

# Učinak redovne tjelesne aktivnosti na kroničnu subkliničku sustavnu upalu

---

**Dalbello Tir, Alba-Maria**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:914832>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



# UČINAK REDOVNE TJELESNE AKTIVNOSTI NA KRONIČNU SUBKLINIČKU SUSTAVNU UPALU

Alba-Maria Dalbello Tir, dr. med.  
Zavod za javno zdravstvo Zagrebačke županije

Alba-Maria Dalbello Tir, Zavod za javno zdravstvo Zagrebačke županije, Mokrička 54, Zaprešić

# Učinak redovne tjelesne aktivnosti na kroničnu subkliničku upalu

Alba-Maria Dalbello Tir, dr.med.spec.epidemiolog, Zavod za javno zdravstvo Zagrebačke županije

## SAŽETAK

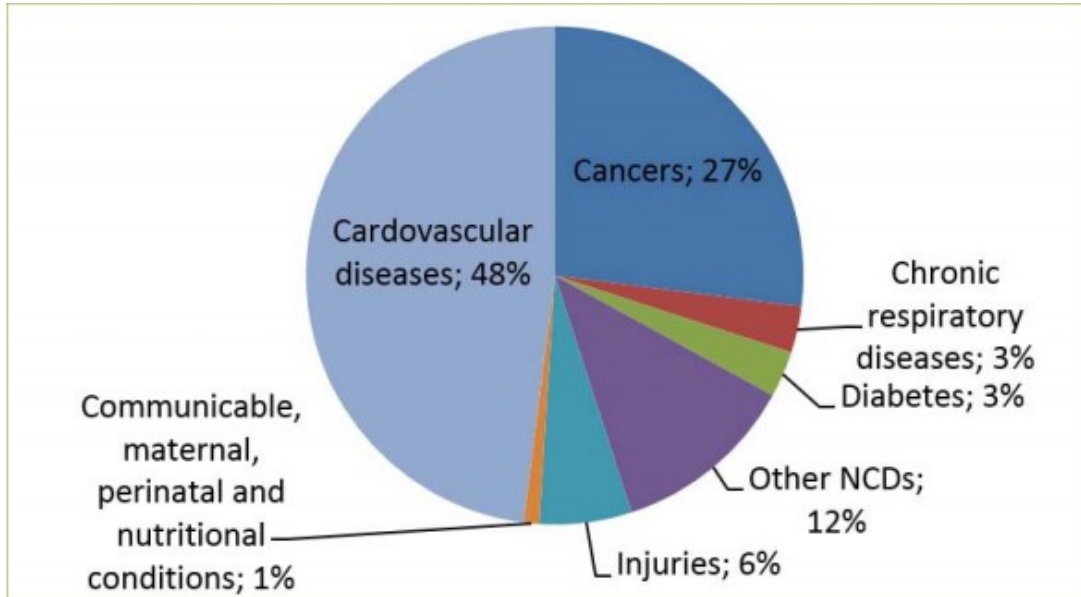
Redovna tjelesna aktivnost je odavno prepoznata kao zaštitni čimbenik od obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti, ali mehanizmi koji dovode do smanjenja rizika od obolijevanja nisu u potpunosti poznati. Kronična subklinička sustavna upala, određena višim serumskim koncentracijama medijatora upale, rizični je čimbenik obolijevanja od mnogih kroničnih nezaraznih bolesti. Smanjenje upale je mogući mehanizam kojim tjelesna aktivnost ima povoljan učinak. Mnogi autori tvrde da bi mijenjanje životnih navika, povećanje učestalosti i intenziteta tjelesne aktivnosti, zajedno sa smanjenjem kalorijskog unosa bilo dovoljno za smanjenje rizika od obolijevanja od kroničnih bolesti. Kako bi se testirala navedena hipoteza, provela su se mnoga istraživanja različitog dizajna. Ovaj pregledni rad opisuje i sistematizira dokaze studija o učinku redovne tjelesne aktivnosti na medijatore upale. Velike opažajne studije su izvele jednoznačne dokaze o obrnuto razmjernom odnosu doza-učinak tjelesne aktivnosti, kardiorespiracijskog fitnesa i medijatora upale. Intervencijske studije nisu imale tako jednoznačne, konzistentne rezultate, najvjerojatnije zbog različitog dizajna. U intervencijskim studijama tjelesna aktivnost nije imala učinak na pojedine ili na sve ispitivane medijatore upale. Potrebno je u budućnosti provesti randomizirane kontrolirane studije s velikim reprezentativnim uzorkom za točno utvrđivanje i razumijevanje učinka tjelesne aktivnosti na kroničnu subkliničku sustavnu upalu. Jednako tako, potrebno je utvrditi koje vrste vježbi, kojim intenzitetom i učestalošću klinički značajno mijenjaju upalni profil da bi se mogle primjenjivati kao terapija i prevencija kroničnih nezaraznih bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** upala, tjelesna aktivnost, medijatori, kronične bolesti, studije.

## 1.UVOD

U svijetu godišnje od kroničnih nezaraznih bolesti umre 38 milijuna ljudi što čini 68% ukupne smrtnosti. U Europi je taj postotak 86%, a u Republici Hrvatskoj čak 93% smrtnosti nastaje zbog kroničnih nezaraznih bolesti (1,3).

Slika 1. Smrtnost u Republici Hrvatskoj, udio smrti od svih uzroka, za sve dobi i oba spola



Legenda: cardiovascular diseases=srčanožilne bolesti, cancers=zloćudne neoplazme, other NCDs=ostale kronične nezarazne bolesti, injuries=ozljede, chronic respiratory diseases=kronične bolesti dišnog sustava, diabetes=šećerna bolest, communicable, maternal, perinatal and nutritional conditions=zarazne, ginekološke, opstetrijske, perinatalne, metaboličke bolesti

Od navedenih bolesti u Republici Hrvatskoj najviše umire radno sposobna populacija, što ima socijalnoekonomske posljedice. Najznačajnije su 4 grupe kroničnih nezaraznih bolesti: srčanožilne, kronične respiratorne bolesti, karcinomi i tip 2 šećerne bolesti. Poznati su mnogi rizični čimbenici za navedene bolesti, a osim dobro poznatih: debljine, hipertenzije, hiperlipidemije, pušenja, nekretanja (2), u središtu interesa, od devedesetih godina prošlog stoljeća je, kronična subklinička sustavna upala (2,11). Prethodno se smatrala samo znakom kronične infekcije, ali mnoge studije su utvrdile da je važna u patogenezi kroničnih nezaraznih bolesti. Osim navedenih, važna je u patogenezi osteoporoze, demencije, sarkopenije, karcinoma dojke i kolona (3).

Kronična subklinička sustavna upala definirana je dva do tri puta višim (od normalnih) cirkulirajućim koncentracijama upalnih i protuupalnih citokina, citokinskih antagonista, proteina akutne faze, povećanim brojem neutrofila i „natural killer“ (NK) stanica (3,4,6). Usprkos činjenici da su koncentracije medijatora

upale manje nego kod akutnog odgovora na infekciju ili traumu, sama kroničnost subkliničke upale je značajno povezana sa starenjem, pušenjem, debljinom i tako s rizikom od obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti i smrtnošću (4). Najviše se zna o ulozi upale u procesu aterogeneze (5), kod koje se nakon stresnog podražaja endotela krvnih žila koji može biti izazvan hipertenzijom ili pušenjem, mobilizira urođeni imunitet: fagocitna funkcija, sustav komplementa i upalni citokini. Progresiju aterogenog procesa dalje oblikuje stečena imunost uz T limfocite, antitijela i imunoregulatorne citokine (4,5,7).

Citokini su mali polipeptidi s imunoregulatornom ulogom koja može biti upalna i protuupalna. U kaskadi upalnog odgovora nakon nekog podražaja prvi se u cirkulaciji pojavljuju: tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin jedan beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin šest (IL-6), interleukin jedan-receptor antagonist (IL-1ra), solubilni receptori tumor nekrotizirajućeg faktora (sTNFR). Najispitivaniji su, a to su ujedno i prediktori obolijevanja i umiranja, C reaktivni protein (CRP), IL-6 i TNF- $\alpha$  (6,9,11).

CRP je reaktant akutne faze, upalni citokin, nespecifični medijator sustavne upale (6,7,10-12) zajedno s fibrinogenom i serumskim amiloidom A. Reaktanti akutne faze se otpuštaju iz jetre na poticaj drugih medijatora, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , (6,8,11) nakon nekog lokalnog podražaja, infekcije ili traume. Više od 20 prospektivnih epidemioloških studija je utvrdilo da je CRP nezavisni prediktor povećanog rizika od obolijevanja od srčanožilnih bolesti i iznenadne srčane smrti čak i kod naizgled zdravih osoba (11). Bolji je prediktor rizika od kolesterola niske gustoće (LDL) (8,9,24). Mjerenje CRP-a je korisno u primarnoj i sekundarnoj prevenciji navedenih bolesti (9). *Centers for disease control and prevention* (CDC) u kliničkoj praksi preporučaju podjelu pacijenata prema koncentraciji CRP-a u serumu u tri skupine: s niskim rizikom obolijevanja od srčanožilnih bolesti ako imaju CRP <1mg/L; s prosječnim rizikom, ako je koncentracija 1-3mg/L; i s visokim rizikom, ako je koncentracija CRP >3mg/L (7).

TNF- $\alpha$  je upalni citokin, sintetizira se većinom u makrofagima u masnom tkivu, manjim dijelom u endotelu i glatkim mišićima krvnih žila (11). Ima proinflamatornu, proaterosklerotsku, prokoagulantnu i kahektičnu ulogu (3,6). Potiče lipolizu, time povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina u serumu, ima ulogu u metabolizmu glukoze i stvaranju rezistencije na inzulin pa tako i u metaboličkom sindromu. Stimulira, zajedno s IL-6, proizvodnju fibrinogena, kao i ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama, inducira endotelnu disfunkciju čime pridonosi patogenezi ateroskleroze. Naziva se još i kahektin jer povećava potrošnju energije u bazalnom metabolizmu i dovodi do gubitka tjelesne mase (3,4,10-12). Djelovanjem TNF- $\alpha$  nakon lokalnog podražaja, započinje kaskada upalnog odgovora i sinteza mnogih medijatora upale. Utvrđeno je da ima kratak poluživot i lokalno djelovanje pa je ponekad neopažen u cirkulaciji (4) što ga čini nepovoljnom varijablom za studije o medijatorima upale.

Solubilni TNF receptori (sTNFR 1 i 2) su u novije vrijeme prepoznati kao markeri djelovanja samog TNF- $\alpha$ . Proizvode se u jetri na poticaj IL-6, zadržavaju stabilne koncentracije u plazmi duže od TNF- $\alpha$ , pa

njihova pojava i zadržavanje u serumu odražava aktivnost samog TNF- $\alpha$ . Studijama je utvrđena statistički značajna povezanost serumskih koncentracija TNF- $\alpha$  i njegovih solubilnih receptora (4).

IL-6 je upalni i protuupalni citokin. Uloga mu je još uvijek nejasna i kontradiktorna (4). Proizvodi se u masnom tkivu, mononuklearnim stanicama, kontrahiranim skeletnim mišićima na poticaj TNF- $\alpha$ . Sam IL-6, iako povišenih koncentracija kod oboljelih od metaboličkog sindroma, nema dokazanu ulogu u istom (6). U nekim studijama je povezan s povećanim rizikom od obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti jer mu je povišena koncentracija kod starijih osoba, pretilih i pušača. IL-6 otpušten iz jetre povišuje koncentracije CRP-a i fibrinogena u serumu, povećava lipolizu i oksigenaciju masnih kiselina (6). Ako su mu izvor kontrahirani skeletni mišići, onda ima protuupalnu ulogu. Potiče proizvodnju protuupalnih citokina kao što su IL-10, IL-1ra, proteini akutne faze, od kojih su mnogi protuupalni. Smanjuje proizvodnju upalnog TNF- $\alpha$  i IL-1 u monocitima (4,6,10-12). Tijekom tjelesne aktivnosti prethodi svim drugim citokinima u cirkulaciji kada mu koncentracija raste više od 100 puta (6).

Utvrđeno je da redovna tjelesna aktivnost štiti od bolesti povezanih s kroničnom subkliničkom sustavnom upalom (2,3,6,27). Tjelesna neaktivnost je prepoznata kao snažan čimbenik rizika od obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti, hipertenzije, hiperlipidemije, diabetesa i pretilosti (3). Javnozdravstvene preporuke glase: odrasle osobe (18-65 godina) trebaju vježbati umjereno do intenzivno barem 30 minuta dnevno, najmanje 5 puta tjedno ili vježbati višim intenzitetom barem 20 minuta dnevno najmanje 3 puta tjedno (28). Jedan od mehanizama kojim redovita tjelesna aktivnost donosi dobrobit zdravlju je moguće djelovanje na metabolizam medijatora i smanjivanje upale (2,14,20-22,28,58). Zadnjih godina su provedena mnoga istraživanja navedene hipoteze. Izvedeni su obećavajući dokazi, iako nekonzistentni u svim istraživanjima, da je redovna tjelesna aktivnost približno učinkovita kao i farmakološka terapija kroničnih nezaraznih bolesti (11).

Tjelesna aktivnost se definira kao pokret tijela izveden skeletnim mišićima pri kojem se troši energija. Može biti niskog do visokog intenziteta, različite učestalosti (ekstenziteta) (62), a ako se sastoji od planiranih, ponavljajućih pokreta koji imaju svrhu dostići ili poboljšati određenu razinu fitnesa, onda se zove vježbanje (19,61). Kardiorespiracijski fitnes je sposobnost održavanja visokog intenziteta aktivnosti kroz duži vremenski period i razmjerno je povezan s intenzitetom i učestalošću tjelesne aktivnosti (16). Postoji niz laboratorijskih i terenskih testova i upitnika prilagođenih različitim dobnim skupinama ispitanika, koji se koriste u ispitivanju intenziteta i ekstenziteta tjelesne aktivnosti i kardiorespiracijskog fitnesa kao krajnjeg rezultata vježbanja (19). Najpoznatiji su: *Paffenbarger physical activity questionnaire*, *International physical activity questionnaire*, o vremenu provedenom baveći se tjelesnom aktivnošću, dizajnirani za epidemiološka istraživanja, testiranje biciklergometrom, veslačkim ergometrom, testiranje na pokretnom sagu uz povećanje brzine i nagiba saga u laboratoriju. Poznati terenski testovi za procjenu ukupne tjelesne sposobnosti i fitnesa su ustajanje sa stolice ponovljeno pet puta, mjerenje snage

gornjih i donjih ekstremiteta dinamometrom, hodanje 6 minuta, hodanje 400 m, 1600 m, dvominutni step test, testovi ravnoteže (19). Navedeni terenski testovi se koriste u različitim kombinacijama zajedno s ili bez upitnika. Intenzitet tjelesne aktivnosti može se izraziti različitim mjerama. *Repetitio maximum* (RM) je mjera za individualni maksimum, odnosno za vježbu takvog intenziteta koja se može učiniti samo jednom. Borgova skala je mjera intenziteta u kojoj bodovi odgovaraju frekvenciji srca na kraju vježbanja (62). Sama frekvencija srca se također koristi kao mjera intenziteta vježbe, maksimalni primitak kisika ( $VO_2max$ ) je mjera fitnesa i intenziteta. To je količina kisika koju organizam može iskoristiti u jednoj minuti tijekom najjače aerobne izvedbe (19). Metabolički ekvivalent (MET) izražava intenzitet tjelesne aktivnosti najčešće kao MET-minuta ili MET-sat tjedno, a znači potrošnju kilokalorija (kcal) ili kisika u jedinici vremena potrebnu za izvedbu neke aktivnosti. Jedan MET jednak je potrošnji energije za vrijeme mirnog sjedenja od 1,2 kcal/min ili potrošnji kisika od 3,5 ml/kg/min. Kilokalorija mjeri potrošnju energije najčešće u jedinici vremena (tjedan) potrebnu za izvedbu aktivnosti (63). Nakon mjerenja tjelesne aktivnosti testovima, jakosti intenziteta se očitavaju iz tablica ili računaju odgovarajućim jednadžbama (19).

Ovaj rad pregledava, sistematizira i analizira dokaze učinka tjelesne aktivnosti na medijatore kronične subkliničke sustavne upale izvedene iz opažajnih i eksperimentalnih studija.

## 2. DOKAZI IZ OPAŽAJNIH STUDIJA

Dokazi opažajnih studija na zdravim ispitanicima su konzistentni i u prilog hipotezi da postoji veza između medijatora upale i tjelesne aktivnosti (6,8,9). Niže koncentracije upalnih i više koncentracije u serumu protuupalnih medijatora opisane su kod ispitanika koji se češće i intenzivnije bave tjelesnom aktivnošću, bilo na putu na posao, na poslu ili u slobodno vrijeme (2,21).

Tablica 1. sistematizira dokaze iz 11 opažajnih studija koje su ispitivale povezanost medijatora upale i tjelesne aktivnosti te kardiorespiracijskog fitnesa kao surogatnog pokazatelja tjelesne aktivnosti. Pregledane opažajne studije većinom su dio velikih prospektivnih longitudinalnih višegodišnjih istraživanja na velikom broju ispitanika (NHANES III, Health Aging and Body Composition Study, In CHIANTI Study, ACLS ...) različite dobi (12-102 godine). Studije su usporedivog dizajna, presjeka kroz populaciju, različitih metoda mjerenja tjelesne aktivnosti te različitog izražavanja intenziteta tjelesne aktivnosti. Tjelesna aktivnost je mjerena upitnicima (14), akcelerometrima (8), dinamometrima (15), testovima na pokretnom sagu (14) ili baterijom testova kao npr. *Health ABC physical performance battery* (15). Intenzitet tjelesne aktivnosti i kardiorespiracijski fitness su izražavani metaboličkim ekvivalentom, MET-sat (17,24) ili MET-minuta (2), maksimalnim primitkom kisika ( $VO_2max$ ) (14,22) i potrošnjom kilokalorija (kcal) tjedno (15,21). Neke studije su mjerile umjesto intenziteta, učestalost aktivnosti

akcelerometrom (8). Ispitivani su različiti medijatori upale. Statistička značajnost je određena u svim studijama kao  $p < 0.05$ . Uz male razlike u metodama, zavisnim i nezavisnim varijablama (13), opažajne studije su imale konzistentne rezultate.

Tablica 1. Objavljeni podaci o povezanosti tjelesne aktivnosti i medijatora upale, opažajne studije

Grupa autora, godina izdavanja	Broj ispitanika (% M)	Dob, godine	Statistički značajna povezanost tjelesne aktivnosti i medijatora upale	Nezavisno od BMI
Loprinzi i sur. (8) 2013 (NHANES III)	Odrasli 2912 (49%)	48,29	↓broj aktivnosti na akcelerometru u min→ ↑CRP	Da
	Djeca 1643 (53%)	12,16	broj aktivnosti na akcelerometru u min nije povezan sa CRP kod djece	Da
Hsu i sur. (15) 2009 (Health, Aging and Body Composition study)	1088 (?)	70-79	↑kcal/tj tjelesne aktivnosti nije povezano s TNF- $\alpha$ , sTNFR 1 i 2, IL-6sR, IL-2sR ↑kcal/tj→↓CRP, IL-6 i PAI 1	Da
Autenreith i sur. (2) 2009 (MONICA Augsburg Survey)	796 (55%)	35-74	↑MET-min/tj→↓fibrinogen, CRP i IL-6	Da
Kullo i sur. (14) 2007	172 (100%)	26-84	↑VO <sub>2</sub> max→↓IL-6, CRP i fibrinogen	Da
McFarlin i sur.(22) 2006	84 (?)	18-80	↑VO <sub>2</sub> max→↓LPS stimulirani IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP	Nije ispitano
Jankord i sur.(21) 2004	12 (100%)	60-74	↑kcal/tj→↓IL-6,↑IL-10,↑albumin, nije povezano sa CRP, MIP-1 $\alpha$ , IL-1ra	Nije ispitano
Cesari i sur.(23) 2004 (InCHIANTI Study)	660 (44%)	65-102	↓zbroj bodova tjelesne sposobnosti→↑IL-6 i CRP	Da
Pischon i sur.(17) 2003 (HPFS i NHSO)	859 (47%)	40-75 muškarci 25-42 žene	↑MET-sat/tj→↓sTNFR2, IL-6 i CRP nije povezano sa sTNFR1	Ne
Rawson i sur.(24) 2003 (SEASON)	109 (57%)	20-70	MET-sat/dan nisu povezani sa CRP	Ne
Church i sur.(18) 2002 (The Aerobics Center Longitudinal Study)	410 (100%)	51±10	↑MET u jednokratnom testiranju→↓CRP	Da
Taffee i sur.(20) 2000 (MacArthur Studies of Successful Aging)	880 (47%)	70-79	↑sati/god umjerene do teže aktivnosti→↓CRP i IL-6	Da

Legenda: M=muškarci, ↓=snižen, CRP=C-reaktivni protein, IL= interleukin, TNF=tumor nekrotizirajući faktor, PAI 1=plazminogen aktivator inhibitor 1, LPS=lipopolisaharid, sR=solubilni receptor, MET=metabolički ekvivalent, VO<sub>2</sub>max= maksimalni primitak kisika, kcal=kilokalorije, min=minuta, tj=tjedan, god=godina

Studije s velikim brojem ispitanika, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), Men's Health Professionals Follow-up Study, Nurse's Health Study (HPFS, NHSO), InCHIANTI Study, Health Aging and Body Composition Study (Health ABC Study), MONICA Augsburg Survey, Mac Arthur Studies of Successful Aging i ostale, izvele su jake dokaze o obrnuto razmjernom doza-činak odnosu između većine ispitivanih upalnih i razmjernom odnosu između protuupalnih medijatora upale i tjelesne aktivnosti (ili surogatnih mjera) kod odraslih (2,8,14,15,17,18,20-23). Za razliku od odraslih i starijih, kod djece nije utvrđena povezanost. Ta činjenica se objašnjava malim brojem studija koje kao uzorak imaju zdravu djecu, s niskim, granično izmjerljivim vrijednostima CRP-a te malim varijacijama u koncentraciji CRP-a u serumu kod djece (8).

U studiji HPFS i NHSO, utvrđeno je da su ispitanici, zdravstveni djelatnici, koji su se bavili aktivnostima višeg intenziteta tijekom tjedna (↑MET-sat tjedno) imali niže koncentracije upalnih medijatora u plazmi.



Najaktivniji muški ispitanici imali su koncentraciju CRP-a u serumu 29% nižu, a najaktivnije žene čak 68% nižu od najmanje aktivnih ispitanika i ispitanica. Ista studija je utvrdila da su ispitanici koji su trčali  $\geq 4$  sata tjedno imali 49% manju koncentraciju CRP-a u serumu u odnosu na ispitanike koji su trčali 0,5 sati tjedno (17). Tijekom velike ACL Studije (The aerobics center longitudinal study) u kojoj su ispitanici bili bogatiji bijeli muškarci, utvrđene su niže koncentracije CRP-a za 77% kod ispitanika koji su bili u najboljoj tjelesnoj kondiciji u odnosu na ispitanike najslabije kondicije mjerene testom na pokretnom sagu (18,19). Usporedivi rezultati utvrđeni su i u velikoj MacArthur Studies of Successful Aging u kojoj je sudjelovalo 880 ispitanika u dobi od 70 do 79 godina. Utvrđeno je da je koncentracija CRP-a 41% niža kod ispitanika koji su imali  $\geq 46$  sati godišnje umjerene do teže tjelesne aktivnosti u odnosu na one koji su vježbali  $\leq 21$  sat godišnje. Authenreihl i sur. su u MONICA Augsburg Survey utvrđivali povezanost različitih intenziteta svakodnevne tjelesne aktivnosti u kući, na putu na posao, na poslu i tijekom slobodnog vremena s medijatorima upale. Utvrđeno je da su ispitanici koji su imali svakodnevne aktivnosti visokog intenziteta ( $>6$ MET-a) postigli 42% niže koncentracije CRP-a kao pokazatelja kronične upale, od ispitanika koji su imali lakše aktivnosti ( $<3$ MET-a). Međutim to se ne odnosi na kućanske poslove jer nije utvrđena statistički značajna povezanost kućanskih poslova bilo kojeg intenziteta s medijatorima upale (2).

CRP je najčešće ispitivani medijator upale, najvjerojatnije zbog široke i učestale kliničke primjene. Postoje međutim podaci o povezanosti drugih medijatora upale, kao i skupova medijatora, s tjelesnom aktivnošću. U HPFS i NHSO studiji utvrđena je značajna, obrnuto razmjerna povezanost doza-činak između ukupne tjedne tjelesne aktivnosti i drugih medijatora osim CRP-a. Ispitanici koji su bili neaktivni i trčali  $\leq 0.5$  sati tjedno imali su 4% više koncentracije solubilnih TNF receptora sTNFR1 i sTNFR2 (najvjerojatnije kao markera djelovanja samog TNF- $\alpha$ ) i 6% više koncentracije IL-6 od aktivnih ispitanika koji su trčali  $\geq 4$  sata tjedno (17). U studiji na 12 zdravih starijih muškaraca (21) utvrđeno je da su ispitanici koji su aerobno vježbali 5 dana tjedno i trošili više energije u odnosu na ispitanike koji su vježbali 1 dan tjedno, imali niže koncentracije upalnog medijatora IL-6 za 70% i više koncentracije protuupalnog medijatora IL-10 za 36%. U studiji Health ABC Study medijatori su svrstani statističkom analizom u dva skupa. CRP skup medijatora, u koji su još razvrstani IL-6 i plazminogen aktivator inhibitor 1 (PAI1), je statistički značajno, obrnuto razmjerno bio povezan s većom potrošnjom energije tjedno. Skup TNF- $\alpha$  medijatora (sTNFR1, sTNFR2, IL-6sR, IL-2sR) nije bio statistički značajno povezan s tjelesnom aktivnošću nakon faktorske analize i kontrole za zbunjujuće čimbenike (dob, spol, rasa, BMI) (15).

Iako je većina opažajnih studija dokazala povezanost medijatora upale i tjelesne aktivnosti, postoje ograničenja zbog dizajna tih studija. Osim nemogućnosti dokazivanja uzročno-posljedične veze (2,13), kao ograničavajući čimbenici javljaju se i metode mjerenja tjelesne aktivnosti (upitnicima o prethodnoj

tjelesnoj aktivnosti). Zbog nedovoljne objektivnosti, prisjećanja, pristranosti, ta metoda u istraživanju može dovesti do značajne pristranosti i pogrešnog tumačenja rezultata (13). Zbog toga su neki istraživači uvrstili objektivne metode mjerenja kardiorespiracijskog fitnesa u svoje studije.

Slika 2. Učinak povećane tjelesne aktivnosti na IL-6 i IL-10 (21)

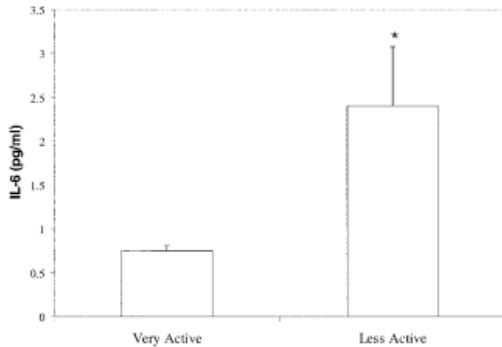


FIGURE 1—Influence of increased levels of aerobic exercise on serum IL-6 concentration in healthy older males. Values represent mean  $\pm$  SE; \*Wilcoxon Mann-Whitney U test;  $P < 0.02$ .

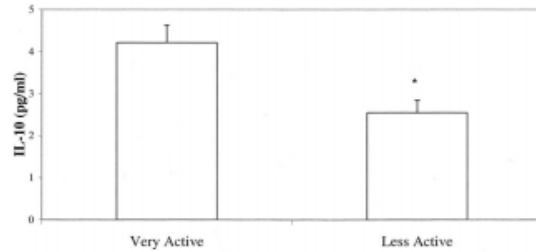


FIGURE 2—Influence of increased levels of aerobic exercise on serum IL-10 concentration in healthy older males. Values represent mean  $\pm$  SE; \*Wilcoxon Mann-Whitney U test;  $P < 0.02$ .

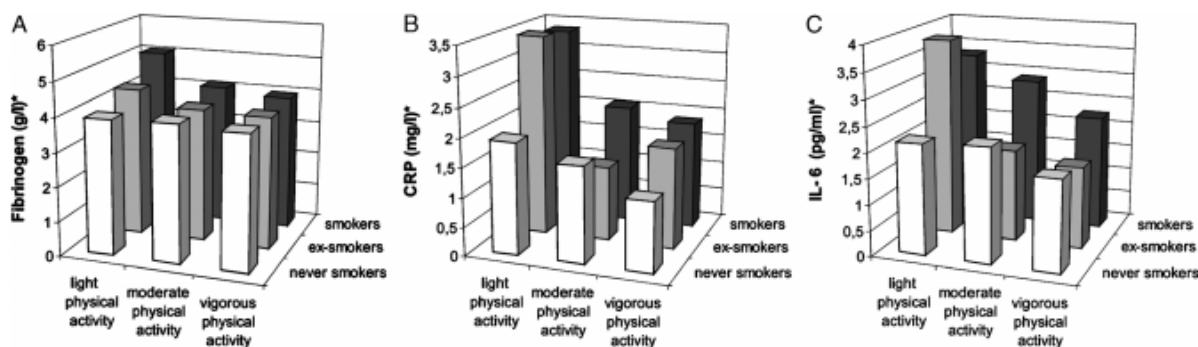
Legenda: Slika 1-Učinak češćeg aerobnog vježbanja na serumski IL-6 kod zdravih starijih muškaraca. Srednje vrijednosti  $\pm$  SE; Wilcoxon Mann-Whitney U test;  $p < 0.02$ . Slika 2-Učinak češćeg aerobnog vježbanja na serumski IL-10 kod zdravih starijih muškaraca. Srednje vrijednosti  $\pm$  SE; Wilcoxon Mann-Whitney U test;  $p < 0.02$

I objektivne metode imaju svoj nedostatak jer mjere sposobnost, a ne stvarnu aktivnost bez obzira što su obje varijable međusobno povezane. U studiji McFarlina i sur. utvrđena je obrnuto razmjerna veza kardiorespiracijskog fitnesa i upalnih medijatora. Kardiorespiracijski fitnes je mjereno Balkeovim protokolom za testiranje na pokretnom sagu i Paffenbargerovim upitnikom o tjelesnoj aktivnosti, izražen je kao  $VO_2max$ . Ispitanici s manjim primitkom kisika od prosjeka za svoju dob imali su, lipopolisaharidima *in vitro* stimuliranu, produkciju upalnih medijatora IL-6 višu 24%, a  $TNF-\alpha$  21%, od aktivnih ispitanika koji su imali  $VO_2max$  viši od prosjeka za dob. Kod neaktivnih ispitanika koncentracije CRP-a u serumu su bile više 60% nego kod aktivnih (22). U studiji Churcha i sur. kardiorespiracijski fitnes izražen MET-ima mjerio se modificiranim Balkeovim protokolom za testiranje na pokretnom sagu, vježbanjem do otkaza. Utvrđeno je da su koncentracije CRP-a u serumu doza-učinak obrnuto razmjerne fitnesu. Rizik (OR) za koncentracije  $CRP \geq 1,84$  mg/L je bio 3.2 puta veći kod ispitanika s najnižim fitnesom (10,5 MET) u odnosu na ispitanike s najboljim rezultatom ispitivanja (12,4 MET) (18).

Svi navedeni dokazi opažajnih studija izvedeni su kod odraslih ispitanika, različitog raspona dobi, od 18 do 102 godine. Sama dob nije mijenjala razinu povezanosti nezavisne i zavisne varijable, što je zanimljivo s obzirom da je dob čimbenik koji utječe na mnoge zdravstvene pokazatelje (13). Uočene su određene razlike rezultata nakon stratifikacije ispitanika po spolu. U InCHIANTI studiji nakon statističke analize

razine povezanosti tjelesne aktivnosti s medijatorima upale po spolu, utvrđeno je da je kod žena veza tjelesne aktivnosti s medijatorima upale zavisna od BMI-ja. Razina povezanosti se smanjila i postala statistički neznačajna za CRP i IL-1ra nakon uvođenja BMI-ja u analizu rezultata istraživanja, za razliku od muškaraca. Kod muškaraca nije bilo promjena u razini povezanosti medijatora upale i tjelesne aktivnosti nakon uvođenja BMI-ja kao čimbenika koji djeluje na rezultate istraživanja (61). Ova razlika je objašnjena većim udjelom masnog tkiva kod žena u odnosu na muškarce jer je visceralno masno tkivo važan izvor upalnih citokina (57). U studij MONICA Augsburg Survey sa 796 ispitanika oba spola, nakon stratifikacije ispitanika po spolu, ostala je statistički značajna veza snage stiska šake s koncentracijom CRP-a i IL-6 samo kod muškaraca, dok se kod žena statistička značajnost izgubila. U istoj studiji dokazana je viša koncentracija CRP-a kod pušača. Razlika između slabo aktivnih pušača i jako aktivnih nepušača u koncentraciji CRP-a bila je čak 66% na štetu pušača (2).

Slika 3. Odnos različito intenzivnih tjelesnih aktivnosti i pušačkog statusa s koncentracijom fibrinogena, CRP-a i IL-6 (2)



**FIGURE 1—Fibrinogen (A), CRP (B), and IL-6 (C) according to physical activity (summary) and smoking status. A. \*Mean. Adjusted for age, sex, BMI, WHR, smoking status, alcohol consumption, actual hypertension, diabetes, total-to-HDL cholesterol ratio, education, and self-reported limited physical activity due to health problems.  $P = 0.003$  for interaction between smokers and summary physical activity and  $P = 0.137$  for interaction between ex-smokers and summary physical activity. B. \*Geometric mean. Adjusted for age, sex, BMI, WHR, smoking status, alcohol consumption, actual hypertension, diabetes, total-to-HDL cholesterol ratio, education, and self-reported limited physical activity due to health problems.  $P = 0.379$  for interaction between smokers and summary physical activity and  $P < 0.001$  for interaction between ex-smokers and summary physical activity. C. \*Geometric mean. Adjusted for age, sex, BMI, WHR, smoking status, alcohol consumption, actual hypertension, diabetes, total-to-HDL cholesterol ratio, education, and self-reported limited physical activity due to health problems.  $P = 0.942$  for interaction between smokers and summary physical activity and  $P = 0.049$  for interaction between ex-smokers and summary physical activity.**

Legenda: Slika 1-Fibrinogen (A), CRP (B) i IL-6 (C) u odnosu na ukupnu tjelesnu aktivnost i pušački status. A.\* Srednja vrijednost. Konrtolirana za: dob, spol, BMI, omjer opsega bokova i kukova, pušački status, konzumaciju alkohola, hipertenziju, dijabetes, omjer ukupnog i HDL kolesterola, razinu obrazovanja i ograničenja u tjelesnoj aktivnosti zbog zdravstvenih problema.  $p=0.003$  kod povezanosti pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti i  $p=0.137$  kod povezanosti prestanka pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti. B.\*Aritmetička sredina. Konrtolirana za: dob, spol, BMI, omjer opsega bokova i kukova, pušački status, konzumaciju alkohola, hipertenziju, dijabetes, omjer ukupnog i HDL kolesterola, razinu obrazovanja i ograničenja u tjelesnoj aktivnosti zbog zdravstvenih problema.  $p=0.379$  kod povezanosti pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti i  $p<0.001$  kod povezanosti prestanka pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti. C.\*Aritmetička sredina. Konrtolirana za: dob, spol, BMI, omjer opsega bokova i kukova, pušački status, konzumaciju alkohola, hipertenziju, dijabetes, omjer ukupnog i HDL kolesterola, razinu obrazovanja i ograničenja u tjelesnoj aktivnosti zbog zdravstvenih problema. $p=0.942$  kod povezanosti pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti i  $p=0.049$  kod povezanosti prestanka pušenja i ukupne tjelesne aktivnosti.

Rezultati opazajnih studija su konzistentni, ali nisu jednoznačni. Studija Rawsona i sur. nije utvrdila učinak tjelesne aktivnosti na kroničnu subkliničku upalu jednogodišnjom longitudinalnom prospektivnom studijom i studijom presjeka. Praćena je kohorta od 109 zdravih muškaraca i žena, te je utvrđena povezanost CRP-a s BMI ( $p < 0.001$ ), ali nije utvrđena povezanost s promjenama u trajanju i intenzitetu tjelesne aktivnosti tijekom godine praćenja i prethodne godine ( $p = 0.84$ ). Nakon kontrole za zbunjujuće čimbenike koji su mogli utjecati na koncentraciju CRP-a (tjelesna aktivnost, spol, dob, pušenje) i dalje je ostala statistički značajna povezanost CRP-a i BMI-ja. Zaključak ove studije je da je stabilnost BMI-ja, tjelesne težine i omjera opsega bokova i kukova, uvjet za stabilnost koncentracije CRP-a u serumu, a ne učestalost i intenzitet tjelesne aktivnosti, pa je prema autorima, povećani BMI veći rizični čimbenik za razvoj kronične subkliničke upale od tjelesne neaktivnosti. Različitost rezultata ove studije i ostalih opazajnih studija objašnjava se činjenicom da su ispitanici, iako su prijavili tjelesnu aktivnost prosječnu za dob, sedentarni, s malom varijabilnošću u tjelesnoj aktivnosti tijekom godine, što je onemogućilo otkrivanje promjena u koncentraciji CRP-a u serumu (24). Rezultati ove studije su slični rezultatima intervencijskih studija koje su kao intervenciju imale tjelovježbu i dijetu.

Mehanizmi koji uvjetuju opisane povezanosti medijatora upale i tjelesne aktivnosti nisu u potpunosti razjašnjeni. Obzirom da je abdominalno masno tkivo nakon infiltracije makrofagima glavni izvor upalnih citokina i da tjelesna aktivnost može djelovati na količinu masnog tkiva, analizu je potrebno kontrolirati za količinu masnog tkiva prije donošenja zaključaka (8,13,14, 25,56). Većina opazajnih studija je utvrdila da je učinak tjelesne aktivnosti na medijatore nezavisan od promjena BMI-ja i pretilosti. Samo je studija HPFS i NHSO na kohorti zdravstvenih djelatnika utvrdila ovisnost rezultata o BMI-ju. Naime, nakon uvođenja BMI-ja u statističku analizu rezultata, razina povezanosti medijatora i tjelesne aktivnosti se smanjila. Ostala je značajna za sTNFR2 ( $p = 0.01$ ), te postala granična za CRP i IL-6 ( $p = 0.06$ ) (17). Međutim, količina masnog tkiva se izražavala vrijednostima BMI-ja koji nije dovoljno osjetljiva mjera građe tijela, količine i udjela masnog tkiva.

Zaključno se može se reći da rezultati opazajnih studija pokazuju da su veća učestalost i viši intenzitet tjelesne aktivnosti povezani s nižim koncentracijama upalnih i višim koncentracijama protuupalnih medijatora upale. Taj odnos je nezavisan od pretilosti izražene kao BMI. Obzirom da opazajne studije ne mogu ocijeniti uzročno-posljedičnu vezu ispitivanih varijabli, važno je odgovoriti na sljedeća pitanja: (1) Da li je veza medijatora i tjelesne aktivnosti uzrokovana nekim drugim čimbenicima aktivnog načina života kao npr. prehranom, mišićnom masom, abdominalnom adipoznošću? te (2) Da li povećanje tjelesne aktivnosti rezultira smanjenjem kronične upale? Odgovor na ta pitanja pokušale su dati intervencijske studije koje su sistematizirane u sljedećem poglavlju.

### 3. DOKAZI IZ INTERVENCIJSKIH STUDIJA

Dokazi intervensijskih studija dizajniranih za ispitivanje učinka tjelesne aktivnosti na upalu manje su konzistenti od dokaza opažajnih studija (8). Razlozi za to su brojni. Intervencijske studije se razlikuju u dizajnu, vrstom su kontrolirani terenski pokusi ili pokusi intervencije u zajednici. U intervensijskim studijama uzorci su u pravilu manji od onih u opažajnim, ispitanici nisu uvijek randomizirani, pokusi nisu uvijek kontrolirani, ispitanici su specifični, nisu reprezentativni (13), ponegdje se razlikuju u osnovnim, početnim osobinama, same intervencije se razlikuju u trajanju, vrsti, intenzitetu i učestalosti vježbanja. Nadalje, intervencije koje uključuju dijetu, kao dodatni učinak imaju smanjenje tjelesne težine i količine tjelesne masti što utječe na rezultate studije (56). Osim toga, prema dizajnu, te studije imaju manju statističku snagu uz istu veličinu uzorka jer koriste usporedbu za razliku od povezanosti.

U ovom radu su opisani pokusi koji su provodili dvije različite intervencije: samo umjerenu ili visokointenzivnu tjelesnu aktivnost različitog trajanja te tjelesnu aktivnost zajedno s dijetom. Dvije različite intervencije izvele su dvije vrste dokaza. U Tablici 2 sistematizirani su dokazi 18 studija koje su u intervenciji koristile samo tjelesnu aktivnost umjerenog i višeg intenziteta.

Studija Steinberga i sur. je utvrdila da se vježbanjem može izazvati i porast koncentracije upalnih medijatora. Nakon jednokratne vježbe na biciklergometru koju su ispitanici izvodili do otkaza (najduže vrijeme vježbanja bilo je 12 minuta), koncentracija IL-6 je porasla 176%, a TNF- $\alpha$  210% u odnosu na početne vrijednosti. Povećanje koncentracije je bilo privremeno, 20 min, a objašnjava se oksidativnim stresom skeletnih mišića jer je ispitivan i utvrđen porast koncentracije markera oksidativnog stresa koji je prethodio porastu koncentracije navedenih medijatora upale (26).

Dokaz da jednokratno vježbanje visokim intenzitetom inducira proizvodnju upalnih, ali i protuupalnih medijatora izveli su Zaldivar i sur (27). Randomiziranim pokusom na 11 zdravih ispitanika srednjih godina, nakon vježbanja visokim intenzitetom (80% VO<sub>2</sub> max) u trajanju od 30 minuta, utvrdili su statistički značajno povišenje koncentracije IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 i sniženje koncentracije protuupalnog IL-4. Istovremeno upalno i protuupalno djelovanje vježbi visokog intenziteta odgovor je i priprema organizma na mnoge stresore vježbanja. U istoj studiji je utvrđen i imunološki odgovor u obliku porasta broja T i B limfocita, NK stanica, monocita i neutrofila nakon vježbanja (27). Nedostaci ovih opisanih studija bili su: mali uzorak, nedostatak kontrolne skupine, vježbanje je bilo jednokratno intenzivno što nije u skladu s javnozdravstvenim preporukama o potrebni umjerenog vježbanja barem 30 minuta dnevno, najmanje 5 dana tjedno (7).

Studije dizajnirane prema javnozdravstvenim preporukama o vježbanju, koristile su vježbe dužeg trajanja i umjerenog intenziteta. Rezultati su bili nekonzistentni, bez učinka na pojedine ili na sve ispitivane medijatore. Tako studija Beaversa i sur. iz 2010. godine, kao ugniježđena studija velike LIFE-P Study, na 368 starijih ispitanika nije dokazala učinak redovnog, umjerenog, aerobnog vježbanja na mnoge

medijatore upale (CRP, IL-6, IL-6sR, IL-1sR2, IL-1ra, IL-2sR $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , sTNFR 1 i 2, IL-8, IL-15) u odnosu na kontrolnu skupinu nakon kontrole za zbunjujuće čimbenike (29). Dokazano je sniženje koncentracije IL-6, IL-8, sTNFR1 ( $p < 0.05$ ) kod ispitanika koji su imali početno više vrijednosti od prosječnih, ali nakon korekcije za zbunjujuće čimbenike ta se značajnost izgubila (29). Studija Nicklase i sur. na potpuno istom uzorku kao dio LIFE-P Study iz 2008. godine, ipak je dokazala statistički značajno smanjenje koncentracije IL-6 od 8,5% u odnosu na kontrolnu skupinu nakon korekcije za mnoge zbunjujuće čimbenike (30). Ove dvije studije izvedene na potpuno istom uzorku razlikuju se samo u metodi statističke analize i verziji SAS softvera. To je najvjerojatnije razlog zašto jedna ima dokaz o učinku tjelesne aktivnosti, a druga nema, time ukazujući na pristranost vezanu uz metodologiju istraživanja koja je utjecala na rezultat (31).

Intervencijska studija slučajnog odabira u zajednici Graya i sur. (32) nije uspjela dokazati snižavanje koncentracije medijatora nakon umjerenog vježbanja. Koncentracije CRP-a, IL-6, sIL-6R, TNF- $\alpha$ , sTNFR 1 i 2, nisu se nakon 12 tjedana, statistički značajno razlikovale od kontrolne skupine ( $p > 0.05$ ). Jedno od objašnjenja zašto studija nije dokazala pozitivan učinak umjerene tjelovježbe na upalu je zato što vježbanje nije bilo nadzirano, pa su ispitanici vježbali kraće vrijeme ili manjim intenzitetom od zadanog (32).

Međutim, niti nadzirano dugotrajnije vježbanje nije utvrdilo promjene koncentracije svih ispitivanih medijatora. U studiji Stewarta i sur. 60 ispitanika, u dobi od 18-85 godina, nadzirano i umjerenim intenzitetom vježbalo je 12 tjedana vježbe izdržljivosti na pokretnom sagu i vježbe jakosti. Dokazan je pozitivan učinak samo za CRP uz sniženje koncentracije za 58%, no ne i za IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  (33). U studiji Nickela i sur. nakon desetotjednih priprema za maraton, ispitanika podijeljenih u 3 grupe: pretili neelitni, neelitni i elitni sportaši, a koje su uključivale individualno prilagođeno i nadzirano vježbanje, dokazan je samo djelomičan učinak na protuupalni medijator adiponektin. Koncentracija u serumu se povisila 19% i to samo u grupi neelitnih trkača koji su prosječno trčali 38 km tjedno. Nije bilo statistički značajnog učinka na IL-6 i TNF- $\alpha$ , iako je uočen pad koncentracije u svim grupama (34).

Kontrolirani terenski pokus Kim i sur. u kojem su ispitanici bili adolescenti, jedna je od rijetkih studija koja je uključila uzorak pretile djece. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je pretilost djece prepoznala kao rastući globalni zdravstveni problem. Procjenjuje se da je 2014. godine u svijetu bilo 42 milijuna pretile djece mlađe od 5 godina koja će vjerojatno postati pretili odrasli (60). U navedenoj studiji je utvrđen djelomičan protuupalni učinak šestotjednog nadziranog umjerenog vježbanja. Koncentracija adiponektina je porasla 10%, ali nije bilo statistički značajne promjene CRP-a, IL-6 i TNF- $\alpha$  ( $p > 0.05$ ) u odnosu na kontrolne skupine. Utvrđeno je drugim studijama presjeka kroz populaciju da pretila djeca imaju statistički značajno niže koncentracije protuupalnog adiponektina, više koncentracije upalnih medijatora kao što su CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$  u odnosu na mršave vršnjake (35).

Tablica 2. Objavljene intervencijske studije o povezanosti tjelesne aktivnosti i medijatora upale

Grupa autora, godina izdavanja	Broj ispitanika (%M)	Dob, godine	Intervencija	Protokol vježbanja i trajanje intervencije	Statistički značajana povezanost TA i medijatora upale	Nezavisno od ↓ BMI
Libardi i sur. (38) 2012	47 (100%)	49±5	Vježbanje/opservacija	Vj. jakosti od 8 RM, vj.izdržljivosti od 55-85% VO <sub>2</sub> max, vj. jakosti+vj. izdržljivosti, 60 min, 3xtjedno, 16 tjedana	Bez učinka na CRP, IL-6 i TNF-α	Nije bilo smanjenja BMI
Donges i sur. (39) 2010	102 (44%)	?	Vj. jakosti, aerobne vježbe/opservacija	Vj. jakosti 70-75% od 1RM, aerobno vježbanje 70-75% max FS, 30-50 min, 3xtjedno, 10 tjedana	↓CRP Bez učinka na IL-6	Da
Beavers i sur. (29) 2010 (LIFE-P Study)	368 (32%)	70-89	Vježbanje/edukacija o zdravim navikama	Vj. izdržljivosti, jakosti, ravnoteže i fleksibilnosti, Borgova skala 12-13, 40-60 min, 3xtjedno, 12 mjeseci	Bez učinka na CRP, IL-6,IL-6SR,IL-1 sR2,IL-1 ra,IL-2 sRa,TNF-α, sTNFR1i2, IL-8, IL-15, adiponektin	Nije bilo smanjenja BMI
Thompson i sur. (40) 2010	41 (100%)	52±4 54±5	Vježbanje/opservacija	Vj. od 50-70% VO <sub>2</sub> max, 30-60 min, 4xtjedno, 6mjeseci	↓IL-6, Bez učinka na CRP, sICAM 1	Nije ispitano
Campbell i sur. (41) 2009	104 (0%)	50-75	Vježbanje/rastezanje 45 min, 1xtjedno	Aerobno vježbanje 60-75% od max FS, 45 min, 5xtjedno, 12 mjeseci	↓CRP Bez učinka na IL-6 i amiloid	Dijelom da
Nicklas i sur. (30) 2008 (LIFE-P Study)	369 (32%)	70-90	Vježbanje/edukacija	Aerobne vj., vj. jakosti, fleksibilnosti, ravnoteže, Borgova skala 12-13, 5xtjedno, 12 mjeseci	↓IL-6 Bez učinka na CRP	Da
Timmerman i sur. (42) 2008	30 (40%)	65-80	Vježbanje/opservacija	Hodanje 20 min, 60-70% od max FS+ vj. jakosti 30 min, 80% od 1RM, 3X tjedno, 12 tjedana	↓TNF-α Bez učinka na CRP	Nije bilo smanjenja BMI
Gray i sur. (32) 2008	72 (23%)	18-65	Vježbanje/opservacija	Hodanje, umjereno, 30 min, 5x tjedno, 12 tjedana	Bez učinka na CRP,IL-6, sIL-6R,TNF-α, sTNF-R1, sTNFR2	Nije bilo smanjenja BMI
Stewart i sur. (33) 2007	60 (50%)	18-85	Vježbanje/opservacija	Bicikliranje 20 min, 70-80% od max FS+vj. jakosti, 70-80% od 1RM do otkaza, 3xtjedno, 12 tjedana	↓CRP Bez učinka na IL-6, IL-1β, TNF-α	Nije ispitano
Olson i sur. (43) 2007	28 (0%)	22-44	Vježbanje/edukacija	Vj. jakosti, 2xtjedno, 12 mjeseci	↓CRP,↑adiponekti Bez učinka na IL-6, sICAM-1, sVCAM-1	Nije ispitano
Kim i sur. (35) 2007	40 (100%)	16-17	Vježbanje/redovite aktivnosti	Preskakanje konopa, 40 min, 5xtjedno, 6 tjedana	↑adiponektin Bez učinka na CRP, IL-6, TNF-α	Nije ispitano
Leggate i sur. (44) 2012	12 (100%)	18-34	Vježbanje	Bicikl, 89,5% od max FS 3xtjedno, 2 tjedna (HIIT)	↓sIL-6R, MCP-1,↓adiponektin Bez učinka na IL-6, IL-10, TNF-α, sICAM-1	Nejasno
Nickel i sur. (34) 2011	47 (100%)	30-60	Vježbanje	Pripreme za maraton, 4x tjedno, 10 tjedana	↑adiponektin Bez učinka na IL-6 i TNF-α	Ne
Markovitch i sur. (45) 2008	12 (100%)	54±4	Vježbanje	Hodanje 75-85% od max FS, 30min, jednokratno	Bez učinka na CRP, IL-6, IL-10	Nije ispitivano
Steinberg i sur. (26) 2008	15 (60%)	42±4	Vježbanje	Vožnja biciklergometra, 20W do otkaza, jednokratno, max. 12 min.	↑IL-6, TNF-α	Nije ispitivano
Oberbach i sur. (46) 2006	60 (48%)	45,2 ± 3,9	Vježbanje	Vj. izdržljivosti+vj. jakosti (HIIT), 60min, 3xtjedno, 4 tjedna	↓CRP,↑adiponekti Bez učinka na IL-6 i IL-10	Da
Nassis i sur. (47) 2005	19 (0%)	9-15	Vježbanje	Aerobne igre s loptom(sportske igre), FS viša od 150/min, 40 min, 3x tjedno, 12 tjedana	Bez učinka na CRP, IL-6, sICAM-1, sVCAM-1,adiponektin	Da
Zaldivar i osur. (27) 2005	11 (100%)	18-30	Vježbanje	Biciklergometar, 80% od VO <sub>2</sub> max, jednokratno, max 30 min	↑IL-6, IL-1α, IL-10, TNF-α, ↓IL-4	Nije ispitano

Legenda: M=muškarci, TA=tjelesna aktivnost,vj.=vježbe, ↓=snižen, CRP=C reaktivni protein, IL=interleukin, TNF=tumor nekrotizirajući faktor, sR=solubilni receptor, ra= receptor antagonist, sICAM= unutarstanična adhezijska molekula, sVCAM= vaskularna adhezijska molekula, MCP= monocitni kemotaksijski protein, RM=repetitio maximum, FS=frekvencija srca, VO<sub>2</sub>max=maksimalni primitak kisika, max.=najviše, HIIT=visokointenzivni intermitentni trening

Niska koncentracija adiponektina je rizični čimbenik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 i dislipidemije. Studije na odraslim i starim ispitanicima imaju suprotne (nekonzistentne) dokaze o učinku tjelesne aktivnosti na koncentraciju adiponektina, ali studije na adolescentima su konzistentne u dokazima da tjelovježba povisuje koncentraciju adiponektina u toj dobnoj skupini (36,37) i da ima protuupalni učinak. Navedeno se objašnjava time da adolescenti imaju veću metaboličku fleksibilnost za produkciju i sekreciju adiponektina kao odgovor na tjelovježbu i gubitak težine (35).

Studije koje su kao intervenciju imale samo umjerenu do visoko intenzivnu tjelesnu aktivnost, djelomično su (učinak zabilježen na pojedinim medijatorima, uglavnom CRP-u) ili uopće nisu dokazale pozitivan učinak tjelesne aktivnosti na upalu. Mogući razlog je činjenica da sama tjelesna aktivnost nije dovela do smanjenja tjelesne težine i gubitka masnog tkiva, važnog izvora medijatora upale. Studije koje su u intervenciju uvele osim tjelovježbe i dijetu, imaju konzistentne rezultate i dokazan zajednički učinak tjelovježbe i dijetu na većinu ispitivanih medijatora. Međutim, većina ispitanika u ovim studijama bile su pretilo osobe koje su početno, prije intervencije imale povišenu koncentraciju medijatora upale. U Tablici 3 sistematizirani su dokazi 9 navedenih studija. Imayama i sur. su dokazali da jednogodišnje umjereno vježbanje uz istovremeno smanjenje kalorijskog unosa smanjuje tjelesnu težinu, CRP, IL-6 i serumski amiloid A. Uzorak od 399 pretilih postmenopauzalnih žena podijeljen je u 4 skupine: dijeta, vježbanje, dijeta+vježbanje i kontrola. U skupini dijeta CRP je snižen 36.1%, IL-6 23.1%, SAA 17.5%. U skupini dijeta+vježbanje CRP je snižena 41.7%, IL-6 24.3% i SAA 12% u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nije utvrđen statistički značajan učinak u skupini vježbanje u odnosu na kontrolnu skupinu. Uz navedenu intervenciju utvrđen je i gubitak težine i to u skupini dijeta 8.5%, u skupini dijeta+tjelovježba 10.8% i u skupini tjelovježba 2.4%. Rezultati ove studije pokazuju da bi mali gubitak tjelesne težine mogao imati značajni klinički utjecaj na važne medijatore upale i redukciju rizika od obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti (48). Uzorak pretilih postmenopauzalnih žena nije reprezentativan, ali predstavlja veliki dio populacije koja je pod rizikom od obolijevanja od karcinoma endometrija i dojke. U studiji You i sur. (49) utvrđeno je da šestomjesečna umjerena tjelesna aktivnost zajedno s niskokaloričnom dijetom u skupini postmenopauzalnih, debelih i pretilih žena smanjuje upalu. Koncentracija CRP-a je bila snižena 34%, IL-6 27%, IL-6sR 9%, sTNFR1 15%. U skupini žena kod kojih se provodila samo dijeta nije utvrđena promjena u koncentraciji ispitivanih medijatora. U obje skupine utvrđeno je i statistički značajno sniženje tjelesne težine, mase masnog tkiva, kao i udjela masnog tkiva u odnosu na početno stanje ( $p < 0.01$ ) (49). U ovoj, kao i u drugim studijama (49-51) nije utvrđen nikakav učinak na TNF- $\alpha$ , ali je učinak utvrđen na razine solubilnih receptora sTNFR1 i 2 koji posredno, kao što je prethodno spomenuto odražavaju aktivnost TNF- $\alpha$  (4,15,51).



Tablica 3. Objavljene intervencijske studije o utjecaju tjelovježbe i dijete na markere upale

Grupa autora, godina izdavanja	Broj ispitanika (%M)	Dob, godine	Intervencija	Protokol vježbanja i trajanje intervencije	Statistički značajna povezanost TA i medijatora upale	Nezavisno od ↓ BMI
Imayama i sur. (48) 2012 (NEW Study)	399 (0%)	50-75	Dijeta, vježbanje, dijeta+vježbanje, opservacija	Aerobno vježbanje 60-75% od max FS, 45 min, 5x tjedno, 12 mjeseci	↓CRP, IL-6, SAA (D,D+VJ) Bez učinka u skupini VJ	Ne
Herder i sur. (53) 2008 (DPS)	406 (?)	40-65	Vježbanje+dijeta/informiranje	Vj. izdržljivosti±vj.jakosti, ≥3,5 MET, 30 min, 12 mjeseci	↓CRP Bez učinka na IL-6	Ne
Esposito i sur. (54) 2003	112 (0%)	20-46	Dijeta+vježbanje/informacija	Hodanje, plivanje, aerobne vježbe s loptom (sportske igre), 175min tjedno, 24 mjeseca	↓CRP, IL-6, IL-18, ↑adiponektin	Ne
Fischer i sur. (55) 2010	126 (0%)	20-41	Dijeta,dijeta+ aerobno vježbanje, dijeta+ vježbe jakosti	Trčanje, hodanje, 65-80% max FS, 60 min, Vj. jakosti 60-80% od 1RM, 3x tjedno, 8 tjedana	↓CRP, IL-6, TNF-α, sTNFR1, sTNFR2	Ne
Christiansen i sur. (56) 2010	59 (49%)	18-45	Dijeta, vježbanje, dijeta +vježbanje	Aerobno vježbanje, 60-75 min, 3x tjedno, 12 tjedana	↑adiponektin, ↓IL-15, IL-18, MIP-1α, MCP-1 (D, D+VJ) Bez učinka na sve markere upale u skupini VJ	Ne za adiponektinMIP1α i IL-15
Bruun i sur. (50) 2005	23 (48%)	?	Dijeta+vježbanje	2-3 sata umjerenog do intenzivnog vježbanja, 5x tjedno, 15 tjedana	↓CRP, IL-6, IL-8, MCP-1, ↑adiponektin. Bez učinka na TNF-α	Nije ispitivano
Ryan i sur. (51) 2004	37 (0%)	50-70	Dijeta+vježbanje	Vj. jakosti ili izdržljivosti VO <sub>2</sub> max viši od 60%, 45 min, 3x tjedno, 6 mjeseci	↓CRP, IL6, sTNFR1 Bez učinka na TNF-α, sTNF R2, IL-6 sR	Ne
You i sur. (49) 2004	34 (0%)	50-70	Dijeta, dijeta+vježbanje	Hodanje, 70% od max FS, 3x tjedno, 6 mjeseci	↓CRP, IL-6, sIL-6R, sTNFR1 (D+VJ) Bez učinka na TNF-α i s TNF R2 D:bez učinka	Ne za IL-6 i s TNF R1
Marfella i sur. (52) 2003	107 (0%)	24-44	Dijeta+vježbanje	Hodanje, 60 min, 3x tjedno, 12 mjeseci	Pretili: ↓CRP, IL-6, IL-18, TNF-α, Bez učinka u skupini nepretilih	Ne

Legenda : TA= tjelesna aktivnost, M=muškarci, ↓=snižen, D=skupina dijeta, VJ=skupina vježbanje, CRP=C reaktivni protein, IL=interleukin, TNF=tumor nekrotizirajući faktor, sR=solubilni receptor, MCP=monocitni kemotaksijski protein, MIP= makrofag upalni protein, RM=repetitio maximum, FS=frekvencija srca, VO<sub>2</sub>max=maksimalni primitak kisika, MET=metabolički ekvivalent

Studija Marfelle i sur. (52) na 107 pretilih i nepretilih premenopauzalnih žena potvrđuje hipotezu da tjelesna aktivnost ima bolji učinak kod ispitanika koji početno imaju više vrijednosti medijatora od prosjeka i kod kojih je došlo do gubitka tjelesne težine. Nakon dvanaestomjesečne intervencije koja se sastojala od dijete mediteranskog tipa i umjerene tjelovježbe, hodanja 1 sat 3 puta tjedno, u skupini pretilih CRP se snizio 44%, IL-6 62%, IL-18 30% i TNF-α 31%. U skupini nepretilih sve početne antropometrijske i serumske varijable ostale su iste nakon 12 mjeseci (52).

Svi nalazi intervencijskih studija pokazuju da je odnos umjerene do visokointenzivne tjelesne aktivnosti i subkliničke kronične sustavne upale kompleksan obzirom da su nalazi iz različito dizajniranih studija

nekonzistentni. Rezultati su bolji kod ispitanika koji imaju početno više vrijednosti markera upale od prosjeka i kada je u intervenciju uključena dijeta.

#### **4. MOGUĆI BIOLOŠKI MEHANIZMI DJELOVANJA TJELESNE AKTIVNOSTI NA UPALU**

Obzirom da je u većini studija ipak utvrđena redukcija upale nakon tjelesne aktivnosti i općenito, dobrobit vježbanja za zdravlje i smanjivanje rizika od oboljevanja od kroničnih nezaraznih bolesti, istražuju se potencijalni biološki mehanizmi kojima redovita tjelesna aktivnost smanjuje upalu.

Provedena su mnoga istraživanja o učincima tjelesne aktivnosti na stanice imunološkog sustava. Utvrđeno je da tjelesna aktivnost smanjuje razinu i ekspresiju leukocitnih adhezijskih molekula i tako zaustavlja međudjelovanje monociti-endotelne stanice, upalu i lučenje upalnih citokina u endotelu krvnih žila (43,44,49,57) te smanjuje otpuštanje upalnih citokina iz mononuklearnih stanica djelujući na oksidativni stres. Oksidativni stres u stanicama je manji zbog povećanja kardiorespiracijskog kapaciteta vježbanjem i smanjenja hipoksije u tkivima (49,57). Utvrđeno je smanjenje broja CD14<sup>+</sup> i CD16<sup>+</sup> upalnih monocita kao i smanjenje proizvodnje TNF- $\alpha$  u monocitima nakon tjelesne aktivnosti. Upalni monociti luče veliku količinu upalnih citokina, a relativno male količine protuupalnih. Navedeno se objašnjava prolaznim povišenjem kortizola tijekom vježbanja koje bi moglo biti odgovorno za ovaj učinak smanjenja broja monocita (42,57). Smanjuje se i ekspresija toll like receptora 4 (TLR4) na monocitima. TLR4 su važni za započinjanje upalnog odgovora. Aktiviraju antigen prezentirajuće stanice, koje onda potiču T limfocite na lučenje upalnih citokina. Studije su utvrdile da tjelesno aktivne osobe imaju manju ekspresiju TLR4 od neaktivnih (22,42,58). Uz tjelesnu aktivnost visokog intenziteta, ne i umjerenog, utvrđena je mobilizacija regulatornih T stanica koje su glavni izvor protuupalnog IL-10 (58). Dokazi koji su izvedeni samo u pokusima na životinjama doveli su do zaključka da vježbe visokog intenziteta imaju snažniji protuupalni učinak od umjerene aktivnosti (44). Utvrđeno je i smanjenje proizvodnje drugih citokina, IL-6 i IL-1 $\alpha$ , kao i smanjenje proizvodnje interferona (INF) iz limfocita tipa T1 nakon tjelesne aktivnosti (27,58).

Novija istraživanja su utvrdila da skeletni mišić tijekom kontrakcije ima osobine endokrinog organa koji otpušta mnoge humoralne tvari koje imaju učinak na cijeli organizam (irisin, IL-6, IL-15) i to bi mogao biti uzrok razlike u citokinskom odgovoru nakon sepse i vježbanja. Nakon sepse u cirkulaciji se prvi pojavljuju upalni medijatori TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , kasnije IL-6. Tijekom vježbanja, prvi medijator u cirkulaciji je IL-6 s koncentracijom većom 100 puta od početne, a uopće nema porasta koncentracija TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  (4,6,58). Izvor tog IL-6 je skeletni mišić iz kojeg se IL-6 otpušta nezavisno od TNF- $\alpha$ , što nije slučaj sa sintezom i otpuštanjem IL-6 iz jetre i mononuklearnih stanica. Količina mu ovisi o intenzitetu, trajanju vježbe i veličini mišićne mase uključene u vježbu. Tijekom vježbanja aktivira se IL-6 mRNA i ubrzava se transkripcija IL-6 gena u kontrahiranom mišiću. Mišićni IL-6 ima protuupalno djelovanje. Njegovo

otpuštanje dovodi do smanjenog otpuštanja upalnih medijatora TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  stimulirajući njihove antagonističke receptore, uz stimulaciju otpuštanja protuupalnih interleukin 1 receptor antagonista (IL-1ra) i IL-10 iz jetre (4,6,57,58).

Najviše pažnje u istraživanjima posvećeno je hipotezi da je učinak tjelovježbe na upalu povezan s učinkom na tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva iako su nalazi mnogih studija nekonzistentni (58). Neke od studija su utvrdile smanjenje koncentracije medijatora upale sa smanjenjem BMI-ja, dok su druge utvrdile nezavisnost tih procesa.

Masno tkivo može proizvesti 75 upalnih proteina nakon infiltracije makrofagima. Većina tih upalnih proteina proizvodi se u abdominalnom, a manje u potkožnom masnom tkivu. Kronična upala je postala ključna veza između masnog tkiva, metaboličke disfunkcije i posljedičnih bolesti. Poznato je da hipertrofija adipocita dovodi do hipoksije tkiva, staničnog stresa, nekroze i invazije makrofaga. Smanjenjem volumena adipocita redukcijom dijetom i tjelesnom aktivnošću, smanjuje se broj endotelnih stanica i makrofaga u masnom tkivu te time i otpuštanje mnogih citokina (4,58). Dokazana je povećana ekspresija mRNA protuupalnog medijatora adiponektina i smanjena ekspresija mRNA makrofag specifičnih markera CD14 i CD68 biopsijom masnog tkiva nakon petnaestotjedne intervencije dijetom i vježbanjem, kao i manji broj makrofaga (50,58). Tjelesna aktivnost zajedno s hipokalorijskom dijetom stimulira lipolizu abdominalnog i glutealnog masnog tkiva putem više mehanizama: aktivacijom protein kinaze, enzima koji stimulira hormon senzitivnu lipazu, zaustavljanjem inzulinom inducirano smanjenja lipolize i povećavajući  $\beta$  adrenergičkim putem stimuliranu lipolizu. Obzirom da je utvrđena negativna povezanost medijatora IL-6 i sTNFR1 s abdominalnom lipolizom, to bi mogao biti jedan od mehanizama kojim tjelesna aktivnost utječe na medijatore upale (49). Studije su se bavile i proučavanjem uloge slobodnih masnih kiselina u smanjenju upale, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se donijeli konačni zaključci o povezanosti masnih kiselina i medijatora upale (49).

## 5. ZAKLJUČAK

Kronična subklinička upala doprinosi patofiziologiji mnogih kroničnih nezaraznih bolesti. Zbog toga je ključno prepoznati terapijsku intervenciju koja smanjuje navedeno stanje. Kao što je opisano u ovom radu, sve je više obećavajućih dokaza da smanjen kalorijski unos i povećana tjelesna aktivnost imaju učinak na smanjenje sustavne upale.

Opažajne i intervencijske studije učinka povećane tjelesne aktivnosti zajedno sa smanjenjem kalorijskog unosa imaju konzistentne dokaze o smanjenju sustavne upale. Dokazuju obrnuto razmjernu vezu između tjelesne aktivnosti umjerenog i visokog intenziteta, više razine kardiorespiratornog fitnesa, smanjenog unosa masti i gubitka tjelesne težine s razinom medijatora upale. Suprotno tome, učinak povećane tjelesne

aktivnosti bez smanjenja tjelesne težine se pokazao nejasan i dokazi studija su u tom pogledu nekonzistentni.

Povećanje aerobne tjelesne aktivnosti i smanjen kalorijski unos mogu imati učinak na smanjenje kronične subkliničke sustavne upale. Rezultati su bolji kod osoba koje početno imaju povišene koncentracije medijatora upale i prisutne čimbenike rizika za obolijevanje od kroničnih nezaraznih bolesti kao što su pretilo osobe, starije osobe i pušači.

Potrebna su daljnja istraživanja koja će točno utvrditi koje vježbe, kojim intenzitetom i učestalošću sa i bez smanjenja tjelesne težine, su potrebne kako bi se izazvao klinički značajan učinak na smanjenje kronične subkliničke upale.

#### **ZAHVALA:**

Zahvaljujem se izv.prof.dr.sc.Davoru Plavecu na pomoći, mudrom vođenju i strpljenju tijekom pisanja rada.

## LITERATURA:

1. Tello J, Satylganova A, Stachenko S. i sur. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems, Country assessment, Croatia. Copenhagen, Denmark: WHO regional office for Europe publication; 2015.
2. Autenrieth C, Schneider A, Doring A. i sur. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc* 2009 Sep; 41(9):1706-13.
3. Mathur N, Pedersen B.K. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm* 2008; 2008:109502.
4. Bruunsgard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005 Oct; 78:819-35.
5. Stipić-Marković A, Artuković M. Imunološki mehanizmi ateroskleroze. Stipić-Marković A, ur. Zbornik sažetaka simpozija Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju i Odbora za alergologiju i biološke preparate HAZU. Zagreb: Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju; 2011, str.8-16.
6. Petersen A.M.W, Pedersen B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98:1154-62.
7. Myers G.L, Rifai N, Tracy R.P i sur. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease, Application to clinical and public health practice, Report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 110:e545-9.
8. Loprinzi P, Cardinal B, Crespo C. i sur. Objectively-measured physical activity and C-reactive protein: NHANES 2003-2004. *Scand J Med Sci Sports* 2013 Mar; 23(2):164-70.
9. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9.
10. Tkalčević V.I, Hrvačić B. Upalna reakcija kao temeljni homeostatski mehanizam. *Veterinarska stanica* 2011; 42(4):347-60.
11. Koh K.K, Han H.S, Quon M.J. Inflammatory markers and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978-85.
12. Čulić S. Citokini i autoimune bolesti. *Pediatr Croat* 2005; 49(Supl 1):148-61.
13. Babuš V. Epidemiološke metode.U: Babuš V, ur. Epidemiološko istraživanje. 1.izd.Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str.85-134.
14. Kullo I.J, Khaleghi M, Hensrud D.D. Markers of inflammation are inversely associated with VO<sub>2</sub>max in asymptomatic men. *J Appl Physiol* 2007; 102:1374-9.
15. Hsu F.C, Kritchevsky S.B, Liu Y. i sur. Association between inflammatory components and physical function in The health, aging, and body composition study: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009 May; 64(5):581-9.
16. Vučetić V. Razlike u pokazateljima energetske kapaciteta trkača dobivenih različitim protokolima opterećenja (dizertacija). Sveučilište u Zagrebu: Kineziološki fakultet; 2007, str.3-5.
17. Pischon T, Hankinson S.E, Hotamisligil G.S, Rifai N, Rimm E.B. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res* 2003 Sep; 11(9):1055-64.
18. Church T.S, Barlow C.E, Earnest C.P, Kampert J.B, Priest E.L, Blair S.N. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1869-76.
19. Lazinica B. Terenski testovi za procjenu kardiorespiracijskog fitnesa-sistematizacija prema ciljnim populacijama (diplomski rad). Sveučilište u Zagrebu: Kineziološki fakultet; 2015, str.14-15.
20. Taaffe D.R, Harris T.B, Ferrucci L, Rowe J, Seeman T.E. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 Dec; 55(12):M709-15.
21. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Jun; 36(6):960-4.

22. McFarlin B.K, Flynn M.G, Campbell W.W. i sur. Physical activity status but not age influences inflammatory biomarkers and Toll-like receptor 4. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Apr; 61(4):388-93.
23. Cesari M, Penninx B.W.J.H, Pahor M. i sur Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004 Mar; 59(3):242-8.
24. Rawson E.S, Freedson P.S, Osganian S.K, Matthews C.E, Reed G, Ockene I.S. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Jul; 35(7):1160-6.
25. Nicklas B.J, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* 2005; 172(9):1199-209.
26. Steinberg J.G, Ba A, Brégeon F, Delliaux S, Jammes Y. Cytokine and oxidative responses to maximal cycling exercise in sedentary subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Jun; 39(6):964-8.
27. Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D. i sur. Constitutive pro and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol* 2006; 100:1124-33.
28. Haskell W.L, Lee I-M, Pate R.R, Blair S.N. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American college of sports medicine and American hearth association. *Med Sci Sports Exer* 2007; 39(8):1423-34.
29. Beavers K.M, Hsu F.C, Isom S. i sur. Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Dec; 42(12):2189-96.
30. Nicklas B.J, Hsu F.C, Brinkley T.J. i sur. Exercise training and plasma C-reactive protein and Interleukin-6 in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2008 Nov; 56(11):2045-52.
31. Babuš V. Epidemiološke metode. U: Babuš V, ur. Pogreške pri mjerenju. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 41-5.
32. Gray S.R, Baker G, Wright A, Fitzsimons C.F, Mutrie N, Nimmo M.A. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med* 2009 Jan; 48(1):39-44.
33. Stewart L.K, Flynn M.G, Campbell W.W. i sur. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Oct; 39 (10):1714-9.
34. Nickel T, Hanssen H, Emslander I. i sur. Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. *Mediators Inflamm* 2011; 2011:308965
35. Eun Sung K, Jee-Aee I, Kyoung Chul K. i sur. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity* 2007; 15:3023-30.
36. Balagopal B, George D, Yarandi H, Bayne E. Reversal of obesity-related hypoadiponektinemia by lifestyle intervention: a controlled randomized study in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2119-25.
37. Pischon T, Girman C.J, Hotamisligil G.S, Rifai N, Hu F.B, Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-7.
38. Libardi C.A, Cavaglieri C, de Souza G.V, Madruga V.A, Chacon-Mikahil M.P.T. Effect of resistance, endurance and concurrent training on TNF-alpha, IL-6 and CRP. *Med Sci Sports Exerc* 2011 Jan; 44(1):50-6.
39. Donges C.E, Duffield R, Drinkwater E. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Feb; 42(2):304-13.
40. Thompson D, Markovitch D, Betts J.A, Mazzatti D, Turner J, Tyrrell R.M. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. *J Appl Physiol* 2010; 108:769-79.
41. Campbell P.T, Campbell K.L, Wener M.H. i sur. A year long intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2009 Aug; 41(8):1533-9.
42. Timmerman K.L, Flynn M.G, Coen P.M, Markofski M.M, Pence B.D. Exercise training- induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol* 2008 Nov; 84(5):1271-8.

43. Olson T.P, Dengal D.R, Leon A.S, Schmitz K.H. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(6):996-1003.
44. Leggate M, Carter W.G, Evans M.J.C, Vennard R.A, Sribala-Sundaram S, Nimmo M.A. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *J Appl Physiol* 2012 Apr 15; 112 (8):1353-60.
45. Markovitch D, Tyrrell R.M, Thompson D. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti-nor proinflammatory effect. *J Appl Physiol* 2008; 105:260-5.
46. Oberbach A, Tonjes A, Klöting N i sur. Effect of 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:577-85.
47. Nassis G.P, Papantakou K, Skenderi K. i sur. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metab Clin Exp* 2005; 54:1472-9.
48. Imayama I, Ulrich C.M, Alfano C.M. i sur. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res* 2012 May 1; 72(9):2314-26.
49. You T, Berman D.M, Ryan A.S, Nicklas B.J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr; 89(4):1739-46.
50. Bruun J.M, Helge J.W, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E961-7.
51. Ryan A.S, Nicklas B.J. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004 Jul; 27(7):1699-705.
52. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M. i sur. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27(1):47-52.
53. Herder C, Peltonen M, Koenig W. i sur. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009 Mar; 52(3):433-42.
54. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C. i sur. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003 Apr 9; 289(14):1799-804.
55. Fisher G, Hyatt T.C, Hunter G.R, Oster R.A, Desmond R.A, Gower B.A. Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Jun; 19(6):1131-6.
56. Christiansen T, Paulsen S.K, Bruun J.M, Pedersen S.B, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 Apr; 298(4):E824-31.
57. Beavers M.K, Brinkley E.T, Nicklas B.J. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010 Jun 3; 411(0): 785-93.
58. Nimmo M.A, Leggate M, Viana J.L, King J.A. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 Suppl 3:51-60.
59. Jette M, Sidney K, Blumchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990 Aug; 13(8):555-65.
60. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva, Switzerland. WHO Document production services; 2016, str.2.
61. Elosua R, Bartali B, Ordovas J.M, Corsi A.M, Lauretani F, Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:760-7.

62. Mlanović D. Teorija i metodika treninga. 2.izd.Zagreb; Kineziološki fakultet:2010. str.263-70.
63. Jurakić D, Heimer S. Prevalence of insufficient physical activity in Croatia and in the world. Arh Hig Rada Toksikol 2012; 63(Suppl 3):3-12.