

A KARDIOMETABOLIKUS
RENDSZER ADAPTÁCIÓJA
VERSENYSPORTOLÓKNÁL
ÉS KÉSŐI HATÁSAI

A rendszeres fizikai aktivitás
szerepe a szívérrendszeri-
és anyagcsere betegségek
megelőzésében és terápiájában

Dr. Leibach Ádám



TESTNEVELÉSI EGYETEM

Budapest
2019

A KARDIOMETABOLIKUS
RENDSZER ADAPTÁCIÓJA
VERSENYSPORTOLÓKNÁL
ÉS KÉSŐI HATÁSAI

A rendszeres fizikai aktivitás
szerepe a szívérrendszeri-
és anyagcsere betegségek
megelőzésében és terápiájában

Dr. Leibach Ádám



TESTNEVELÉSI EGYETEM

Budapest
2019

A Habilitációs Bizottság elnöke:
Prof. Dr. Koller Ákos
egyetemi tanár

A Bírálóbizottság elnöke:
Prof. Dr. Berkes István
egyetemi tanár

Szakmai bírálók:
Prof. Dr. Pavlik Gábor
egyetemi tanár (Testnevelési Egyetem)
Prof. Dr. Farsang Csaba
egyetemi tanár (Semmelweis Egyetem)

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS - A SPORT ÉS A FIZIKAI AKTIVITÁS DEFINÍCIÓJA ÉS A DISSZERTÁCIÓ CÉLJA	13
1. A sport és a fizikai aktivitás fogalmának meghatározása	13
1.1. A sport (fizikai aktivitással járó) definíciója	13
1.2. A fizikai aktivitás definíciója	13
2. A disszertáció célja	13
A KARDIOMETABOLIKUS RENDSZER ADAPTÁCIÓJA A FOKOZOTT FIZIKAI AKTIVITÁSHOZ (SPORTHOZ)	14
3. A fokozott fizikai aktivitás (sport) biológiai és élettani hatásai	14
3.1. A fokozott fizikai aktivitás (sport) biológiai hatásai	14
3.2. A fokozott fizikai aktivitás (sport) élettani hatásai	14
3.2.1. Az izommunka energiaellátása	14
3.2.1.1. Az aerob energiatermelő folyamatok	14
3.2.1.2. Az anaerob laktát-mentes energiatermelő folyamatok	14
3.2.1.3. Az anaerob laktát termelő energiatermelő folyamatok	15
3.2.2. Az aerob kapacitás és az aerob küszöb fogalma	15
3.2.2.1. Az aerob kapacitás - maximális oxigénfelvétel (VO_2 max)	15
3.2.2.2. Az aerob küszöb - a laktát egyensúly állapota	15
3.3. A tartósan jelentősen fokozott fizikai aktivitás (versenysport) során létrejövő élettani adaptáció	15
AZ ELÉGTELEN FIZIKAI AKTIVITÁS SORÁN LÉTREJÖVŐ ÉLETTANI - KÓRÉLETTANI FOLYAMATOK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ OBEZITÁSSAL ÉS AZ ÖREGEDÉSI MECHANIZMUSOKKAL	16
4. Az életkor (öregedés), az obezitás és a kardiometabolikus betegségek kapcsolata	16
4.1. Az öregedés definíciója	16
4.2. A sport szerepe az öregedés kardiovaszkuláris állapotromlásának lassításában	16

4.3. Az obezitás népegészségügyi jelentősége világszerte	17
4.4. Az öregedés és az obezitás jelentősége és kihívásai Magyarországon	17
4.5. Az időskori elhízás jellemzői	17
4.6. Az emberi szervezet zsírtartalmának változása időskorban	18
4.7. A izom szubsztrát-választása és annak következményei a versenysport abbahagyását követően kialakuló obezitásban	18
4.8. Az időskor és az elhízás hatása a gyulladós folyamatokra	19
4.8.1. Az időskor és az obezitás érfalkárosító kórélettani mechanizmusai - gyulladás és trombózis	20
4.8.1.1. Gyulladás	20
4.8.1.2. Trombózis	21
4.9. A zsírszövet endokrin-, parakrin-, autokrin szabályozó funkciója és szerepe a kardiometabolikus betegségek kialakulásában	22
4.10. Az obezitás mint kardiovaszkuláris rizikófaktor - az adipokinek szerepe	22
4.11. Az értónus és a koronária mikrocirkuláció változásai obezitásban	23
4.12. Barna zsírszövet az időskorban	24
4.13. Az endokrin rendszer időskorban kialakuló változásainak hatása a versenysport abbahagyását követően kialakult obezitásra	24
4.14. A testtömeg index (BMI) és a hasi visceralis zsírtömeg arányának módosulása	25
SEJTBIOLOGIAI MECHANIZMUSOK ÉS ÁLLATKÍSÉRLETES MODELLEK - A ZSÍRSZÖVET IDŐSKORI MŰKÖDÉSE	26
5.1. A zsírszövet átrendeződése öregedés során	26
5.2. A növekedési hormon (GH) és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-I hatása a zsírszövetre	26
5.3. Mesterséges obezitást előidéző állatkísérletes modellek - hízósejtek - aktivált makrofágok	26

5.4. A citokinek és az immunrendszer szerepe - hasonlóságok obezitásban és időskorban	27
5.5. A felgyorsult öregedéshez és az obezitáshoz kapcsolódó kórfolyamatok hasonlósága	27
5.6. A sejtek öregedésének replikációs elmélete és az obezitás	27
5.7. Ektópiás zsírlerakódás és lipotoxicitás	28
5.8. Zsírszövet-diszfunkció középkorúak obezitásában és öregkorban	28
5.9. A preadipociták szerepe a zsír szövetben	28
5.10. A mezenhimális zsírsejtszerű hibás sejtek (MAD)	28
5.11. Az eltérő zsír szövetek szerepe	29
AZ OBEZITÁS ÉS AZ IDŐSKORI BETEGSÉGEK KAPCSOLATA	30
6. Az elhízás kapcsolata a különböző betegségek kialakulásával és a mortalitással időskorban	30
6.1. A megnövekedett zsírtömeg hatása az időskori megbetegedésekre	30
6.2. Obezitás-mortalitás paradoxon időskorban	32
6.3. Az obezitás esetleges védőszerepe	33
6.4. Az elhízás és az időskori népbetegségek kapcsolata	33
A HIPERTÓNIA KIALAKULÁSÁNAK KÓRÉLETTANI MECHANIZMUSAI ..	34
7. A hipertónia előfordulása, gyakorisága világszerte és a hipertónia kialakulásához vezető okok	34
7.1. A hipertónia előfordulása és leggyakoribb szövődményei	34
7.2. A hipertónia kialakulásához vezető okok	34
7.3. A hipertónia, a szisztémás vaszkuláris rezisztencia és az öregedés	35
7.4. A hipertónia és a kis artériák és arteriolák működésének megváltozása	35
7.5. A hipertónia immunológiai vonatkozásai	35
7.5.1. Szöveti és sejtes gyulladáshoz vezető folyamatok hipertóniában	36

7.5.1.1. Az érrendszer és a vese szerepe a hipertónia kialakulásában ...	36
7.5.1.2. Az agy szerepe a hipertónia kialakulásában	37
7.5.2. Makrofágok, oxidatív stressz és vérnyomás	37
7.5.3. Hiperhomociszteinémia: vaszkuláris gyulladás	37
7.5.4. Az inzulinszerű növekedési faktor és a hipertónia	39
7.5.5. T-sejtek és a hipertónia	39
7.5.6. A hipertónia kialakulásának neuro-immun hipotézise	40
7.5.7. A vese és az erek átépülése (vaszkuláris remodelling)	40
KARDIOMETABOLIKUS ADAPTÁCIÓ A VERSENYSPORTHOZ ÉS ENNEK KÉSŐI HATÁSAI	41
8. A rendszeres testedzés szerepe a kardiometabolikus betegségek megelőzésében	41
8.1. A túlzott fizikai aktivitás következtében létrejövő nemkívánatos kardiometabolikus elváltozások	41
8.1.1. A versenysport abbahagyását követően kialakuló magas vérnyomás	41
8.1.2. A versenysport abbahagyását követően kialakuló metabolikus szindróma	42
8.1.3. A versenysport abbahagyását követően kialakuló magas vérnyomás és elhízás	43
A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS (SPORT) JÓTÉKONY ÉLETTANI HATÁSAI	43
9. A rendszeres fizikai aktivitás következtében létrejövő jótékony kardiometabolikus hatások	43
9.1. A rendszeres alacsony intenzitású edzés hatásai a vér hemoreológiai jellemzőire, a szívre, a vaszkuláris rendszerre és a vázizomzatra	43
9.1.1. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatása a vér hemoreológiai jellemzőire	43
9.1.2. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) szívre kifejtett hemodinamikai és molekuláris hatásai	44

9.1.3. Az alacsony intenzitású fizikai aktivitás artériás rendszerre kifejtett hemodinamikai és molekuláris hatásai	44
9.1.4. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatása a vázizomzat anyagcseréjére	45
9.1.5. Egészségmegőrző fizikai aktivitások: aerob - anaerob - flexibilitás edzésprogramok	45
9.1.6. A versenysport abbahagyását követően létrejövő kardiometabolikus eltérések (post-sportkarrier szindróma) kezelése és ennek fontos hatásmechanizmusai rendszeres alacsony intenzitású fizikai aktivitással	46
9.1.6.1. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) neuro-humorális hatásai	46
9.1.6.2. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) vazomotor hatásai	46
9.1.6.3. A hosszú távon végzett rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatására kialakuló genetikai változások	47
9.1.6.4. Különböző rendszeresen végzett fizikai aktivitások (sport) hatása a szérum lipid paraméterekre	48
KÖVETKEZTETÉSEK: A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS (SPORT) JELENTŐSÉGE A KARDIOMETABOLIKUS ELVÁLTOZÁSOK TERÁPIÁJÁBAN	48
10. A kardiometabolikus betegségek nem gyógyszeres terápiája	48
10.1. Diéta és testmozgás	48
10.1.1. Általános elvek az obezitás diétájában	48
10.1.2. Az optimális diéta időskori obezitás esetén	49
10.1.3. Testsúlycsökkentés 70 éves életkor felett	50
10.1.4. Az időskori testsúlycsökkentés káros hatásai	50
10.1.5. Testsúlycsökkentés 80 éves életkor felett	51
10.1.6. Az optimális testsúlycsökkentés idős elhízottakban - kalória restriktió és fokozott fizikai aktivitás	51
10.1.7. Mérési lehetőségek idősek felkar és combizomzatának megítélésére	52
10.2. Az ajánlott fizikai aktivitás a Frekvencia, Intenzitás, Idő és Típus (Frequency, Intensity, Time, Type - FITT) program szerint	52
10.2.1. Általános elvek az obezitás mozgásterápiájában	52

10.2.2. A FITT program általános javaslatai kardiovaszkuláris prevenció céljából és hipertóniában	55
10.2.3. A hipertóniás egyéneknek javasolt aerob dinamikus típusú edzésprogram - az ACSM jelenlegi állásfoglalása szerint	55
10.2.4. Az élsportolóknál az aktív sportkarrier abbahagyását követően kialakult hipertónia és metabolikus szindróma kezelése a FITT protokoll alapján	56
10.3. Javasolt sportterápia különböző korú felnőttek részére	57
10.3.1. Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére	57
10.3.1.1. Állóképességi edzés	57
10.3.1.2. Rezisztenciaedzés	58
10.3.1.3. Nyújtási gyakorlatok	58
10.3.1.4. Egyensúlyfejlesztő gyakorlatok	59
10.3.2. Javasolt sportterápia különböző korú hipertónia diagnózissal rendelkező felnőttek részére	59
10.3.3. Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére	60
10.3.3.1. Kardiorespiratórikus edzés	60
10.3.3.2. Rezisztenciaedzés	61
10.3.4. Javasolt sportterápia különböző korú szívbetegek felnőttek részére	61
10.3.4.1. Szívbetegségek általában	61
10.3.4.2. Akut koronária szindróma (ACS) után és primer perkután koronária intervenciót (PCI) követően	63
ÖSSZEFOGLALÁS	64
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	66
ÁBRA- ÉS KÉPJEGYZÉK	67
TÁBLÁZATJEGYZÉK	67
IRODALOMJEGYZÉK	69

Rövidítésjegyzék

- ACE: Angiotenzin I konvertáló enzim
- ACSM: American College of Sports Medicine
- ADRF: Adipocita eredetű érfalrelaxáló faktor
- AP-2: Aktiváló protein-2
- APOE: Apolipoprotein E
- ATP: Adenozin-trifoszfát
- AVO_2 diff: Arteriovenózus oxigénkülönbség
- BMI: Testtömegindex
- CAA: Conditionally essential amino acid
- CABG: Aorto-koronáriás bypass graft
- CAMA: Corrected arm muscle area
- CD4+: Helper T sejtek
- CD8+: Citotoxicus T sejtek
- CO: Percérfogat
- COX: Ciklooxigenáz
- CT: Komputertomográfia
- DHEA : Dehidroepiandroszteron
- DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry
- E: Energia
- ECM: Extracelluláris mátrix
- eNOS: Endotheliális nitrogén-monoxid szintáz
- EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
- ET-1: Endothelin-1
- FFA: Szabad zsírsav
- FFMI: Zsírmentes testtömegindex
- FITT: Frequency, Intensity, Type and Time
- FMD: Áramlás mediálta érdilatáció
- FVII: VII. faktor
- GH: Growth hormone
- HDL: Magas denzitású lipoprotein
- HDL-C: HDL koleszterinszint
- HHcy: Hiperhomociszteinémiás
- hOGG1: human 8-oxoG DNA glycosylase
- HR: Heart rate
- ICAM-1: Intracelluláris adhézis molekula-1
- IGF: Insulin-like growth factor
- IGF-I: Insulin-like growth factor-1
- IGFBP-1: Insulin-like growth factor-binding protein-1
- IL-10: Interleukin-10

- IL-17: Interleukin-17
- IL-1 β : Interleukin-1 β
- IL-6 : Interleukin-6
- iNOS: Indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz
- JNC8: The Eighth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
- LDL: Alacsony denzitású lipoprotein
- LDL-C: LDL koleszterinszint
- LPL: Lipoprotein lipáz
- M1: Killer makrofág
- MAD: Mezenhimális zsírsejtszerű hibás sejtek
- MCP-1: Monocita kemotaktikus fehérje-1
- MET: Metabolic Equivalent of Task
- NADPH: Nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
- NF- κ B: Nukleárisfaktor- κ B
- NO: Nitrogén-monoxid
- NOS3: Nitrogén-oxid szintáz 3
- NTG: Nitroglicerín
- op/op: Oszteopetrózis mutáns
- p16: Ciklindependens kináz inhibitor-2A
- PAF: Vérlemezke aktiváló faktor
- PAI-1: Plazminogén aktivátor inhibitor-1
- PGI2: Prostaglicin
- PPAR- α : Peroxiszóma-proliferátor-aktivált-receptor- α
- PPAR- γ : Peroxiszóma-proliferátor-aktivált-receptor- γ
- PSGL1: P szelektin glikoprotein ligand-1
- Rag-/-: Rekombináz aktiváló gén I hiányos
- RMR: Resting Metabolic Rate
- ROS: Reaktív oxigénmolekulák
- SHR: Spontán hipertóniás patkány
- SMI: Vázizomindex
- SOD: Szuperoxid-dizmutáz
- t-PA: Szöveti plazminogén aktivátor
- T3: 3,5,3'-tíjód tironin
- T4: 3,5,3',5'-tetrajód tironin
- TG: Triglicerid
- Th17: Helper 17 T sejt
- TLR: Toll-like receptor
- TLR-4: Toll-like receptor-4
- TNF- α : Tumor necrosis factor alpha
- VO₂max: Maximális oxigénfelvétel
- WHO: World Health Organization

Bevezetés - A sport és a fizikai aktivitás definíciója és a disszertáció célja

1. A sport és a fizikai aktivitás fogalmának meghatározása

1.1. A sport (fizikai aktivitással járó) definíciója

Az Európai Sport Charta (1997) meghatározása szerint: "A sport minden olyan fizikai tevékenység, amelynek célja esetenként vagy szervezett formában a fizikai és szellemi erőnlét kifejezése vagy fejlesztése, társadalmi kapcsolatok teremtése vagy különböző szintű versenyeken eredmények elérése". Ezen meghatározás szerint a sportolás nem csak a szervezett versenysportot foglalja magába. A sport széles körben elfogadottan a következő alegységekre bontható: élsport, versenysport, versenyszerű sport és szabadidősport. A Magyar Tudományos Akadémia „minden egészségügyi célzatú és testfejlesztő mozgásos” aktivitást (MTA, 1998) sportként definiált (ez magában foglalja a szabadidősportot, az iskolai testnevelést és az élsportot is). Korunkban egyre inkább jellemző, hogy sokan önállóan végeznek sporttevékenységet (fitness edzések, kocogás, futás, kerékpározás)¹.

1.2. A fizikai aktivitás definíciója

A nemzetközi irodalomban használt fizikai aktivitás definíció alapján (CJ Caspersen) a sport a fizikai aktivitás része, ugyanakkor nem minden fizikai aktivitást tartalmazó tevékenység fogadható el sporttevékenységnek (fizikai aktivitás a Caspersen-féle meghatározás alapján a gyaloglás, kertészkedés, egyéb házkörűli munkák is).^{*} A nemzetközi sportkutatásokban azonban a fizikai aktivitás kifejezés mégis igen széles körben elterjedt, aminek létjogosultságát a sport definíció több szempontú értelmezése adja. Az Európai Bizottság 2007-ben elkészült dokumentuma az úgynevezett „Fehér Könyv a Sportról” (White Paper on Sports) részletezi a sport társadalmi értékteremtő fontosságát, mely kapcsolódik a lakosság egészségügyi állapotának és munkavégző képességének nemzetgazdasági jelentőségével is, valamint a személyiség fejlődésnek és fejlesztésnek, továbbá az emberi kiteljesedésnek is egyik meghatározó összetevője. Ezen összefoglalóban nem térünk ki részletesen az Európai Sport Charta (1997) meghatározása alapján sportnak minősülő, jelentős fizikai erőnlétet nem igénylő, szellemi erőnlétet megkövetelő sportágakra (pl. sakk)².

** WHO által használt fizikai aktivitás definíció, mely a Caspersen által leírtak (1985) alapján így szól: „fizikai aktivitás alatt azt a testi mozgássort értjük, melyet az emberi test mindennapi tevékenységei során kilokalóriákban mérhető energia felhasználás kíséretében izomrendszere által hoz létre; és melybe beletartoznak a munkavégzés, sporttevékenység, házkörűli és egyéb tevékenységek is”.*

2. A disszertáció célja

Disszertációm célja irodalmi és saját kutatási eredményeink alapján felderíteni, hogy a versenysport hogyan hat a kardiometabolikus rendszerre és a rendszeres fizikai aktivitást hogyan lehet a re-adaptációra felhasználni.

A kardiometabolikus rendszer adaptációja a fokozott fizikai aktivitáshoz (sporthoz)

3. A fokozott fizikai aktivitás (sport) biológiai és élettani hatásai

3.1. A fokozott fizikai aktivitás (sport) biológiai hatásai

A sportolás biológiai hatása szervezetünk valamennyi szervét, szervrendszerét érinti. Az egyik legjelentősebb jótékony következménye a sportolás során létrejövő fizikai aktivitásnak a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére irányuló hatás. A sportolás javítja a lipoproteinek arányát, az inzulin érzékenységet, csökkenti a 2-es típusú cukorbetegség és más anyagcsere betegségek előfordulási kockázatát is. A következő összefoglalóban ezeket helyezzük előtérbe (tanulmányok más megbetegedések, pl. daganatos megbetegedések, mozgásszervi megbetegedések előfordulási gyakoriságára is jótékony hatást igazoltak). Nagy jelentősége van a túlsúly kialakulásával szemben is, mely a fejlett országokban korunk egyik legnagyobb népegészségügyi problémája. Mindezek alapján elmondható, hogy a sportnak, a fizikai aktivitásnak igen jelentős egészségvédő, egészségmegőrző szerepe van. A tudományos elveken alapuló megfelelően „adagolt” sportterápia fontos része kell legyen az egészségügyi ellátásnak.

3.2. A fokozott fizikai aktivitás (sport) élettani hatásai

3.2.1. Az izommunka energiaellátása

Az izommunka energiaigényes folyamat, amelyhez szükséges energia előállítása a felvett tápanyagból történik két fő mechanizmus, az aerob és az anaerob energiatermelés során. Az aerob energiatermelés oxigén jelenlétében, míg az anaerob oxigén jelenléte nélkül zajlik^{3,4}.

3.2.1.1. Az aerob energiatermelő folyamatok

A hosszú ideig tartó mozgásoknál a szervezet aerob módon jut energiához. Itt leginkább szénhidrátok, zsírok és bizonyos esetekben (éhezés, illetve energiapótlás nélküli több órás terhelések) fehérjék bontásán keresztül is lehetséges az energia előállítás. A néhány perces terhelések leginkább a szénhidrátok, a 10-15 percnél hosszabb terhelések során pedig dominálónan zsírok bontása során jön létre a szükséges energia (természetesen ezt befolyásolja az adott egyén edzettségi állapota és a mozgás intenzitása is). Az aerob energiatermelő folyamatok általi energia felszabadítás jellemző az állóképességi sportágakra (hosszútávfutás, kerékpározás)^{3,4}.

3.2.1.2. Az anaerob laktát-mentes energiatermelő folyamatok

A fizikai terhelés intenzitásától és hosszától függően az energiatermelő folyamatok között a rövid ideig, nagy intenzitással történő mozgások során az energiát ATP és kreatinfoszfát molekulák biztosítják. Az izom ATP tartaléka mintegy 2-3 másodperces izommunkára elegendő, ezután a maximális intenzitás megtartását a kreatinfoszfát bontása fedezi

további mintegy 6-7 másodpercen át, így a fenti mechanizmusok hozzávetőlegesen 10 másodpercig tudnak energiát szolgáltatni. Ez a folyamat anaerob laktát-mentes (nem termelődik tejsav). Ide tartoznak a tíz másodpercnél rövidebb és maximális intenzitású mozgások (pl. 100 méteres sprintfutás, atlétika ugró és dobó számok)^{3,4}.

3.2.1.3. Az anaerob laktát termelő energiatermelő folyamatok

Amikor a kreatinfoszfát tartalékok elfogynak, akkor a szénhidrátok anaerob bontása biztosítja az energiát, melyet glikolízisnek nevezünk. Ez a folyamat anaerob laktát (termelődik tejsav) és további 30-40 másodpercig tud energiát biztosítani, így az előző energiatermelő mechanizmussal együtt az anaerob laktát-mentes és az anaerob laktát termelő folyamat 40-50 másodpercig képes energiabiztosításra (pl. 100 méteres úszás, 400 méteres futás). A fent említett anaerob energiatermelő folyamatok gyors azonnali energiát biztosítanak^{3,4}.

3.2.2. Az aerob kapacitás és az aerob küszöb fogalma

3.2.2.1. Az aerob kapacitás - maximális oxigénfelvétel ($VO_2\max$)

A fenti energiatermelő folyamatok dinamikus egységben állnak egymással, a terheléstől függően egy időben is jelen lehetnek és jelen vannak. Az aerob kapacitást a maximális oxigénfelvétel ($VO_2\max$) jellemzi és az izomzat maximális oxigén felhasználásának képességét mutatja aerob mozgás során, mely állóképességi edzéssel fejleszthető, az ilyen edzésben részesülő sportolóknak gyakran mintegy kétszerese ez az érték a nem sportolókéhoz viszonyítva⁵. A $VO_2\max$ értéke a perctérfogat* és az arterio-venózus oxigénkülönbség ($AVO_2\ diff$) szorzataként számolható^{3,4}.

3.2.2.2. Az aerob küszöb - a laktát egyensúly állapota

Fontos fogalom az aerob küszöb fogalma, mely azt a szintet jelzi, ahol a laktát termelése és eliminációja egyensúlyban van³. Ebben az esetben a vér laktát (tejsav) koncentrációja a nyugalmi szint fölött kb. 2 mmol/l értéken mérhető. Az aerob küszöb érzékenyen reagál az edzettség változására⁶, ezért edzettségi mutatónak is alkalmazzák (magas edzettségi fokkal rendelkező egyéneknél az aerob küszöb a kevésbé edzettekéhez képest magasabb relatív intenzitásnál jelentkezik). Anaerob küszöbnek azt a szintet nevezzük, ahol az anaerob folyamatok dominanciája érvényesül az energiatermelésben. Ez általában 4 mmol/l tejsavértéknél jelentkezik. Az anaerob küszöb is fejleszthető edzéssel és az állóképességi teljesítményt meghatározza: jól edzett személyeknél a maximális oxigénfelvétel 80-85%-ánál jelentkezik (ez az érték edzetleneknél 55-65%)⁵.

3.3. A tartósan jelentősen fokozott fizikai aktivitás (versenysport) során létrejövő élettani adaptáció

A sportolás jótékony hatását a kardiovaszkuláris rendszerre számos tankönyvi adat alátámasztja^{3,4}, azonban fontos megemlíteni, hogy a tartós versenysport jelentős hatást gyakorol a kardiometabolikus rendszerre, melynek adaptációja létrehoz egy olyan „gőzgéphez hasonlítható nagyméretű

energiagépezetet”, melynek fenntartása az életkor előrehaladtával egyre nehezebbé válik. A jelentősen fokozott fizikai aktivitással járó sportolás, a versenysport által létrehozott adaptációs mechanizmusok következménye, hogy a versenysport abbahagyását követően túlsúly és kardiometabolikus betegségek kialakulása a szokásosnál gyakoribbá válhat. Ezek közé tartoznak a szívre, az artériákra és a sejtszintű anyagcserére gyakorolt késői hatások, a magas vérnyomás, valamint a versenysport abbahagyását követően gyakran kialakuló obezitás. Ezen változások részletes kifejtése a későbbi fejezetekben történik^{3,4}.

** perctérfogat (CO) = a pulzustérfogat (a szívizom egy összehúzódása során kibocsátott vérmennyiség) és a szívfrekvencia szorzata*

Az elégtelen fizikai aktivitás során létrejövő élettani - kórélettani folyamatok összefüggése az obezitással és az öregedési mechanizmusokkal

4. Az életkor (öregedés), az obezitás és a kardiometabolikus betegségek kapcsolata

4.1. Az öregedés definíciója

Az öregedés progresszív, univerzális és irreverzibilis folyamatok összessége, melyek érintik a molekulákat, a sejteket, az egész szervezetet és halállal végződnek. Az időskor betegségeit meg kell különböztetni magától az öregedéstől annak ellenére, hogy az öregedés az időskorban előforduló betegségek valószínűségét növeli⁷.

4.2. A sport szerepe az öregedés kardiovaszkuláris állapotromlásának lassításában

Az öregedés számos szövetre és szervre is hat, például a vese só kiválasztó képességének csökkenésén keresztül a keringési rendszer folyadék túlterheléséhez vezet, mely a szisztolés és a diasztolés vérnyomást is emeli^{8,9}. A krónikus gyulladás és az oxidatív stressz kor függő molekuláris biológiai változásainak egymásra ható mechanizmusai számos immunológiai folyamatot (pl. a proinflammatorikus citokinek termelődése) és endokrin hatást (pl. az IGF rendszer módosítása) befolyásolnak. Ezeknek a változásoknak a befolyásolása, az öregedési folyamatokra gyakorolt hatásainak lassítása szintén lehetséges azáltal, hogy javítjuk a kardiovaszkuláris rendszer állapotát, így módon a szervek oxigén és tápanyagellátását is, melyek így csökkentik a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett negatív feedback hatásukat¹⁰⁻¹².

A későbbiekben leírásra és megvitatásra kerül számos olyan edzésforma, mely hasznos lehet a hipertónia kialakulásának késleltetésében és prevenciójában többek között a kardiovaszkuláris rendszer szerkezetének és funkciójának befolyásolásán keresztül. A rövid- és hosszú távú edzésprogramok köztudottan jótékony hatással bírnak a kardiovaszkuláris rendszerre.

4.3. Az obezitás népegészségügyi jelentősége világszerte

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) az obezitást a világ egyik legfontosabb népegészségügyi problémájaként tartja számon. Az obezitás prevalenciája földrajzi különbségeket mutat, a legmagasabb értékeket az Amerikai Egyesült Államokban észlelték, a lakosság 61%-a túlsúlyos (testtömegindex – BMI 25kg/m^2) és mintegy 30%-a elhízott/obez (BMI 30kg/m^2). Magyarországon férfiaknál a túlsúly 40%-ban, míg az elhízás 32%-ban van jelen, nőknél pedig mindkét kategória közel 32%-ot mutat. Egyes vizsgálatok még magasabb és egyre növekvő számokat mutatnak, bár az optimális BMI meghatározása nem mindig egyértelmű és sok tényezőtől függ. Multicentrikus nemzetközi tanulmányok alapján az obezitás az iszkémiás szívbetegség és a cerebrovaszkuláris betegség független rizikófaktora. Ennek egyik igazolásul szolgál az a tény, hogy az energiabevitel mérséklése és a fokozott mozgás során létrejött testsúlycsökkenés javítja az anyagcsere állapotot és szignifikánsan csökkenti az obezitással összefüggő kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást¹³.

4.4. Az öregedés és az obezitás jelentősége és kihívásai Magyarországon

A téma fontosságát az életkori sajátosságokon (életmód, biológiai aktivitás, öregedéshez kapcsolódó elhízás patológiai következményei, lehetséges intervenciók korlátai) túlmenően az is adja, hogy Magyarországon minden ötödik ember a 60 év feletti korosztályba tartozik. Ennek a korosztálynak rendkívül nagyok, az életkorral pedig egyre növekvőbbek az egészségügyi kihívásai. Ennek fontos összetevője az is, hogy a hazai felnőtt népesség korántsem egészségtudatos életmódja miatt egyre több középkorú érkezik elhízottan az időskorba, azonban az is megfigyelhető, hogy a 60-as éveikbe érkezőknél még közel egy évtizedig a testsúly és elhízottság hajlama tovább növekedik.^{7,14}

4.5. Az időskori elhízás jellemzői

Az elhízottság lényege időskorban is a testben a zsír igen nagymérvű lerakódása és megoszlásának kóros módosulása, mely számos nem kívánatos fizikai és biokémiai hatással jár. Az idős sejtek, szövetek, szervek megváltozott állapota és válaszadása, fokozódó sérülékenysége és a kóros zsíranycsere molekuláris biológiai hatásai a középkorúakhoz képest még kedvezőtlenebb és szerteágazóbb következményeket hoznak létre. Az elhízásnak az öregedést felgyorsító hatására utalhat az a tény, hogy az öregedéssel rövidülő telomerhossz elhízott idősökben nagyobb mértékben rövidült. Az emberi szervezet öregedésével a zsírszövet alapvető élettani funkciói továbbra is megmaradnak, azonban módosulhatnak, jelentős egyéni különbségekkel. A zsírszövet ebben az életszakaszban is ellátja szokásos funkcióit, az energiaraktározást, endokrin-immun-hőszabályozási működését, lokális mechanikai védelmet nyújt és befolyást gyakorol egyes szövetek újraképződésére is. A teljes testre kiterjedő megnagyobbodó zsírtartalomra jellemző a viscerális zsírtömeg mennyiségének növekedése (a korábbi életszakaszokhoz képest fokozott kockázatot jelenthet a szív- és érrendszer vonatkozásában, anyagcserezavarokra, obstruktív pulmonalis kórfolyamatokra, intellektuális hanyatlásra és malignus betegségek lefolyására). Az időskori zsírszöveti, zsíreloszlási változások az öregedést is befolyásolhatják. Kísérletekben igazolták, hogy

a zsírszövet anyagcseréjének, kóros eloszlásának, működési zavarainak különböző technikájú, elsősorban molekulárbiológiai gátlása, vagy a visceralis zsírszövet sebészi csökkentése az élethosszot is képes megnövelni^{15,16}.

4.6. Az emberi szervezet zsírtartalmának változása időskorban

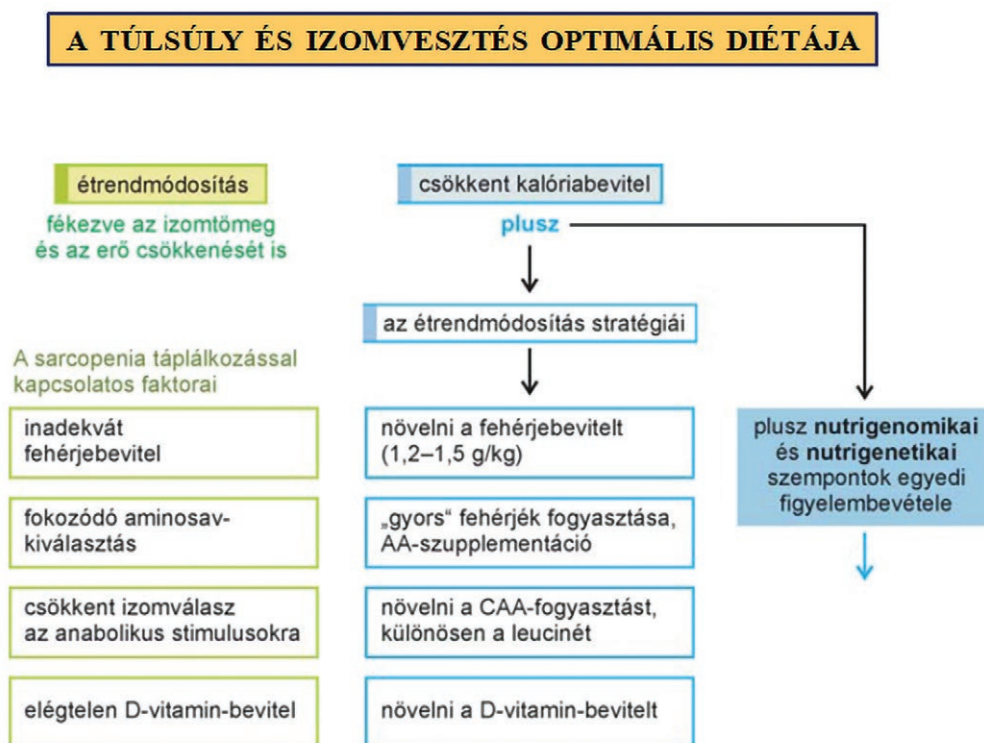
Az idősödés az emberi test összetételét és anyagcseréjét folyamatosan módosítja. A 70 éves korban megtalálható zsírmentes tömeg (fat free mass) 60%-a a 20 éves életkorban mérhetőnek (a csökkenés progresszív, nőkben kifejezettebben, mint férfiakban). Az öregedő szervezetben az izomzatban és a májban is fokozódik a zsírlerakódás. A növekvő visceralis zsírtömeg az időskorban előforduló glükóztolerancia csökkenés fő előidézője (ebben szerepet játszik az intramuszkuláris és intrahepatikus zsír által kiváltott adipokin- és szabadzsírsav-felszabadulás, valamint a hasnyálmirigyben a lerakódott zsír következtében kialakuló β -sejt-működés romlása is). A vázizomzat csökkenése miatt az alapanyagcsere fiatalkortól kezdve évtizedenként 2-3%-kal csökken, ez a csökkenés 50 év felett már tíz évenként 4%, ami naponta 150 kcal (630 kJoule) értéknek felel meg. Mindezek következtében egy 70 éves személy alapanyagcseréje a saját 20 éves életkorához képest 30%-kal kisebb. A fizikai aktivitás csökkent mértéke és időtartama, a csökkent zsíroxidáció miatt mérséklődő posztprandiális energiafelhasználás az előbbiekkal együtt felelős az öregedés során megfigyelhető csökkent energiafelhasználásért és következményeiért¹⁶⁻¹⁸.

4.7. A izom szubsztrát-választása és annak következményei a versenysport abbahagyását követően kialakuló obezitásban

Az egészséges izom szabad zsírsavakat és glükózt egyaránt felhasznál energiaegyensúlyának fenntartásához. A szubsztrát-felhasználás, illetve választás aránya jelentősen változik a magzati kortól a felnőtt korig. Obezitásban a szabad zsírsavak és a triacilglicerol plazmaszintje megnövekedik, mely nemcsak a szabad zsírsavak, hanem a glükóz felvételét és hasznosulását is befolyásolja. A folyamat intracelluláris zsírfelgyűléshez (intracelluláris „lipid droplets”), majd következményesen a szív anyagcseréjében a zsírsavak elsődleges szubsztrátként való felhasználásához vezet. Ennek következménye az alacsony glükózfelhasználás és a miokardium csökkent oxigénfogyasztása.

A már említett megnövekedett szabad zsírsav felhasználás sem tud azonban lépést tartani a szabad zsírsavak képződésével, így nagy mennyiségben ketontestek (béta-hidroxibutirát, acetoacetát, aceton) és egyéb lipotoxinok keletkeznek, „zsírmérgezés” alakul ki. Az adipokinek közül az adiponektin növeli a szabad zsírsavak oxidációját a szívben és a harántcsíktolt izmokban, valamint hasonló hatású a leptin is. A fiziológiásan védő hatású leptin pozitív protektív hatékonysága jelentős fokú obezitás esetén, a hipotalamikus leptinreceptorok működészavara miatt kialakult ún. szekunder leptin-rezisztencia következtében csökken. Az FFA oxidációja csökken, emelkedik a trigliceridszint és inzulinrezisztencia alakul ki. A leptin a szimpatikus vazomotor tónus és az endotelin-1-eltávolítás emelésén keresztül növeli a vérnyomást, amely elősegíti a szívizom-hipertrofiát. A csökkent mitokondriális oxidatív kapacitás, a mitokondriumok nem megfelelő ATP termelése (a glükózból történő ATP-termelés hatékonysága nagyobb,

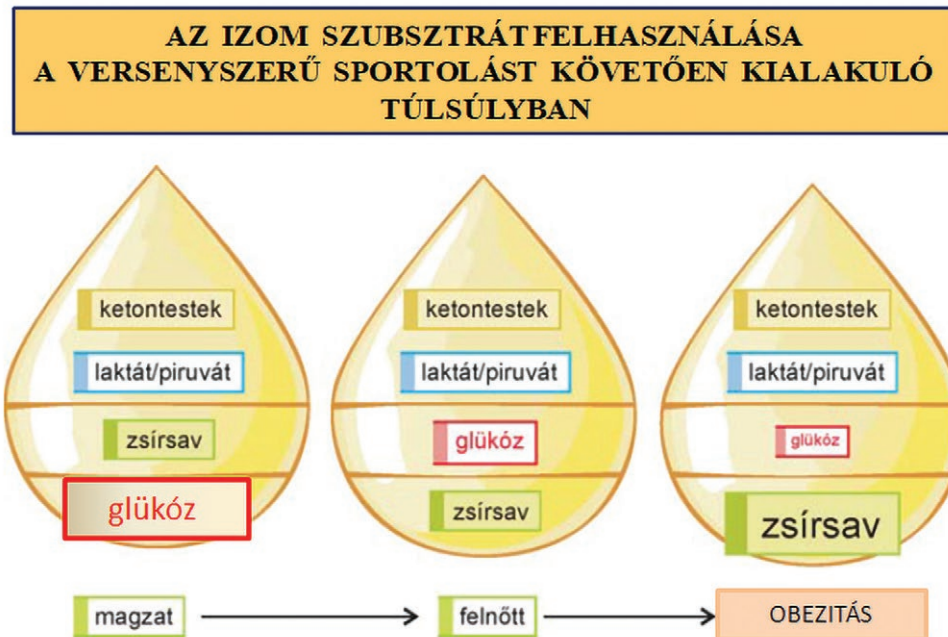
mint a szabad zsírsavakéból történő termelésé) és a nem megfelelő glükózhasznosítás csökkenti a miokardium energiaellátását és így mechanikai teljesítőképességét is. A szabad zsírsavak megnövekedett mennyisége azonban gátolja a piruvát- és a piruvát-dehidrogenáz-aktivitást is. Mindezek a mechanizmusok szisztolés diszfunkcióhoz, megnövekedett végdiasztolés térfogathoz és nyomáshoz, szívizom-hipertrófiához vezetnek, mely végső soron a szív igényének és a koronáriák vérellátási képességének aránytalanságát okozza.¹⁹⁻²² (1. és 2. ábra)



1. ábra Túlsúly és izomvesztés esetén a megfelelő izomvédelmet biztosító étrend összetevői - kalória csökkentett diéta. (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert) Székács Béla, Lelbach Ádám, Kiss István, Martony Zsuzsa: Elhízás és időskor, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

4.8. Az időskor és az elhízás hatása a gyulladós folyamatokra

Az elhízást és az öregedést is kifestő enyhe gyulladós állapot és endokrin változások sora jellemzi. A centrális és a visceralis zsírlerakódás számos gyulladást okozó adipokin termelődését idézi elő, így a szervezet gyulladós terhelése megnövekszik. Ez az alacsony fokon jelenlevő, de állandósuló gyulladós állapot a testtömeg csökkenéséhez, az immunrendszer romló funkciójához, kognitív hanyatláshoz, az inzulinrezisztencia és az ateroszklerózis mértékének fokozódásához vezet. A fokozottan felszabaduló proinflammatorikus TNF- α és IL-6 katabolikus hatása az izomzatra, így az öregedéssel együtt járó „fiziológias” izomvesztés és sarcopénia patomechanizmusában (mely a mozgás beszűkülését, az önállóság fokozatos elvesztését okozza) fontos szerepet játszik²³.



2. ábra Az izom szubsztrát felhasználása magzati korban, felnőttkorban és a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúlyban (obezitásban). Látható, hogy az izom különböző szubsztrátot képes felhasználni, de azok aránya (a főszubsztrát az ábra alsó sorában) változhat, ami befolyásolja az oxigén- és energiafelhasználást, valamint a kontraktilitást. Az izom magzati korban főként glükózt, felnőttkorban különböző molekulákat, míg a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúlyban (obezitásban) főleg zsírsavat használ az energiatermelésre. Az utóbbi esetben a ketontestek (béta-hidroxibutirát, acetoacetát, aceton) koncentrációja megnő, mely káros mértékű lehet. (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert): Koller Ákos, Lelbach Ádám, Kovács Imre: Az Obezitás szerepe a koronária és szívbetegség kialakulásában, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

4.8.1. Az időskor és az obezitás érfalkárosító kórélettani mechanizmusai - gyulladás és trombózis

4.8.1.1. Gyulladás

A zsírszövet kóros gyarapodása során a zsírsejtek mérete növekszik, lokális hipoxia, adipocita elhalás és ezzel egyidőben jelentős monocita invázió (bevándorlás) is megfigyelhető, melynek során a monociták proinflammatorikus aktivitással rendelkező M1 makrofágokká differenciálódnak. A megnövekedett proinflammatorikus citokin termelés - mint például tumor nekrozis faktor-alfa (TNF α) vagy az interleukin (IL)-6 megnövekedett termelése - az egymással szomszédos sejtek proinflammatorikus állapotba kerülését okozzák. Az aktív makrofágok további gyulladásos citokineket bocsátanak ki, a fokozott TNF α -termelés monocita kemotaktikus fehérje (MCP)-1 és más kemokinek (pl. intracelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1) termelődéséhez vezetnek és circulus vitiosus-ként további

makrofág inváziót és gyulladást okoznak. A zsírszövetek szabad zsírsavakat (FFA) is termelnek, melyek a toll-like receptor (TLR)-4 szignál transzdukciós mechanizmuson keresztül stimulálják a makrofágokat és az NF κ B transzkripciós faktor aktiváción keresztül növelik a TNF α termelődését. A T-limfociták alcsoportjainak a kontrollhoz képest megváltozott arányát (megnövekedett CD8+ sejt arány a CD4+ sejtekhez képest) figyelték meg a mesterségesen obezitást előidéző állatkísérletes modellekben, mely hasonló eredményt mutatott obez és sovány emberek zsírszövetével végzett vizsgálatok alkalmával is. Obezitás során mind humán mintákban, mind állatkísérletes modellekben a hízósejtek infiltrációját is megfigyelték. Az előbb leírt változások (megnövekedett CD8+ sejt arány) és a hízósejtek megnövekedett mennyisége hozzájárulnak a megnövekedett IL-6 és interferon- γ termeléséhez. Az általánosan kialakult proinflammatorikus (gyulladást előidéző) környezetben a gyulladást előidéző mechanizmust erősíti az adiponektin termelődés csökkenése, mely a zsírszövet által termelt bioaktív anyag (adipokin) és a zsírszövet egyik meghatározó antiinflammatorikus (gyulladás ellen ható) fehérjeje és hatását a TLR aktivált NF κ B aktiváció gátlásán keresztül feje ki. Csökkent adiponektin termelődés így megnövekedett TNF α -termeléshez vezet. A kutatások során fény derült arra is, hogy az adiponektin csökkent termelődésében a gyulladást előidéző folyamatok során jelenlevő jól ismert megnövekedett oxidatív stressz is - szabályozó mechanizmusként - szerepet játszik²³ (3. ábra).

4.8.1.2. Trombózis

A krónikus proinflammatorikus állapot hatással van az érfal endotéliumra is, valamint a vérlemezkékre és a keringő sejtekre, mely során a véralvadást elősegítő (prokoaguláns) faktorok és adhéziós molekulák termelése nő és a véralvadást gátló (antikoaguláns) faktorok termelődése csökken. Ez együtt jár a trombinképződés megnövekedésével és a vérlemezkék aktivációjával is. Ezirányú kutatások kimutatták, hogy obez egyéneknél emelkedett a keringő FVII, trombin, trombin-antitrombin komplex mennyisége a nem obez egyénekhez képest, valamint emelkedett a keringő monocita szöveti faktor prokoaguláns aktivitás és csökkent a fibrinolitikus aktivitás. A krónikus gyulladást előidéző állapot együtt jár az endogén antikoaguláns mechanizmusok nem megfelelő szabályozásával (ide tartozik a szöveti faktor inhibitor út, az antitrombin és a protein C antikoaguláns rendszer), mely a hemostázis egyensúlyának megváltozását és a trombózisrizikó megnövekedését okozza. A sértetlen érfal endotélsejtjei sokféle anyagot termelnek, amelyek serkentik vagy gátolják a véralvadást. Az egyik ilyen szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) nevű enzim, ami a plazminogén-plazmin átalakulást biztosítja. A plazmin nevű fehérje inaktív előanyagából, a plazminogénből jön létre és a vérrög lebontásáért felelős. A plazmin proteáz hatású, több darabra hasítja a fibrint. Az egészséges szervezetben a véralvadás és a fibrinolízis (fibrinhasítás) között egyensúly áll fenn. A szabadzsírsav termelés és a TNF α termelés a plazminogén legfontosabb fiziológiai inhibitorának, a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI)-1 felszabaduláshoz is vezet. Így az obezitás együtt jár a csökkent plazminogén aktiváción keresztül létrejövő csökkent plazmin termeléssel és következményes csökkent fibrinolízissel, előidézve a protrombotikus (trombózist előidéző) állapotot és ezzel a megnövekedett trombózisrizikót. Obezitás esetén a zsírszöveti proinflammatorikus citokin- és kemokinexpresszió a különböző zsírszövetekben eltérő, a makrofág infiltráció, a proinflammatorikus mediátorok termelődése és a PAI-1 szekréciója a viscerális zsírszövetben a szubkután zsírszövetnél jelentősebb mértékű^{20,23} (3. ábra).

4.9. A zsírszövet endokrin-, parakrin-, autokrin szabályozó funkciója és szerepe a kardiometabolikus betegségek kialakulásában

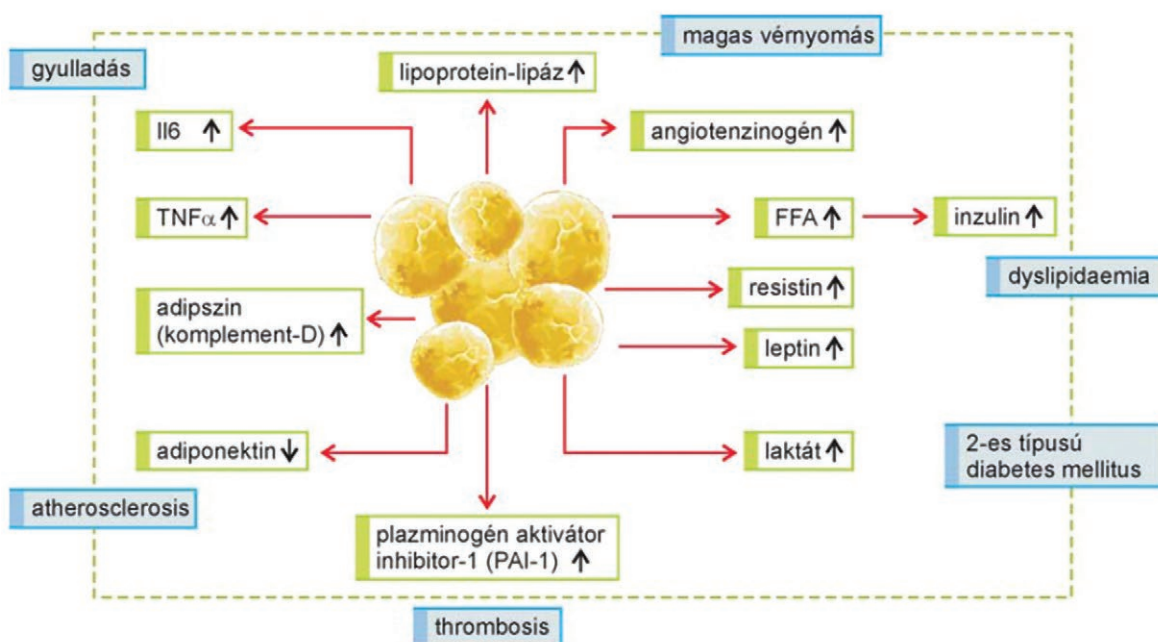
A zsírszövet sejtjei az energiaraktározáson túlmenően az általuk termelt hormonok, citokinek révén fontos endokrin, parakrin és autokrin szabályozó szerepet is betöltenek. A zsírszövet igen jelentős mennyiségű őssejtet is tartalmaz, a preadipociták a zsírszövetben található sejtek 15–50%-át, ezzel a szervezet egyik legnagyobb progenitor sejt készletét alkotják, egyik legfőbb feladatuk az új zsírsejtek termelése. A fent említett mechanizmusok által a zsírszövet jelentős szerepet játszik a szénhidrát- és lipid anyagcsere szabályozásában, a gyulladásos mechanizmusok és a trombózis kialakulásában, valamint a vérnyomás-szabályozásban is. Az obezitás és a kóros koronáriakeringés (makro- és mikrocirkuláció) közötti kapcsolatot a gyulladást (proinflammatorikus) és trombusképződést (protrombótikus) előidéző mechanizmusok hozzák létre, melyek az obez személyek kardiometabolikus és vaszkuláris diszfunkcióját okozzák. Az obezitással társuló inzulinrezisztencia (és gyakran következményes 2-es típusú diabetes mellitus) és a hipertónia révén az obezitás egy komplex multifaktoriális rizikófaktort jelent, amely számos egyéb betegséggel együtt szerepet játszik a koronária- és szívbetegség kialakulásában. (3. ábra)

Az obezitásban a testszerte megnövekedett zsírszövet és ezen belül az endokrin, parakrin, autokrin faktorokat termelő, a szív diasztolés funkcióját mechanikusan is gátló epikardiális zsírszövet megnövekedése számos kardiiovaszkuláris megbetegedéssel mutat pozitív korrelációt. Már az enyhe és a mérsékelt fokú obezitás is háromszorosára emeli a koronáriabetegség eredetű mortalitás kockázatát. Ennek hátterében az obezitással szoros kapcsolatot mutató metabolikus szindróma, a permanens proinflammatorikus, protrombótikus, proaritmiás állapot, az endotélium diszfunkció és a balkamra-remodelling áll^{20,23} (3. ábra).

4.10. Az obezitás mint kardiiovaszkuláris rizikófaktor - az adipokinek szerepe

Az obezitás és a túlsúly az ateroszklerózis kialakulásának rizikófaktora. A zsírszövet az energiaraktározáson kívül számos hormont és bioaktív molekulát termel, melyeket adipokineknek nevezünk. Ezek az anyagok endokrin, parakrin és autokrin módon nemcsak a zsírszövet, hanem más fontos szövet és szerv működését is szabályozzák, ezek közé tartozik a máj, a hasnyálmirigy, az izomzat, de a központi idegrendszer is. Számos bizonyíték támasztja alá, hogy az adipokinek nem szabályos termelődése és működése az egyik oka az obezitás és a kardiiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolatnak. A zsírszövet által termelt mediátorok hatnak a zsír- és szénhidrát-anyagcserére, az energiahomeosztázisra, a vérnyomásra és fontos modulátor szerepük van az immunfunkciókban is. Az adipokinek közül leginkább az adiponektint, a leptint, az omentint és a rezisztint hozzák összefüggésbe az érfalak aterogén környezetének módosításáért és ezen keresztül az endotélsejtek, az artériás simaizomsejtek és a makrofágok működésének megváltoztatásáért^{24,25} (3. ábra).

A VERSENYSZERŰ SPORTOLÁST KÖVETŐEN KIALAKULÓ ELHÍZÁS MOLEKULÁRIS ÉS KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI



3. ábra A versenyszerű sportolást követően kialakuló elhízás (zsírszövet gyarapodás) által a szív- és érrendszere kiváltott kedvezőtlen hatások (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk. Bedros J. Róbert) Székács Béla, Lelbach Ádám, Kiss István, Martony Zsuzsa: Elhízás és időskor, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

4.11. Az értónus és a koronária mikrocirkuláció változásai obezitásban

Obezitásban a megváltozott endotélfunkció vazokonstriktor irányba tolja el az érfali tónust azáltal, hogy csökken a koronáriákat dilatáló anyagok termelődése és aktivitása, ezzel egyidőben pedig növekszik a vazokonstriktor mediátorok mennyisége. A megnövekedett vaszkuláris tónus veszélyezteti bizonyos szervek vérellátását (beleértve a koronáriakeringést is) és következményesen ronthatja egyes szervek működését. Az általános vizsgálati mód az endotélsejtek működésének vizsgálatára az áramlás indukálta vazodilatáció modellje, számos tanulmány igazolta az áramlás indukálta vazodilatáció csökkenését obez személyekben. Humán megfigyelésekben azonban érdekes módon a brachiális artéria áramlás-mediálta dilatációja (FMD) statisztikailag szignifikánsan növekedett obez magasvérnyomás-betegségben szenvedő felnőttekben mind a sovány, mind a túlsúlyos magas vérnyomásos társaikhoz képest. Az NO-donor, nitroglicerín (NTG)-indukálta brachiális artéria dilatáció pedig sovány, túlsúlyos és obez magasvérnyomás-betegségben szenvedő felnőtteket összehasonlítva kismértékű növekedést mutatott, a sovány és az obez csoport között pedig a változás statisztikailag szignifikáns volt. A megfigyelés magyarázatául az alábbi összefüggések szolgálhatnak. Obezitásban a zsírszövet térfogata nő, hipoxiássá és diszfunkcionálissá válik. Növekszik a zsírsejtek nagysága, fokozódik a makrofágok, T-sejtek infiltrációja és emelkedik a káros adipokinek, mint a leptin, rezisztin,

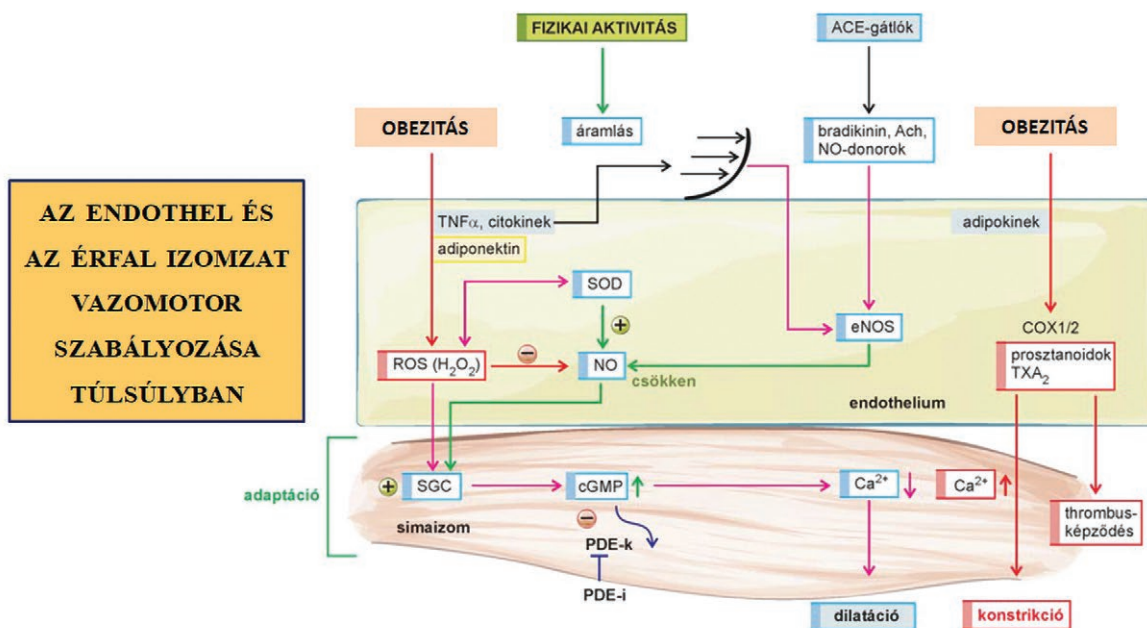
továbbá az IL-6, TNF- α , és IL-17 mennyisége. Ezek a molekulák a miokardiális szövetekbe, az érfalba közvetlen diffúzióval, valamint az adventícia neovaszkularizációja révén jutnak be. A gyulladásos citokinek, valamint a reaktív oxigénmolekulák (ROS) felszaporodása, az NO biológiai hozzáférhetőségének csökkenése, illetve a vazokonstriktor mediátoroknak, mint például a ciklooxygenáz (COX) termékeknek, az endotelin-1-nek a megnövekedett termelése az érfalban a vazodilatátor mechanizmusok vazokonstriktió irányába történő eltolódását eredményezik. Obezitás esetén a perivaszkuláris zsírszövet is vazokonstriktor hatást fejt ki azáltal, hogy csökken a perivaszkuláris zsírszövetben a vazodilatátor hatású adiponektin és az adipocita eredetű érfalrelaxáló faktor (ADRF) termelődése, azonban fokozódik a leptin és a proinflammatorikus mediátorok szintézise, mely káros hatású az endotélium működésére. Ezek a mechanizmusok növekedési faktorok felszabadulása útján stimulálják a vaszkuláris simaizomsejtek proliferációját is, így közreműködnek az arterioszklerózis kialakulásában. A makrofágok ezenkívül a trombocita növekedési faktor mennyiség növekedésének fokozásával a kapilláris proliferációt (angiogenezist) is serkentik. Az ateroszklerotikus plakk neoangiogenezise összefügg a plakk progressziójával, bevérzésre való hajlamával, azaz az instabilitás növekedésével is. Az obezitás a koronária mikrovaszularis diszfunkció független rizikófaktora, kialakulása obezitásban több összetevőjű. Szerepet játszanak benne a mechanikus erőhatások, az endotélfunkciók megváltozásai, nevezetesen a vazodilatátor mechanizmusok károsodása, a megnövekedett neurohumorális és endotélből származó vazokonstriktor anyagok (ROS, endotelin, prosztanoidok) mennyiségének megnövekedése, mely a vazomotor egyensúlyt a vazokonstriktió irányába tolják el. Az obezitás nemcsak a mikroerek tónusának, hanem szerkezetüknek az átalakulását is előidézi, pl. állatkísérletekben hipertrófiás belső érfal átalakulást figyeltek meg koronária arteriolákban²⁵⁻²⁷ (4. ábra).

4.12. Barna zsírszövet az időskorban

Az öregedés során megfigyelhető a barna zsírszövet mennyiségi változása. A barna zsírszövet sokirányú feladatai között megemlíthető, hogy szerepet játszik a hőtermelésben, mely a mitokondriális oxidatív foszforiláció kikapcsolásával valósul meg. Az életkorral a barna zsírszövet mennyisége csökken, a nyaki és a felső mellkasi régióban fehér zsírszövettel vegyül. Az életkorral csökkenő barna zsírszövet mennyiség az időskori hőmérséklet szabályozás- és energiaháztartás károsodás egyik oka lehet^{7,28}.

4.13. Az endokrin rendszer időskorban kialakuló változásainak hatása a versenysport abbahagyását követően kialakult obezitásra

Az időskorban jelentkező endokrin változások, az étvágyat és energiefelhasználást érintő peptid regulációk módosulása, a biológiai aktivitás mérséklődése és ezzel összefüggésben a fiziológiásan is megjelenő izomtömeg-csökkenés következtében a populációs szinten megfigyelhető testtömeg-növekedés a 60. életév környékén megáll, a 70. életévtől pedig már enyhén csökkenő tendenciát mutat (egyes európai felmérésekben a 2000-es évektől egy kismérvű eltolódás érvényesült magasabb életkor felé!).



4. ábra Az endothel és az érfal izomzat (simaiom) vazomotor szabályozásának változása a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúlyban (obezitásban). Mint látható a ciklooxygenáz (COX) enzimek aktiválódása révén a konstriktor prosztaglandinok termelődése fokozódik, melyek elősegítik érszűkület és thrombusképződés kialakulását. Emellett a túlzott mennyiségben termelődő szabad gyökök a dilatátor hatású NO szintjét csökkentik (konstrukciót okoznak). A foszodiészterázok (PDE-k) a cGMP-t lebontják, ezért a PDE-gátlók (PDE-i - inhibitorok) emelik a cGMP-t. (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert): Koller Ákos, Lebach Ádám, Kovács Imre: Az Obezitás szerepe a koronária és szívbetegség kialakulásában, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

Az időskori elhízásban szerepet játszó endokrin változások közé tartoznak nőkben az ösztrogén, férfiakban és nőkben az ösztrogén, férfiakban a szabad tesztoszteron szintjének csökkenése, az alacsonyabb szexhormon-kötő globulin és DHEA-szint, a módosuló prolaktin és kortizol aktivitás, változás a pajzsmirigyhormon szintekben (megnövekedett T $_4$ -, mérséklődő vagy már csökkent T $_3$ -szint) és az alacsonyabb D-vitamin-szint mellett másodlagos paratireoid hormontermelés növekedése. Csökkent mérvű a növekedési hormon és az insulin-like growth factor (IGF-I) aktivitás, jellemző a leptin- és inzulin rezisztencia és ghrelin alulszabályozás is mutatkozik. Ezek a fiziológiásan is megjelenő kedvezőtlen hormonális változások sokkal kifejezettebbé válnak hasi elhízás és inzulinrezisztencia esetén. Az időskori elhízás kedvezőtlen hatásai értelmezhetőek a perifériás testhanyag csökkenésével (soványság), a visceralis zsírtömeg fokozódásával, valamint az izomzatban, a májban és a hasnyálmirigyben megfigyelhető zsírlerakódással^{25,29}.

4.14. A testtömeg index (BMI) és a hasi visceralis zsírtömeg arányának módosulása

Időskorban a testtömeg és a testi zsíreloszlás, a BMI és a hasi visceralis zsírtömeggel arányos derékkörfogot egyre jobban elválíik egymástól korábbi korosztályok mutatóihoz képest. A nem abdominális területen lévő (bőralatti, stb.) zsírtömeg hamarabb veszít mennyiségéből a visceralishoz képest. 60 év felett egyre jobban, majd 75 év felett már kifejezetten progresszíven

érvényesül a „fiziológiás” izomatrófia, ami az izomtömeg fokozatos leépülését jelenti (ezt tükrözi a testtömeg index alakulása). Miután azonban a visceralis zsírtömeg gyakran kevésbé határozottan mérséklődik még 75 év felett is, az általa indukált patológiás hatásokat kiváltó regulátor komponensek továbbra is jelentősen érvényesülnek, melyre újabb epidemiológiai felmérések finomabb elemzései is rámutattak^{30,31}.

Sejtbiológiai mechanizmusok és állatkísérletes modellek - a zsírszövet időskori működése

5.1. A zsírszövet átrendeződése öregedés során

Patkány- és egérkísérletek is a zsírszövet emberhez hasonló átrendeződését mutatják öregedés során a szubkután területről az intraabdominalis régióba, a táplálékból felszívódott zsírmennyiség lerakódása is egyre inkább idetolódik. A korral és az elhízással járó biológiai aktivitáscsökkenés, az ezekben az állapotokban kimutatható fiziológiás és patológiás következményekkel is járó szerkezeti metabolikus, gyulladáshoz kapcsolódó módosulások, az endokrin szabályozásban bekövetkező változások igen sok átfedést mutatnak, hasonló kórfolyamatok is kialakulhatnak^{7,25}.

5.2. A növekedési hormon (GH) és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-I hatása a zsírszövetre

Ellentmondó, kétféle vagy egységesen nem interpretálható a zsírszövet zsírszövet, a zsírlerakódás és a növekedési hormon (GH) viszonyának alakulása öregedő kísérleti állatokban. A GH és/vagy inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-1 hiányos egérmodellekben a zsírlerakódási folyamat időbeni eltolódását észlelték megnövekedett élettartam mellett. Amíg a rövid ideig tartó GH-alkalmazás lipolízist és a visceralis zsírszövet csökkenését okozta, addig GH tartós alkalmazásakor a zsírszövet előzőleg részletezett átrendeződése korábban kezdődött, gyorsabb ütemű volt, és együtt járt az élettartam csökkenésével is. Az életkor növekedésével a zsírszövet anyagcseréjének alapvető változásai következnek be, amelynek része az inzulinra, lipolízisre és zsírsavakra adott élettani válaszok csökkenése. A preadipocita-diszfunkcióval együtt a zsírszövet felhalmozódásának és mobilizációjának a károsodása csökkenti azt a tartományt, melyben a zsírszövet dinamikusan képes energiát raktározni vagy felszabadítani^{11,29}.

5.3. Mesterséges obezitást előidéző állatkísérletes modellek - hízósejtek - aktivált makrofágok

Mesterségesen obezitást előidéző állatkísérletes modellekben a T-limfociták alcsoportjai arányának megváltozását (magnövekedett CD8+ sejt arány a CD4+ sejtekhez képest) figyelték meg a kontrollhoz képest, mely hasonló eredményt mutatott obez és sovány emberek zsírszövetével végzett vizsgálatok során is. Obezitás során mind humán mintákban, mind állatkísérletes modellekben hízósejtinfiltrációt is megfigyeltek. A hízósejtek hozzájárulnak az IL-6 és az interferon- γ -termeléshez és az obezitás olyan metabolikus szövődményeihez, mint például az inzulinrezisztencia és a zsírmáj.

A T-limfociták alcsoportjai arányának megváltozásán és a hízósejt-infiltráción kívül az obezitás kialakulása során aktivált M1 makrofág infiltrációt is megfigyeltek. A már korábban említett módon az aktivált makrofágok további gyulladáshoz vezető citokineket bocsátanak ki, mely monocita kemotaktikus fehérje (MCP)-1 és más kemokinek termelődéséhez vezet és további makrofág infiltrációt és gyulladást okoz^{7,32}.

5.4. A citokinek és az immunrendszer szerepe - hasonlóságok obezitásban és időskorban

Az obezitáshoz hasonlóan, az öregedés is gyakran együtt jár a zsírszövet megnövekedett mennyiségével és a proinflammatorikus citokinek - mint például a TNF α vagy az IL-6 - keringésben lévő mennyiségének növekedésével. A preadipociták megnövekedett proinflammatorikus citokin kibocsátása az egymással szomszédos sejtek proinflammatorikus állapotba kerülését okozza. Az öregedéssel összefüggő zsírszöveti inflammatorikus citokin és kemokin expresszió a különböző zsírraktárakban eltérő, állatkísérletek alapján valószínű, hogy az öregedés során a szubkután zsírszövetben bekövetkezett változás a visceralis zsírszövetben történt változásoknál jelentősebb mértékű.

Az adiponektin mennyiségének a növekedése - mely a zsírszövetből, de más szövetekből is származik és több izoformával rendelkezik - összefüggést mutat a metabolikus szindróma csökkenő mértékével idős korban. Érdekes módon a 100 évet megélt emberekben és leszármazottaikban az átlagos népesség feletti adiponektin szintet mértek, azonban vannak tanulmányok, melyek a magasabb adiponektin szintet éppen az idős populáció megnövekedett mortalitásával hozzák összefüggésbe^{7,32}.

5.5. A felgyorsult öregedéshez és az obezitáshoz kapcsolódó kórfolyamatok hasonlósága

A felgyorsult öregedés során kialakuló gyakori betegségek hasonlatosak az obezitáshoz kapcsolódó kórfolyamatokhoz és „idő előtti” halálhoz vezetnek (diabétesz, szívinfarktus, stroke, rosszindulatú daganatos megbetegedések, demencia). Mind az obezitás, mind az időskor összefügg kismértékű, de állandósult idült gyulladáshoz vezető folyamatokkal, inzulinrezisztenciával, megnövekedett szöveti és keringő proinflammatorikus citokin-, kemotaktikus és véralvadást elősegítő fehérjék mennyiségével, valamint zsírszöveten kívüli (ektópiás) zsírraktározással és ezzel járó lipotoxicitással. Mindezek jelentősek és visceralis obezitás esetén különösen szignifikánsak. Obezitás során az időskorhoz hasonlóan az adipogén transzkripció faktorok expressziója csökken és a gyulladáshoz vezető mediátorok, mint például a TNF α vagy az IL-6 mennyisége nő^{7,32}.

5.6. A sejtek öregedésének replikációs elmélete és az obezitás

A sejtek öregedését az egyébként replikációra képes sejtek újabb sejtciklusainak irreverzibilis gátlódásaként is meghatározzák. A replikációs öregedés olyan hiperproliferatív állapotokban, mint például a rosszindulatú daganatos betegségek vagy a jelentős obezitás egy védekező mechanizmust

jelenthet, mely során a diszfunkcionális és felesleges progenitor sejtek a replikálódni képes sejtek sorából kiesnek. *In vitro* kísérletekben azt találták, hogy az ily módon „megfékezett” sejtek aránya a sejtpopuláció méretének megduplázódása arányában növekszik, tehát a sejtek nem azonos időben öregednek. Ezek a megfigyelések egybehangzóak az *in vivo* megfigyelésekkel is, ugyanis időskorban különböző szervekben az eltérő sejtek kevesebb, mint 10%-a expresszál ciklindependens kináz inhibitor-2A-t, másnéven p16-ot vagy más öregedési markert, mely szintén az előbbi megállapításra, tehát a szerveken belül a különböző sejtek öregedésének eltérő időzítésére utal^{7,32}.

5.7. Ektópiás zsírlerakódás és lipotoxicitás

A különböző zsírraktárak jelentősen hozzájárulnak az obezitás gyulladást előidéző és egyéb klinikai következményeihez és az öregedési folyamathoz is. A túlnyomóan visceralis zsírszövet szaporulat jelentősebben járul hozzá az ektópiás zsírlerakódáshoz, lipotoxicitáshoz és a metabolikus betegséghez, mint az obezitás általában. Különösen jellemző ez az időskorra. Rágcsálókkel végzett állatkísérletekben intraabdominalis zsír eltávolítása jobban csökkentette az inzulinrezisztenciát, mint a szubkután zsíreltávolítás. Egyes szerzők szerint a szubkután zsírfelszaporodás protektív is lehet, hiszen a különböző zsírraktárak citokin- és kemokintermelése különbözik és a visceralis zsírszövet gyulladást előidéző képessége erősebb, mint a szubkután zsírszöveté^{32,33}.

5.8. Zsírszövet-diszfunkció középkorúak obezitásában és öregkorban

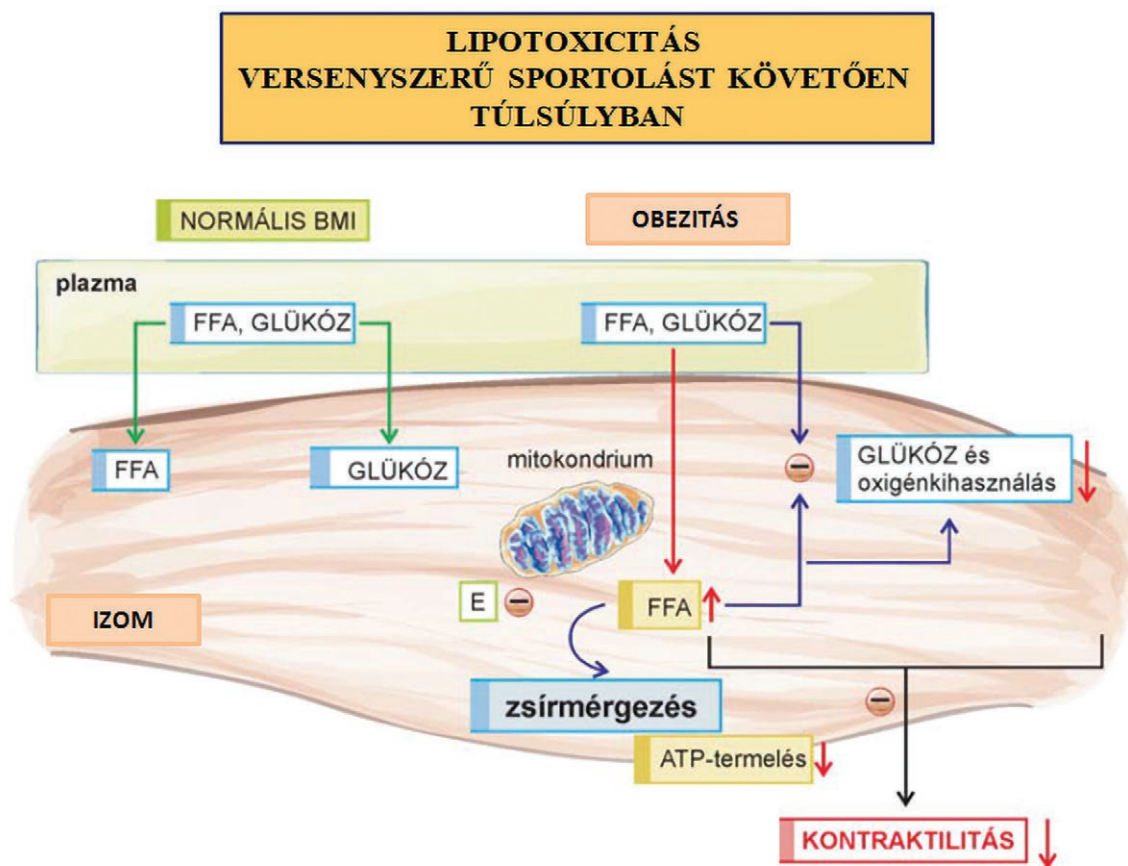
Obezitás során az öregkorban gyakori betegségek felgyorsult kialakulása figyelhető meg, azonban a zsírszövet-diszfunkció mégis több szempontból különbözik „közepes életkorú” obezitásban és öregkorban. Obezitás során a zsírraktárakban a zsírsejtek mérete növekszik, mely összefügg a zsírsejtek elhalásával és az elhaló sejtek körüli makrofág infiltrációval. Öregkorban a zsírsejtek mérete a középkorúakhoz képest általában csökken. Állatkísérletekben a zsírszöveti sejtek génextpressziója eltérő fiatal és idős elhízott egyedekben³² (5. ábra).

5.9. A preadipociták szerepe a zsírszövetben

A preadipociták zsírszövetben található sejtek 15–50%-át, ezzel a szervezet egyik legnagyobb progenitor sejt készletét alkotják. Mitogének hatására, mint például az IGF-I, replikálódnak. Preadipociták leginkább a zsírraktárakban találhatóak, de kis mennyiségben a keringésben is vannak zsírsejtprogenitorok, legfőbb feladatuk az új zsírsejtek termelése. Öregkorban a preadipocita funkciók jelentős változása következik be, melynek egyik legjelentősebb megnyilvánulása a preadipocita-replikáció csökkenése. Ezen kívül jellemzi a csökkent adipogenezis, a lipotoxicitásra történő megnövekedett érzékenység és fokozott proinflammatorikus citokin, kemokin, extracelluláris mátrix (ECM) - modifikáló proteáz és stresszválasz elem expresszió is³².

5.10. A mezenhimális zsírsejtszerű hibás sejtek (MAD)

A mezenhimális zsírsejtszerű hibás sejtek (MAD) létrejötte hozzájárul az időskori ektópiás zsírfelhalmozódáshoz. A preadipociták hasonlóak más mezenhimális progenitor



5. ábra A lipotoxicitás (zsírmérgezés) kifejlődése és az anyagcsere változása az izomzatban a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúly (obezitás) esetén. A fokozott zsírfelvétel hatására, az oxigén kihasználás és az energia felhasználás romlása miatt, az ATP-termelődés csökken, ami a kontraktilitás csökkenéséhez vezet. (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert): Koller Ákos, Lelbach Ádám, Kovács Imre: Az Obezitás szerepe a koronária és szívbetegegség kialakulásában, Semmelweis Kiadó, Budapest (2017) alapján módosítva).

sejtekhez (oszteoblasztok, kondroblasztok, makrofágok), melyek időskorban diszdifferentiálódhatnak egy nem teljesen kialakult zsírsejtszerű fenotípusú sejté. Ezek a sejtek zsírt raktároznak és a zsírsejtekhez hasonló módon zsírsejtspecifikus zsírsavkötő fehérjéket expresszálnak, mint például az aktiváló protein (AP)-2-t és a peroxiszóma-proliferátor aktivált receptor- γ (PPAR- γ)-t. A nem megfelelő mennyiségű transzkripciós faktor termelés meggátolja, hogy teljesen funkcionáló, specializált sejtek jöjjenek létre és így csak részben differentiált zsírsejt-szerű sejtek termelődnek. Az életkorral a csontokban a mezenchimális progenitor sejtekből történő oszteoblaszt képződés csökken, ezzel egy időben pedig az adipogenezis növekszik. Ezek a változások vezethetnek az időskorban, a csontvelőben és az izmokban megfigyelhető megnövekvő zsírtartalomhoz és az oszteoporózishoz is³².

5.11. Az eltérő zsírszövetek szerepe

Érdekes módon az eltérő lokalizációjú zsírraktárak és zsírlerakódások (visceralis, szubkután-bőralatti és ektópiás zsírlerakódások) különböző módon mutatnak összefüggést az obezitással kapcsolatos egyéb kórfolyamatokkal, melynek magyarázata az eltérő szövettani összetétel (adipocita, makrofág,

monocita) és az eltérő következményes adipokin termelésük lehet. Szubkután és visceralis zsírszövet elnevezés az eltérő anatómiai lokalizáción túl funkcionális elkülönítést is jelent. A túlnyomóan visceralis (a hasi szervek körül elhelyezkedő) zsírszövet szaporulat jelentősebben járul hozzá az ektópiás, döntően endokrin szervként funkcionáló, például az erek körül (perivaszkuláris) vagy a szív körül elhelyezkedő (epikardiális) zsírszövet felszaporodásához, a lipotoxicitáshoz és a metabolikus betegségek kialakulásához, mint az obezitás általában, továbbá független rizikófaktora az obezitással összefüggő metabolikus és kardiovaszkuláris betegségeknek. Tudományos megfigyelések és kísérletek alapján az adipokinek közül a leptint legfőképpen a szubkután zsírszövet termeli és obezitás során a termelt leptin mennyisége növekszik, míg az érvédő adiponektin túlnyomóan a visceralis zsírszövet termeli és obezitás során a termelt adiponektin mennyisége csökken. Különösen fontos szerepet játszik a kardiovaszkuláris rizikófaktorok tekintetében az ereket (koszorúereket) körülvevő perivaszkuláris zsírszövet, mely igen fontos az erek működése és a remodelling (az érfalak szerkezetének átalakulása) szempontjából. Sovány egyéneknél a perivaszkuláris zsírszövet túlnyomóan vazodilatátor és antiinflammatorikus anyagokat termel, míg obez egyéneknél ezek a jótékony hatások csökkennek és a proinflammatorikus anyagok termelődésének túlsúlya oxidatív stresszhez és következményes vaszkuláris diszfunkcióhoz, továbbá remodelling-hez vezet³⁴⁻³⁶.

Az obezitás és az időskori betegségek kapcsolata

6. Az elhízás kapcsolata a különböző betegségek kialakulásával és a mortalitással időskorban

Az időskori elhízás epidemiológiai felmérésekben a legerősebb összefüggést az időskorban markánsan növekvő és óriási kihívásokat jelentő 2-es típusú cukorbetegséggel mutatja, de van összefüggés a magas vérnyomással és más szív- és érrendszeri megbetegedésekkel, idült légzőszervi morbiditással, rosszindulatú daganatos folyamatokkal, idős női vizelettartási zavarokkal és egy sor egyéb kórfolyamattal^{7,32}.

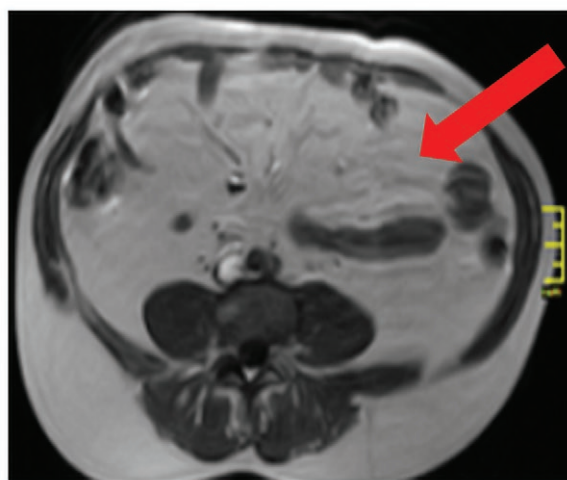
6.1. A megnövekedett zsírtömeg hatása az időskori megbetegedésekre

Az időskori egészségre gyakorolt hatások egy felosztás szerint két nagyobb kategóriába sorolhatóak: azok, amelyek a megnövekedett zsírtömeg hatásának tulajdoníthatóak (például a csont- és ízületi gyulladás, az obstruktív alvási apnoe, a társadalmi „szépségideál” szempontjából nem ideális alkat, egyes vizelettartási rendellenességek stb.) és azok, amelyek oka a zsírsejtek megnövekedett száma (cukorbetegség, rosszindulatú daganatok, ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek, a máj nem alkoholos zsíros elfajulása stb.). A testzsír gyarapodása nyomán megváltozik a szervezet inzulinra adott válaszreakciója és esetenként inzulinrezisztencia alakulhat ki. A zsírgyarapodás nyomán továbbá gyulladáskeltő anyagok termelődhetnek és nő a trombózis veszélye is, emellett igazolt következmény a köszvény, a csont- és ízületi gyulladás, a derékfájások, és a mozgáskorlátozottság gyakoriságának fokozódása is.

A 2008-ban publikált, Európa 9 országában végrehajtott EPIG tanulmány (European Prospective

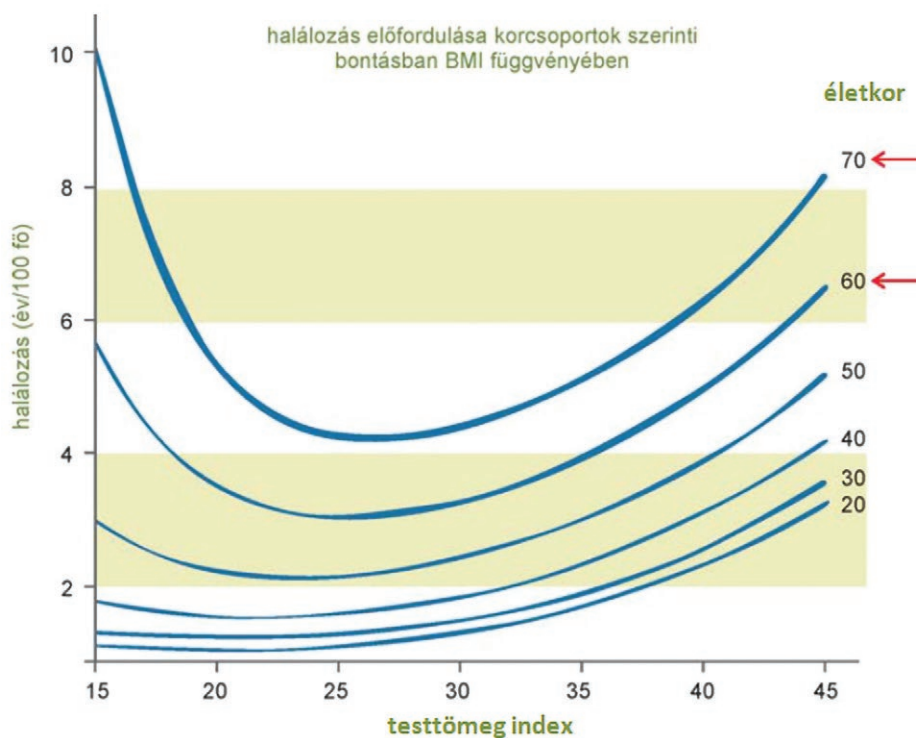
Investigation into Cancer and Nutrition) közel 360 ezer férfit és nőt követett valamivel több mint 9 éven át. Mind az általános elhízottság (BMI), mind a BMI-vel korrigált derékkörfogat emelkedő mértéke szignifikáns összefüggést mutatott a vizsgáltak elhalálozási gyakoriságával valamennyi korosztályban, így a 65 év felettieknél is. A mortalitási kockázati viszonyítás a legalacsonyabb elhalálozással járó BMI értéktartományhoz (23,5-25) történt. Egyelőre nem értelmezhető nemi különbség mutatkozott abban, hogy a férfiaknál 65 év felett az 55 évnél fiatalabb korosztályhoz képest enyhén, a statisztikailag szignifikánsan mérséklődött magasabb BMI esetén a mortalitás kockázata, nőknél ilyen szignifikáns különbség nem mutatkozott. Fontos eredmény volt a 65 év feletiekben is, hogy a visceralis elhízottság alacsonyabb BMI-értékek esetében is fokozta a mortalitás kockázatát. Az igen alacsony BMI-eredmények egyébként az idős személyek között mindig a nagyfokú izomatrofiára és annak szerteágazó patológiai következményeire utalnak. Jól interpretálható további eredmény volt, hogy a rendszerint nem magas BMI-vel rendelkező idős dohányzók között a visceralis zsírlerakódással arányos nagyobb derékkörfogat (ha megtörtént a BMI-re való korrekció) megnövekedett elhalálozással járt, hiszen ilyenkor két nemkívánatos metabolikus komponenseket indukáló kórforrás is érvényesül. A nagyon magas BMI és derékkörfogat legszorosabban a kardiovaszkuláris (gyulladásos komponensek által facilitált ateroszklerózis lehet az oka) és a rosszindulatú daganatos elhalálozás mértékével függött össze.

Az elhízottság gyakoriságát BMI alapon vizsgáló epidemiológiai tanulmányok nyilvánvalóan a „merev”, átlagosan igaz értéktartományokkal kategorizálják a vizsgáltakat. Ez az ismertett elhízottság/mortalitás kapcsolatot vizsgáló tanulmány rámutat arra, amire régebbi más vizsgálatok is utaltak: az idősek ún. „normál” testtömegindex értéke (amelyiknél a nyomonkövetés során legkisebb volt az adott morbiditásokhoz kapcsolódó mortalitás) valamivel magasabb a fiatalabb korosztályéhoz képest (vannak utalások 24-29 kg/m² értéktartományra is, itt a 65 év feletiek a legkisebb morbiditással/mortalitással összefüggő átlagértékei a férfiak esetében 25,3 kg/m² és a nők körében 24,3 kg/m² volt)³² (6. ábra).



1.kép Viscerális zsírszövet
(MRI Pathways, 2013 alapján módosítva)

A TESTTÖMEG ÉS A HALÁLOZÁS ÖSSZEFÜGGÉSE



6. ábra A testtömeg index (Body Mass Index - BMI) és a halálozás összefüggés különböző korcsoportokban (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert) Székács Béla, Leibach Ádám, Kiss István, Martony Zsuzsa: Elhízás és időskor, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

6.2. Obezitás-mortalitás paradoxon idős korban

Külön fejezet is foglalkozik általánosságban is az elhízás/mortalitás ellentmondásaival, paradoxonával. Néhány összefoglaló megállapítással igyekszünk értelmezni a jelenséget és az esetleg talált „paradoxonból” levonható következtetések hibalehetőségeit. Nem kellően „tisztított” epidemiológiai vizsgálatokból levont hibás következtetések közé tartozik az a megállapítás, amikor kimondjuk: minél túlsúlyosabb az egyén, annál kisebb az esélye különböző elhalálozásra. Az egész időskorra jellemző a testmagasságra korrigált testtömegindex és mortalitás összefüggésének U alakú görbéje (azonban lehetséges, hogy időskorban nagyobb az eltolódás a magasabb testtömeg értékek felé a hosszabb túlélés függvényében) (6. ábra).

Az elhízás/mortalitás paradoxon összefüggéshez vezethető időskori hatások, amelyek hibás következtetésekre adhatnak lehetőséget: azt, hogy az adott felmérések egy-egy, a felmérésekbe bevont személynél milyen aktuális testtömegindexet találnak, időskorban ellentétes irányú befolyások szabhatják meg. Az életmód (epigenetika) következtében az elhízásra, a hasi viscerális zsírlerakódásra való hajlam, illetve ennek folyamatosan érvényesülni kívánó mechanizmusa

kóros veszélyeztetettséget jelent a szervezetre, például annak szív- és érrendszerére; valószínűleg nem mindegy, hogy a vizsgált személy túlsúlya csak az utolsó időskori években alakult ki, vagy több évtizede jelen van. Ugyanakkor időben valamilyes változatossággal, de beindul a szervezet izomtömegének progresszív csökkenése, amit adott életmódok facilitálhatnak is; az öregedő szervezet, szervek, szövetek sérülékenységének fokozódásával egyre gyakrabban alakulnak ki változó progresszivitással idült kórfolyamatok, amelyeknek egy része csökkenti a testsúlyt (de vitális fenyegettséget is jelenthet). Az előbbi kórfolyamatokban a testsúlycsökkenést idővel a hasi zsírtömeg csökkenése is követheti.

Ha az időskori testsúly, hasi zsírtömeg és a mortalitás viszonyát ezzel a képlékeny dinamizmusú „egyensúly” szemérettel értelmezzük, akkor megérthetjük, hogy az elhízottság és főleg a hasi visceralis régióban fokozottan lerakódó zsírtömeg mindenképpen kóros hatású, de ezt elfedhetik olyan kórfolyamatok által kiváltott testsúly csökkenések és következményesen például átmenetileg normális, optimális testtömegindex érvényesülése, amelyek mögött a beteg korai elhalálzáshoz vezető kórfolyamatok húzódnak meg. Így ezek valójában „pszeudonormális” testtömegértékeknek tekinthetők, hiszen a csökkenést patológias folyamatok beindulása eredményezte az adott személyeknél. A nagyobb tévedést még ilyen esetekben is a testtömegindexre való kizárólagos támaszkodás teszi lehetővé, hiszen a hasi visceralis zsír mértéke még normális BMI-értékek esetén is korrelált például egyes felmérésekben a - főleg kardiovaszkuláris - mortalitással. Következtetés: a paradoxon/pszeudoparadoxon kérdéskör vizsgálata az eddigi megközelítéseknel jóval összetettebb paraméteregyüttessel és részben azok időbeli érvényesülését is figyelembe vevő epidemiológiai vizsgálatokat igényel^{7,32,37} (6. ábra).

6.3. Az obezitás esetleges védőszerepe

Egyes adatok az obezitás protektív szerepét látszottak igazolni szívelégtelenségben, aorto-koronariás bypass graft (CABG) műtéten átesett betegek eseteiben, mely „obezitás paradoxon” ismert az irodalomban. Ezt a megfigyelést eredeti formájában megkérdőjelezi, azonban ráirányította a figyelmet az obezitás során felszaporodott zsírszövet lokalizációjának és típusának fontosságára. Egyre több bizonyíték szól amelltt is, hogy a perivaszkuláris és az epikardiális zsírszövetet az érfalak és a szívizom irányából érik szabályozó hatások és proinflammatorikus irányba módosíthatják működésüket. Ugyanakkor a zsírsejtekből származó bioaktív lipidek (szfingolipidek) segítik az őssejtek differenciálódását és a szívizominfarktus utáni gyógyulását^{7,32,37} (6. ábra).

6.4. Az elhízás és az időskori népbetegségek kapcsolata

Az elhízottsággal szorosan összefügg olyan időskorban is népbetegségnek számító betegségek folyamatosan növekvő gyakorisága, mint a 2-es típusú diabetes mellitus, a koszorúér eredetű szívbetegségek és balkamra-elégtelenség, rosszindulatú daganatos folyamatok, valamint az elhízás által is súlyosbított idült ízületi gyulladáshoz-degeneratív folyamatokhoz, depresszióhoz is kapcsolódó, azonban az elhízottságot tovább fokozó mobilitás-zavarok. Ehhez még hozzájárul, hogy a korábbi életkorokban is előrehaladott elhízottságban

szenvedő egyének túlélési rátája is nő a jobb egészségügyi-gyógyszeres ellátottság következtében, nagyobb hányaduk éli meg az időskort. A testsúlynövekedésben is megfigyelhető eltolódás a magasabb életkor felé. Korábban ugyanis általában a 60-as évekre a testsúly elérte maximumát és utána nem növekedett, majd 75 év felett már inkább csökkent. Újabban ezek a tendenciák egy 2008 évi skót egészségfelmérés által is igazoltan eltolódtak a magasabb életkor irányába. Ugyanez az egészségfelmérés 5-10 cm növekedést talált az 50-70 év közötti derék-körfogat középértékek alakulásában. Howell a 2012-ben elemzett angliai egészségfelmérő (70–89 év életkorúak) a férfiak esetében a derék-körfogat 4.5cm, nőknél 5.1cm növekedését találta az 1993 évi adatokhoz képest. 80 év felett mindazonáltal már jelentős a testsúly átlagos csökkenése, a 30 kg/m² feletti BMI érték gyakorisága is mintegy fele az 50-59 éves korosztályban tapasztalható előfordulásnak (Flegall és mtsai). Ezzel megegyező volt Howell D tapasztalata is a 70-79 vs. 80-89 éves korosztályokban a hasi elhízottak gyakoriságának összehasonlításakor. A 75-80 év feletti módosulásokban mindig számolnunk kell az izomvesztés jelentős módosító szerepével, ami megmaradó fokozott abdominális zsírlerakódás tényét (szarkopéniás obezitás) akár el is fedheti (de hatásait talán kevésbé!), ha csak a testtömegindex alapján kategorizálunk^{12,38,39}.

Számos tanulmány kimutatta, hogy az obezitás gyakori következménye a hipertónia, amit a következő részben tárgyalok meg.

A hipertónia kialakulásának kórélettani mechanizmusai

7. A hipertónia előfordulása, gyakorisága világszerte és a hipertónia kialakulásához vezető okok

7.1. A hipertónia előfordulása és leggyakoribb szövődményei

A fejlett országokban és Magyarországon is a hipertónia az egyik leggyakoribb népbetegség. Hazánkban a 19 évesnél idősebb férfiak 19,3%-a, a nők 24,6%-a, az Amerikai Egyesült Államokban 65 éves kor felett a férfiak 63%-a, a nők 76,6%-a szenved hipertóniában^{40,41}. A hipertónia leggyakoribb szövődményei az agyi érbetegségek és az iszkémiás szívbetegség. Az utóbbi hazánkban első helyen áll a halálozási statisztikában, a halálozások több mint felének okozója (ezen belül a koszorúér-betegség meghatározó). Az agyi érbetegségek előfordulása időskorban gyakori, 65 és 74 éves kor között a magyarországi férfi lakosság 9,2%-ában, a női lakosság 6,3%-ában fordul elő⁴⁰.

7.2. A hipertónia kialakulásához vezető okok

Az adatok jól érzékeltetik a hipertónia népegészségügyi jelentőségét, azonban ennek ellenére a betegek túlnyomó többségénél a kórkép pontos etiopatogenezise és a pontos patomechanizmus még ma sem ismert (ezért esszenciális hipertóniaként jelöljük). Számos tanulmányban foglalkoztak a szisztémás vaszkuláris (főleg artériás) rezisztencia, a disztális nefronban történő só- és vízretenció és a szimpatikus idegrendszer vérnyomásemelő hatásával, azonban a folyamatok komplex szabályozása és a mechanizmusok kapcsolatai nem kielégítően feltártak. Ezt a komplex, végeredményben

fixálódott magas vérnyomást eredményező kóros szabályozást csak az elmúlt évtizedek kutatásai tárták fel, és így ismertünk meg adatokat az immunrendszer lehetséges szerepéről²³.

7.3. A hipertónia, a szisztémás vaszkuláris rezisztencia és az öregedés

A hipertónia szisztémás vaszkuláris rezisztencia kialakulásán keresztüli létrejötté másik elkerülhetetlen "rizikófaktora" az öregedés, melynek fontossága a növekvő átlagéletkor miatt folyamatosan növekszik a fejlett országokban. Fontos, hogy megkülönböztessük és elkülönítsük az élettani öregedést a felgyorsult öregedéstől és a betegségekkel összefüggésben lévő öregedéstől⁴². Az elhízás és az öregedés okozta magasvérnyomás esetén is a kardiális remodelling elsősorban a bal kamrában kialakuló falfeszülés- és falvastagság növekedés eredményeként jön létre. Az erek falában is létrejön remodelling, az aorta és a nagyartériák falának csökkenő elaszticitása (rugalmassága) strukturális és funkcionális átalakuláson keresztül az érfal megkeményedéséhez vezet⁴³. Az aorta és a nagy artériák falának megkeményedése csökkenti a szélkazan funkciót, ami izolált szisztolés magas vérnyomás, az úgynevezett "szisztolés hipertónia" kialakulását okozhatja, ebben az esetben a szisztolés vérnyomás gyakran 150 Hgmm fölé emelkedik, míg a diasztolés vérnyomás 95 Hgmm alatt marad^{32,44}.

7.4. A hipertónia és a kis artériák és arteriolák működésének megváltozása

A kis artériák és arteriolák szintjén a megnövekedett bazális tónus és csökkent dilatátor kapacitás megnövekedett perifériás rezisztenciához és így magasabb diasztolés nyomáshoz is vezet. Ezen folyamatok kifejlődése évek alatt történik, ezért fontos a rendszeresen végzett vérnyomásmérés. Ha a vérnyomás meghaladja a 140/90 Hgmm-es értéket javasolt orvoshoz fordulni⁴⁵. Érdekes, hogy mind a kardiális, mind a vaszkuláris remodelling megfelelően megtervezett fizikai aktivitással és edzésprogramokkal a rizikófaktorok csökkentésén keresztül befolyásolható és jótékonyan módosítható⁴⁶. A rendszeres fizikai aktivitás a hipertónia kifejlődésének kezdeti szakaszában kifejezetten hatékony lehet a gyógyszeres beavatkozás szükségességének megelőzésében és/vagy késleltetésében⁴⁷.

7.5. A hipertónia immunológiai vonatkozásai

Kutatások eredményei felvetik azt az új elképzelést, hogy a veleszületett- és a szerzett immunitás is fontos szerepet játszhat a hipertónia kialakulásában. Az elképzelés alapja, hogy a makrofágok nagy mennyiségben termelnek reaktív oxigénmetabolitokat, citokineket, melyek az endotélium által termelt faktorok szintézisének és biológiai szintjének megváltoztatása révén növelik a vaszkuláris simaizom tónusát, ami következményesen vérnyomás-emelkedést okoz. A makrofágok azon kívül, hogy lokálisan hatnak, más szabályozó mechanizmusok, mint például a központi idegrendszer aktiválásán keresztül is növelhetik a vérnyomást, melynek egyik lehetséges mechanizmusa az agyban a cirkumventrikuláris szervek reaktív oxigén-metabolitok által történő stimulálása, melyben T-sejtek által közvetített folyamatok is szerepet játszhatnak. A kutatási eredmények alapján nagy valószínűséggel a hipertónia nemcsak következmény, hanem primer facilitáló szerepet is játszik a gyulladásos folyamatok kialakulásában (pozitív feedback). Az immunrendszer, azon belül is a sejtes

elemek és a gyulladásos folyamatok, valamint a hipertónia kialakulása közötti kapcsolat kutatása napjainkban a tudományos érdeklődés előterébe került. Ez azért is fontos, mert a hipertónia az egyik fő következménye és egyben oka is a fejlett országok olyan népegészségügyi problémáinak, mint a túlsúly, a mozgásszegény életmód, az immunrendszer egyre gyakoribb betegségei és a fokozott előregedés. A kórélettani szemlélettel és a modern molekuláris biológiai módszerekkel végzett kutatások a hipertónia kialakulása új mechanizmusainak felismerését és értelmezését teszik lehetővé, melyek új terápiás lehetőségeket rejtenek magukban^{27,32} (7. ábra).

7.5.1. Szöveti és sejtgyulladásos folyamatok hipertóniában

Számos közleményben foglalkoztak az érrendszer, a vese és az agy szerepével a hipertónia kialakulásában. Ezen szervek mindegyikében jelentős mennyiségben megtalálhatóak az immunrendszer különböző sejtgyulladásos elemei, a T-sejtek, a B-sejtek, a makrofágok (falósejt)^{48,49}.

7.5.1.1. Az érrendszer és a vese szerepe a hipertónia kialakulásában

Az erek vonatkozásában kiemelt szerepe van az ereket körülvevő perivaszkuláris zsírszövetnek, melyek gyulladásos mediátorokat, fehérvérsejt (leukocita) vándorlását (migráció) előidéző kémiai anyagokat (kemokin) termelnek és ezek, valamint a leukociták által termelt anyagok (citokin) az értónus befolyásolásával vérnyomás-emelkedést okozhatnak⁵⁰. A leukociták perivaszkuláris zsírszövetben történő felhalmozódásának egyik fontos szereplője az itt kimutatható P szelektin glikoprotein ligand-1 (PSGL1), mely a leukociták felszínén elhelyezkedő P- és E-szelektinhez képes kapcsolódni, elősegítve a leukociták nagy mennyiségben történő megjelenését a perivaszkuláris zsírszövetben⁵¹. Theuer és munkatársai hipertóniás egerekben gyulladásos sejtek felhalmozódását figyelték meg a vesék glomerulusaiban és a glomerulusok körüli területeken⁵².

Génsebészeti eljárással előállított, mesterségesen renin- és angiotenzinogén gént túlexpresszáló (az adott gének által kódolt fehérjéket fokozottan termelő) transzgén egerekben antioxidáns és nukleárisfaktor- κ B (NF- κ B)-gátló kezelést követően (az NF- κ B gyulladásos folyamatokban a génátírásban szerepet játszó (transzkripció) faktor) nem észleltek perivaszkuláris monocita-makrofág felhalmozódást a szívben és a vesében, és az indukálható NO-szintetáz (iNOS) enzim expressziója is csökkent⁵². Megfigyelték, hogy a kezelés hatására az állatok túlélése nőtt, albuminuriája, szívizom-hipertrofiája, vérnyomása csökkent⁵². Továbbá, humán tanulmányokban Imakiire és munkatársai azt igazolták, hogy az angiotenzinkonvertáló-enzim gátlása csökkenti a makrofágok glomerulusokba történő infiltrációját⁵³.

A megfigyelések felvetik, hogy hipertóniában gyulladásos folyamatok vannak jelen a perivaszkuláris zsírszövetben és a vesében, továbbá gyulladásos mediátorok termelődése és oxidatív metabolitok keletkezése szerepet játszhat a hipertónia kialakulásában, különös tekintettel ezeknek az anyagoknak a perivaszkuláris zsírszöveten keresztül az erekre kifejtett, illetve per se a vesére gyakorolt hatására⁵⁴.

7.5.1.2. Az agy szerepe a hipertónia kialakulásában

Az érrendszerrel és a vesével kapcsolatos megfigyelések ismertetését követően az agyban lévő folyamatokról elmondható, hogy itt a monocitákból kialakuló mikrogliaak töltnek be az aktivált makrofágokhoz hasonló szerepet gyulladásban⁴⁹. Patkánykísérletekben, krónikus angiotenzin II-infúzió által kiváltott, az agyban a paraventriculáris nukleuszban észlelt mikroglia-sejt-aktivációt (proinflammatorikus IL-6, IL-1 β és TNF- α génexpresszió fokozódás és antiinflammatorikus IL-10-génexpresszió-csökkenés) intracerebrális gyulladáscsökkentő adásával meg tudták akadályozni, mely a vérnyomás-emelkedés megszűnésével is együtt járt⁵⁵. Ezenkívül IL-1 β intracerebroventrikuláris bejuttatása előidézte, míg IL-10 fokozott génexpressziója megakadályozta a hipertónia kialakulását kísérleti állatokban⁵⁵. Ezek a megfigyelések felvetik annak a lehetőségét, hogy a hipertónia összefügghet az agyi gyulladásos folyamatok jelenlétével, és továbbá pro- és antiinflammatorikus citokinek és reaktív oxigénmetabolitok vérnyomást szabályozó szerepet játszhatnak.

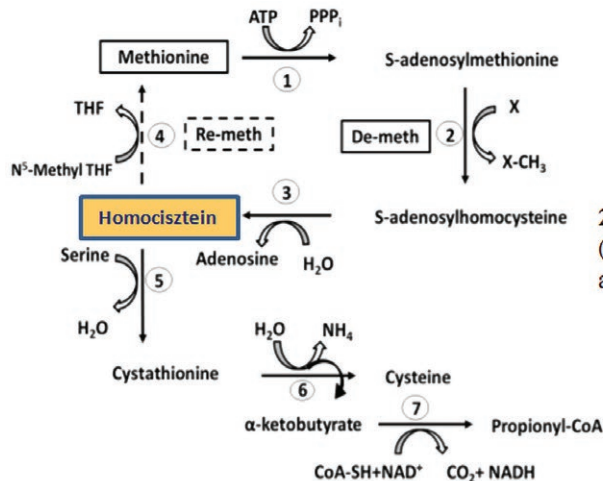
7.5.2. Makrofágok, oxidatív stressz és vérnyomás

A monocita-makrofág rendszer a veleszületett immunvédelem része, szerepe a nem specifikus károsító hatások elleni védekezés. A monocita-makrofág rendszer és a hipertónia kialakulása közötti kapcsolatot számos közleményben valószínűsítették^{48,53}, angiotenzin II-infúzió vagy fokozott sóbevitel növelte a makrofágok felhalmozódását a vesében^{56,57}, melyet a szervezet szövetkárosító hatások elleni válaszreakciójaként magyarázhatunk. Schiffrin és munkatársai érdekes megfigyeléseket tettek oszteopetrótikus egerekben^{58,59}. Ezekben az oszteopetrózis (op/op) mutáns egerekben, melyek a kolóniastimuláló faktor-1 gén inaktív mutációját hordozzák és melyekben bizonyos makrofágok hiányoznak, a kontroll egerekhez képest kisebb mértékű vaszkuláris morfológiai változások (remodelling), endoteliális diszfunkció és vaszkuláris oxidatív stressz mutatkozott angiotenzin II vagy fokozott sóbevitel hatására. Speciális molekuláris biológiai módszerrel előidézett neutrofil és makrofágdepléció szintén jelentősen csökkentette az angiotenzin II infúzió által előidézett vérnyomás-emelkedést és szuperoxid-termelődést kísérleti egerekben⁶⁰. Ezek az eredmények alátámasztják a veleszületett immunvédekezés és ezen belül is a makrofágok lehetséges szerepét a vérnyomás szabályozásában és magyarázhatóak azzal, hogy a makrofágok nagy mennyiségben termelnek reaktív oxigénmetabolitokat, citokineket, melyek az endotéliumon keresztül a vaszkuláris simaizmokhoz jutnak és így hatnak a vérnyomásra. (7. ábra)

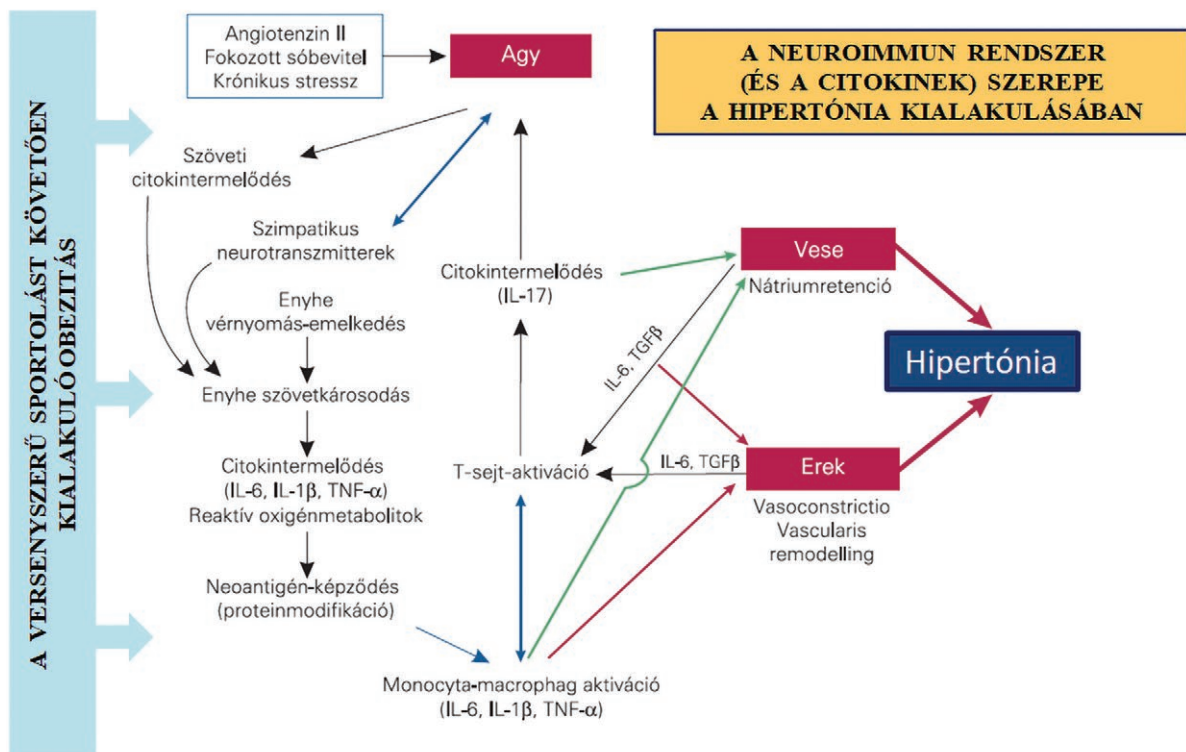
7.5.3. Hiperhomociszteinémia: vaszkuláris gyulladás

Ezeket a feltételezéseket megerősíti egy másik kísérletsorozat eredménye, melyben hiperhomociszteinémiás (HHCY) patkányokkal végeztek megfigyeléseket. A HHCY koszorúér-betegségek ismert kockázati tényezője, HHCY-s patkányok koronáriáiban emelkedett TNF- α expressziót észleltek, mely az iNOS és a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH)-oxidáz fokozott génexpressziójával együtt járt^{61,62}. Ez alátámasztja annak a lehetőségét, hogy reaktív oxigén-metabolitok a citokinrendszeren keresztül hatva szerepet

játszanak a hipertónia kialakulásában és korrelál korábbi kísérletekkel, melyekben szintén HHcy-s patkányokban a kontroll állatokhoz képest csökkent a véráramlás kiváltotta dilatáció, mely szuperoxid-dizmutáz (SOD) alkalmazása mellett normalizálódott⁶³. További kísérletekben Bagi és munkatársa kimutatták, hogy HHcy-s patkányok vérnyomása magasabb a normálhoz képest, és xantinoxidáz inhibitor alkalmazása megakadályozta ezekben az állatokban a véráramlás kiváltotta arteriola konstriktiót⁶².



2. kép Homocisztein metabolizmus (Koller, Leibach, 2018, Curr Pharm Des alapján módosítva)



7. ábra A neuroimmun rendszer (és a citokinek) szerepe a hipertónia kialakulásában (Harrison és munkatársai hipotézise alapján) Aktivált sejtek és a lokális gyulladásozó mechanizmusok szerepe a hipertónia kialakulásában Leibach Ádám, Koller Ákos, Hypertonia és Nephrologia, 2015 alapján módosítva.

7.5.4. Az inzulinszerű növekedési faktor és a hipertónia

A hipertónia kialakulásának egy másik, gyulladásos folyamatok során termelődő mediátorok által befolyásolt szabályozó mechanizmusa lehet az inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-rendszer változása, kísérleti eredmények alapján egyre inkább feltételezik az IGF rendszer szerepét vesebetegségek és a hipertónia létrejöttében⁶⁴. Alacsony IGF-I szérumszint kardiavaszkuláris betegségek és hipertónia kialakulásával⁶⁵, magas IGFBP-1 szérumszint pedig a szívelégtelenségben szenvedő idősök esetében a mortalitással mutatott összefüggést⁶⁶. Proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-1 β , TNF- α) *in vitro* kísérletekben csökkentették az IGF-I, és növelték az IGFBP-1 génexpresszióját patkánymájsejt kultúrákban¹⁰, *in vivo* patkánykísérletekben pedig gyulladás hatására csökkent az IGF-I, és növekedett az IGFBP-1 génexpressziója a májban, valamint fokozott IGFBP-1 génexpressziót észleltek a vesében is¹¹. Az IGF rendszer pontos szerepének megítélésére azonban további megfigyelések szükségesek, hiszen Sardella és munkatársai a közelmúltban akromegáliások adekvát kezelése során a hipertónia javulását észlelték⁶⁷. Ugyanakkor Schutte és munkatársai azt feltételezik, hogy a szérum IGF-I szint koncentrációjának változása bizonyos tartományon belül, az ezen kívülről eltérő módon befolyásolja a vérnyomást⁶⁸. Reaktív oxigén-metabolitok központi idegrendszeren keresztül történő vérnyomásemelő hatása is több megfigyelés alapján valószínűsíthető. Kísérleti egerekben az agy cirkumventriculáris szerveiben az extracelluláris (ec) SOD génexpressziójának gátlása a reaktív oxigén-metabolitok mennyiségének növekedéséhez vezetett, különösen a szubfornikális szervekben⁶⁹. Ennek következményeképpen enyhén emelkedett az alapvérnyomás, és már kis dóziszú angiotenzin II is jelentősen emelte a vérnyomást a kísérleti állatokban⁶⁹, alátámasztva a reaktív oxigénmetabolitok lehetséges vérnyomás-szabályozó hatását.

7.5.5. T-sejtek és a hipertónia

A szerzett immunitás szerepének kutatása a magasvérnyomás betegség (hipertónia) kialakulásában az 1960-as évekre nyúlik vissza, amikor patkányokban a parciális veseinfarktus okozta hipertóniát immunosuppresszív kezeléssel csökkenteni lehetett, és veseinfarktusban szenvedő állatokból egészséges állatokba ültetett limfociták vérnyomás-emelkedést okoztak^{70,71}. Spontán hipertóniás patkányokba (SHR) egészséges patkányok timuszát ültetve vérnyomáscsökkenést észleltek⁷², továbbá ezt a hatást antitimocita szérum és immunosuppresszív gyógyszer alkalmazásával is el lehetett érni^{73,74}. A molekuláris biológia fejlődése és a génmódosítás lehetőségének mindennapos tudományos gyakorlattá válása speciális knock-out egerek létrehozását tette lehetővé a kérdés vizsgálatára. Érett T-sejtekkel és B-sejtekkel nem rendelkező rekombinázt aktiváló gén I hiányos (Rag-/-) egerekben az angiotenzin II vagy sóbevitel okozta vérnyomás-emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban⁵⁰. Ebben a modellben B-sejtek átültetésekor nem, azonban T-sejtek átültetésekor ismét észleltek vérnyomás-emelkedést^{50,75}. Ezek a kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a T-sejtek szerepet játszhatnak a hipertónia kialakulásában. A biológiai szabályozás részét képezik a pszichoszomatikus mechanizmusok is, ezek természettudományos magyarázata sokszor nehézségekbe ütközik, azonban Marvar és munkatársai szellemes kísérletet végeztek, melyben krónikus pszichológiai stressz alatt vizsgálták a T-sejtek szerepét a

vérnyomásválasz kiváltásában. Naponta történő ketreccsere, illetve mozgáskorlátozás előidézésével mérsékelt vérnyomás-emelkedést észleltek vad típusú (közönséges) egerekben, azonban az előbbi hatások nem okoztak vérnyomás-emelkedést Rag^{-/-} egerekben. T-sejt-beültetést követően az előbbieken részletezett pszichológiai stresszhatások során a vérnyomás-emelkedés a Rag^{-/-} egerekben is kimutatható volt⁷⁶, mely felveti a T-sejtek lehetséges szerepét a pszichoszomatikus folyamatokban. Fontos és merőben új elképzeléseket hoztak Harrison munkacsoportjának legújabb kutatásai, amelyek alapján egy nemrégén karakterizált T-sejt-csoport, az IL-17-et termelő Th17-sejtek is szerepet játszhatnak a hipertónia kialakulásában. IL 17^{-/-} mutáns egerekben angiotenzin II hatására kezdetben a vad típusúhoz hasonló vérnyomás-emelkedést észleltek, azonban hét nap után a vérnyomás ismét normalizálódott⁷⁷. Az IL-17 új szereplőként jelenik meg a vérnyomás-immunrendszerrel kapcsolatos szabályozásának kutatásában, tényleges jelentőségének megítélése további vizsgálatokat igényel.

7.5.6. A hipertónia kialakulásának neuro-immun hipotézise

A korábban leírt eredmények több kutatóban, de leginkább Harrison és munkatársai körében felvetették a neuro-immun mechanizmusoknak az eddigi elméletekben feltételezett szerepnél jóval nagyobb fontosságát a hipertónia kialakulásában. Ebben az új elképzelésben a vérnyomás neuro-immun szabályozásának a korábban feltételezethetnél nagyobb jelentőséget tulajdonítanak^{78,79}. Hipotézisük szerint az angiotenzin II, a fokozott sóbevitel vagy a krónikus stressz az agyban, elsősorban a cirkumventrikuláris szervekben fokozott szimpatikus aktivitást hoznak létre. Ennek következtében enyhe vérnyomás-emelkedés és citokintermelődés jön létre. Ebben különösen kiemelt fontosságú a szubfornikális terület, mely a kardiovaszkuláris szabályozásban és az elektrolit-háztartás szabályozásában is fontos szerepet játszik. Érdemes rámutatni, hogy ezeknek az agyi régióknak igen bő a mikrocirkulációs ellátottsága, és hogy ezeken a területeken a vér-agy gát megengedőbb és nem teljes értékű.

7.5.7. A vese és az erek átépülése (vaszkuláris remodelling)

A leírt hatások következményeként az agy egyes területein enyhe szövetkárosodás jöhet létre, melyek reaktív oxigénmetabolitok felszabadulásához, további citokintermelődéshez (proinflammatorikus citokinek) és az oxidatív hatáson keresztül is neoantigének létrejöttéhez vezethetnek⁷⁸. A neoantigének a dendritikus sejtek és a makrofágok antigénprezentáló hatásán keresztül T-sejt-aktivációt okozhatnak⁷⁸. Az aktivált T-sejtek újabb citokinek (IL-17) termelését idézhetik elő. Ugyanakkor, a vesében is a kialakult gyulladásos környezet - ahol proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-1 β , TNF- α), IL-17, katekolaminok, angiotenzin II, reaktív oxigénmetabolitok mennyisége nő - nátriumretenciót okozhat. Továbbá, ezek a hatások az erekben vazokonstriktációt és vaszkuláris átépülést, remodelling-et hoznak létre, mely révén a „funkcionális” pre-hipertónia következő lépéseként strukturális hipertónia kialakulásához vezetnek.

Kardiometabolikus adaptáció a versenysporthoz és ennek késői hatásai

8. A rendszeres testedzés szerepe a kardiometabolikus betegségek megelőzésében

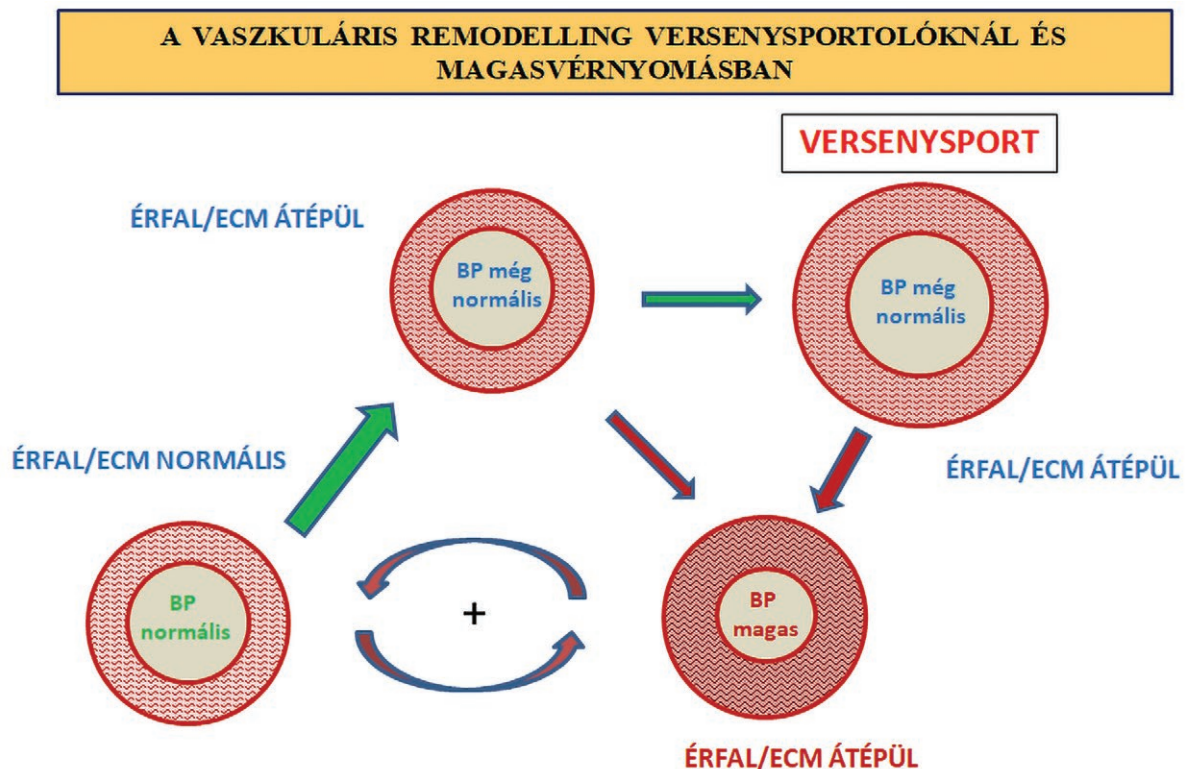
8.1. A túlzott fizikai aktivitás következtében létrejövő nemkívánatos kardiometabolikus elváltozások

Napjainkban már nem kétséges, hogy a rendszeres fizikai aktivitás általánosságban jótékony hatással bír az egész szervezetre. Ennek ellenére a magas intenzitású versenysport hatása igen komplex, nagy megterhelést fejt ki - többek között - a kardiovaszkuláris rendszerre és az anyagcserére is. Kevés adat áll rendelkezésre a magas intenzitású versenysport késői, különösen az aktív sportkarrier abbahagyását követő hatásairól. Különböző sportágak esetén (erő-, állóképességi- és esztétikai sportok) a fizikai aktivitás intenzitása és az ehhez társuló táplálékfelvétel különböző mértékű megterhelést jelent a szervezet számára, ezért az eltérő adaptációs mechanizmusok miatt az idős korban kialakuló kardiometabolikus megbetegedések gyakorisága is eltérő. A versenysportolók között, a magas intenzitású sportolás során visszatérően jelentkező magas vérnyomás, a nagy mentális stressz és a táplálkozásból eredő anyagcsere megterhelés késői következményei sokrétűek. A szívre, az artériákra és a sejtszintű anyagcserére gyakorolt késői hatások, valamint a versenysport abbahagyását követően gyakran kialakuló elhízás, fontosságuk ellenére sem állnak a kutatások középpontjában^{27,32}.

8.1.1. A versenysport abbahagyását követően kialakuló magas vérnyomás

Régóta ismert, hogy a fejlett országokban magas prevalenciájú hipertónia a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának jelentős patogenetikai faktora⁸⁰. A hipertónia számos különböző párhuzamosan jelenlévő pathomechanizmus eredményeként jön létre. Többek között a sok nátrium fogyasztása köztudottan összefüggést mutat az emelkedett vérnyomásértékkel⁸¹. A genetikailag meghatározott tényezők és a genom variációi felhívják a figyelmet a genetikai eredet fontosságára is⁸². A versenysport jelentős hatást gyakorol a kardiovaszkuláris rendszerre és az anyagcserére, melyet számos kutató tanulmányozott, azonban kevés információval rendelkezünk a késői, főleg a sportkarrier abbahagyását követően jelentkező hatásokról. Különböző sportágak esetén (erő-sportok, állóképességi sportok, esztétikai sportok) a fizikai és táplálkozási hatások/terhelések eltérőek és eltérő a kardiometabolikus megbetegedések (diabétesz, diszlipidémia, nem alkoholos zsírmáj, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségek) rizikója is. Jól ismert, hogy a magas vérnyomás a kardiometabolikus betegségek kialakulásának jelentős patogenetikai faktora⁸⁰. A hipertónia fő pathomechanizmusa a nagy- és közeperek rugalmasságvesztése, mely számos folyamat következményeként jön létre. Bizonyított, hogy a nem versenyszerű, dinamikus és aerob jellegű fizikai aktivitás fontos szerepet játszik a hipertónia megelőzésében^{83,84}. Korábbi tanulmányok rámutattak, hogy tartósan magasabb vérnyomás kifejlődhet aktív élsportolóknál⁸⁵. Berge és mts⁸⁶ versenysportolók

között erő-sportolóknál szignifikánsan magasabb vérnyomásértéket mértek, mint állóképességi sportolóknál ($131.3 \pm 5.3 / 77.3 \pm 1.4$ vs $118.6 \pm 2.8 / 71.8 \pm 1.2$ Hgmm, $p < 0.05$). Az erő-sportok az artériás stiffness növekedését okozhatják⁸⁷, azonban mérsékelt terheléssel és aerob edzések személyre szabott kombinálásával összességében jótékony hatásúak lehetnek. Kevésbé ismert melyek a versenysport késői következményei, azonban feltételeztük, hogy az erő-sportolóknál más sportágakhoz képest gyakrabban jelenik meg a metabolikus szindróma és a magasabb vérnyomás az aktív sportkarrier abbahagyását követően. (8. ábra)



8. ábra A vaszkuláris remodelling versenysportolóknál és magasvérnyomásban. (Leibach Á, Kántor M, Dömyei G, Koller Á: Az extracelluláris mátrix, a kollagének és biomarkereik jelentősége a hipertónia és a sport adaptáció kifejlődésében és előrejelzésében, a legújabb irodalmi adatok tükrében, *Hypertonia és Nephrologia* 2018 alapján módosítva).

8.1.2. A versenysport abbahagyását követően kialakuló metabolikus szindróma

Tucker és mts⁸⁸ vizsgálata alapján amerikai „football” játékosok közül a túlsúlyosok diszlipidémiában és ezzel kapcsolódó kardiometabolikus betegségekben szenvedtek. Guo és mts⁸⁹ versenysportolók között erő-sportolóknál a super-nehézsúlyúaknál észleltek szignifikánsan megnövekedett kardiometabolikus rizikót, összehasonlítva minden egyéb súlycsoporttal. Az erő-sportolóknál a diabétesz és a metabolikus szindróma a versenysport abbahagyását követően szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő, mint más sportágakban⁹⁰⁻⁹². Guo és mts⁸⁹ vizsgálata azt igazolta, hogy a mérsékelt intenzív aerob edzés hatékonyan javította a metabolikus szindrómában szenvedő túlsúlyos sportolók kardiometabolikus rizikófaktorait. Annak ellenére, hogy a rendszeres

testmozgás alapvető fontosságú az öregedési folyamatok lassításában (kardiovaszkuláris, hemoreológiai- és metabolikus hatások, vázizomrendszer), a versenysport jótékony hatása az említett folyamatokra, az irodalmi adatok alapján - különösképpen az ún. erő-sportolóknál - megkérdőjelezhető. A különböző sportágakban aktív versenysportolók egészségi állapotában létrejövő adaptációk - különösen az aktív sport abbahagyását követően - más rizikófaktorok mellett a magasabb vérnyomás kialakulásán keresztül szerepet játszhat a metabolikus szindróma kialakulásában és a kardiovaszkuláris öregedés felgyorsulásában.

8.1.3. A versenysport abbahagyását követően kialakuló magas vérnyomás és elhízás

A fizikai aktivitás fontos a különböző betegségek megelőzésében. Az elmúlt évtizedekben a hipertónia kialakulásának egyik meghatározó rizikófaktorává az elhízás vált, melynek gyakorisága jelentős mértékben növekszik a fejlődő országokban, és a fejlett országokba betelepült afroamerikai, vagy bennszülött (Pima Indián) népek esetén is, akiknél pedig alacsony testtömegindexszel összefüggő gének jelentősen előfordulnak⁹³. Az elhízás miatt kialakuló kardiovaszkuláris betegségek megnövekedett száma mellett⁹⁴ az elhízással összefüggő magasvérnyomás betegség létrejöttében a szimpatikus idegrendszer⁹⁵ és a renin-angiotenzin rendszer aktivációja is szerepet játszhat⁹⁶. Ez a nátrium retención keresztül és számos egyéb anyagcsere eltéréssel, mint például a megnövekedett glükóz intoleranciával (II. típusú diabetes mellitus) is együtt járhat⁹⁶.

A rendszeres fizikai aktivitás (sport) jótékony élettani hatásai

9. A rendszeres fizikai aktivitás következtében létrejövő jótékony kardiometabolikus hatások

9.1. A rendszeres alacsony intenzitású edzés hatásai a vér hemoreológiai jellemzőire, a szívre, a vaszkuláris rendszerre és a vázizomzatra

9.1.1. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatása a vér hemoreológiai jellemzőire

A szakirodalom legújabb eredményei alapján az alacsony intenzitású fizikai aktivitás idős korban jótékony hatást fejt ki a szervezet hemoreológiai állapotára, úgy, mint a megnövekedett plazma és vér viszkozításra, a kórosan deformálódott vörösvértestekre és a megnövekedett vörösvértest aggregációra⁹⁷. Ezen keresztül javítja a vér áramlási tulajdonságait és ennek következtében a szöveti perfúziót⁹⁸. A hematológiai előnyök közül az edzés által létrejött fibrinolitikus és rheológiai változásokat lehet kiemelni⁹⁹, tekintettel arra, hogy számos tanulmányban leírtak emelkedett plazma fibrinogén szintet és pro-inflammatorikus állapotot időseknél⁹⁸. A fizikai aktivitás során létrejövő megnövekedett áramlás miatt a vörösvértestekből felszabaduló ATP és NO szabályozó hatással van a véráramlás dinamikájára, parakrin módon hat a szomszédos sejtekre és az érfalra¹⁰⁰.

9.1.2. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) szívre kifejtett hemodinamikai és molekuláris hatásai

Élettani megközelítéssel általánosságban elmondható, hogy a fizikai aktivitás sok energiát igényel, mely energia főként a glükóz oxidációjából származik¹⁰¹. A glükóz és az oxigén is a keringő vérrrel jut el a szövetekhez. Fizikai aktivitás során a szívnek - azért, hogy ellássa a szerveket megfelelő mennyiségű vérrrel - intenzívebben kell dolgoznia, mint nyugalomban, ezért növekszik a szívfrekvencia (perctérfogot = szívfrekvencia x verőtérfogot)¹⁰².

A rendszeres fizikai aktivitás sok pozitív hatása között a megnövekedett antioxidáns aktivitás is megemlíthető¹⁰³, mely a megfigyelések szerint segíti a fizikai aktivitás kardiovaszkuláris védelemben betöltött jótékony szerepét. A hősokk fehérjék megnövekedett génexpressziója szintén megfigyelhető, melyek a sejtek megnövekedett túlélésével és az iszkémiás károsodásokkal szembeni védelemmel szintén összefüggenek¹⁰⁴. A fizikai aktivitás számottevően befolyásolja a mitokondriális adaptációkat, mint a mitokondrium és a szarkolemma kálium csatornáit, hozzájárulva a kardioprotekcióhoz^{99,105}.

9.1.3. Az alacsony intenzitású fizikai aktivitás artériás rendszerre kifejtett hemodinamikai és molekuláris hatásai

A véráramlás elsősorban az arteriolák és a venulák átmérőjétől függ, melyre az itt bekövetkező csekély változás is nagy hatást gyakorolhat¹⁰⁶. Azoknál a szerveknél, melyek fizikai aktivitás során kevesebb oxigént igényelnek vazokonstriktio és csökkent áramlás figyelhető meg, azoknál a szerveknél pedig, ahol nagyobb az oxigénigény az arteriolák kitágulnak¹⁰⁷. Ez a szabályozás nélkülözhetetlen szerepet játszik a legnagyobb szükséggel bíró szervek oxigénnel és glükózzal történő ellátásában. A fizikai aktivitás hatására bekövetkező vaszkuláris átépülés és az endotheliális funkció javulása szintén fontos szerepet játszik a vaszkuláris szabályozásban⁹⁹.

A vazokonstriktor és vazodilatátor mechanizmusokban, főként az arteriális konstriktio és dilatáció szabályozásában az endothélium nélkülözhetetlen fontosságú szerepet játszik számos általa szintetizált vazomotor anyag segítségével. Ezek közé tartozik a vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid (NO) és prosztaciklin (PGI₂), valamint olyan vazokonstriktor molekulák, mint az endothelin-1 (ET-1) és a vérlemezke aktiváló faktor (PAF)^{108,109}.

A megfelelő endotheliális funkcióhoz nélkülözhetetlen az elegendő szintű NO jelenléte, mivel az érrendszerben a NO - mint már fentebb említésre került - jelentős vazodilatátor hatással rendelkezik. A NO termelés az endotheliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) által szabályozott³². A fizikai aktivitás serkenti a eNOS génexpresszióját, legvalószínűbb, hogy az érfalra kifejtett (shear stress) fokozásán keresztül, mely megnövekedett NO termelődést és más dilatáló faktorok - mint például prosztaglandinok - felszabadulását eredményezi. Ezek a faktorok fontos vazodilatátor, anti-inflammatorikus és vérlemezke aggregáció gátló hatással rendelkeznek, így kardioprotektív szerepet is betöltenek^{106,110}.

9.1.4. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatása a vázizomzat anyagcseréjére

Az alacsonytól közepes intenzitású fizikai aktivitás során a vázizomzat számára a fő energiaforrás a glükóz, ami a máj glikogenolíziséből származik (esetleg glükoneogeneziséből), illetve külső forrásból kerül bevitelre. Származhat az energia szabad zsírsavakból (FFAs) is, melyek a zsírszövet adipocitáiból lipolízis során szabadulnak fel¹¹¹. Az adenosin-trifoszfát (ATP) szükséglet mértéke függ az abszolút erő kifejtéstől és energiafelhasználástól, míg a szénhidrát és lipidforrások és a keringő (extramuszkuláris) és intramuszkuláris energiaraktárak relatív eloszlása a fizikai aktivitás relatív intenzitásától függ¹¹¹.

Progresszív, növekvő fizikai aktivitás esetén (még izometrikus gyakorlatok esetén is, amikor a véráramlás limitált és az "izom pumpa" hatástalan, ezért főként anaerob edzésnek tekinthető) az oxigén ellátás már nem megfelelő és az anaerob energiatermelő folyamatok felgyorsulnak. Ekkor fokozatosan növekvő laktát szintézis figyelhető meg, mely felgyorsul a fizikai aktivitás intenzitásának növekedésével¹¹². Az emelkedett laktát szint iszkémia, vagy hipoxia indikátora lehet, azonban, mint már említésre került lehet a fizikai aktivitás következtében létrejövő természetes válasz is.

9.1.5. Egészségmegőrző fizikai aktivitások: aerob - anaerob - flexibilitás edzésprogramok

Az előző bekezdésben, általánosságban volt szó a fizikai aktivitás kardiovaszkuláris és metabolikus hatásairól, azonban különböző típusú fizikai aktivitások a kardiovaszkuláris rendszerben eltérő adaptációs folyamatokat tudnak előidézni. Ezt szükséges figyelembe venni különböző típusú magas vérnyomások esetén történő mozgásterápiás ajánlásoknál. Az edzéstípusok három fő kategóriába sorolhatók:

1. az aerob fizikai aktivitás alacsonytól közepesig terjedő intenzitású, mely (jelentős) plazma laktátszint emelkedéssel nem jár, és - mint korábban már említésre került - fő energiaforrása a glükóz és a szabad zsírsavak¹¹¹. Lehetnek ciklikus mozgásformák (kerékpározás, séta, futás és túrázás) és aciklikus mozgásformák (tenisz, kosárlabda, futball)¹¹³.
2. az anaerob fizikai aktivitás (pl. súlyzós edzés) növeli a gyors izomerőt¹¹⁴ és - mint fent említésre került - a kialakuló nem megfelelő oxigén ellátás következtében megnövekedett anaerob energiatermeléssel és laktát szintézissel. Hasonló történik progresszív, fokozatosan növekvő magas intenzitású fizikai aktivitás során, amikor kezdetben főként aerob energiatermelő folyamatok anaerob folyamatokra váltanak¹¹².
3. a nyújtás/flexibilitás típusú fizikai aktivitás fejleszti az izmok és ízületek mozgásterjedelmét. Főként alacsony intenzitású gyakorlatok, melyek során energiaellátásként aerob folyamatok szolgálnak.

Az American College of Sports Medicine (ACSM) állásfoglalása szerint az aerob dinamikus típusú fizikai aktivitás a leghatékonyabb és leginkább ajánlott mozgásforma a hipertónia kezelésére (evidencia kategória-A)¹¹⁵.

9.1.6. A versenysport abbahagyását követően létrejövő kardiometabolikus eltérések (post-sportkarrier szindróma) kezelése és ennek fontos hatásmechanizmusai rendszeres alacsony intenzitású fizikai aktivitással

A rendszeresen végzett könnyű fizikai aktivitás programok különböző fajtái, a fitness programok számos élettani mechanizmuson keresztül fejtik ki vérnyomáscsökkentő és a metabolikus szindrómára jellemző eltérések csökkenését okozó jótékony hatásukat²⁷.

9.1.6.1. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) neuro-humorális hatásai

A legfontosabb hatások közé tartoznak a neuro-hormonális mechanizmusok, ezek közé tartozik a szérumban a katekolaminszint csökkenéséhez kapcsolódó teljes perifériás rezisztencia csökkenés¹¹⁶. Az alacsonytól közepesig terjedő keringő katekolamin koncentrációra jelentkező általános válasz a megnövekedett perctérfogat, a vázizomzat és a máj véráramlásában bekövetkező redistribúció (átrendeződés), mely az artériás középnyomásban jelentős változást nem okoz¹¹⁷. A növekvő perctérfogat ellenére sem változó (vagy csak kissé változó) artériás nyomás élettanilag ebben az esetben létrejövő vaszkuláris β_2 -adrenoceptor aktivációval magyarázható, mely a szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkenését okozza. Magas plazma katekolaminszint esetén a katekolaminok az erek α -adrenoceptoraihoz kötődve emelik az artériás vérnyomást, mely kompenzálja a β_2 -adrenoceptor mediálta vazodilatációt¹¹⁷. Az általános katekolamin választ számos paraméter befolyásolja, mint például az életkor, az edzettségi, tápláltsági és az érzelmi állapot (pl. gondolkodjunk a jelentős pszichés stressznek kitett egyénekre)¹¹⁶. A tartósan végzett fizikai aktivitás, főként az állóképességi edzés (pl. kerékpározás, futás) a szimpatikus aktivitás csökkentésén és a paraszimpatikus (n. vagus) tónus fokozásán keresztül javítja az autonóm idegrendszer működését¹¹⁸.

9.1.6.2. A rendszeres fizikai aktivitás (sport) vazomotor hatásai

A fizikai aktivitás vaszkuláris funkcióra kifejtett fontos hatása a vazodilatátor és vazokonstriktor mechanizmusokra gyakorolt hatások¹¹⁹ és a strukturális adaptációk, melyek közé tartozik az artériás remodelling (artériás stiffness, hemodinamikai adaptációk befolyásolják)¹²⁰. A koronáriák és a vázizomzat mikrocirkulációjában szintén megfigyeltek változásokat. A korábbiakban megbeszélésre kerültek szerint a vazokonstriktor és vazodilatátor mechanizmusok szabályozásában a vazokonstriktor és vazodilatátor anyagok termelésén keresztül bármely méretű és típusú ér (még a nyirokér is) endothéliuma alapvető szerepet játszik¹⁰⁹.

Az erek simaizmainak egyik fő szabályozója a vazodilatátor NO. Szintézisét a fizikai aktivitás az eNOS génexpressziójának fokozásával, legvalószínűbb módon a fali nyírófeszültség (wall shear stress) növelésén keresztül stimulálja¹²¹, de prosztaglandinok és antioxidáns enzimek, mint a szuperoxid-dizmutáz szintén up-regulálják az eNOS gént (fokozzák a génexpresszióját). A szív szempontjából a fizikai aktivitás indukálta kardiális remodelling strukturális adaptációkkal jár, ezek közé tartozik a bal kamra hipertrófia sportág specifikus megjelenése (koncentrikus helyett excentrikus hipertrófia). Egybehangzó tudományos megfigyelések szerint a miokardiális adaptáció nem kötődik a VO_2 max növekedéséhez¹²².

9.1.6.3. A hosszú távon végzett rendszeres fizikai aktivitás (sport) hatására kialakuló genetikai változások

GÉN	TELJES NÉV	FIZIKAI AKTIVITÁS HATÁSÁRA VÁLTOZIK
ACE	Angiotenzin I konvertáló enzim	Bal kamra izomtömeg, szeptumvastagság, végdiasztolés átmérő, diasztolés vérnyomás, szívfrekvencia 50W-on
AGT	Angiotenzinogén	Diasztolés vérnyomás 50W-on, nyugalmi szisztolés és diasztolés vérnyomás
AGTR1	1-es típusú Angiotenzin II receptor	Nyugalmi diasztolés vérnyomás
AMPD1	Adenozin-monofoszfát deamináz 1	Maximális diasztolés vérnyomás
APOE	Apolipoprotein E	Nyugalmi szisztolés vérnyomás
BDKRB2	Bradikinin receptor B2	Bal kamra izomtömeg
CHRM2	Muszkarinos kolinerger receptor 2	Szívfrekvencia normalizálódás maximális edzés után
EDN1	Endothelin 1	Szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás 50W-on

1.A. táblázat A rendszeres fokozott fizikai aktivitás (sportolás) hatása a génexpresszióra - a fizikai aktivitás során létrejövő hemodinamikai változásokat szabályozó gének (Linda S. Pescatello (editor): Effects of Exercise on Hypertension, Humana Press, 2015 alapján módosítva).

GÉN	TELJES NÉV	FIZIKAI AKTIVITÁS HATÁSÁRA VÁLTOZIK
FABP2	Zsírsvav kötő fehérje 2, intestinális típus	Nyugalmi szisztolés vérnyomás
GNB3	Guanin nukleotid kötő fehérje (G fehérje) béta polipeptid 3	Nyugalmi szisztolés és diasztolés vérnyomás, szívfrekvencia és verőtérfogát 50W-on
HBB	Hemoglobin béta	Szívfrekvencia szubmaximális edzés során
LPL	Lipoprotein lipáz	Nyugalmi szisztolés és diasztolés vérnyomás, bal kamra izomtömeg
NFKB1	Nukleáris faktor-kappa B 1	Reaktív hiperémia
NOS3	Nitrogén-oxid szintáz 3	Diasztolés vérnyomás és szívfrekvencia 50W-on
PPARA	Peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor alfa	Bal kamra izomtömeg
TTN	Titin	Verőtérfogát és perctérfogát 50W-on

1.B. táblázat A rendszeres fokozott fizikai aktivitás (sportolás) hatása a génexpresszióra - a fizikai aktivitás során létrejövő hemodinamikai változásokat szabályozó gének (Linda S. Pescatello (editor): Effects of Exercise on Hypertension, Humana Press, 2015 alapján módosítva).

A hosszútávú edzés-változásokat hoz létre számos vérnyomásra ható gén expressziójában (pl. ACE (angiotenzin I konvertáló enzim), APOE (Apolipoprotein E), EDN1 (Endothelin 1), LPL (Lipoprotein lipáz), NF κ B1 (Nuclear factor kappa β 1), NOS3 (nitrogén-oxid szintáz 3), PPAR α (Peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor alfa)). Ezen kívül a rendszeres fizikai aktivitás hat a lipid anyagcserére, az endothélfunkcióra, az oxidatív- és glükóz homeosztázisra (pl. human 8-oxoG DNA glycosylase - hOGG1)¹²³, melyek szintén fontos tényezők az edzésfajták és fitness programok vérnyomáscsökkentő mechanizmusainak (1.A és 1.B. táblázat)¹²⁴. A fentebb említett

molekulák funkciója jól ismert és már korábban részletezésre került. Génexpressziójuk szabályozásán keresztül különböző edzésprogramok hatására csökkenhet, vagy növekedhet a fenti anyagok szintézise (néhány közülük már rövidtávú edzés utáni változás, mely korai gének azonnali aktivációja miatt jön létre). Ezen hatások különböző jelátviteli utak olyan molekuláris biológiai változásain keresztül szabályozódnak, mint például az elhízás és az öregedés során létrejövő (krónikus) gyulladáshoz vezető folyamat és az oxidatív stressz interakciója^{9,12}.

9.1.6.4. Különböző rendszeresen végzett fizikai aktivitások (sport) hatása a szérumban lévő lipid paraméterekre

A diszlipidémia a kardiovaszkuláris betegségek fontos rizikófaktora. A diétán, a testsúlycsökkentésen és a szérumban lévő lipidszint csökkentő gyógyszereken túl a fizikai aktivitásnak fontos és nélkülözhetetlen szerepe van a szérumban lévő lipid paraméterek javításában. Számos multicentrikus randomizált tanulmány metaanalízise igazolta az aerob edzés szérumban HDL koleszterinszint növelő hatását (HDL-C)¹²⁵, míg a rezisztencia edzés számos megfigyelés alapján enyhe szérumban LDL koleszterinszint csökkentő hatással rendelkezik (LDL-C)¹²⁶. A kombinált aerob és rezisztenciaedzés (egyidejű aerob és rezisztenciaedzés) egyszerre képes növelni a szérumban HDL-C és csökkenteni a szérumban LDL-C szinteket¹²⁶. Annak ellenére, hogy az aerob és az anaerob edzésnek is lehet szérumban trigliceridszint (TG) csökkentő hatása, ezidáig nem sikerült pontosan meghatározni a fizikai aktivitás ehhez szükséges pontos mértékét és intenzitását¹²⁶. A rejtélyes úgynevezett "elhízás paradoxon" mostanában került megfigyelésre számos nagy adatbázis metaanalízise kapcsán¹²⁷. Az "elhízás paradoxon" szerint a túlsúlyosoknak nagyobb az esélyük a kardiovaszkuláris betegségekre, azonban a halálozás csökkent a normál testsúlyúakhoz képest¹²⁸, jobb túlélési eséllyel rendelkeznek számos életveszélyes betegség esetén, mint például a szívinfarktus és a stroke.

Következtetések: a rendszeres fizikai aktivitás (sport) jelentősége a kardiometabolikus elváltozások terápiajában

10. A kardiometabolikus betegségek nem gyógyszeres terápiaja

Természetesen számos beavatkozási lehetőség van az obezitás és annak negatív hatásainak csökkentésére a sebészeti beavatkozásoktól kezdve az akupunktúráig. E helyen a diéta és testmozgás által nyújtott lehetőségeket részletezzük²⁷(10. ábra).

10.1. Diéta és testmozgás

10.1.1. Általános elvek az obezitás diétájában

Az obezitásban természetesen a prevenció a legjobb terápia, ami mozgásterápia szénhidrát- és zsírsavcsere diétával való személyre szabott befolyásolása, mely a szív- és érrendszeri következményeket megelőzi és/vagy kivédheti.

Mivel az obezitás megnövekedett szív- és érrendszeri morbiditással és mortalitással jár, ezért nagyon fontos, hogy az obez személyek olyan megfelelő kardiovaszkuláris rehabilitációs programban vegyenek részt, mely együttes célul tűzi ki a testsúlycsökkentést és a fokozott mozgást. Ezek az erőfeszítések más szív- és érrendszeri rizikófaktorok, mint például a hipertónia, a diabétesz és a diszlipidémia ellen is jótékony hatásúak. A testsúlycsökkentés két fő lehetősége a bevitt energiamennyiség csökkentése, illetve a fizikai aktivitást növelése.

Egyes testsúlycsökkenést előidéző diétában a fogyást alacsony energiabevitel mellett a bevitt táplálék zsírtartalmának relatív nagyobb mennyiségével érik el. Ilyen esetben a kardiovaszkuláris szempontból jótékony hatású növényi eredetű egyszerűen vagy többszörösen telítetlen zsírsavak fogyasztása optimális.

Rövid kiegészítésül a diétákkal kapcsolatosan megemlítjük, hogy szintén gyakori klasszikus testsúlycsökkentő diéta az alacsony szénhidrát-, magas fehérje- és relatív magas zsírtartalmú diéta alkalmazása (ami ketontestek felszaporodásához vezethet, ami étvágycsökkentő lehet), valamint, hogy az úgynevezett mediterrán diéta (magas zsír és zöldség tartalmú diéta) csökkent mortalitással és a kardiovaszkuláris (és rosszindulatú daganatos) betegségek csökkent incidenciájával és mortalitásával jár együtt és testsúlycsökkenéshez is vezethet^{27,32}.

10.1.2. Az optimális diéta időskori obezitás esetén

Fontos-e kezelni és milyen beavatkozásokkal az időskori elhízott állapotot? A kérdésre nagyszámú tanulmány egyértelmű igennel válaszolt az eredményeik alapján akkor, amikor 2-es típusú diabétes mellitus, kardiovaszkuláris kórállapotok is fennálltak. A beavatkozások alapja időskorban is a kalóriabevitel csökkentése és a szervezeti kalóriafelhasználás fokozásának biztosítása elsősorban diétával, mozgásterápiával, valamint a rendszerint nagyszámú gyógyszerelés kritikai áttekintésével, az elhízást elősegítő, vagy mérséklését nehezítő komponensek persze nem mindig lehetséges kiiktatásával. A nyomon követő vizsgálatok eredményeiből leszűrhető válasz ezekben a szituációkban az intervenció szükségére vonatkozóan mindig „igen” volt, ugyanis egyértelműen igazolódott ilyenkor a glükóz/inzulin háztartás javulása, a magas vérnyomás mérséklődése, a diszlipidémia mérséklődése és további kockázati tényezők előnyös módosulása.

Finomítottabb vizsgálatok nemcsak a glikogéntárolás javulását, az izomsejtek jobb zsírsav égetési képességét igazolták az elhízásnak többnyire kombinált diétás és fizikai aktivitást fokozó beavatkozásokkal elért mérséklődése során, azonban a szöveti hajszáleres ellátottság fokozódása mellett még növekvést mutattak ki a mitokondriumok nagyságában és számában is. A bizonytalanságot inkább az úgynevezett „egészséges elhízottak” esetében adtak egyes keresztmetszeti, vagy időben nyomonkövető epidemiológiai vizsgálatok. Nagy tapasztalatú centrumok ezzel kapcsolatban arra figyelmeztetnek, hogy ezekben az állapotokban is az életminőség rendszerint romlik, a mozgásképeség rendszerint progresszív szűkül és idővel patológiás következmények is kialakulnak másodlagosan, illetve ezekben az „egészséges” elhízottakban is a diagnosztika finomodásával egyre gyakrabban felfedezhetők a kardiovaszkuláris veszélyeztettség korábbi, nehezebben diagnosztizálható állapotai is. Így

javasolják, hogy nagyobbfokú elhízottság olyan eseteiben is, amikor még nem alakultak ki a betegségekben definiálható komplikációk, helyes az életmódbeli intervenció, azonban jóval türelmesebben, mérsékeltbb dinamikával^{27,32}.

10.1.3. Testsúlycsökkentés 70 éves életkor felett

Az intervenciók (diéta, fokozott fizikai aktivitás stb.) alkalmazása 65-70 év felett mindig kellő óvatosságot, tapasztaltságot, kielégítő elő- és nyomon követő vizsgálatokat és a beteg együttműködés hosszabb távú biztosításának nem könnyű feladategyüttesét igényli a beteget ellátó orvosoktól és más terapeutáktól.

Rendkívül fontos a kezelt egyénre szabottság és a szervezeti válaszoktól függő módosítások sora az intervenciót javasoló és felügyelő orvosi döntésekben és az azt végrehajtó-segítő terapeuták gyakorlati tanácsaiban. Fegyelmezett diétával és mozgás terápiával már 8-10kg testsúlyfogyás is az abdominális zsírtömeg szignifikáns mérséklődését eredményezheti, és már ezt a közepes eredményt biztosító intervenciónak hosszú időn át való fenntartása (a rebound effektusokat is így elkerülve) meggyőző javulást tud biztosítani a kezelt mozgásképességében és készségében, életminőségében és szívérrendszeri állapotában, a kardiovaszkuláris veszélyeztettség mértékében. Időskorban is vannak beszámolók arról, hogy súlyosabb elhízottságban már mérsékelt, 11kg körüli átlag testsúly csökkentés is jelentős, 20-30%-os javulást képes eredményezni az inzulin rezisztenciában és szignifikánsan javul az LDL-szint is. A nyomon követett idős elhízottakban az is igazolódott, hogy a legkisebb és legnagyobb testsúly csökkenés között az eredményként bekövetkező inzulin érzékenység javulásában nincs lényegesebb különbség, maga a bizonyos mértéket azért elérő testsúly csökkenés ténye a fontosabb ilyenkor^{7,32} (10. ábra).

10.1.4. Az időskori testsúlycsökkentés káros hatásai

A bizonytalanságot, a potenciális csapdákat a korai testsúlycsökkenési fázisban a testsúly mérséklődés nagyfokú vízvesztéshez való kapcsolódása, így labilitása, illetve az idős elhízottak nagy hányadánál az jelenti, hogy a keményebb diétás megszorításokkal, kalóriabevitel restriktívakkal (900-800 kcal/die) elért radikálisabb testsúlycsökkentés folyamatában bele kerülhetünk olyan veszélyes állapotba is, amikor a sovány testtömeghányad, elsősorban az izomzat és csontozat jelentős, akár már irreverzibilitással fenyegető vesztesbe változik. Az irreverzibilitást az is elősegítheti például az izomzat esetében, hogy az életévek előrehaladásával időskorban egyre jobban, néha már-már kritikus mértékben csökken a vázizomzat válaszadó hajlama a legkülönbözőbb anabolikus behatásokra. Azonban ugyanúgy bekövetkezhet esetleg túlzottan radikális intervenció esetén a csont beinduló nagyfokú leépülése, ami viszont súlyos nem várt eredmény lehet abban az esetben, ha az illetőnél éppen egy csípő- vagy térdprotézis hosszabb távú sikere érdekében kezdeményeztünk agresszív diétás kalória megszorítást. Mindezek pedig akár jóval nagyobb fenyegetettséget jelenthetnek az idős szervezet számára, mint az eredeti nem extrém elhízottsági állapot, hiszen egyenes út vezethet a felgyorsuló osteoporózis, a protézis elvesztése és a kritikus mérvű szarkopénia, elesettség irányába^{7,32} (10. ábra).

10.1.5. Testsúlycsökkentés 80 éves életkor felett

75-80 éves életkor felett még nehezebb világos útmutatást adni, hiszen erre az időszakra kevesebb az ismeretünk, a súlyosabban veszélyeztetett elhízottak már jórészt elhaláloznak, illetve ebben az életkori tartományban már a teljes testtömeggel együtt a szervezet zsírkészlete is folyamatosan mérséklődik és ritkuló kivételektől eltekintve egyre inkább a kritikus testsúlyvesztés az igazán fenyegető állapot.

Az időskorú elhízottak testsúlycsökkenésében alapvető fontosságú, hogy e mögött az izom-tömegvesztés meghatározó jelentőségű és az újabb tanulmányok üzenete az, hogy elsősorban még a jó betegellátó/elhízott (beteg) együttműködést lehetővé tevő 60-75 év közötti időszakban az intervenciót a fokozott fizikai izomaktivitás és a táplálkozási rendszabályok mindenkori együttalkalmazása, sőt az előbbi előtérbe helyezése kell, hogy jelentse. Időskori elhízottaknál az így elérhető kardiopulmonális fittség állapota a testsúly változó mérvű csökkentésétől is fontosabb lehet. A mozgásszerv-rendszer különböző kapacitásbeli beszűkültsége sohasem lehet teljes akadály a fizikai aktivitás fokozás legalább részleges biztosítására az igazán jól felkészült orvosnak, vagy a csatlakozó egyéb szakembereknek. Az óvatos, lépcsőzetes kalóriabevitel-megszorítással egyidőben a diétának a fentiek kiküszöbölésére feltétlenül biztosítani kell elfogadható veseműködés esetén a napi 1,0-1,2 g/testsúlykg fehérje bevitelt, még hozzá leginkább a könnyebben felszívódó-beépülő ún. „fast protein” bevitelt (szarkopéniás obezitás). Időskorú elhízottak testsúly vesztésének valószínűsíthető előnyeit, esetleges nem kívánatos hátrányait ábránk foglalja össze.

Az elhízott időskori egyéneknél gondosan fel kell mérni a szervezet általános állapotát, tisztázni azokat a tényezőket, amelyek meghatározzák a beavatkozások támadáspontjait, mértékét és felhívhatják a figyelmet lehetséges nem kívánatos mellékhatásokra és csapdákra és egyáltalán segítenek megjósolni a kezelendő személy hosszabb távú együttműködési alkalmasságát, a lehetséges családi támogatás és kontroll mértékét. Az orvosi ellenőrzéseket az eredmények, vagy az esetleges nem előtérben lévő mellékhatások megítélésére a későbbiekben is rendszeresen biztosítani kell^{7,32} (10. ábra).

10.1.6. Az optimális testsúlycsökkentés idős elhízottakban - kalória restrikció és fokozott fizikai aktivitás

A kalóriabevitelnek még a limitáltabb csökkenése (idős elhízottakban, 65-70 év felett a potenciális veszélyek miatt eleve ritkábban jön szóba egy napi 1000-800 kcal diéta és valóban hosszú ideig viszont megfelelő együttműködésük sem biztosítható), pl. a kiinduló testsúlytól is függően naponta 1100-1400 kcal energiát biztosító táplálékbevitel is eredményes elhízás csökkentő lehet hosszabb időn át alkalmazva, ha azt a fizikai aktivitás megfelelő fokozásával tudjuk kombinálni. A naponta 800 kcal körüli, vagy annál még alacsonyabb kalóriatartalmú diéták rövidtávon ugyan nagyobb testsúly csökkenést eredményezhetnek (szoros orvosi ellenőrzést igénylő számos mellékhatással, nem várt következményekkel), mint az 1000 kcal feletti kalóriabevitelek rendszere, azonban már középtávon eltűnik ez

a különbség (markánsabban érvényesül az alapanyagcsere ellenregulációs lecsökkenése) jobban érvényesül és hosszabb távon pedig az elhízottak együttműködése szinte sohasem volt biztosítható. Fontos ismeret, hogy már mérsékelt testsúlycsökkenés esetén is az inzulinérzékenység és több más kardiovaszkuláris és más patológiás befolyásokat kifejtő regulátor komponens kedvezően szokott módosulni, így csökken az elhízás okozta időskori szervezeti veszélyeztetettség. Az is fontos újabb ismeretünk, hogy a kalóriabevitelnek nem feltétlenül a legagresszívabb mérséklése is javítja a diétásan biztosítandó naponta 1,0-1,2 g/tskg fehérje, főleg az izomzatba könnyebben beépülő ún. fast proteinek beépülési hatékonyságát az elhízást is kísérő, az anabolikus stimulusokra egyébként sajnos nagyon lecsökkent mértékben reagáló izomzat időskori progresszív izomtömeg vesztese kivédésében, mérséklésében. A diétás megszorításnak ilyenkor alapvetően limitálnak kell lennie. Azonban bizonyos esetekben már egyáltalán nem jön szóba a zsírintes testtömeg, illetve az izomtömeg (lean mass) igen jelentős csökkenésére utaló fizikális jelek (vagy ennél pontosabb mérési eredmények) esetén, mivel az izomzat (és a csontrendszer) felgyorsuló leépülésével kritikus mérvű, akár irreverzibilis további romlást okozhat a páciens mozgás szervrendszerének állapotában és veszélyesen beszűkítheti a jórészt az izomzat biztosította össz-folyadékteret is^{7,32}.

10.1.7. Mérési lehetőségek idősök felkar és combizomzatának megítélésére

A felkari, vagy a combizomzat állapota fizikális tapintással is valamelyest megítélhető azok működésével összekötve. Más (többnyire költségigényes) mérési lehetőségek is elérhetőek a gyakorlat számára. A korrigált felkarizom terület (corrected arm muscle area, CAMA) 22 cm² alatti értékei már jelentős mérvű csökkenésre figyelmeztetnek. Komplikáltabbak, költség igényesebbek a bioimpedancia analízissel, CT scan vagy DXA révén történő mérések (a zsírintes testtömeg-index, a FFMI férfiaknál 18 kg/m² alatt már izomvesztésre, 17 kg/m² alatt már kóros mérvű veszélyes izomatrófiára figyelmeztetnek, nőknél ugyanezek az értékek 16 kg/m² és 15 kg/m². A vázizomindex (SMI) hasonló leosztásai: férfiaknál <9,5 kg/m² és ≤8,87 kg/m², nőknél <7 kg/m², ≤6,42 kg/m². Nyilvánvalóan ezekben az esetekben a fokozott izomaktivitás legkülönbözőbb módszerekkel történő biztosítása jelenti a valóban hatékony terápiás életmód módosítást^{7,32}.

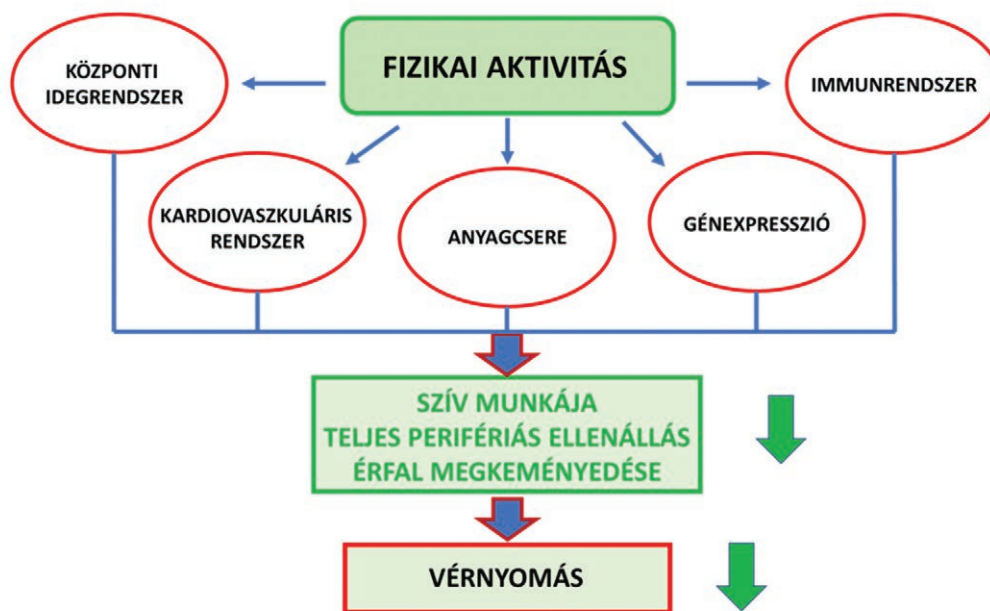
10.2. Az ajánlott fizikai aktivitás a Frekvencia, Intenzitás, Idő és Típus (Frequency, Intensity, Time, Type - FITT) program szerint

10.2.1. Általános elvek az obezitás mozgásterápiájában

A testsúlycsökkentés másik előidézője a fokozott mozgás. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) naponta legalább 30 perc testmozgás végzését javasolja, melyet lehetőség szerint optimális (életkornak, fizikai állapotnak és a meglévő és korábbi betegségeknek megfelelően) hetente legalább öt napon keresztül 60 perc testmozgásra emelni. A testmozgás számos fajtája ismert, az Amerikai Sportegészségügyi Kollégium (American College of Sports Medicine - ACSM) felosztása szerint beszélünk aerob mozgásokról (pl. séta, futás, kerékpározás, tenisz), ezek a kardiovaszkuláris állóképességet növelik, anaerob mozgásokról (pl. súlyemelés), amelyek a rövid távú izomerőt növelik

és flexibilitást előidéző mozgásokról („stretching”- nyújtás), amelyek az izmok és ízületek mozgástartományát növelik.

**A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS RENDSZERRE
A KARDIOMETABOLIKUS REHABILITÁCIÓ MECHANIZMUSA**

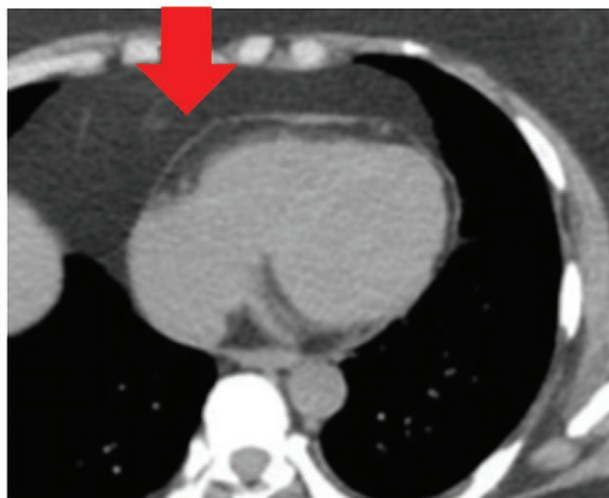


9. ábra A rendszeres fizikai aktivitás hatása a kardiovaszkuláris rendszerre - a kardiometabolikus rehabilitáció mechanizmusa (A. Lelbach, A. Koller: Mechanisms underlying exercise-induced modulation of hypertension, J Hypertens Res, 2017 alapján módosítva).

A leghatékonyabb és javasolt fizikai aktivitás az aerob dinamikus mozgás, mely jótékony hatását a testsúlycsökkentésén kívül, vérnyomáscsökkentő hatásán keresztül is kifejti, mely neuro-humorális mechanizmusok (csökkent szérum katekolaminszintek és ezzel együtt járó csökkent teljes perifériás ellenállás), a vaszkuláris funkciókra kifejtett hatás (vazodilatátor mechanizmusok előtérbe kerülése a vazokonstriktor mechanizmusokkal szemben). A fenti mechanizmusok stimulálása krónikusan fenntartott mozgásprogrammal, elérhetővé teszi a strukturális re-adaptációt is, amivel a kóros artériás és kardiális remodelling részben visszafordítható (pl. az artériás stiffness csökkenése, kardiális hemodinamikai elváltozások visszafordítása). A testmozgás jótékony hatású olyan, az obezitáson és a hipertónián kívüli kardiovaszkuláris rizikófaktorokra is, mint a diszlipidémia, a 2-es típusú diabétesz, számos gyulladásos folyamat és az oxidatív stressz okozta elváltozások, mely rizikófaktorok egymással interakcióban állnak. Egyes megfigyelések alátámasztják (állatkísérletes modellek igazolták, hogy egy species független általános mechanizmus), hogy a különböző testmozgás fajták eltérő módon befolyásolhatják a különböző vérsír csoportok szérum összetételét. Ezek szerint az aerob testmozgások a HDL koleszterin-szint emelkedését és a trigliceridszint csökkenését okozzák, a rezisztencia vagy anaerob testmozgások az LDL-koleszterin csökkenését és a trigliceridszint csökkenését, a kombinált rezisztencia és aerob testmozgás pedig az LDL-koleszterinszint csökkenést, a HDL-koleszterin-szint-növekedést és a trigliceridszint-csökkenést okozza¹²⁹ (9. ábra).

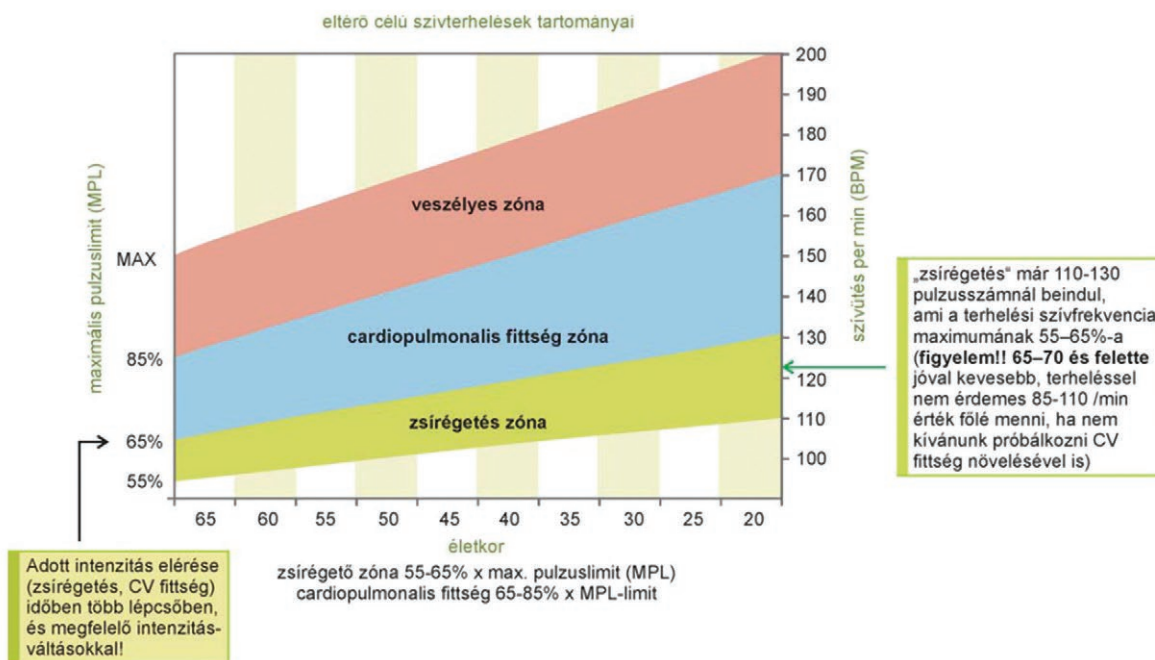
Multicentrikus vizsgálatok

A fent említett megfigyelések populáció szintű bizonyítása további multicentrikus hazai és nemzetközi vizsgálatokat igényel, és felhívják a figyelmet a testmozgás szélsőkörű terápiás lehetőségeire. A testmozgás klinikai gyógyászati alkalmazásának tudományosan bizonyított részleteit az úgynevezett „Frequency, Intensity, Type and Time (FITT)” módszer írja le, mely egyéni és nagy hatékonyságú terápiás lehetőségeket biztosít. Az, hogy vajon melyik diéta-testmozgás kombináció a leghatásosabb a koronáriák körüli - és feltehetően az egyik legaktívabb - zsírszövet mennyiségére és működésére, jelenleg nem tudott és feltétlenül a jövő kutatásának célpontja kell, hogy legyen^{27,115}.



3. kép Perikardiális zsírszövet (Zainab Alsharif képe alapján módosítva J Diabetes Metab Disord 2016)

A FOKOZOTT FIZIKAI AKTIVITÁS KARDIOMETABOLIKUS HATÁSAI KÜLÖNBÖZŐ KORCSOPORTOKBAN



10. ábra A mozgásterápia szempontjai a versenyszerű sportolást követően kialakuló elhízottknál időskorban (Klinikai obezitológia (egyetemi tankönyv, szerk.: Bedros J. Róbert) Székács Béla, Lelbach Ádám, Kiss István, Martony Zsuzsa: Elhízás és időskor, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017 alapján módosítva).

10.2.2. A FITT program általános javaslatai kardiovaszkuláris prevenció céljából és hipertóniában

A Frekvencia, Intenzitás, Idő és Típus (FITT) program alapján történő fizikai aktivitás ajánlása egy olyan mindennapos terápiás megközelítés, mely a szív-érrendszerrel kapcsolatos alapkutatás eredményeit átülteti a hipertónia kezelésébe, így az egészségügyi szükségletek alapján egyénre szabott fizikai aktivitás programot/terápiát tudunk biztosítani. A korábbiakban részletezettek szerint a fizikai aktivitás három fő típusa az aerob mozgások (evidencia kategória-A a hipertónia kezelésében), az anaerob mozgások és a nyújtási gyakorlatok. Az aerob és rezisztenciamozgás (anaerob mozgás) egyidejű végzése az edzésprogram során (vagy pár óra különbséggel) egy gyakran alkalmazott edzésforma¹³⁰, melynek vérnyomáscsökkentő és a kapcsolódó kardiovaszkuláris rizikófaktorokat is csökkentő hatása lehet^{130,131}. A fizikai aktivitás intenzitásszintjének mérése a Borg-féle skála szerint történik (The Borg Rating of Perceived Exertion - RPE), mely egy észlelésen alapuló skála - mennyire érzi az alany megterhelőnek a fizikai aktivitást, beleértve a szívfrekvencia emelkedését, a lélegzést, vagy lélegzési frekvenciát, izzadást és az izomzat fáradását. A szubjektív érzékelt aktivitásszintet 6 és 20 között pontozzuk, ahol a 6 az „egyáltalán nem megterhelő” és a 20 a „maximálisan megterhelő” fokozat¹³². A Metabolic Equivalent of Task (MET) a fizikai aktivitás energiaigényét fejezi ki. Kezdetben az 1 MET (3,5 mL/kg/min volt) megegyezett a Resting Metabolic Rate (RMR)-el, tehát a nyugodt ülés fenntartásához szükséges energiával. Az aktivitások MET értékei 0,9-től (alvás) 23-ig (futás 22,5 km/h sebességgel) terjednek¹³³.

10.2.3. A hipertóniás egyéneknek javasolt aerob dinamikus típusú edzésprogram - az ACSM jelenlegi állásfoglalása szerint

Frekvencia - naponta végzett aerob fizikai aktivitás, hetente három alkalommal végzett kiegészítő rezisztenciaedzéssel¹¹⁵.

Intenzitás - mérsékelt intenzitású aerob fizikai aktivitás az oxigén felhasználás tartalék (VO₂ tartalék), vagy HR (heart rate - szívfrekvencia) tartalék 40-60%-án végezve. Az úgynevezett Karvonen formula: Cél szívfrekvencia = [(max HR - nyugalmi HR) × %Intenzitás] + nyugalmi HR, mely nagyjából 11-13 értéknek (a “könnyű” (11) és a “némiképp nehéz” (13) szint közötti érték, ahol még az egyén jól érzi magát és tudja folytatni a fizikai aktivitást) felel meg a Borg-féle (szubjektíven értékelt) skálán¹¹⁵.

Idő - alkalmanként 45-80 perc fizikai aktivitás, mely egyidejűleg 30 perc aerob edzésből és 15-40 perc dinamikus rezisztencia edzésből javasolt állnia¹¹⁵.

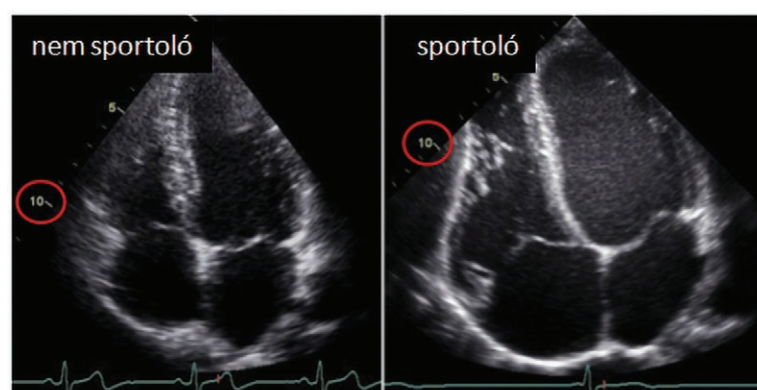
Típus - egyidejűleg végzett fizikai aktivitás, mely tartalmaz aerob aktivitást (séta, kocogás és kérekpározás) és dinamikus rezisztenciaedzést (szabad súlyos, gépen végzett és köredzés) megfelelő eredményt mutatott a gyakorlatokra vonatkozó különleges utasítás nélkül is^{134,135}. A FITT fizikai aktivitás ajánlás szintén említi az edzési protokollok volumenét és progresszióját (FITT.VP), ahol a volumen a fizikai aktivitás metabolikus ekvivalens (MET) értékére, a progresszió pedig az edzés

folyamatosságára utal. Az ACSM ajánlása szerint 500-1000 MET / hét értékű fizikai aktivitás fejti ki a legjelentősebb antihipertenzív hatást, mely során az intenzitást és a volument fokozatosan érdemes növelni¹³⁶.

10.2.4. Az élsportolóknál az aktív sportkarrier abbahagyását követően kialakult hipertónia és metabolikus szindróma kezelése a FITT protokoll alapján

Az élsportolóknál az aktív sportkarrier abbahagyását követően gyakran megfigyelték a hipertónia és metabolikus szindróma kialakulását. Ezek a nem kívánt hatások csökkenthetők a versenysport abbahagyását követő alacsony intenzitású, rendszeres naponta végzett edzésprogrammal, az ülő életmód elkerülésével. A kapcsolódó szakirodalom kritikai áttekintése és korábbi tudományos megfigyeléseinkre alapozva elfogadhatónak és bizonyítottnak tűnik azon állítás, hogy a sportkarrier abbahagyása után végzett edzésprogramok hasznosak lehetnek a hipertónia és annak következményei csökkentésében és/vagy enyhítésében és már a sportkarrier befejezte után kezdődő években érdemes beépíteni a kezelési lehetőségek közé. Az American College of Sports Medicine (ACSM)¹¹⁵ és a The Eighth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC8)¹³⁷ szerint hipertónia kezelésében a leghatékonyabb fizikai aktivitás ajánlás az aerob dinamikus típusú edzésprogram (evidencia-A kategória).

Annak ellenére, hogy a rezisztenciaedzést célszerű elővigyázatosan végezni hipertónia esetén (pl. Valsalva manőver), mégis bizonyítottan pozitív szerepet játszik a hipertónia és a kapcsolódó krónikus betegségek megelőzésében¹¹⁴. A párhuzamosan végzett edzésprogramok (melyek tartalmaznak mind aerob, mind rezisztenciaedzést) hipertónia esetén hasonlóan jótékony hatással bírnak, mint az aerob edzés^{130,131}. Az egyéni szükségletek és állapotok elemzése és figyelembevétele után - a FITT protokoll alapján - személyre szabott edzésprogram készíthető, mely dietetikai tanácsadással egybekötve egy hatékony terápiás eszköz a döntéshozatali folyamatba bevont és résztvevő pácienseknél. (9. ábra)



4.kép Nem sportoló és sportoló felnőtt szívultrahang vizsgálati eredménye (The athlete's heart David L Prior and Andre La Gerche, Heart, 2012 alapján módosítva)

10.3. Javasolt sportterápia különböző korú felnőttek részére

A sportterápia javaslati a szakirodalom széleskörű áttekintése alapján készültek. A különböző javaslatok kidolgozása céljából legfontosabb irodalmi háttéranyagként az American College of Sports Medicine, valamint európai szakmai társaságok javaslatainak egymással összhangban lévő útmutatásai szolgáltak, melyeket táblázatokban rendszereztünk.

Az egészséges felnőtteknél részleteztük az állóképességi edzés, rezisztenciaedzés, nyújtási gyakorlatok, egyensúlyfejlesztő gyakorlatok és kardiorespiratórikus edzés különböző optimumait, azonban az eltérő kórképeknél csak a legfontosabb releváns mozgásformák javaslatait mutatjuk be¹³⁸.

10.3.1. Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére

10.3.1.1. Állóképességi edzés

Az ajánlások nagy orthopédiai terhelést nem okozó bármely típusú fizikai aktivitást javasolnak, a séta a leggyakrabban ajánlott mozgásforma, mely a legkülönbözőbb korosztályok számára előnyös hatású. Vízi torna és szobakerékpár lehet a legkedvezőbb azoknak, akik a saját testsúlyuk megtartásában nehézséggel bírnak (2.A. táblázat)^{138,139}.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Egészséges állóképességi edzés	Javasolt korosztály	≥65 éves kor, de releváns lehet 50-64 éves kor között is klinikai jelentőséggel rendelkező krónikus betegség, vagy olyan funkcionális korlátozó tényezők esetén, melyek a mozgást, a „fittség”-et vagy a fizikai aktivitást befolyásolják					
	Frekvencia	Legalább 30 - 60 (előnyösebb) perc/nap mérsékelt intenzitású mozgás legalább 10 percig tartó részletekben 150-300 perc/hét időtartamban, vagy legalább 20-30 perc/nap erőteljes fizikai aktivitás 75-150 perc/hét időtartamban, illetve mérsékelt és erőteljes fizikai aktivitás megfelelő arányú kombinációja					
	Intenzitás	0-10-ig terjedő fizikai aktivitás intenzitási skálán mérsékeltnek az 5-6, erőteljes fizikai aktivitásnak a 7-8 értéket tekintjük					
	Idő	Mérsékelt fizikai aktivitás esetén legalább 30 perc/nap legalább 10 percig tartó részletekben, vagy legalább 20 perc/nap folyamatosan végzett erőteljes fizikai aktivitás					
	Típus	Bármely típusú fizikai aktivitás, amely nem okoz nagy orthopédiai terhelést; séta a leggyakoribb mozgásforma. Vízi torna és szobakerékpár lehet a legkedvezőbb azoknak, akik a saját testsúlyuk megtartásában korlátozottak					

2.A. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (állóképességi edzés)*

10.3.1.2. Rezisztenciaedzés

Progresszívan emelkedő súlyokkal végzett edzésprogramok javasoltak vagy saját testsúlyos tornagyakorlatok (magában foglalják a fő izomcsoportokat érintő gyakorlatokat), lépcsőzés és egyéb nagyobb izomcsoportokat erősítő gyakorlatok is jótékony hatásúak (2.B. táblázat)^{138,139}.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Egészséges rezisztencia edzés	Javasolt korosztály	≥65 éves kor, de releváns lehet 50-64 éves kor között is klinikai jelentőséggel rendelkező krónikus betegség, vagy olyan funkcionális korlátozó tényezők esetén, melyek a mozgást, a „fittség”-et vagy a fizikai aktivitást befolyásolják					
	Frekvencia	Legalább 2 nap/hét					
	Intenzitás	0-10-ig terjedő fizikai aktivitás intenzitási skálán mérsékelt (5-6) és erőteljes fizikai aktivitás (7-8)					
	Idő	-					
	Típus	Progresszívan emelkedő súlyokkal végzett edzésprogram, vagy saját testsúlyos tornagyakorlatok (mely magában foglalja a fő izomcsoportokat érintő 8-10 gyakorlatot, mindegyiknél 8-12 ismétléssel), lépcsőzés és egyéb nagyobb izomcsoportokat erősítő gyakorlatok					

2.B. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (rezisztencia edzés) *

10.3.1.3. Nyújtási gyakorlatok

Bármely mozgás javasolt, mely fenntartja vagy növeli a flexibilitást (hajlékonyságot) nagy izomcsoportok hosszantartó nyújtásán keresztül (inkább statikus, mint ballisztikus mozgások ajánlottak) (3.A. táblázat)^{138,139}.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Egészséges nyújtási gyakorlatok	Javasolt korosztály	≥65 éves kor, de releváns lehet 50-64 éves kor között is klinikai jelentőséggel rendelkező krónikus betegség, vagy olyan funkcionális korlátozó tényezők esetén, melyek a mozgást, a „fittség”-et vagy a fizikai aktivitást befolyásolják					
	Frekvencia	Legalább 2 nap/hét					
	Intenzitás	0-10-ig terjedő fizikai aktivitás intenzitási skálán mérsékeltnek (5-6)					
	Idő	-					
	Típus	Bármely mozgás, mely fenntartja vagy növeli a flexibilitást (hajlékonyságot) nagy izomcsoportok hosszantartó nyújtásán keresztül és inkább statikus, mint ballisztikus mozgások által					

3.A. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (nyújtási gyakorlatok) *

10.3.1.4. Egyensúlyfejlesztő gyakorlatok

Progresszíven egyre nehezebben megtartható testhelyzetek, melyek a támasz fokozatos csökkenésével történnek (pl. két lábon állás, fél-tandem állás, tandem állás, egy lábon állás). Ide tartoznak dinamikus mozgások is, melyek kitérítik a testet a súlypontjából (pl. tandem séta, körben forgás). A testtartásért felelős izomcsoportok terhelése (pl. sarkon állás, lábujjhegyen állás), vagy az érzékszervekből jövő ingerek csökkentése (pl. csukott szemmel állás) is ezek közé a gyakorlatok közé tartoznak (3.B. táblázat)^{138,139}.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Egészséges egyensúlyfejlesztő gyakorlatok	Javasolt korosztály	≥65 éves kor, de releváns lehet 50-64 éves kor között is klinikai jelentőséggel rendelkező krónikus betegség, vagy olyan funkcionális korlátozó tényezők esetén, melyek a mozgást, a „fittség”-et vagy a fizikai aktivitást befolyásolják					
	Frekvencia	Megfelelő tudományos kutatási evidencia hiányában jelenleg nincs specifikus ajánlás idős egyensúlyfejlesztő gyakorlatai esetén a frekvencia, intenzitás, vagy típus tekintetében. Azonban az ACSM „Exercise Prescription Guidelines”-ja a következő mozgásokat javasolja:					
	Intenzitás						
	Idő						
Típus	1) progresszíven egyre nehezebben megtartható testhelyzetek, melyek a támasz fokozatos csökkenésével történnek (pl. két lábon állás, fél-tandem állás, tandem állás, egy lábon állás) 2) dinamikus mozgások, melyek kitérítik a testet a súlypontjából (pl. tandem séta, körben forgás) 3) testtartásért felelős izomcsoportok terhelése (pl. sarkon állás, lábujjhegyen állás) 4) az érzékszervekből jövő ingerek csökkentése (pl. csukott szemmel állás)						

3.B. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (egyensúlyfejlesztő gyakorlatok) *

10.3.1.5. Kardiorespiratórikus edzés

Rendszeres, tudatosan végzett fizikai aktivitás (edzés), mely tartalmazza a nagy izomcsoportokat, folyamatos és ritmusos mozgás. Ezeket az edzéseket lehetőség szerint a természetben ajánlott végzni (4. táblázat)^{138,139}.

10.3.2. Javasolt sportterápia különböző korú hipertónia diagnózissal rendelkező felnőttek részére

Főként állóképességi gyakorlatok végzése javasolt, melyeket rezisztencia edzéssel ajánlott kiegészíteni (5. táblázat)¹⁴⁰.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Egészséges felnőtt Kardiorespiratórikus ("aerob") edzés	Javasolt korosztály	Felnőttek					
	Frekvencia	>5 nap/hét mérsékelt fizikai aktivitás, vagy >3 nap/hét erőteljes fizikai aktivitás, vagy >3-5 nap/hét mérsékelt és erőteljes fizikai aktivitás kombinációja					
	Intenzitás	Mérsékelt és/vagy erőteljes intenzitás ajánlott felnőttek többségének. Könnyű- és mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás jótékony hatású lehet nem megfelelő fizikai kondíciójú pácienseknél					
	Idő	30-60 perc/nap (150 perc/hét) tudatosan végzett mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás, vagy 20-60 perc/nap (75 perc/hét) erőteljes fizikai aktivitás, vagy naponta végzett mérsékelt és erőteljes fizikai aktivitás kombinációja javasolt a felnőttek többsége részére >20 perc/nap (>150 perc/hét) fizikai aktivitás (edzés) jótékony lehet, főleg korábban tülő életmódot folytató személyeknél					
	Típus	Rendszeres, tudatosan végzett fizikai aktivitás (edzés), mely tartalmazza a nagy izomcsoportokat, folyamatos és ritmusos mozgás, a természetben ajánlott végezni					

4. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (kardiorespiratórikus edzés) *

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Hipertónia	Javasolt korosztály	>45 éves kor			>55 éves kor		
	Frekvencia	Lehetőleg a hét minden napján					
	Intenzitás	Mérsékelt intenzitás (VO ₂ rezerv 40–<60%-a)					
	Idő	>30 perc folyamatos, vagy kumulált fizikai aktivitás naponta					
	Típus	Főként állóképességi gyakorlatok rezisztencia edzéssel kiegészítve					

5. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú hipertónia diagnózissal rendelkező felnőttek részére *

10.3.3. Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére

10.3.3.1. Kardiorespiratórikus edzés

Bármely aerob edzésforma (élénk sétát is beleértve) (6.A. táblázat)^{141,142}.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
II. típusú diabétesz Kardiorespiratórikus (² aerob ²) edzés	Javasolt korosztály	Minden korosztály					
	Frekvencia	Legalább 3 nap hetente, az aerob mozgások (edzés) között kettőnél nem több kihagyott nappal					
	Intenzitás	A mérsékelttől erőteljesig terjedő aerob fizikai aktivitás, kb. VO ₂ max 40%-60%					
	Idő	Legalább 150 perc/hét (150 perc/hét séta 6,4 km/h sebességgel, 75 perc kocogás 9,6 km/h sebességgel)					
	Típus	Bármely aerob edzésforma (élénk sétát is beleértve)					

6.A. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére (kardiorespiratórikus edzés) *

*A sportterápia javaslatai a szakirodalom széleskörű áttekintése alapján készültek. A különböző javaslatok kidolgozását segítő legfontosabb irodalmi háttéranyagként a következő művek szolgáltak: *Exercise and Hypertension*, Linda S. Pescatello et al. *American College of Sports Medicine*, 2009, *Position Stand*, *Exercise and Physical Activity for Older Adults*, J. Chodzko- Zajko et al. *American College of Sports Medicine* 2009, *Position Stand*, *Exercise and Type 2 Diabetes*, Gregory D. Cartee et al. *American College of Sports Medicine*, *American Diabetes Association* 2010, *Joint Position Statement*, *Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association* Sheri R. Colberg et al. *Diabetes Care*, 2016, *Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise* Carol Ewing Garber et al. *American College of Sports Medicine*, 2011, *Position Stand*, *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training* Pantaleo Giannuzzi et al. *European Heart Journal* (2010) 31, 1967-1976, *Position Paper*.

10.3.3.2. Rezisztenciaedzés

Nehezebb súlyok és ellenállással szemben végzett gyakorlatok szükségesek lehetnek az inzulinhatás optimalizálására és a vércukor kontroll eléréséhez. Ellenállással dolgozó gépek és szabadsúlyok (pl. egykezes és kétkezes súlyzók) a célzott izmok esetén egészen hasonló erő és izomtömeg növekedést okozhatnak (6.B. táblázat)^{141,142}.

10.3.4. Javasolt sportterápia különböző korú szívbeteg felnőttek részére

10.3.4.1. Szívbetegségek általában

Javasoltak a folyamatos állóképességi edzésfajták: séta, kocogás, kerékpározás, úszás, evezés, lépcsőzés, elliptikus tréner és aerob jellegű tánc a megadott mértékben, az intenzitással kapcsolatos ajánlások betartása mellett (7.A. táblázat)¹⁴³.

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
II. típusú diabétesz rezisztencia edzés	Javasolt korosztály	Minden korosztály					
	Frekvencia	Legalább hetente két egymás nem követő napon, de ideálisabb háromszor hetente, II-es típusú diabéteszes felnőttek fizikai aktivitás programjának részeként, rendszeres aerob fizikai aktivitás mellett					
	Intenzitás	Mérsékelt (az egy ismétléses maximum, vagy 1-RM 50%-ával), vagy erőteljes (1-RM 75%-80%-ával) fizikai aktivitás az optimális erő és inzulinhatás növelése céljából. Otthoni rezisztencia edzés, melyet a felügyelt edzőtermi edzés követ kevésbé hatékony lehet a vércukor kontroll szempontjából, azonban hatékony az izomtömeg- és erő fenntartásában					
	Idő	Minden edzésnek a nagy izomcsoportokat magában foglaló legalább 5-10 gyakorlatot kell tartalmaznia az edzés kezdetén (felsőtesten, alsó testfélén és törzsön), sorozatonként 10-15 ismétléssel, mely közel kifáradáshoz vezet, majd az edzés folyamán egyre nagyobb súlyok (vagy ellenállás) használata mellett, mely gyakorlatoknál csak 8-10 ismétlést képes végrehajtani. Legalább egy közel kifáradáshoz vezető sorozat, de inkább 3-4 sorozat ajánlott az optimális erőfejlesztés érdekében					
	Típus	Ellenállással dolgozó gépek és szabadsúlyok (pl. egykezes és kétkezes súlyzók) a célzott izmok esetén egészen hasonló erő és izomtömeg növekedést okozhatnak. Nehezebb súlyok és ellenállással szemben végzett gyakorlatok szükségesek lehetnek az inzulinhatás optimalizálására és a vércukor kontroll eléréséhez					

6.B. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére (rezisztencia edzés) *

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Szívbetegségek általában	Javasolt korosztály	Minden korosztály					
	Frekvencia	Lehető legtöbb napon (legalább 3 nap/hét, de lehetőleg 6-7 nap/hét)					
	Intenzitás	A csúcspont oxigénfogyasztás 50-80%-án (közel az anaerob küszöbhez), vagy a csúcspont szívfrekvencián, vagy a szívfrekvencia tartalék 40-60%-án; 10/20–14/20 a Borg-féle érzékelt edzésintenzitás skálán (Borg Rating of Perceived Exertion - BRPE)					
	Idő	Legalább 20-30 perc (leginkább 45-60 perc)					
	Típus	Folyamatos állóképességi: séta, kocogás, kerékpározás, úszás, evezés, lépcsőzés, elliptikus tréner és aerob jellegű tánc					

7.A. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú szívbeteg felnőttek részére *

10.3.4.2. Akut koronária szindróma (ACS) után és primer perkután koronária intervenciót (PCI) követően

Rezisztencia edzés és aerob gyakorlatok végzése javasolt a táblázatban megadott kautélák és biztonsági szabályok betartása mindenképpen szükséges (7.B. táblázat)¹⁴³

		Férfi			Nő		
Kor (év)		30-50	50-70	>70	30-50	50-70	>70
Szívbetegségek ACS után és primer PCI után	Javasolt korosztály	Minden korosztály					
	Frekvencia	Minden páciensnek ajánlott a fizikai aktivitás/edzésprogram (mérsékelttől magas kockázatú egyének esetén folyamatos felügyelet mellett) 5 nap/hét					
	Intenzitás	Csúcs szívfrekvencia 70-85%-án, vagy az iszkémiát okozó szívfrekvencia 70-85%-án (≥ 1 mm ST depresszió tünetmentes edzés indukálta iszkémia esetén). Profilaktikus nitroglicerinn alkalmazható az edzés kezdetén Csúcs szívfrekvencia 50%-án magas kockázatú páciensek esetén a balkamra diszfunkció, súlyos koronária betegség, társbetegségek és idős kor miatt					
	Idő	Legalább 30 perc					
	Típus	Rezisztencia edzés, aerob gyakorlatok					

7.B. táblázat Javasolt sportterápia különböző korú szívbeteg felnőttek részére akut koronária szindróma (ACS) után és primer perkután koronária intervenciót (PCI) követően *



Összefoglalás

Habilitációs disszertációmban kísérletes és irodalmi kutatásaim alapján összefoglaltam a sportolás és a versenysport előnyös és hátrányos hatásait.

A rendszeresen végzett fokozott fizikai aktivitásnak, a sportolásnak az emberi szervezetre gyakorolt jótékony hatása megkérdőjelezhetetlen tény. Disszertációmban az elmúlt években kísérletes eredményeim és a szakirodalomban fellelhető adatok felhasználásával közölt publikációk alapján kimutattam a sport jótékony hatásainak biológiai, élettani és molekuláris mechanizmusait, különös tekintettel a kardiometabolikus rendszerre vonatkozóan. Disszertációm elején a sport, versenysport, fizikai aktivitás definíciói kerültek meghatározásra, melyek használata nem mindig egyértelmű a szakirodalomban és a köznyelvben.

A disszertáció ezt követő részében a fokozott fizikai aktivitás (sport) biológiai és élettani hatásait részleteztem, kifejtettem a kardiovaszkuláris, metabolikus rendszer alkalmazkodását a sportoláshoz, majd az elégtelen fizikai aktivitás („sedentary lifestyle”, magyar köznyelvben „ülő életmód”) során létrejövő élettani - kórélettani folyamatoknak az obezitással és az öregedéssel kapcsolódó összefüggéseit írtam le. Ebben a fejezetben, a fenti folyamatokban az állatkísérletekben feltárt gyulladásozó mechanizmusok fontosságára hívtam fel a figyelmet a legújabb szakirodalom alapján.

A következő fejezetekben sejtbológiai mechanizmusok és állatkísérletes modellek kerültek bemutatásra a zsírszövet időskori működésének tükrében, melyet az obezitás és az időskori betegségek kapcsolatának, összefüggéseinek leírása követ.

A hipertónia kialakulásának kórélettani mechanizmusai, valamint a versenysport kardiometabolikus adaptációinak késői hatásai a következő fejezetek témái. Itt kifejtésre került, hogy a jelentősen fokozott fizikai aktivitással járó sportolás, a versenysport, a szervezet olyan adaptációs mechanizmusait aktiválják, melyek során a versenysport abbahagyását követően túlsúly és kardiometabolikus betegségek kialakulása a szokásosnál gyakoribbá válhat.

Ezt követi a rendszeres fizikai aktivitás (sport) jótékony élettani hatásainak részletes leírása, illetve a sport jelentőségének részletezése a kardiometabolikus elváltozások terápiájában, melynek során disszertációmban a fenti hatások kialakulását lassító, megakadályozó a re-adaptációt lehetővé tevő lehetőségeket is rendszereztem, nevezetesen a speciális diéta rövid bemutatása mellett hangsúlyoztam és az irodalomkutatás alapján kidolgoztam a rendszeres fizikai aktivitás által megvalósuló sportterápia különböző lehetőségeit.

Disszertációm így a versenysport abbahagyását követően kialakuló kardiometabolikus elváltozások és betegségek differenciált sportterápiás ajánlásai, a rendszeres fizikai aktivitás, mint gyógy mód (sportterápia) táblázatokba szerkesztett javaslati zárják, melyek a különböző korú és egészségi állapotú felnőttek részére a nemzetközi ajánlások részletes elemzésének és szintézisének felhasználásával kerültek összeállításra.

Tettem mindezt annak reményében, hogy a hagyományosan nemzetközi hírű magyar sportolók, akik Magyarország jó hírvének nélkülözhetetlen nagykövetei, áldozatos munkájukat követően is jó egészségben tölthessék az aktív sportkarrierjük utáni időszakot.

A sportterápia népegészségügyi jelentősége azonban ezen célon is túlmutat, mert Magyarország lakosságának széleskörű jó egészségi állapota elképzelhetetlen a különböző korú és egészségi állapotú emberek sportterápiába történő bevonása, a szabadidősport országosan az eddiginél szélesebb körű szervezett keretek között is zajló elterjedése nélkül, mely nem csak egyéni, de társadalmi érdek is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet mindazoknak akik ezen disszertáció elkészítésében segítségemre voltak.

Köszönet illeti mindenek előtt Szüleimet.

Köszönet illeti a Ph.D. munka lezárását követően tudományos érdeklődésemet és munkámat meghatározó személyiségeket, Koller Ákos és Székács Béla professzor urakat, valamint a nemzetközi kollaborációban végzett kutatómunka tagjait.

Köszönet illeti az elmúlt években velem együtt dolgozó Tudományos Diákköri kollégákat lelkes, odaadó munkájukért, mindenek előtt Kántor Márk és Karácsony Atilla egyetemi hallgatókat; külön köszönet Róth Csabának odaadó munkájáért, a folyamatos informatikai háttér biztosításáért.

Ábra- és képjegyzék

- **1. ábra** Túlsúly és izomvesztés esetén a megfelelő izomvédelmet biztosító étrend összetevőikálória csökkentett diéta
- **2. ábra** Az izom szubsztrát felhasználása magzati korban, felnőttkorban és a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúlyban (obezitásban)
- **3. ábra** A versenyszerű sportolást követően kialakuló elhízás (zsírszövet gyarapodás) által a szív- és érrendszerre kiváltott kedvezőtlen hatások
- **4. ábra** Az endothel és az érfal izomzat (simaizom) vazomotor szabályozásának változása a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúlyban (obezitásban)
- **5. ábra** A lipotoxicitás (zsírmérgezés) kifejlődése és az anyagcsere változása az izomzatban a versenyszerű sportolást követően kialakuló túlsúly (obezitás) esetén
- **6. ábra** A testtömeg index (Body Mass Index - BMI) és a halálozás összefüggés különböző korcsoportokban
- **7. ábra** A neuroimmun rendszer (és a citokinek) szerepe a hipertónia kialakulásában
- **8. ábra** A vaszkuláris remodelling versenysportolóknál és magasvérnyomásban
- **9. ábra** A mozgásterápia szempontjai a versenyszerű sportolást követően kialakuló elhízottaknál időskorban
- **10. ábra** A rendszeres fizikai aktivitás hatása a kardiovaszkuláris rendszerre - a kardiometabolikus rehabilitáció mechanizmusa
- **1. kép** Visceralis zsírszövet
- **2. kép** Homocisztein metabolizmus
- **3. kép** Perikardiális zsírszövet
- **4. kép** Nem sportoló és sportoló felnőtt szívultrahang vizsgálati eredménye

Táblázatjegyzék

- **1.A. táblázat** A rendszeres fokozott fizikai aktivitás (sportolás) hatása a génexpresszióra - a fizikai aktivitás során létrejövő hemodinamikai változásokat szabályozó gének
- **1.B. táblázat** A rendszeres fokozott fizikai aktivitás (sportolás) hatása a génexpresszióra - a fizikai aktivitás során létrejövő hemodinamikai változásokat szabályozó gének
- **2.A. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (állóképességi edzés)
- **2.B. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (rezisztencia edzés)
- **3.A. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (nyújtási gyakorlatok)
- **3.B. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (egyensúlyfejlesztő gyakorlatok)
- **4. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú egészséges felnőttek részére (kardiorespiratórikus edzés)
- **5. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú hipertónia diagnózissal rendelkező felnőttek részére

- **6.A. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére (kardiorespiratórikus edzés)
- **6.B. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú II. típusú diabétesz diagnózissal rendelkező felnőttek részére (rezisztencia edzés)
- **7.A. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú szívbeteg felnőttek részére
- **7.B. táblázat** Javasolt sportterápia különböző korú szívbeteg felnőttek részére

Irodalomjegyzék

1. Perényi S, Petridis L. Bevezetés a sporttudományokba: Campus Kiadó; 2015.
2. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports (Washington, DC : 1974)* 1985; **100**(2): 126-31.
3. Pavlik G. Élettan - Sportélettan: Medicina Könyvkiadó; 2013.
4. Ihász F. Egészségmegőrzés - Prevenció – Terhelésélettani alapismeretek: Magyar Sporttudományi Társaság; 2013.
5. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Essentials of Exercise Physiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Bourdon P. Blood Lactate Thresholds: Concepts and Applications: Human Kinetics; 2013.
7. Székács B. Geriátria, az időskor gyógyászata. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2005.
8. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J, Butler J, Boudoulas H. The Cardio-Renal Interrelationship. *Progress in cardiovascular diseases* 2017; **59**(6): 636-48.
9. Szekacs B, Leibach A, Kiss I. Obesity in the elderly: Clinical Obesitology Semmelweis Kiadó; 2017.
10. Leibach A, Scharf JG, Ramadori G. Regulation of insulin-like growth factor-I and of insulin-like growth factor binding protein-1, -3 and -4 in cocultures of rat hepatocytes and Kupffer cells by interleukin-6. *Journal of hepatology* 2001; **35**(5): 558-67.
11. Novosyadlyy R, Leibach A, Sheikh N, et al. Temporal and spatial expression of IGF-I and IGFBP-1 during acute-phase response induced by localized inflammation in rats. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 2009; **19**(1): 51-60.
12. Leibach A, Feher J, Szekacs B. [The molecular biology of aging--therapeutic interventions?]. *Orvosi hetilap* 2006; **147**(10): 441-8.
13. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals: World Health Organization; 2018.
14. Rurik I, Ungvari T, Szidor J, et al. [Obese Hungary. Trend and prevalence of overweight and obesity in Hungary, 2015]. *Orvosi hetilap* 2016; **157**(31): 1248-55.
15. Germain CM, Vasquez E, Batsis JA. Physical Activity, Central Adiposity, and Functional Limitations in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of geriatric physical therapy (2001)* 2016; **39**(2): 71-6.
16. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Miotto F, Peruzza S, Enzi G. Can obesity be a risk factor in elderly people? *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003; **4**(3): 147-55.
17. Woo J. Obesity in older persons. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2015; **18**(1): 5-10.
18. Molica F, Morel S, Kwak BR, Rohner-Jeanrenaud F, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thrombosis and haemostasis* 2015; **113**(3): 553-66.

19. Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *European heart journal* 2017; **38**(25): 1951-8.
20. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; **55**(6): 1537-45.
21. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovascular research* 2011; **90**(2): 202-9.
22. Schulze PC, Drosatos K, Goldberg IJ. Lipid Use and Misuse by the Heart. *Circulation research* 2016; **118**(11): 1736-51.
23. Lelbach Á, Koller Á. Aktivált sejtek és a lokális gyulladásozó mechanizmusok szerepe a hypertonia kialakulásában. *Hypertonia és Nephrologia* 2015; **19**(1): 6-10.
24. Lopaschuk GD, Folmes CD, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity. *Circulation research* 2007; **101**(4): 335-47.
25. Balasko M, Soos S, Szekely M, Petervari E. Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *Journal of chemical neuroanatomy* 2014; **61-62**: 248-55.
26. Koller A, Balasko M, Bagi Z. Endothelial regulation of coronary microcirculation in health and cardiometabolic diseases. *Internal and emergency medicine* 2013; **8 Suppl 1**: S51-4.
27. Lelbach A, Koller A. Mechanisms underlying exercise-induced modulation of hypertension. *J Hypertens Res* 2017; **3**(2): 35-43.
28. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, et al. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PloS one* 2013; **8**(11): e81692.
29. Lelbach A, Muzes G, Feher J. The insulin-like growth factor system: IGFs, IGF-binding proteins and IGFBP-proteases. *Acta physiologica Hungarica* 2005; **92**(2): 97-107.
30. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine* 1999; **341**(15): 1097-105.
31. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Body mass index, weight change and mortality in the elderly. A 15 y longitudinal population study of 70 y olds. *European journal of clinical nutrition* 2001; **55**(6): 482-92.
32. Bedros JR. Klinikai obezitológia: Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió; 2017.
33. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2001; **25**(11): 1730-5.
34. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *Journal of the American Heart Association* 2014; **3**(2): e000582.
35. Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Investigative radiology* 2008; **43**(2): 145-53.

36. Fulop T, Jebelovszki E, Erdei N, et al. Adaptation of vasomotor function of human coronary arterioles to the simultaneous presence of obesity and hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2007; **27**(11): 2348-54.
37. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England journal of medicine* 2008; **359**(20): 2105-20.
38. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *The New England journal of medicine* 2006; **355**(8): 763-78.
39. Donini LM, Savina C, Gennaro E, et al. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging* 2012; **16**(1): 89-98.
40. Kincses G. Magyarország egészségügye és szociális rendszere: Medinfo;; 2004.
41. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2009; **64**(2): 256-63.
42. Aiello A, Accardi G, Candore G, et al. Nutrigerontology: a key for achieving successful ageing and longevity. *Immunity & ageing : I & A* 2016; **13**: 17.
43. Lelbach A, Kántor M, Dörnyei G, Koller Á. Az extracelluláris mátrix, a kollagén és biomarkerek jelentősége a hipertónia kifejlődésében és előrejelzésében, a legújabb irodalmi adatok tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; **22**(5): 201-3.
44. Thijssen DH, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? *The Journal of physiology* 2016; **594**(8): 2275-84.
45. Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, et al. Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2017; **70**(1): 50-8.
46. Zeppilli P, Vannicelli R, Santini C, et al. Echocardiographic size of conductance vessels in athletes and sedentary people. *International journal of sports medicine* 1995; **16**(1): 38-44.
47. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003; **107**(8): 1110-6.
48. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 1991; **18**(2): 132-41.
49. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annual review of immunology* 2009; **27**: 119-45.
50. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *The Journal of experimental medicine* 2007; **204**(10): 2449-60.
51. Russo HM, Wickenheiser KJ, Luo W, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 regulates adhesive properties of the endothelium and leukocyte trafficking into adipose tissue. *Circulation research* 2010; **107**(3): 388-97.
52. Theuer J, Dechend R, Muller DN, et al. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. *BMC cardiovascular disorders* 2002; **2**: 3.

53. Imakiire T, Kikuchi Y, Yamada M, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on macrophage infiltration in patients with hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2007; **30**(7): 635-42.
54. Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vascular health and risk management* 2013; **9**: 105-16.
55. Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2010; **56**(2): 297-303.
56. Franco M, Martinez F, Quiroz Y, et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2007; **293**(1): R251-6.
57. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Johnson RJ. Inflammation, angiotensin II, and hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2008; **52**(5): e135; author reply e6.
58. De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005; **25**(10): 2106-13.
59. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2007; **292**(4): H1789-95.
60. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation* 2011; **124**(12): 1370-81.
61. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; **23**(3): 418-24.
62. Bagi Z, Ungvari Z, Koller A. Xanthine oxidase-derived reactive oxygen species convert flow-induced arteriolar dilation to constriction in hyperhomocysteinemia: possible role of peroxynitrite. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002; **22**(1): 28-33.
63. Ungvari Z, Csiszar A, Bagi Z, Koller A. Impaired nitric oxide-mediated flow-induced coronary dilation in hyperhomocysteinemia: morphological and functional evidence for increased peroxynitrite formation. *The American journal of pathology* 2002; **161**(1): 145-53.
64. Bach LA. The insulin-like growth factor system in kidney disease and hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012; **21**(1): 86-91.
65. Colao A, Di Somma C, Cascella T, et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *European journal of endocrinology* 2008; **159**(4): 389-97.
66. Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN, et al. High insulinlike growth factor binding protein 1 level predicts incident congestive heart failure in the elderly. *American heart journal* 2008; **155**(6): 1006-12.
67. Sardella C, Urbani C, Lombardi M, et al. The beneficial effect of acromegaly control on

- blood pressure values in normotensive patients. *Clinical endocrinology* 2014; **81**(4): 573-81.
68. Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E. Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2014; **63**(5): 1070-7.
 69. Lob HE, Marvar PJ, Guzik TJ, et al. Induction of hypertension and peripheral inflammation by reduction of extracellular superoxide dismutase in the central nervous system. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2010; **55**(2): 277-83, 6p following 83.
 70. Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Texas reports on biology and medicine* 1967; **25**(2): 257-64.
 71. White FN, Grollman A. AUTOIMMUNE FACTORS ASSOCIATED WITH INFARCTION OF THE KIDNEY. *Nephron* 1964; **1**: 93-102.
 72. Ba D, Takeichi N, Kodama T, Kobayashi H. Restoration of T cell depression and suppression of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) by thymus grafts or thymus extracts. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 1982; **128**(3): 1211-6.
 73. Bendich A, Belisle EH, Strausser HR. Immune system modulation and its effect on the blood pressure of the spontaneously hypertensive male and female rat. *Biochemical and biophysical research communications* 1981; **99**(2): 600-7.
 74. Dzielak DJ. Immune mechanisms in experimental and essential hypertension. *The American journal of physiology* 1991; **260**(3 Pt 2): R459-67.
 75. Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circulation research* 2010; **107**(2): 263-70.
 76. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, et al. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. *Biological psychiatry* 2012; **71**(9): 774-82.
 77. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2010; **55**(2): 500-7.
 78. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Frontiers in physiology* 2012; **3**: 128.
 79. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Advances in physiology education* 2014; **38**(1): 20-4.
 80. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **133**(4): e38-360.
 81. Peters SAE, Dunford E, Ware LJ, et al. The Sodium Content of Processed Foods in South Africa during the Introduction of Mandatory Sodium Limits. *Nutrients* 2017; **9**(4).
 82. Doodoo SN, Benjamin IJ. Genomic Approaches to Hypertension. *Cardiology clinics* 2017; **35**(2): 185-96.
 83. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2015; **25 Suppl 3**: 1-72.
 84. Pavlik G, Bánhegyi A, Olexó Z, Sidó Z, Frenkl R. A rendszeres testedzés szerepe a hypertonia prevenciójában és kezelésében *Hypertonia és Nephrologia* 2002; **6**(2): 77-85.
 85. Weiner RB, Wang F, Isaacs SK, et al. Blood pressure and left ventricular hypertrophy during American-style football participation. *Circulation* 2013; **128**(5): 524-31.
 86. Berge HM, Isern CB, Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic

- review. *British journal of sports medicine* 2015; **49**(11): 716-23.
87. Gojanovic B. [Fitness, sports and blood pressure]. *Praxis* 2010; **99**(25): 1551-7.
 88. Tucker AM, Vogel RA, Lincoln AE, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among National Football League players. *Jama* 2009; **301**(20): 2111-9.
 89. Guo J, Lou Y, Zhang X, Song Y. Effect of aerobic exercise training on cardiometabolic risk factors among professional athletes in the heaviest-weight class. *Diabetology & metabolic syndrome* 2015; **7**: 78.
 90. Buell JL, Calland D, Hanks F, et al. Presence of metabolic syndrome in football linemen. *Journal of athletic training* 2008; **43**(6): 608-16.
 91. Kujala UM, Kaprio J, Taimela S, Sarna S. Prevalence of diabetes, hypertension, and ischemic heart disease in former elite athletes. *Metabolism: clinical and experimental* 1994; **43**(10): 1255-60.
 92. Miller MA, Croft LB, Belanger AR, et al. Prevalence of metabolic syndrome in retired National Football League players. *The American journal of cardiology* 2008; **101**(9): 1281-4.
 93. Bhatia V. IAP National Task Force for Childhood Prevention of Adult Diseases: insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus in childhood. *Indian pediatrics* 2004; **41**(5): 443-57.
 94. Karimian S, Stein J, Bauer B, Teupe C. Impact of Severe Obesity and Weight Loss on Systolic Left Ventricular Function and Morphology: Assessment by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of obesity* 2016; **2016**: 2732613.
 95. Hurr C, Young CN. Neural Control of Non-vasomotor Organs in Hypertension. *Current hypertension reports* 2016; **18**(4): 30.
 96. Schutten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda, Md)* 2017; **32**(3): 197-209.
 97. Lelbach A, Dörnyei G, Ihász F, Koller A. Post-sport career healthy aging: the Janus-faced high performance sport. *Developments in Health Sciences* 2019.
 98. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 2013; **10**(3): 291-301.
 99. Golbidi S, Laher I. Exercise and the cardiovascular system. *Cardiology research and practice* 2012; **2012**: 210852.
 100. Baskurt OK, Ulker P, Meiselman HJ. Nitric oxide, erythrocytes and exercise. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2011; **49**(1-4): 175-81.
 101. Jensen TE, Richter EA. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *The Journal of physiology* 2012; **590**(5): 1069-76.
 102. Schrack JA, Zipunnikov V, Goldsmith J, Bandeen-Roche K, Crainiceanu CM, Ferrucci L. Estimating energy expenditure from heart rate in older adults: a case for calibration. *PLoS one* 2014; **9**(4): e93520.
 103. Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *The Journal of experimental medicine* 1999; **189**(11): 1699-706.
 104. Martin JL, Mestril R, Hilal-Dandan R, Brunton LL, Dillmann WH. Small heat shock pro-

- teins and protection against ischemic injury in cardiac myocytes. *Circulation* 1997; **96**(12): 4343-8.
105. Kavazis AN, Alvarez S, Talbert E, Lee Y, Powers SK. Exercise training induces a cardio-protective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2009; **297**(1): H144-52.
106. Koller A, Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *The American journal of physiology* 1991; **260**(3 Pt 2): H862-8.
107. Koller A, Toth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. *Journal of vascular research* 2012; **49**(5): 375-89.
108. Dornyei G, Monos E, Kaley G, Koller A. Regular exercise enhances blood pressure lowering effect of acetylcholine by increased contribution of nitric oxide. *Acta physiologica Hungarica* 2000; **87**(2): 127-38.
109. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; **42**(7): 1149-60.
110. Leibach A, Koller A. Role of activated cells and local inflammation in the development of hypertension. *Hypertonia és Nephrologia* 2015; **19**(1): 6-10.
111. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism* 2013; **17**(2): 162-84.
112. Goodwin ML, Harris JE, Hernandez A, Gladden LB. Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *Journal of diabetes science and technology* 2007; **1**(4): 558-69.
113. Thijssen D, Maiorana A, Green D. *Aerobic Exercise Training: Effects on Vascular Function and Structure*: Humana Press; 2015.
114. Hurley B, Gillin A. *Can resistance training play a role in the prevention or treatment of hypertension?:* Humana Press; 2015.
115. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Medicine and science in sports and exercise* 2004; **36**(3): 533-53.
116. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports medicine (Auckland, NZ)* 2008; **38**(5): 401-23.
117. Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. wwwcvphysiology.com; 2016.
118. White D, Fernhall B. *Function and Other Hemodynamic Regulatory Factors*: Humana Press; 2015.
119. Winterfeldt HJ, Siewert H, Bohm J, et al. [Hemodynamics in arterial hypertension treated with running endurance training or nifedipine therapy]. *Zeitschrift fur Kardiologie* 1996; **85**(3): 171-7.
120. Black JM, Stohr EJ, Shave R, Esformes JI. Influence of exercise training mode on arterial diameter: A systematic review and meta-analysis. *Journal of science and medicine in sport* 2016; **19**(1): 74-80.
121. Koller A, Leibach A, Kovacs I. *The role of obesity in the development of coronary heart disease*: Semmelweis Kiadó; 2017.
122. Cavalcante P, Perilhão M, Silva A. *Cardiac Remodeling and Physical Exercise: A Brief Re-*

- view about Concepts and Adaptations. *International Journal of Sports Science* 2016; **6**(2): 52-61.
123. Radak Z, Apor P, Pucsok J, et al. Marathon running alters the DNA base excision repair in human skeletal muscle. *Life sciences* 2003; **72**(14): 1627-33.
 124. Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and science in sports and exercise* 2009; **41**(1): 35-73.
 125. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)* 2001; **31**(15): 1033-62.
 126. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; **60**(5): 614-32.
 127. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadis C, Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2016; **17**(10): 989-1000.
 128. McAuley PA, Blair SN. Obesity paradoxes. *Journal of sports sciences* 2011; **29**(8): 773-82.
 129. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free radical biology & medicine* 1999; **27**(1-2): 69-74.
 130. Corso LM, Macdonald HV, Johnson BT, et al. Is Concurrent Training Efficacious Anti-hypertensive Therapy? A Meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise* 2016; **48**(12): 2398-406.
 131. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 2013; **2**(1): e004473.
 132. Borg G. Perceived exertion and pain scales: Human Kinetics; 1998.
 133. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise* 1993; **25**(1): 71-80.
 134. Dos Santos ES, Asano RY, Filho IG, et al. Acute and chronic cardiovascular response to 16 weeks of combined eccentric or traditional resistance and aerobic training in elderly hypertensive women: a randomized controlled trial. *Journal of strength and conditioning research* 2014; **28**(11): 3073-84.
 135. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2007; **49**(6): 1298-306.
 136. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Current sports medicine reports* 2013; **12**(4): 215-7.
 137. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of

- high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014; **311**(5): 507-20.
138. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise* 2009; **41**(7): 1510-30.
139. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 2011; **43**(7): 1334-59.
140. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Current hypertension reports* 2015; **17**(11): 87.
141. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2016; **39**(11): 2065-79.
142. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes care* 2010; **33**(12): 2692-6.
143. Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European heart journal* 2010; **31**(16): 1967-74.

