

# Tjelovježba kao alternativa lijekovima u liječenju krvožilnih bolesti

---

Jančin, Jana

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:960963>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**TJELOVJEŽBA KAO ALTERNATIVA LIJEKOVIMA U LIJEČENJU  
KRVOŽILNIH BOLESTI**

**EXERCISE AS AN ALTERNATIVE MEDICINE IN  
CARDIOVASCULAR DISEASES TREATMENT**

**SEMINARSKI RAD**

Jana Jančin  
Preddiplomski studij Biologije  
(Undergraduate study of Biology)  
Mentor : Izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

Zagreb, 2020.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. LIJEKOVI VS. TJELOVJEŽBA .....	2
2.1. Intolerancija na glukozu.....	2
2.2. Koncentracija lipida u krvi.....	3
2.3. Krvni tlak.....	3
2.4. Tromboza.....	4
3. PROMJENE U KARDIOVASKULARNOJ FUNKCIJI UZROKOVANE PROCESOM STARENJA ORGANIZMA.....	5
3.1. Autonomna disfunkcija uzrokovana procesom starenja organizma.....	6
4. VIŠESTRUK UTJECAJ TJELOVJEŽBE.....	7
5. ULOGA SKELETNIH MIŠIĆA U SINTEZI BIOLOŠKI AKTIVNIH MOLEKULA.....	9
6. UTJECAJ TJELOVJEŽBE U REGENERATIVNOJ MEDICINI.....	10
6.1. ROS paradoks.....	11
6.2. Autofagija.....	12
7. LITERATURA.....	13
8. SAŽETAK.....	19
9. SUMMARY.....	19

## 1.UVOD

Tijekom paleolitske ere, u doba paleolitskog čovjeka uklopljenog u lovačko društvo, fizička je aktivnost i kompetentnost bila glavna predispozicija za rast, razvoj i razmnožavanje. Nedostatak je fizičke spreme bio direktno povezan sa nestašicom hrane, vode a sukladno tome i preživljavanjem (O'Keffe, 2011). Usprkost selekcijskom pritisku, pojava poljoprivredne, industrijske i digitalne revolucije rezultirala je znatnom redukcijom tjelesne aktivnosti kod ljudi ( Tremblay, 2008).

Manjak tjelesne aktivnosti dovodi do maladaptacija u društvu, koje uzrokuju pojavu brojnih kroničnih bolesti (Timmons, 2010). Suprotno tomu, umjerena do pojačana tjelesna aktivnost smanjuje rizik od svih tipova smrtnosti ( Kodama, 2009).

Postoje brojni epidemiološki dokazi koji utvrđuju povezanost između regularne tjelesne aktivnosti i smanjene stope kardiovaskularnih bolesti, hipertenzijskog udara, metaboličkih sindroma , dijabetesa tipa II, tumora dojka i debelog crijeva te depresije ( Khassaf, 2001). Poznata su i mnoga istraživanja koja proučavaju utjecaj tjelovježbe na kvalitetu i duljinu životnog vijeka. Dokazano je da sportaši, koji su bili iznimno tjelesno aktivni tijekom cijelog svog života, žive dulje od svojih manje tjelesno aktivnih vršnjaka (Ruiz, 2011). Drugi tip istraživanja uspoređuje utjecaj tjelovježbe na pojavu kardiovaskularnih bolesti, u odnosu na utjecaj prehrane i brojnih suplemenata.

Tjelovježba direktno štiti funkciju endotela, što je važno jer je disfunkcija endotela rizični faktor za nastajanje kardiovaskularnih bolesti ( Green, 2004 ). Kod srednjovječnih osoba, tjelovježba može spriječiti slabljenje i gubitak funkcije endotela tijekom vazodilatacije, te ga čak vratiti na razinu koju nalazimo kod mlađih odraslih osoba ( DeSouza, 2000).

Ipak, danas su najvažnija ona istraživanja koja uspoređuju utjecaj tjelovježbe u odnosu na utjecaj lijekova, na liječenje i prevenciju kako kardiovaskularnih bolesti, tako i mnogih drugih bolesti današnjice. U svrhu istraživanja, vode se brojne meta-analize koje uspoređuju djelovanje pojedinačnog lijeka, kombinacije lijekova te tjelovježbe kao potencijalne alternative lijekovima.

## **2. LIJEKOVI VS. TJELOVJEŽBA**

Kombinacijom različitih aktivnih farmaceutskih sastojaka unutar jednog lijeka, tzv. „Polypill“, ostvareni su vrlo dobri rezultati u liječenju i prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Iako učinkovito rješenje pri liječenju kardiovaskularnih bolesti, isto može prouzročiti negativne posljedice na zdravlje. Odmaknemo li se od zdravstvene djelatnosti, nedostatak terapije lijekovima primjećujemo i u financijskom polju. Savršena se alternativa korištenju lijekova može pronaći u potpuno besplatnoj tjelovježbi, koja pritom nema mnogih drugih štetnih utjecaja na zdravlje.

### **2.1. Intolerancija na glukozu**

Nedavna su istraživanja pokazala da redovita tjelovježba dovodi do pada glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) za približno 0,67 % (Umpierre, 2011). Glikolizirani će hemoglobin nastati lijepljenjem viška glukoze unutar krvi na ovu bjelančevinu. S obzirom da osobe koje pate od dijabetesa imaju povišenu koncentraciju glukoze unutar krvi, imat će i povećani raspon vrijednosti glikoliziranog hemoglobina ([www.domzdravljabar.com](http://www.domzdravljabar.com)).

Analizirani su i utjecaji različitih tipova tjelovježbe, pri čemu do većeg pada glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) dolazi pomoću aerobnih vježba ( 0,73 %) u odnosu na vježbe snage i izdržljivosti ( 0,57 %). Antidijabetički će lijekovi poput metformina i inhibitora dipeptil peptidaza, sniziti razinu glikoliziranog hemoglobina ( HbA1c) za približno 1,12 % te 0,76 % ( Park, 2012). Iako antidijabetici imaju snažniji utjecaj na snižavanje razine HbA1c od tjelovježbe, istraživanja su pokazala da tjelovježba u sklopu sa prehranom ima važniju ulogu od lijekova u prevenciji dijabetesa ( Hooper , 2011).

## 2.2. Koncentracija lipida u krvi

Lipidi kao gradivni elementi svake stanice, odnosno njene stanične membrane, u povišenoj koncentraciji postaju potencijalnim rizičnim čimbenikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Kolesterol je između ostalog važan faktor u razvoju hormona, vitamina te igra ulogu u mnogim drugim metaboličkim procesima. Tijekom mjerenja vrijednosti kolesterola, razlikuje se LDL- kolesterol (low-density lipoprotein cholesterol) i HDL- kolesterol ( high-density lipoprotein cholesterol). LDL-kolesterol se smatra „lošim kolesterolom“ jer lipoproteinske čestice niske gustoće vežu na sebe kolesterol te ga prenose u okolna tkiva a tako i u stijenke krvnih žila. HDL- kolesterol se naziva „čistačem“ jer lipoproteinske čestice visoke gustoće vežu na sebe višak kolesterola iz okolnog tkiva te ga prenose u jetru. Unutar lipida ubrajamo i trigliceride koji su organizmu prvenstveno važni kao izvor energije (<https://www.plivazdravlje.hr>).

Nedavne su meta-analize pokazale da se nakon vježbanja razina lipida u krvi smanjuje. Usporedno sa početnim vrijednostima, koncentracije HDL-kolesterola, LDL-kolesterola te triglicerida smanjile su se za približno 2,1 % , 1,5 % i 5,7 % ( Edwards , 2003).

Statini, u koje ubrajamo simvastatin i atrovastatin su najčešće pripisani lijekovi za snižavanje kolesterola. Statini blokiraju enzime u biosintetskom putu kolesterola te na taj način blokiraju sintezu kolesterola u jetri. Meta-analize su pokazale da jednogodišnja terapija statinom, smanjuje LDL- kolesterol za 29 % ( Baigent , 2010).

## 2.3. Krvni tlak

Pri mjerenju krvnog tlaka razlikujemo gornju ( sistoličku) i donju ( dijastoličku) vrijednost. Sistolički krvni tlak nastaje pri kontrakciji srca tj. potisku krvi iz srca u žile, dok dijastolički krvni tlak nastaje pri relaksaciji srca tj. u trenutku kada se krv ponovno ulijeva u srce. Odras povišenog krvnog tlaka je pritisak na stijenke krvnih žila zajedno sa preopterećenim srcem. Povišeni krvni tlak jedan je od najčešćih rizičnih čimbenika u nastajanju kardiovaskularnih bolesti a između ostalog može prouzročiti i letalni srčani udar (<https://www.plivazdravlje.hr>).

Meta-analize su pokazale da su aerobne vježbe kod zdravih pojedinaca utjecale na smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 2,4 mmHg, te dijastoličkog krvnog tlaka za 1,6

mmHg. Kod osoba sa hipertenzijom ( povišeni krvni tlak) sistolički se krvni tlak smanjio za 6,9 mmHg dok se dijastolički krvni tlak smanjio za 4,9 mmHg ( Cornelissen, 2005). Vježbama izdržljivosti se kod osoba sa hipertenzijom smanjio sistolički krvni tlak za 3.87 mmHg dok se dijastolički krvni tlak smanjio za 3,6 mmHg. Teško je uspoređivati samostalne efekte vježbanja usporedno sa efektima koji nastaju uzimanjem lijekova za snižavanje tlaka, zbog nedovoljnog uzorka ljudi koji hipertenziju liječe isključivo tjelovježbom koja nije u kombinaciji sa lijekovima. Tjelovježba ima puno izraženiji učinak na snižavanje krvnog tlaka od pojedinačnih lijekova poput renin inhibitora koji snizuje tlak za 0,18 mmHg ili angiotensin receptor blokatora koji ga snizuje za 0,15 mmHg ( Gao, 2011). Ipak kombinacija lijekova poput aliskirena zajedno sa angiotensin receptor blokatorom, ima podjednak ili neznatno veći utjecaj od tjelovježbe u snižavanju krvnog tlaka, odnosno mnogo je efikasnija od monoterapije pojedinačnim lijekom.

## **2.4. Tromboza**

Tromboza je proces stvaranja ugrušaka u krvnim žilama. Može se pojaviti unutar arterija ( arterijska tromboza) i vena ( venska tromboza). Krvni će ugrušak (tromb) putovati krvlju (embolija), a ishod može biti smrtonosan ukoliko tromb stigne u mozak ili srce. (<https://www.bayer.hr>).

Dugoročne su studije dokazale da pojačana tjelesna aktivnost smanjuje trombozom izazvana kardiovaskularna stanja, koja mogu dovesti do srčanih udara pa i smrti, kod osoba sa i bez povijesti kardiovaskularnih bolesti (Wannamethee, 2000). Nedavne su meta-analize pokazale da umjerena tjelesna aktivnost, u usporedbi sa kontrolnom grupom, neće imati veliki utjecaj na oporavak i ozdravljenje nakon ugradnje koronarnog stenta sve do 3 godine ( sa 2,0% na 1,8%) , ali će ipak smanjiti šanse za pogoršanjem zdravstvenog stanja sa 27,2 % na 20,2 % (Soga, 2011). U ovom će slučaju, iako teško usporedivo, lijekovi imati veći utjecaj na oporavak i ozdravljenje od samog vježbanja, pa će npr. terapija cilostazolom davati puno bolji učinak i na smanjenje ostalih rizika pogoršanja kardiovaskularnog stanja (Geng, 2012).

Iako je poznata važnost vježbanja u suzbijanju rizičnih čimbenika za nastajanje kardiovaskularnih bolesti, istraživanja su pokazala da tjelovježba utječe na mnogo više od klasičnih rizičnih čimbenika poput krvnog tlaka, povišene koncentracije lipida u krvi,

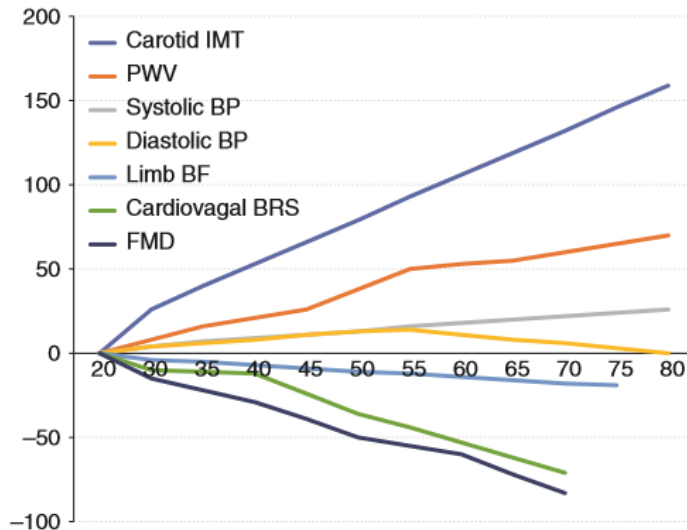
indeksa tjelesne mase i ostalih. 60% utjecaja tjelovježbe na redukciju kardiovaskularnih bolesti, povezan je sa suzbijanjem pojave rizičnih čimbenika, dok sa ostalih 40 % tjelovježba utječe na ostale faktore poput starenja organizma.

### **3 .PROMJENE U KARDIOVASKULARNOJ FUNKCIJI UZROKOVANE PROCESOM STARENJEM ORGANIZMA**

Još su od prahistorije ljudi težili pronalasku izvora mladosti, ne bi li njihovo tijelo zauvijek ostalo mlado. Različite su se studije složile oko mnogobrojnih utjecaja starenja organizma na kardiovaskularnu funkciju kod ljudi (Slika 1). Neke se od funkcija kod zdravih osoba ne smanjuju uzrokovano starenjem, kao što su frekvencija srca, udarni volumen srca ili minutni volumen (Lakatta, 2003). Starenjem slabi cirkulacija i protok krvi udovima, što je povezano sa smanjenom potrebom za kisikom unutar udova a time i njihovom manjom masom/snagom. Promjena protoka krvi u udovima vezana je uz smanjen unos glukoze što doprinosi povećanoj intoleranciji na glukozu i hiperinzulinemiji kod srednjovječnih i starijih ljudi. Smanjuje se vazodilatacija te se događaju brojne strukturalne promjene u srcu i žilnom sustavu. Hipertrofijom kardiomiocita dolazi do zadebljanja miokarda, koje prati i zadebljanje stijenka arterija (Tanaka, 2001).

Kako bi se starost prevenirala, poseže se za kalorijskim restrikcijama, terapijama matičnim i hormonalnim stanicama, antioksidansima i brojnim drugim tretmanima. Regularna se tjelovježba kao savršen tretman protiv starenja danas još uvijek podcjenjuje i uzima zdravo za gotovo.





**Slika 1.** Promjene u funkcijama kardiovaskularnog sustava uzrokovane starenjem organizma kod zdravih starijih osoba ( <http://comprehensivepsychology.com.au/>)

### 3.1. Autonomna disfunkcija uzrokovana procesom starenja organizma

Uz to što održava funkciju endotela, tjelovježba usporava nastanak autonomne disfunkcije uzrokovane procesom starenja organizma (Joyner, 2009). Starenje je povezano sa pojačanom aktivnošću simpatičkog živčanog sustava prema perifernim tkivima, ne bi li se stimulacijom termogeneze spriječila pretilost. Pojačana će aktivacija simpatikusa imati i štetne posljedice za organizam kao što su oslabljena cirkulacija, povećan krvni tlak u arterijama, oslabljen baroreceptorski refleks te hipertrofija velikih arterija. Sve će to ići u korist pojavljivanju kardiovaskularnih bolesti ( Seals, 2004). Smanjena će cirkulacija zajedno sa slabijim protokom krvi utjecati i na pojavu metaboličkih sindroma tj. povećanje intolerancije na glukozu i rezistencije na inzulin.

Varijabilnost otkucaja srca se koristi za neinvazivnu dijagnostiku funkcije autonomnog živčanog sustava. Smanjena se varijabilnost otkucaja srca povezuje se oslabljenim kardiovaskularnim zdravljem koje u konačnici dovodi do bolesti miokarda, srčanog udara ili čak smrti kod pojedinaca sa uznapredovalim dijabetesom (Liao , 2002). Nedavna su istraživanja pokazala da pojačana aktivnost simpatikusa u kombinaciji sa disfunkcijom endotela ima sinergističko štetno djelovanje na kardiovaskularni sustav. Ista su istraživanja pokazala važnost tjelovježbe u održavanju autonomnog živčanog sustava zdravim, čak i kod starijih osoba (Charkoudian , 2006).

Srednje zahtjevne aerobne vježbe poput brzog hodanja će značajno usporiti slabljenje baroreceptorskog refleksa uzrokovanog starenjem organizma. Istraživanje je pokazalo da funkcija baroreceptorskog refleksa ovisi ne samo o prisutnosti tjelesnih aktivnosti nego i o zahtjevnosti i vrsti samih vježbi. Stariji su pojedinci, koji su prakticirali zahtjevnije vježbe izdržljivosti, imali podjednaku funkciju baroreceptorskog refleksa kao i mladi pojedinci koji su prakticirali manje zahtjevne aerobne vježbe poput već spomenutog brzog hodanja (Monahan, 2000).

Meta-analize su pokazale da će tjelovježba povisiti varijabilnost otkucaja srca i kod zdravih srednjovječnih pojedinaca i kod osoba koje pate od različitih srčanih problema ili dijabetesa. Iako su potrebna daljnja istraživanja te postoji nekolicina teorija, najvjerojatnije je da tjelovježba utječe na varijabilnost otkucaja srca stvarajući ravnotežu između djelovanja simpatikusa i parasimpatikusa (Routledge, 2010).

Autonomna disfunkcija uvelike doprinosi povećanju rizika od iznenadne smrti zbog ventrikularne fibrilacije, koja se smatra jednom od najvećih ubojica u industrijski razvijenim zemljama.

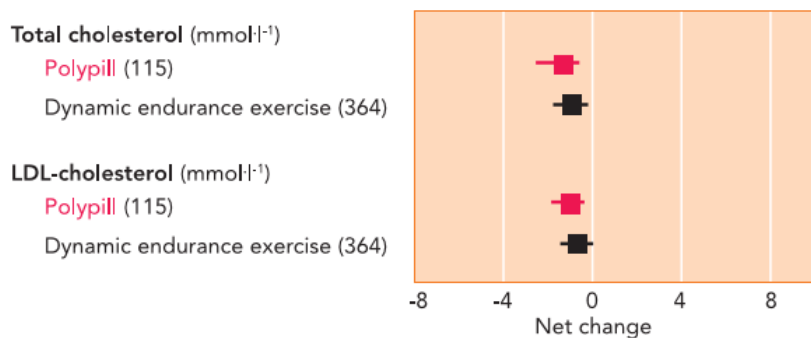
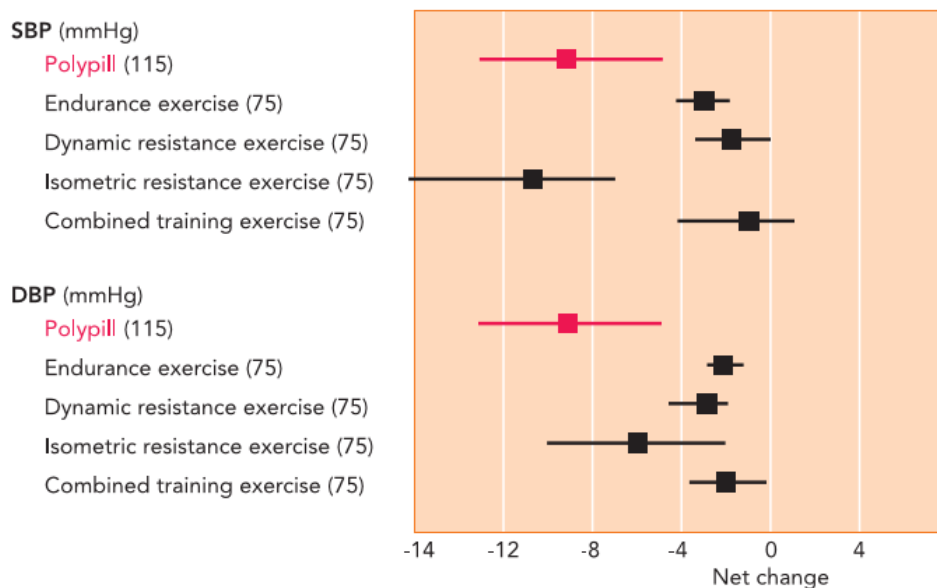
#### **4. VIŠESTRUK UTJECAJ TJELOVJEŽBE**

Kardiovaskularne su bolesti najčešći uzrok smrti današnjice. Problem leži u tome što je potrebno istovremeno kontrolirati nekoliko rizičnih čimbenika koji uzrokuju kardiovaskularne bolesti, što prvenstveno biva skupo i teško izvedivo. Rješenje bi se moglo pronaći u tzv. „Polypill“ odnosno u lijeku koji će se sastojati od kombinacije farmaceutski aktivnih sastojaka, kao što su statini, diuretici, beta blokatori te angiotensin inhibitori. Tako bi dizajniran lijek mogao biti dobro rješenje u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (Nguyen, 2013). Prvi takav lijek za prevenciju kardiovaskularnih bolesti sastojao se od tri aktivna sastojka ( statin, aspirin i folna kiselina) koji su trebali kod srednjovječnih osoba smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti za 88% te srčanih udara za 80% ( Wald, 2003). Tjelovježba može biti alternativni, besplatni „Polypill“.

Nedavne su meta-analize pokazale usporedne rezultate tjelovježbe i „Polypilla“ na pojavu rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti. Vježbe izdržljivosti imaju bolji efekt od „Polypilla“ , dok su vježbe snage pokazale sličan utjecaj na krvni tlak kao i

„Polypill“ (Slika 2). Ostali su tipovi tjeleovježba pokazali nešto skromniji utjecaj na pojavu rizičnih čimbenika. Unatoč podjednakim efektima na razvoj kardiovaskularnih bolesti, tjeleovježba se pokazala korisnijom u drugim aspektima koji indirektno utječu na kardiovaskularni sustav. Važnost tjeleovježbe leži u kontroli pretilosti i pothranjenosti te u održavanju kardiorespiratorne kondicije (Pattyn, 2013). Održavanje terapije također ide u prilog tjeleovježbi, od koje će 10% pojedinaca odustati, dok će 20% pojedinaca odustati od terapije „Polypill-om“ (Elley, 2012).

Biološki aktivne molekule, koje se oslobađaju tjeleovježbom, imaju drugačije mehanizme i puteve djelovanja u organizmu od aktivnih sastojaka koji se nalaze unutar lijekova. Detaljnijim istraživanjima utjecaja i puteva biološki aktivnih molekula, tjeleovježba bi se mogla svjesno dozirati ne bi li organizam sadržavao optimalnu koncentraciju aktivnih molekula i time još efektivniji utjecaj na pojavu i kontrolu kardiovaskularnih bolesti.



**Slika 2.** Usporedba efekta „Pollypill-a“ i tjelovježbe na rizične čimbenike kardiovaskularnih bolesti bazirana na rezultatima dobivenim meta-analizama ( [www.physiologyonline.org](http://www.physiologyonline.org))

## **5.ULOGA SKELETNIH MIŠIĆA U SINTEZI BIOLOŠKI AKTIVNIH MOLEKULA**

Vlakna skeletnih mišića mogu sintetizirati preko stotinu aktivnih tvari poput proteina, faktora rasta, citokineza, metalopeptidaza i mnogih drugih. Aktivnost skeletnog mišića će se povisiti tijekom njegove kontrakcije, miogeneze, remodeliranja mišića ili nakon tjelovježbe ( Roca-Rivada, 2012).

Miokini kao derivati molekula koji nastaju mišićnim kontrakcijama, mogu imati endokrine ili parakrine efekte, te postaju sve važniji kandidati za proizvodnju novog tipa „Pollypill-a“ koji bi nadomjestio sve efekte tjelovježbe ( Pedersen, 2007).

Važnim se miokinom smatra miostatin, koji inhibitorno djeluje na miogenezu. Vježbe izdržljivosti utjecati će na smanjenje ekspresije miostatina. Porast koncentracije miostatina djelovat će negativno na pretilost, rezistentnost na inzulin i propadanje mišića, ali pad njegove koncentracije dovesti će do smanjenja kilaže i jačanja mišića ( Guo, 2009).

Prototipom se miokina smatra interleukin-6 (IL-6), poznat po svom protuupalnom djelovanju. Koncentracija se IL-6 povećava sa intenzitetom i trajanjem tjelovježbe te zajedno sa padom zaliha glikogena i aktivacijom motornih jedinica kako bi se povećala kontraktilna snaga mišićnih vlakana. Koncentracija se smanjuje unosom ugljikohidrata ili oštećenjem mišića ( Henson, 2000). IL-6 utječe preko proteinske kinaze aktivirane AMP-om unutar skeletnih mišića i adipoznog tkiva na unos glukoze i na oksidaciju lipida unutar samog mišića ili razini cijelog organizma. Smanjena je koncentracija IL-6 usko povezana sa starenjem, metaboličkim bolestima i nekim tipovima tumora ( Fischer, 2006).

Drugim se prototipom miokina smatra interleukin-15 ( IL-15) na čiji porast koncentracije ponajviše utječu vježbe izdržljivosti. S obzirom na njegovu lokalno anaboličko/kataboličko djelovanje, ima važnu ulogu u kontroli pretilosti putem inhibicije taloženja lipida (Barra, 2010).

Nedavno svrstan među miokine je i osteonektin bogat cisteinom (SPARC). Osteonektin je protein koji regulira proliferaciju i migraciju stanica te sudjeluje u brojnim biološkim mehanizmima, a povišena mu se koncentracija održava vježbama izdržljivosti. Važnost osteonektina leži u u tumorskoj imunoterapiji te se smatra da putem tjelovježbe ima glavnu ulogu u prevenciji raka debelog crijeva (Inoue, 2010).

Neurotrofini pripadaju faktorima rasta, tj. proteinima koji važnu ulogu imaju u funkciji, razvoju i preživljavanju neurona. Tjelovježba će najviše utjecati na moždani neurotrofni čimbenik abreneurin ( BDNF). Aerobne će vježbe, posebice one visokog intenziteta, djelovati na povećanje koncentracije BDNF-a, koja će se vrlo brzo nakon prestanka vježbanja i sniziti (Knaepen , 2010). Povišena će koncentracija BDFN-a imati povoljan utjecaj na antitumorski efekt, oksidaciju lipida, smanjenje depresije i anksioznosti te održavanju kognitivne funkcije.

Uz ove, postoje još mnoge aktivne tvari koje se izlučuju pojačanom aktivnošću skeletnih mišića a pritom imaju važnu ulogu u održavanju organizma zdravim.

## **6. UTJECAJ TJELOVJEŽBE U REGENERATIVNOJ MEDICINI**

Pluripotentne matične stanice imaju važnu ulogu u različitim terapijama, posebice kod onih tkiva sa deficiencijom kisikom bogate krvi, tj. niskim kapacitetom za samoobnovu. S obzirom da se liječenje embrionskim matičnim stanicama smatra neetičnim te je limitirano, pokušava se pronaći stimulans poput tjelovježbe, kojom bi se potaknula proliferacija matičnih stanica kod odraslih osoba te njihova migracija iz tvorišnog tkiva u oštećeno (Rezanejad, 2012). Sposobnost angiogeneze i regeneracije stijenke krvnih žila, koje je usko povezano sa tjelovježbom, važan su preduvjet za zdravlje kardiovaskularnog sustava (Moreno, 2009).

Regeneracija endotela krvnih žila ovisi, između ostalog, o cirkulirajućim matičnim stanicama, čiji je izvor npr. koštana srž. CACs stanice su podskupina matičnih stanica, koje imaju značajnu ulogu u angiogenezi i regeneraciji endotela krvnih žila. Niska je koncentracija angiogenih stanica (CACs) usko povezana sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti te uznapredovanjem dijabetesa. Tjelovježba ima ulogu u održavanju visoke koncentracije angiogenih stanica, koja pozitivno utječe i na perfuziju miokarda te na stagnaciju kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata ( Hambrecht, 2004).

Druga su podskupina matičnih stanica, koje imaju terapijski utjecaj, mezenhimske matične stanice (MSCs), čije je podrijetlo koštana srž ili adipozno tkivo. Intenzivna tjelovježba potiče otpuštanje matičnih mezenhimskih stanica unutar krvotoka. Zajedno sa angiogenim stanicama (CACs), mezenhimske matične stanice (MSCs) sudjeluju u regeneraciji oštećenog miokarda (Wu, 2011).

## 6.1. ROS paradoks

Reaktivni kisikovi spojevi (ROS) su skupina visoko reaktivnih iona i molekula koje imaju važnu signalnu funkciju u brojnim biološkim procesima. Intenzitet i trajanje tjelovježbe utječe na proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), koji uključuju vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), superoksidni anion ( $O_2^-$ ) ili hidroksilne radikale ( $OH^-$ ) (Bloomer, 2007). Unatoč tome, postoje snažni dokazi da tjelovježba utječe na regulaciju endogenih antioksidansa unutar mišića, jetre i ostalih tkiva poput mozga ili srca. Takav se paradoks može objasniti hormetskom teorijom kojom ista kemikalija koja u visokoj dozi ima štetan efekt, u niskoj ima povoljan utjecaj. Tako će srednje intenzivna tjelovježba stimulirati povoljan utjecaj ROS-a, tj. utjecati povoljno na oksidativni kapacitet mišića. Ipak, ako je razina ROS-a viša od antioksidativnog obrambenog kapaciteta, doći će do mišićne atrofije (Powers, 2007). Reaktivni će kisikovi spojevi igrati važnu signalizacijsku ulogu u angiogenezi, poboljšanoj rastezljivosti stijenka krvnih žila te regulaciji citoprotektivnih „proteina stresa“ unutar mišića (Barreiro, 2002).

Aktivnost skeletnih mišića utječe i na proizvodnju reaktivnih dušikovih spojeva (RNS), koji uključuju nitrit oksid anion ( $NO^-$ ) ili nitritni ion ( $NO_2^-$ ). Visoka koncentracija reaktivnih dušikovih spojeva može izazvati nitrozativni stres i oštećenje tkiva, dok će niže koncentracije imati povoljne regulatorne efekte u vazodilataciji, unosu glukoze i imunosnoj funkciji (McConell, 2012).

## 6.2. Autofagija

Autofagija je metabolički proces kojim se stanice koriste ne bi li razgradile, reciklirale ili uklonile nepotrebne stanične komponente poput makromolekula ili organela. Odnedavno privlači sve više pažnje zbog potencijalne uloge u postizanju dugovječnosti i borbi protiv kroničnih bolesti (Moran, 2012).

Istraživanja autofagije vršena na miševima, pokazala su da akutna tjelovježba pojačava aktivnost autofagije unutar skeletnog i srčanog mišića te tkiva koja sudjeluju u glukoznoj homeostazi ( štitnjača, jetra, adipozna tkiva). Kod transgeničnih miševa sa oslabljenom stimulirajući induciranom autofagijom, vidljiva je oslabljena izdržljivost te promijenjen metabolizam glukoze. Tjelovježba će također potaknuti i autofagiju unutar mozga miša, tijekom koje se eliminiraju štetni proteini sa neurodegenerativnom funkcijom uzrokovanom starenjem ( He, 2012). Kronična će tjelovježba utjecati na porast autofagije i redukciju apoptoze u starećem mišiću, sprječavajući pritom gubitak mišićne mase i snage. Smanjena će mišićna autofagija rezultirati dijabetes-induciranom mišićnom atrofijom (Lee, 2012).

Iako su rezultati eksperimenata na ljudima još uvijek poprilično oskudni, dokazana je ovisnost regulacije autofagije o vježbama izdržljivosti kod starijih i pretilih žena (Wohlgemuth, 2011).

## 7. LITERATURA

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376: 1670–1681, 2010.

Barra NG, Reid S, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, Holloway AC, Ashkar AA. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)* 18: 1601–1607, 2010.

Barreiro E, Comtois AS, Mohammed S, Lands LC, Hussain SN. Role of heme oxygenases in sepsisinduced diaphragmatic contractile dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L476–L484, 2002.

Bloomer RJ, Davis PG, Consitt LA, Wideman L. Plasma protein carbonyl response to increasing exercise duration in aerobically trained men and women. *Int J Sports Med* 28: 21–25, 2007.

Charkoudian N, Joyner MJ, Barnes SA, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, Wallin BG. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and systemic hemodynamics during nitric oxide synthase inhibition in humans. *AmJPhysiolHeart Circ Physiol* 291: H1378–H1383, 2006.

Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 46: 667–675, 2005.

Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 4: 18, 2003.



Elley CR, Gupta AK, Webster R, Selak V, Jun M, Patel A, Rodgers A, Thom S. The efficacy and tolerability of ‘polypills’: meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 7: e52145, 2012.

Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, Pilegaard H, Saltin B, Pedersen BK. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E1189–E1194, 2004.

GaoD, NingN, NiuX, WeiJ, SunP, HaoAliskiren vs G. angiotensin receptor blockers in hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 24: 613–621, 2011.

Geng DF, Liu M, Jin DM, Wu W, Deng J, Wang JF. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation: a meta-analysis of 5,821 patients. *Cardiology* 122: 148–157, 2012.

Green DJ, Maiorana A, O’Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 561: 1–25, 2004.

GuoT, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One* 4: e4937, 2009.

Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 109: 1371–1378, 2004.

He C, Sumpter R Jr, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy* 8: 1548–1551, 2012.

Henson DA, Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Shannon M, Bolton MR, Davis JM, Gaffney CT, Kelln WJ, Austin MD, Hjertman JM, Schilling BK. Influence of

carbohydrate on cytokine and phagocytic responses to 2 h of rowing. *Med Sci Sports Exerc* 32: 1384–1389, 2000.

Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18:813–823, 2011.

Inoue M, Senju S, Hirata S, Ikuta Y, Hayashida Y, Irie A, Harao M, Imai K, Tomita Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Ito T, Nakamura Y, Baba H, Nishimura Y. Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. *Int J Cancer* 127: 1393–1403, 2010.

Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 587: 5551–5558, 2009.

Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 90: 1031–1035, 2001.

Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity: exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 40: 765–801, 2010.

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 301: 2024–2035, 2009.

Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107: 490–497, 2003.

Lee Y, Kim JH, Hong Y, Lee SR, Chang KT, Hong Y. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats. *Lab Anim Res* 28: 171–179, 2012.

Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 51: 3524–3531, 2002.

McConnell GK, Rattigan S, Lee-Young RS, Wadley GD, Merry TL. Skeletal muscle nitric oxide signaling and exercise: a focus on glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303: E301–E307, 2012.

Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol* 529: 263–271, 2000.

Moran M, Moreno-Lastres D, Marin-Buera L, Arenas J, Martin MA, Ugalde C. Mitochondrial respiratory chain dysfunction: implications in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med* 53: 595–609, 2012.

Moreno PR, Sanz J, Fuster V. Promoting mechanisms of vascular health: circulating progenitor cells, angiogenesis, and reverse cholesterol transport. *J Am Coll Cardiol* 53: 2315–2323, 2009.

Nguyen C, Cheng-Lai A. The polypill: a potential global solution to cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 21: 49–54, 2013.

O’Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Prog Cardiovasc Dis* 53: 471–479, 2011.

Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46: 1453–1469, 2012.

Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 43: 121–133, 2013.

Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103: 1093–1098, 2007.

Powers SK, Kavazis AN, McClung JM. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol* 102: 2389–2397, 2007.

Rezanejad H, Matin MM. Induced pluripotent stem cells: progress and future perspectives in the stem cell world. *Cell Reprogram* 14: 459–470, 2012.

Roca-Rivada A, Al-Massadi O, Castelao C, Senin LL, Alonso J, Seoane LM, Garcia-Caballero T, Casanueva FF, Pardo M. Muscle tissue as an endocrine organ: comparative secretome profiling of slow-oxidative and fast-glycolytic rat muscle explants and its variation with exercise. *J Proteomics* 75: 5414–5425, 2012.

Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 26: 303–312, 2010.

Ruiz JR, Moran M, Arenas J, Lucia A. Strenuous endurance exercise improves life expectancy: it's in our genes. *Br J Sports Med* 45: 159–161, 2011.

Seals DR, Dineno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1895–H1905, 2004.

Soga Y, Yokoi H, Amemiya K, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Safety and efficacy of exercise training after coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 75: 2379–2386, 2011.

Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 82-87, 2001.

Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, Koch LG, Sarzynski M, Jensen T, Keller P, Scheele C, Volvaard NB, Nielsen S, Akerstrom T, MacDougald OA, Jansson E, Greenhaff PL, Tarnopolsky MA, van Loon LJ, Pedersen BK, Sundberg CJ, Wahlestedt C, Britton SL, Bouchard C. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol* 108: 1487– 1496, 2010.

Tremblay MS, Esliger DW, Copeland JL, Barnes JD, Bassett DR. Moving forward by looking back: lessons learned from long-lost lifestyles. *Appl Physiol Nutr Metab* 33: 836–842, 2008.

Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercisetrainingandassociationwithHbA1clevelsintype 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305: 1790–1799, 2011.

Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326: 1419, 2003.

Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 102: 1358–1363, 2000.

Wu J, Li J, Zhang N, Zhang C. Stem cell-based therapies in ischemic heart diseases: a focus on aspects of microcirculation and inflammation. *Basic Res Cardiol* 106: 317–324, 2011.

<https://www.bayer.hr>

[www.domzdravljabar.com](http://www.domzdravljabar.com)

<https://www.plivazdravlje.hr>

## **8. SAŽETAK**

Različite su meta-analize dovele do mnogobrojnih epidemioloških dokaza o povoljnom utjecaju regularne tjelovježbe na prevenciju i liječenje ne samo kardiovaskularnih bolesti nego i mnogih drugih bolesti današnjice. Iako se važnost lijekova u liječenju kardiovaskularnih bolesti ne može zanemariti, neosporan je i dugoročno štetan utjecaj konzumacije istih, popraćen velikim financijskim teretom. Tjelovježba uistinu ima velik utjecaj na kontrolu rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti te važna terapijska svojstva u njihovom liječenju. Iako u uznapredovalom stadiju bolesti tjelovježba ne može parirati koktelu lijekova, čari regularne tjelovježbe leže najprije u prevenciji pojave bolesti. Stoga dok ne izumimo lijekove bez nuspojava, magičnu pilulu kao alternativu tjelovježbi ili otkrijemo nepresušan izvor vječne mladosti, držimo se one stare : „Bolje spriječiti nego liječiti“.

## **9. SUMMARY**

Different meta-analyses have given us many epidemiological evidence on the beneficial effects of regular exercise in prevention and treatment of not only cardiovascular diseases but also many other conditions. Of course, we can not overlook the importance of medications in the cardiovascular diseases treatment, but on the other hand we must acknowledge its long term deleterious impact on human health. Furthermore, medications go hand to hand with financial baggage. Exercise has beneficial effects in reducing risk factors and in therapeutic role in the cardiovascular diseases treatment. In the progressive disease treatment, medication cocktail will have a bigger role, but the importance of exercise lies in its prevention ability. So until we invent non-harmful medications, magic exercise pill or stumble upon a fountain of youth, we should abide to : „Better safe then sorry“.

