog sustava se aktivira, a parasimpatički se utišava kako bi se koordinirali odgovori kardiovaskularnog i respiratornog sustava koji dovode do povećanja pulsa i udarnog volumena, te shodno tome i povećanog dotoka kisika primarno u skeletne mišiće i miokard, zatim u kožu radi uklanjanja viška topline, dok u visceralnim organima dolazi do vazokonstrikcije (Heinonen i sur. 2013). Ovi, kao i neki drugi odgovori, prikazani su na Sl.1.



Slika 1(Hawley i sur. 2014). Homeostatski odgovori različitih organskih sustava na vježbu.

ATP je nužan za pogon staničnih procesa mišićne kontrakcije kao što su: održavanje podražljivosti sarkoleme, zatim ponovno vraćanje kalcijevih iona u sarkoplazmatski retikulum, te interakcija aktina i miozina kojim upravlja ATP-aza. Razine ATP-a se vrlo dobro kontroliraju u različitim uvjetima tjelovježbe.

No, postoje i izvanmišićne energetske molekule čije se koncentracije mijenjaju, a nužne su za opskrbu mišića energijom, kao što je otpuštanje glukoze u krvotok iz jetre procesom glikogenolize, zatim lipoliza u adipocitima kako bi se povećala koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi i sl. Omjer iskorištavanja ugljikohidrata/masti kao izvora energije oksidacijom ovisi o intenzitetu i duljini vježbe: povećanjem intenziteta potiče se oksidacija ugljikohidrata nasuprot masti, dok produljenim vježbanjem srednjeg intenziteta dolazi do suprotnog efekta. Regulacija mobilizacije i iskorištavanja energetskih molekula pod kontrolom je mnogih faktora kao što su koncentracija kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu, raspadnih proizvoda ATP-a unutar mišića, te ključnih hormona kao što su epinefrin, inzulin i glukagon (Hawley i sur. 2014). Važan čimbenik je i koncentracija laktata u krvi koji pridonosi energetskom metabolizmu, te je

zanimljivo da povećane koncentracije laktata smanjuju količinu glukoze koje koristi srčano mišićno tkivo (Heinonen i sur. 2013).

Kao što je već rečeno, kretnja započinje 'feedforward' signalima iz mozga. No, za dotok kisika u mišiće uključene u kretnju važni su i 'feedback' signali iz mišićnih aferenta tipa III i IV (tanko mijelizirana i nemijelizirana živčana vlakna u mišićima koja primaju i provode signale do središnjeg živčanog sustava).

Naime, povećana aktivnost respiracijskih mišića aktivira te aferente, te taj refleks služi prebacivanju dotoka krvi iz lokomocijskih mišića u respiracijske, čime se može smanjiti učinkovitost vježbe (Hawley i sur. 2014).

Najvažniji učinak koji tjelovježba ima, neovisno o sustavu o kojem se radi, jest mogućnost prilagodbe na dugotrajna remećenja u homeostazi, čime dolazi do znatnih promjena u razini maksimalnog iskorištavanja kisika (VO_2max) i smanjenja utjecaja tih remećenja (Hawley i sur. 2014). Različiti tipovi vježbi proizvode različite prilagodbe; vježbe izdržljivosti dugoročno utječu na oksidativni profil mišićnih vlakana, odnosno povećavaju respiracijski kapacitet mišića i broj mitohondrija i mitohondrijskih enzima (što je u korelaciji sa iskorištavanjem masti umjesto ugljikohidrata i smanjenom produkcijom laktata), dok vježbe snage općenito potiču miofibrilarne proteine zaslužne za mišićnu hipertrofiju, što rezultira povećanjem kontraktilne sile mišića bez veće promjene u iskorištavanju goriva.

Utjecaj vježbe izdržljivosti se očituje u aktivaciji mnogih signalnih puteva kalcija, koji uključuju kalcineurin, kalcij-kalmodulin-ovisnu kinazu, te kofaktore PGC-1α i PPARδ. Najvažniji kofaktor u mitohondrijskoj biogenezi jest PGC-1α, jer upravo njegova ekspresija daje povećani broj funkcionalnih mitohondrija, povećani VO_2max (maksimalno iskorištavanje kisika), te utječe na prebacivanje sa ugljikohidrata na masti kao goriva (Liang i Ward 2006, Hawley i sur.2014). PGC-1α je transkripcijski kofaktor za steroidne i stanične receptore koji ima mnoge uloge, od koji su važnije već spomenuta biogeneza mitohondrija, te određivanje vrste mišićnog vlakna (https://www.phosphosite.org/proteinAction?id=1184&showAllSites=true).

Još jedan važan učinak vježbi izdržljivosti je angiogeneza, odnosno stvaranje novih krvnih žila u mišićim, a koja je također pod utjecajem mnogih čimbenika kao što su dušikov oksid, prostaglandini te signalni putevi faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF). Angiogeneza je važna prilagodba zato što povećava prosječno vrijeme protoka krvi kroz mišiće i daje veću mogućnost iskorištavanja kisika (Hawley i sur. 2014, Heinonen i sur. 2013).

Ključne prilagodbe u kreiranju prirodnog polypilla, odnosno multitablete jest mišićno lučenje više stotina biološki aktivnih molekula kao što su proteini, metalopeptidaze, faktori rasta te citokini. Molekule koje luče mišići, a imaju endokrinu ili parakrinu aktivnost nazvane su 'miokini' i upravo oni čine najveću frakciju prirodnog polypilla. Prvi u seriji važnih miokina jest miostatin, inhibitor mišićnog rasta. Jednokratne vježbe izdržljivosti ili snage, te dugoročna vježba izdržljivosti reduciraju ekspresiju miostatina, što ima povoljne učinke na organizam kao što su smanjenje gojaznosti i pretvaranje bijelog masnog tkiva u smeđe.

Sljedeći važan miokin jest interleukin-6, čije lučenje je proporcionalno intenzitetu i duljini vježbe, te mišićnoj masi koja je aktivna za vrijeme vježbe (Fiuza-Luces i sur. 2013). Interleukini su proteini koji reguliraju rast, diferencijaciju i pokretljivost stanica, a dio su većeg skupa skupa staničnih glasnika koje nazivamo citokini (https://www.britannica.com/science/interleukin).
Važnost IL-6 je u protuupalnoj/imunomodulatornoj aktivnosti, zbog čega je on izrazito važan u smanjenju rizika od tumora. Konkretno, on pojačava unos glukoze, te lipidnu oksidaciju u mišićima ili cijelome tijelu. Vježbom se, osim interlekuina-6, potiče lučenje serije protuupalnih citokina kao IL-10, IL-1Ra, sTNF-R itd. Interlekuin-15 (IL-15) je miokin koji se luči tokom vježbe snage i inhibira nakupljanje masnog tkiva, odnosno igra ulogu u prevenciji/smanjenju pretilosti. Postoji još mnogo miokina koji su ključni u mišićnoj hipertrofiji (IL-7, IL-8, IL-13, IL-4), no zanimljiviji su miokini koji imaju protutumorni efekt. Primjer toga je SPARC (*Secreted protein acidic and rich in cysteine*), čije lučenje se potiče vježbama snage, a ima vrlo važnu potencijalnu ulogu u imunoterapiji tumora jer može spriječiti formiranje aberantnih žlijezdanih nakupina u debelome crijevu putem apoptoze. Još jedan potencijalan čimbenik u ukupnom protutumornom djelovanju tjelovježbe je kalprotektin, koji također može izazvati apoptozu u mnogim staničnim linijama, kao i inhibirati metaloproteinaze povezane sa metastazama.

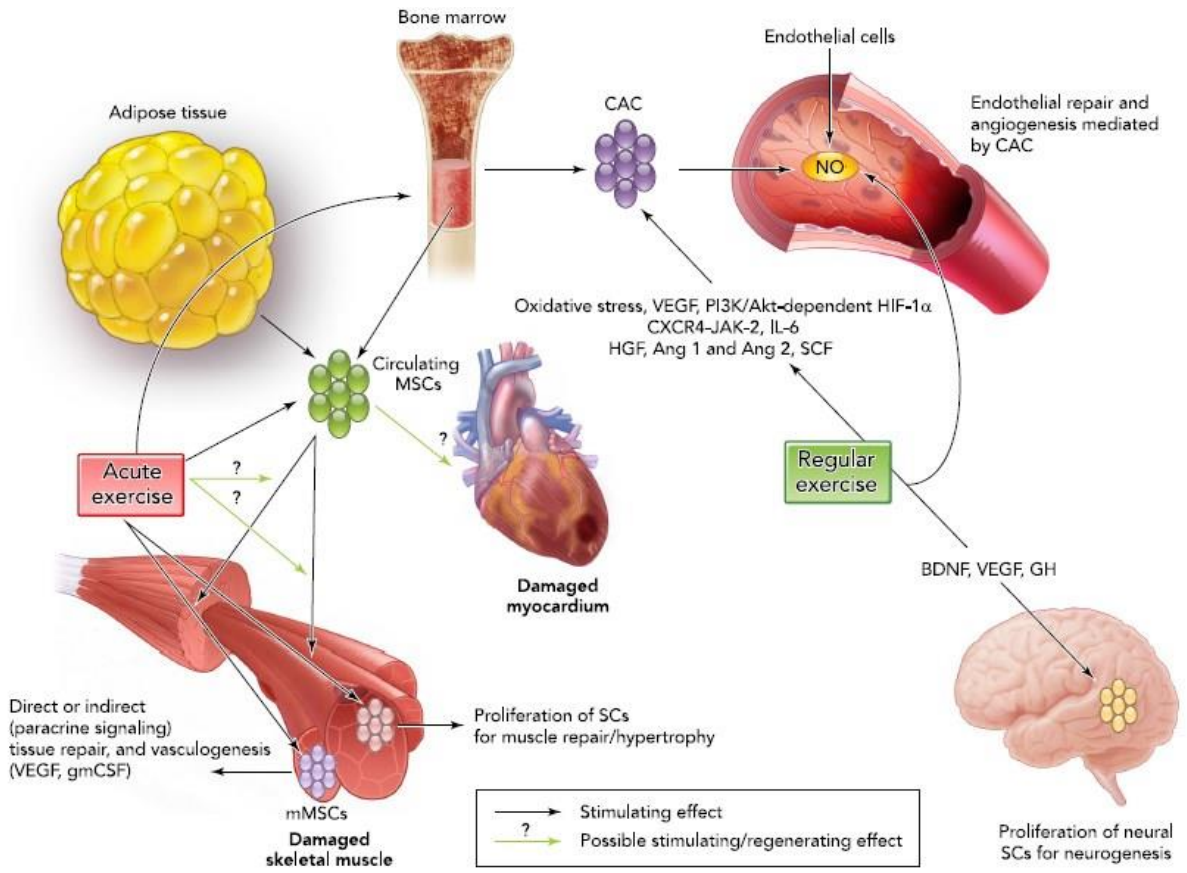
Dobar dio prirodne multitablete (iako je potrebno još istraživanja) otpada na PGC-1alfa inducirani miokin zvan iriscin. Njegova primarna uloga je induciranje ekspresije gena u bijelim adipocitima koji su vezani za smeđe masno tkivo, čime potiče termogenezu i pretvaranje bijeloga u smeđe masno tkivo (Fiuza-Luces i sur. 2013). Još je mnogo potencijalnih miokina koji čekaju detaljnije istraživanje, ali povoljan utjecaj tjelovježbe na ukupno zdravlje je evidentan, te potencijalno i važniji od terapija lijekovima.

2.2 Kosti

Idući važan dio lokomotornog sustava u kumulativnom učinku tjelovježbe jesu kosti. Prvi odgovor kosti na tjelovježbu jest povećanje dotoka krvi i unosa glukoze. No, dotok krvi se smanjuje povećanjem intenziteta vjerojatno zbog djelovanja simpatikusa kako bi se više krvi osiguralo mišićima koji rade. Dugoročni učinak vježbe na koštano tkivo ostaje poprilično neistražen, no najvažniji učinak koji kosti imaju na organizam jest otpuštanje matičnih stanica u krvotok. To se primarno postiže povećanjem protoka krvi, odnosno tjelovježbom, a medijator tog procesa je NO nastao iz endotelijane NO sintaze (Heinonen i sur. 2013).

Podskup matičnih stanica koje otpuštaju uglavnom kosti jesu CAC (*Circulatory angiogenic cells*), a imaju ključnu ulogu u obnavljanju vaskularnog endotela, kao i angiogenezi. Nizak broj dotičnih stanica povezan je sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti kao i komplikacijama dijabetesa, dok viši broj pokazuje korelaciju između redovite vježbe i smanjenog rizika od kardiovaskularnih bolesti. Također, njihov povećan broj može potpomognuti učinkovitost miokarda, te smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti. Redovita vježba dovodi do povećanja broja ovih stanica u starijih ljudi, ljudi sa kardiovaskularnim bolestima, te onih koji boluju od pretilosti i metaboličke bolesti; no, ta tvrdnja još nije potkrijepljena kvalitetnijim istraživanjima.

Još jedan važan tip matičnih stanica jesu MSC (*mesenchymal stem cells*); to su stanice sa potencijalno terapeutskim učinkom. Njihov broj i sposobnost migracije se povećava kako se povećava intenzitet vježbe, te je pokazano da se, kao i kod CAC-a, to događa i u pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, što bi, uz matične stanice prisutne u srčanom tkivu moglo dovesti do obnavljanja miokarda. Doduše, to još uvijek nije dokazano (Fiuza-Luces i sur. 2013). Na Sl.2 prikazani su putevi djelovanja spomenutih vrsta matičnih stanica.



Slika 2(Fiuza-Luces i sur.2013). Tipovi matičnih stanica, njihov utjecaj na tkiva, te signalni putevi

2.3 Živčani sustav

Kao što je već spomenuto, većina dotoka krvi tokom tjelovježbe odlazi u mišiće obzirom da je tamo najveća potreba. Mozak pokazuje malo povećanje u dotoku krvi od stanja mirovanja, te je zanimljivo da se krv, odnosno prinos kisika preraspodijeli iz područja mozga koja su bila aktivna u stanju mirovanja u područja koja su aktivna tokom tjelovježbe. Preraspodjela krvi je također ovisna o metaboličkoj aktivnosti, budući da mozak koristi različite supstrate u različitim stanjima: tokom gladovanja koristi pretežito masne kiseline, dok tokom umjerene vježbe koristi ugljikohidrate, pri čemu se oksidacija preusmjerava sa ugljikohidrata na masti kako se intenzitet vježbe povećava.

U svakom slučaju, jedan od važnih utjecaja kratkoročne vježbe na mozak jest otpuštanje endokanabinoida u krv (Heinonen i sur. 2013). Endokanabinoidi su ligandi, većinom lipidnog sastava koji se vežu na endogene kanabinoidne receptore u mozgu. Primarno CB1 u središnjem, te CB2 u perifernom živčanom sustavu i pomažu u smanjenju boli (Fine i Rosenfeld, 2013). Valjalo bi još istražiti utječe li tjelovježba na reprogramiranje endokanabionidnih receptora, što bi se pokazalo korisnim u tretiranju poremećaja povezanih sa kanabinoidima.

Učinci dugoročne tjelovježbe, za razliku od kratkoročne, nisu još uvijek dobro istraženi. No, povećana fizička aktivnost je povezana sa višim kognitivnim funkcijama kao i nižom pojavnosti neuroloških poremećaja. Vrlo važan pokazatelj terapeutskog utjecaja vježbe na mozak jest remodeliranje na sinaptičkoj i receptorskoj razini u određenim djelovima mozga, prvenstveno onima koji kontroliraju sitost i anksioznost, što objašnjava pozitivan utjecaj vježbe na kontrolu pretilosti i depresije.

Tokom vježbe mozak luči proteine pod nazivom BDNF (*Brain derived neurotrophic factors*) koji reguliraju održavanje i rast neurona. Iako ih mozak luči i u stanju mirovanja, njihov broj se višestruko povećava tokom vježbe. Irisin, vrsta miokina, potiče lučenje tih proteina (Heinonen i sur. 2014). Štoviše, pokazana je pozitivna korelacija između kognitivne funkcije i razine irisina i BDNFa u krvi sportaša treniranih na izdržljivost (Belviranli i sur. 2016), što ukazuje na važnost tjelovježbe u održavanju zdravlja živčanog sustava.

Možda još i važniji je utjecaj vježbe na autonomni živčani sustav. Naime, ona ublažava autonomnu disfunkciju uzrokovanu starenjem, jedan od faktora rizika od kardiovaskularnih

bolesti koji se često zanemaruje. Kako osoba stari, povećava se aktivnost simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava kako bi se u perifernim tkivima osigurala termogeneza i sprječila adipoznost. To ima negativne posljedice na strukturu i funkciju kardiovaskularnog sustava, kao npr. smanjen protok krvi u nogama, povišen krvni tlak, poremećena barorefleksna funkcija i slično. Već spomenuti utjecaj tjelovježbe na autonomni živčani sustav je neovisan o dobi ili zdravstvenom stanju osobe (Fiuza-Luces i sur. 2013).

3. USPOREDBA: LIJEKOVI I TJELOVJEŽBA

Temelj usporedbe učinka lijekova, odnosno konvencionalne tjelovježbe je regulacija rizičnih faktora od kardiovaskularnih bolesti. To su u prvom redu krvni tlak, lipidi u krvi, intolerancija glukoze i slično. Općenito, povećane razine fizičke aktivnosti koreliraju sa smanjenom smrtnosti, te smanjenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, tumora i depresije.

Konkretno, istraživanja su pokazala da tjelovježba smanjuje koncentraciju glikoziliranog hemoglobina. Doduše, to smanjenje je nešto manje u usporedbi sa lijekovima, no pokazalo se da je fizička aktivnost bolja od tableta u području prevencije dijabetesa. Sljedeći čimbenik rizika je krvni tlak. Tjelovježba bolje regulira tlak ako osoba uzima jedan tip tablete; taj efekt se smanjuje ako osoba uzima više vrsta tableta, kao npr. aliskiren kombiniran sa blokatorima receptora angiotenzina. Za krvne lipide, pokazano je da tokom tjelovježbe dolazi do smanjenja triglicerida, no ne i ukupnog kolesterola, te HDL i LDL kolesterola. S druge strane, statini, najčešće pripisani lijekovi protiv povišenog kolesterola pokazuju značajno smanjenje koncentracije LDL kolesterola (Fiuza-Luces i sur. 2013).

Dosta često zanemaren čimbenik i indikator zdravlja, te prema tome i rizika od bolesti jest ranije spomenuti VO_2max. Istraživanja na bivšim atletičarima (koji su sada u dobi od 80 godina) pokazala su impresivne rezultate održavanja VO_2max. Konkretno, vrijednosti VO_2max u takvih pojedinaca su dvostruko više nego u zdravih pojedinaca iste dobi. To je vrlo važno obzirom da je VO_2max nezavisan čimbenik za općeniti mortalitet, kao i onaj uzrokovan kardiovaskularnim bolestima (Joyner i Barnes, 2013). Tablete, naravno, nemaju učinak na ukupno iskorištavanje kisika.

4. ZAKLJUČAK

Iako današnja znanost i medicina napreduju velikom brzinom, udio oboljelih od kardiovaskularnih bolesti je i dalje iznimno visok. Naravno, tu činjenicu ne bi valjalo pripisati isključivo sedentarnom načinu života, s obzirom da postoji i niz drugih čimbenika. No, povećana fizička aktivnost, neovisno o dobi, može imati spasonosni učinak na zdravlje.

Sama multitableta, odnosno polypill je osmišljena kao "sve-u-jednoj" način prevencije važnijih kardiovaskularnih bolesti u zemljama tranzicije i niskog dohodka. Iako potencijalno revolucionarna ideja na području farmakologije, to je vrlo naivan način zaobilaženja evolucijskih koristi fizičke aktivnosti. Tablete mogu imati i bolji učinak na rizične čimbenike, no fale im ključne adaptacije koje organizam dobiva tjelovježbom: revaskularizacija, obnavljanje endotela, mijelinizacija živčanih stanica i slično.Respiracijski fitnes, odnosno VO_2max, čiji manjak je pokazatelj kardiovaskularne smrtnosti, je moguće povećati jedino tjelovježbom.

5. LITERATURA

Belviranli M., Okudan N., Kabak B., Erdogan M., Karanfilci M., 2016. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skill of endurance athletes. *The Physician and Sportsmedicine* **44** (3).

Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.-A., Lucia A., 2013. Exercise is the real polypill. *Physiology* **28**, 330-358.

Fine P.-G., Rosenfeld M.-J., 2013. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Medical Journal* **4,** 1-15.

Heinonen I., Kalliokoski K.-K., Hannukainen J.-C., Duncker D.-J., Nuutila P., Knuuti J., 2014. Organ-Specific Physiological Responses to Acute Physical Exercise and Long-Term Training in Humans. *Physiology* **29**, 421-43.

Hawley J.-A., Hargreaves M., Joyner M.-J., Zierath J.-R., 2014. Integrative Biology of Exercise. *Cell* **159**, 738-749.

Liang H,, Ward W.-F., 2006. PGC-1α: a key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education* **30**, 145-151.

Joyner M.-J., Barnes J.-N., 2013. I am 80 going on 18: exercise and the fountain of youth. *Journal of Applied Physiology* **114**, 1-2.

https://www.phosphosite.org/proteinAction?id=1184&showAllSites=true (pristupljeno 30.08.2017.)

https://www.britannica.com/science/interleukin (pristupljeno 30.08.2017).

6.SAŽETAK

Fizička aktivnost je nekoć bila ključan čimbenik u evoluciji čovjeka. Sa promjenom načina života, došlo je i do smanjenja fizičke aktivnosti, pa i povećanja oboljelih od bolesti vezanih za sjedilački način života. U posljednje vrijeme u fokusu je koncept tzv. multitablete, odnosno tablete koja ujedinjuje učinak više različitih tableta s ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti.

U ovome radu opisani su fiziološki odgovori na tjelovježbu te usporedba učinka multitablete i tjelovježbe na čimbenike rizika od kardiovaskularnih bolesti kako bi se pokazalo je li zapravo tjelovježba prava multitableta.

7.SUMMARY

Physical activity was once a key factor in human evolution. With the change of lifestyle came the reduction in physical activity, which in turn raised the number of illnesses connected to the sedentary lifestyle. Lately in focus is the concept of a polypill, a pill that unites the effect of many different pills with the goal of prevention of cardiovascular diseases.

In this review, physiological responses to exercise as well as the effects of the polypill and exercise to CVD risk factors are described in order to show if exercise is actually the polypill.