

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss István**

**Programvezető: Prof. Dr. Rétsági Erzsébet**

**Társ programvezető : Prof. Dr. Ács Pongrác**

**Témavezető: Prof. Dr. Ács Pongrác**

**Társ témavezető: Prof. Dr. Tóth Miklós**

Az extrém fizikális és mentális terhelés hatása a keringő exerkinekre  
professzionális sportolóknban

**Doktori téziszfüzet**

Ligetvári Roland



Pécs, 2024

# 1. Bevezetés

A fizikai aktivitás és az edzésalkalmazkodás kulcsfontosságú szerepet játszik az általános egészség fenntartásában, mivel a fizikai inaktivitás összefüggésbe hozható különféle betegségekkel és krónikus állapotokkal. Az edzés a vázizomzat önkéntes aktiválását jelenti, és az izomösszehúzódáshoz ATP szükséges. Az energia forrása (szénhidrátok vagy lipid) a testmozgás intenzitásától függ. A maximális edzőkapacitás elérése több rendszer összehangolt erőfeszítését igényli, ideértve a kardiovaszkuláris és légzési rendszereket is.

A testmozgás során a dolgozó vázizom aktív hiperémián megy keresztül, és a bőrbe áramló véráramlás megnő a hőleadás érdekében. A tüdők kulcsfontosságú szerepet játszanak az oxigénszint fenntartásában és a CO<sub>2</sub> eltávolításában. A máj, a szív és a mitokondriumok szintén alkalmazkodnak az edzés támogatásához.

Az „exerkinek” fogalma az edzett és nem edzett szövetek által kibocsátott humorális tényezőket jelenti, amelyek a szervek közötti kommunikációt közvetítik. A vázizom által kibocsátott miokinek kritikusak az edzésalkalmazkodásában. Az exerkinek lokálisan vagy szisztémásan is hatnak, befolyásolják az anyagcserét, a gyulladást és az endotél funkciót. Az akut és krónikus edzés különböző exerkin válaszokat indukál, hozzájárulva az anyagcsere-egészséghez.

## **Apelin:**

- Az apelin, amelyet kezdetben marhagyomorból izoláltak, többfunkciós peptid, amely részt vesz a kardiovaszkuláris szabályozásban, az izomregenerációban és az anyagcsere folyamatokban.
- A vázizmok szintetizálják az apelint, és a testmozgás fokozza expresszióját. Az apelin befolyásolja a glükóz felhasználását, elősegíti a mitokondriumok biogenezisét, és összefüggésbe hozható a fizikai aktivitással.
- Nem egységes az akut és krónikus edzés hatásait az apelin szintjére vizsgáló szakirodalom, néhány tanulmány növekedést, mások pedig csökkenést jelentettek.

## **Endothelin-1:**

- Az endothelin-1, amelyet az endotélsejtek szintetizálnak, különféle hatásokkal rendelkezik a kardiovaszkuláris rendszerre, ideértve a vazokonstriktációt, a pozitív inotrop hatásokat és az aritmiás potenciált.

- Az edzés befolyásolhatja a plazma ET-1 szintet, ami potenciális következményekkel járhat a kardiovaszkuláris egészségre. A fiatal sportolók intenzív edzés után növekedést tapasztalhatnak az ET-1 szintjében.
- Az ET-1 befolyásolja a QT szakasz rövidtávú variabilitását, ami hozzájárulhat a sportolók szívritmuszavaraihoz.

### **NT-proBNP:**

- Az N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) a szív falának megnyúlására válaszként szabadul fel, és fontos marker a kardiovaszkuláris patológiákban.
- Az NT-proBNP mérése költséghatékony szűrőeszköz olyan állapotokra, mint a bal kamra hipertrófia, a szívbillentyű hibák, a pitvarfibrilláció és a tüdőhipertónia.
- Míg néhány tanulmány szerint az NT-proBNP növekedést mutat edzés közben, egy szisztematikus összefoglaló cikk szerint az edzés csökkentheti az NT-proBNP szintjét.

Annak megértése, hogyan történik az edzéshez történő fiziológiai alkalmazkodás, mi az exerkinek szerepe, és az apelin, az endothelin-1 és az NT-proBNP hogyan viselkedik, mind hozzájárul egy átfogó kép kialakításához arról, hogy a fizikai aktivitásnak milyen egészségre gyakorolt hatása van. Ezeknek a válaszoknak az összetettsége mutatja, hogy további kutatások szükségesek annak érdekében, hogy megértsük az edzés, a biomolekulák és az általános jóllét közötti bonyolult kölcsönhatásokat különféle populációkban.

## **2 Célkitűzések**

A exerkinekről szóló szakirodalom nem egységes azzal kapcsolatban, hogyan reagál az apelin a terhelésre. Néhány tanulmány csökkenő apelin szintet, mások emelkedőt, megint mások pedig semmilyen változást sem figyeltek meg. Emellett a legtöbb tanulmány nem tett különbséget a különböző apelin izoformák között. Az endothelin-1 hirtelen szívhalálban betöltött potenciális szerepe a fiatal sportolók, főleg labdarúgók, körében szükségessé teszi a peptid további vizsgálatát. Habár az NT-proBNP szerepéről is jelent meg olyan tanulmány, ami szerint krónikus edzés hatására nő a szintje, ugyanakkor más tanulmányok szerint csökkenéssel reagál krónikus terhelésre, a változatlan szintje kizárja a szív funkciózavarait, emiatt a kamrai funkció jó mérőfoka. Továbbá, a profi sportolók mind fizikális, mind mentális terhelésnek ki vannak téve a versenysportok során.

Emiatt, a kutatásunk fókusza 4 peptid, az apelin-13, az apelin-36, az endothelin-1, és az NT-proBNP keringő plazmaszintjének mérése extrém fizikális és extrém mentális terhelés hatására, a következő célkitűzésekkel:

- Keringő plazmaszint változások jellemzése extrém fizikális terhelés hatására
- Keringő plazmaszint változások jellemzése extrém mentális terhelés hatására
- A peptidek terhelésélettani paraméterekkel történő összevetése
- A fizikális és a mentális terhelése adott válaszok összevetése

Hipotézisünk szerint (1) minden peptid reagál az extrém fizikális terhelésre; (2) az extrém fizikális és az extrém mentális terhelésre adott peptidválaszok hasonlóak; (3) az endothelin-1 és az apelin ellentétes hatást mutatnak a kétféle terhelés során.

### **3 Anyag és módszer**

#### **3.1 Résztevők**

Összesen 58 egészséges, normotenzív, magyar férfi labdarúgó (életkor:  $22.9 \pm 4.7$  év) vett részt a vizsgálatban. Minden résztvevő kaukázusi, nem dohányzó volt és nem rendelkeztek kardiovaszkuláris betegségekkel. A résztvevők, más élsportolókhoz hasonlóan, rendszeres orvosi vizsgálaton estek át, ami nyugalmi vérnyomásmérésből és 3-elvezetéses EKG-ból állt.

#### **3.2 Protokoll**

Annak mérésére, hogy fizikális stressz hatására milyen változások lépnek fel a peptidek koncentrációjában, minden résztvevő egy futópados teszten esett át kontrollált laboratóriumi körülmények között. A teszt egy 2 perces bemelegítő fázissal kezdődött 8 km/h sebességen, majd ezután a sebesség 10 km/h volt a terhelés végéig, a dőlésszög viszont az első három percben 0%, majd percenként emelkedett 1.5%-ot. Standard tesztkörülmények között zajlott a terhelés, a medián hőmérséklet  $24.7^{\circ}\text{C}$  volt és a páratartalom 39.5%. A teszt a résztvevők teljes kimerüléséig tartott. A mentális stressz mérésére a Nemzetközi Oktatási Központ (Budapest) lélektaktikai házában egy módosított protokoll került alkalmazásra, ahol a résztvevők védőfelszerelésben és egy átfegyverrel egy szimulációban vettek részt, ahol különböző triggererek érték őket egy erre a célra kialakított nappaliban. Egy pszichológus végig figyelemmel kísérte a folyamatot, amelynek végén

egy álfegyverrel elkövetett rablás áldozatává váltak az alanyok. Kardiiovaszkuláris monitorozás történt végig a teszt során.

### **3.3 Vérvétel és analízis**

A vérvétel szakember által történt 3 különböző időpontban, nyugalmi, csúcs és recovery időpontokban. A plazmamintákat lefugáltuk, a szupernatánst folyékony nitrogénben fagyasztottuk és  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tárolásra kerültek. Egy PowerCube gázanalizátor segítségével, ami minden mérés előtt kalibrálásra került, maximális  $\text{VO}_2$ -t mértünk. Egy Omron MX2 segítségével történt a vérnyomás és pulzus monitorozása. A gázcsere paraméterek és a pulzus folyamatosan rögzítésre kerültek a fizikális terhelés során. Szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek 3 időpontban kerültek rögzítésre mindkét terhelési protokollban, míg a laktát koncentráció szintén 3 időpontban került rögzítésre a fizikális terhelés során.

A 4 peptid (apelin-13, apelin-36, endothelin-1, és NT-proBNP) mérése ELISA módszerrel történt a PTE ETK-n. Az apelin-13 és apelin-36 szendvics assay-vel került mérésre, az intra-assay precision  $< 8\%$ , míg az inter-assay precision  $< 15\%$  volt. Az endothelin-1 protokollban az intra-assay precision  $33.60 \pm 1.40 \text{ pg/mL}$ , míg az inter-assay precision  $36.30 \pm 1.40 \text{ pg/mL}$  volt. Az NT-proBNP esetében a szendvics assay protokollban az intra-assay precision  $\leq 4\%$ , míg az inter-assay precision  $\leq 7\%$  volt.

### **3.4 Kardiopulmonális terhelés paraméterek**

A vérnyomás, pulzus és laktát szintek mellett egyéb, a terhelés által befolyásolt paramétereket is mértünk vagy számoltunk. A mért paraméterek a következők: metabolikus ekvivalens (MET;  $1 \text{ MET} = 3.5 \text{ mL O}_2/\text{kg testtömeg/perc}$ ), csúcs teljesítmény,  $\text{VO}_{2\text{max}}$  és relatív  $\text{VO}_{2\text{max}}$  (a maximális  $\text{O}_2$  felvétel paraméterei), maximum  $\text{CO}_2$  termelés ( $\text{VCO}_2$ ), maximum ventiláció (VE), és maximum respirációs ráta (légvételek száma/perc). A számolt paraméterek a következők: nyugalmi rate pressure product (nyugalmi RPP = nyugalmi szisztolés BP x nyugalmi HR), csúcs rate pressure product (csúcs RPP = csúcs szisztolés BP x csúcs HR), rate pressure product rezerv (RPP rezerv = csúcs RPP - nyugalmi RPP), maximum respirációs kvóciens (RQ = maximum  $\text{VCO}_2/\text{VO}_{2\text{max}}$ ),  $\text{VE}/\text{VO}_2$ ,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ , circulatory power ( $\text{VO}_{2\text{max}} \times \text{SBP}$ ), és circulatory stroke work (circulatory power/csúcs HR).

Az extrém fizikális terhelés megerősítésére az alábbi kritériumokat használtuk: (1) az aktivitás hossza legalább 8 perc; (2) maximum HR  $\geq 160$ -180 ütés/perc, a résztvevők életkorától függően;

(3) RQ érték  $\geq 1.1$  a terhelés csúcán; és (4) a terhelés csúcán mért laktát koncentráció legalább 8 mmol/L.

### **3.5 Etikai megfelelés**

A kutatást a Nemzeti Népegészségügyi Központ engedélyével folytattuk le (15117–9/2018/EÜIG, 24 Május 2018). Minden résztvevő írásos beleegyező nyilatkozatot töltött ki a fizikális és a mentális terhelésben való részvétel előtt. A kutatás megfelelt az Orvos Világszövetség által létrehozott Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak.

### **3.6 Statisztikai analízis**

A statisztikai analízishez GraphPad Prism (verzió: 10.0.1, GraphPad Software, Boston, MA, USA) és Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) szoftvereket használtunk. A Gaussi eloszlást D'Agostino-Pearson omnibus normalitás teszttel vizsgáltuk. Az eredményeket átlag  $\pm$  szórás (SD) formában prezentáltuk a folyamatos, normál eloszlású változókra, és medián és interkvartilis tartomány (IQR) formában a folyamatos, nem-normál eloszlású változókra. Az akut terhelés hatására bekövetkező temporális változásokat a normál eloszlású adatokban repeated measures 1-utas ANOVA teszttel végeztük, ahol az idő volt a within-subject faktor (nyugalmi, csúcs és recovery időpontok). Geisser-Greenhouse korrekciót használtunk a sphericitás sérülésének elkerülésére. Amikor az eredmény statisztikailag szignifikáns volt, Tukey-féle multiple comparisons post hoc tesztet használtunk a páronkénti összehasonlításához. Az akut terhelés hatására bekövetkező temporális változásokat (nyugalmi, csúcs és recovery időpontok) a nem-normál eloszlású adatokban a non-parametrikus Friedman teszttel mértük. Ahol alkalmazható volt, a Dunn-féle multiple comparisons post hoc tesztet használtuk a páronkénti összehasonlításához. Páros t-próbát használtunk a normál eloszlású paraméterek összehasonlításához a 2 terhelés között, míg a Wilcoxon tesztet használtuk a nem-normál eloszlású paraméterek összehasonlításához a 2 terhelés között. Hasonló elvek mentén, a normál eloszlású adatok közötti korrelációkat a Pearson korrelációval, míg a nem-normál eloszlású adatok közötti korrelációkat a Spearman korrelációval vizsgáltuk. A adott ábrák alatt megtalálhatóak a használt statisztikai tesztek részletesebb leírásai. A különbségeket  $p < 0.05$  értéknél fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

## 4 Eredmények

### 4.1 Peptid és kardiovaszkuláris válaszok a fizikális és mentális terhelésre

Összesen 58 sportoló vett részt a vizsgálatban. A fizikális terhelés során 4 peptidet (apelin-13, apelin-36, endothelin-1, NT-proBNP) és további kardiovaszkuláris, kardiorespiratorikus, és metabolikus paramétereket rögzítettünk. A 4 peptidet és kardiovaszkuláris paramétereket a mentális terhelés során is rögzítettük. A peptid koncentrációk (fizikális és mentális), vérnyomás (fizikális és mentális), pulzus (fizikális és mentális) és laktát (csak fizikális) szinteket 3 különböző időpontban mértük, nyugalomban (baseline), maximális terheléskor (peak) és 30 perccel a maximális terhelés után (recovery) (Táblázat 1 és Táblázat 2).

**1. táblázat:** A sportolók peptid koncentrációi baseline, peak, és recovery során mindkét terheléstípusban.

N=58	Peptide concentration			RM One-Way ANOVA/ Friedman test
Physical load	Baseline	Peak	Recovery	
Apelin-13 (pg/mL)	143 ± 71.5	164 ± 71.2	137 ± 63.3	p = 0.004
Apelin-36 (pg/mL)	60.2 (49.6–79.5)	150 (91.6–203)	45.5 (36.1–66.6)	p < 0.001
Endothelin-1 (pg/mL)	4.38 (2.98-6.93)	5.86 (4.16-7.98)	4.32 (3.16-7.49)	p < 0.001
NT-proBNP (pmol/L)	44.7 (20.6-81.3)	32.7 (21.4-72.5)	41.8 (30.9-71)	p = 0.113
Mental load	Baseline	Peak	Recovery	
Apelin-13 (pg/mL)	116 (82-165)	114 (95-164)	111 (76-154)	p = 0.030
Apelin-36 (pg/mL)	62.4 (43.1–100)	47.6 (35.7-74)	69.5 (46.3–121)	p = 0.147
Endothelin-1 (pg/mL)	4.4 (2.7-7.08)	4.68 (2.92-7.52)	4.88 (3.4-7.57)	p = 0.205

NT-proBNP (pmol/L)	37.5 (22.2-76.5)	38.2 (21.1-77.7)	38.5 (20.3-87.7)	p = 0.966
-----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------

A változókat átlag ± szórás vagy medián (interkvartilis tartomány, IQR: 25. és 75. percentilis) alapján tüntettük fel. Az adatokat repeated measures 1-utas ANOVA vagy Friedman teszttel analizáltuk a 3 időpontban mért peptid koncentrációk összehasonlításához.

NT-proBNP, N-terminális pro-B-típusú nátriuretikus peptid; RM one-way ANOVA, repeated measures 1-utas ANOVA.

Az akut fizikális terhelés szignifikánsan befolyásolta az apelin-13 (ANOVA F (1.79, 102) = 6.12; p = 0.004), apelin-36 (Friedman statistic: 30.1; p < 0.001), és endothelin-1 (Friedman statistic: 35.5; p < 0.001) szinteket, míg a mentális terhelés szignifikánsan befolyásolta az apelin-13 (Friedman statistic: 7; p = 0.030) szintet. Az NT-proBNP nem változott sem fizikális (Friedman statistic: 4.36; p = 0.113) sem mentális terhelés során (Friedman statistic: 0.069; p = 0.966).

**2. táblázat:** A sportolók kardiovaszkuláris és metabolikus paraméterei baseline, peak, és recovery során mindkét terheléstípusban.

<b>Physical load</b>	<b>Baseline</b>	<b>Peak</b>	<b>Recovery</b>	RM one-way ANOVA/ Friedman test
Systolic blood pressure (mm Hg)	143 (135-152)	179 (169-188)	127 (120-133)	p < 0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81 ± 8	79 ± 9	72 ± 7	p < 0.001
Heart rate (bpm)	70 (61-80)	187 (184-194)	87 (77-93)	p < 0.001
Blood lactate (mmol/L)	0.92 (0.71-1.23)	10.9 (9.55-12.5)	4.35 (3.22-5.79)	p < 0.001
<b>Mental load</b>	<b>Baseline</b>	<b>Peak</b>	<b>Recovery</b>	
Systolic blood pressure (mm Hg)	133 ± 12	156 ± 13	130 ± 10	p < 0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75 ± 8	89 ± 10	74 ± 8	p < 0.001
Heart rate (bpm)	71 (63-81)	68 (60-79)	62 (54-73)	p < 0.001

A változókat átlag ± szórás vagy medián (interkvartilis tartomány, IQR: 25. és 75. percentilis) alapján tüntettük fel. Az adatokat repeated measures 1-utas ANOVA vagy Friedman teszttel analizáltuk a 3 időpontban mért vérnyomás, pulzus és laktát (fizikális terhelés) értékek összehasonlításához.



RM one-way ANOVA, repeated measures 1-utas ANOVA.

A fizikális terhelés során, a Friedman teszt a terhelés szignifikáns hatását igazolta a szisztolés vérnyomásra (Friedman statistic: 124,  $p < 0.001$ ), a pulzusra (Friedman statistic: 122,  $p < 0.001$ ), és a laktátra (Friedman statistic: 130,  $p < 0.001$ ). A szisztolés vérnyomás szignifikánsan emelkedett a terhelés csúcsán a nyugalmi értékhez képest, majd csökkent a recovery-ben a két másik időponthoz képest (Dunn-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ). A pulzus szignifikánsan emelkedett a terhelés csúcsán a nyugalmi értékhez képest, majd recovery-ben a peak érték alá csökkent, de magasabb maradt, mint a nyugalmi érték (Dunn-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ). A laktát koncentráció a terhelés csúcsán emelkedett értéket mutatott a nyugalmihoz képest, majd a recovery során csökkent a peak értékhez képest (Dunn-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ).

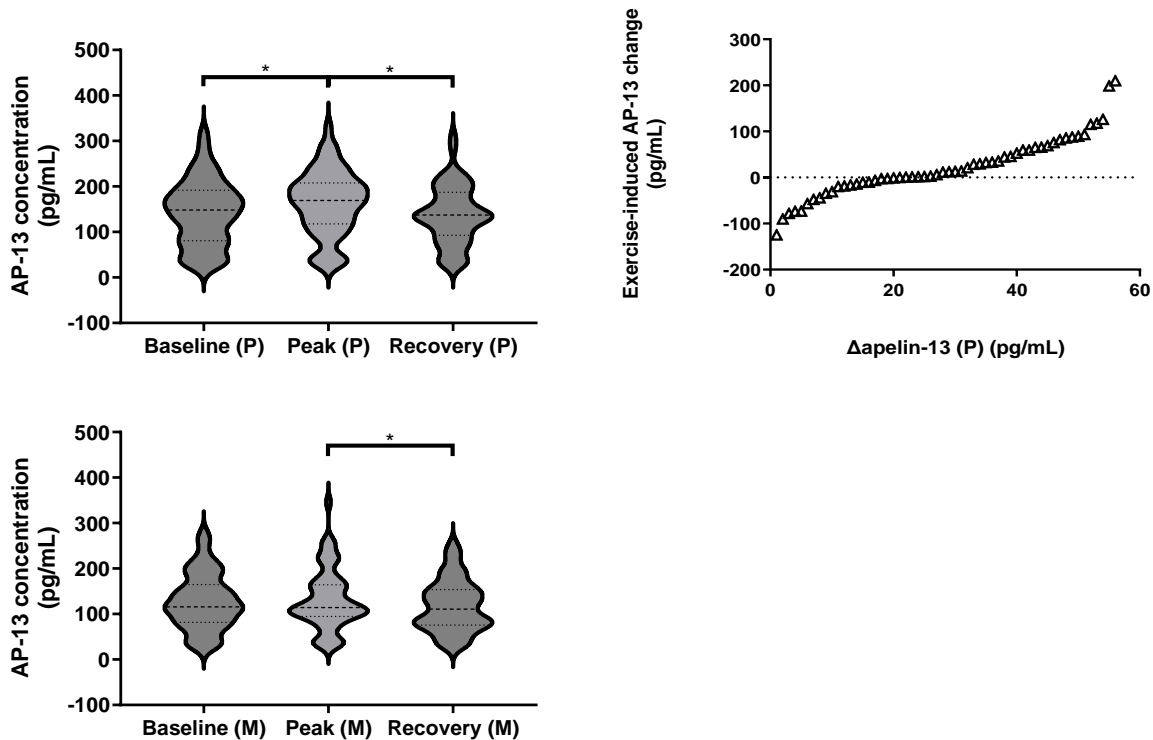
Az ANOVA teszt a terhelés szignifikáns hatását igazolta a diasztolés vérnyomásra ( $F(1.82, 117) = 38.2$ ;  $p < 0.001$ ). A peak DBP szignifikánsan csökkent recovery során (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ), és a recovery DBP szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a baseline DBP (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ).

A mentális terhelés során, az ANOVA teszt a terhelés szignifikáns hatását igazolta a szisztolés vérnyomásra ( $F(1.57, 95.6) = 152$ ;  $p < 0.001$ ). Az SBP nőtt a terhelés csúcsán a nyugalmi értékhez képest (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ), majd csökkent a recovery során a peak értékhez (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ) és a baseline értékhez (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p = 0.003$ ) képest.

Az ANOVA teszt további összefüggéseket mutatott a diasztolés vérnyomás kapcsán ( $F(1.59, 96.8) = 160$ ;  $p < 0.001$ ). A DBP emelkedett a mentális terhelés csúcsán a nyugalmi értékhez képest (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ), majd szignifikánsan csökkent a recovery-ben (Tukey-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ).

A Friedman teszt további összefüggéseket mutatott a mentális terhelés során mért pulzus kapcsán (Friedman statistic: 37.7;  $p < 0.001$ ). A recovery pulzus szignifikánsan magasabb volt, mint a csúcs során (Dunn-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ) és nyugalomban mért pulzus (Dunn-féle multiple comparisons teszt,  $p < 0.001$ ).

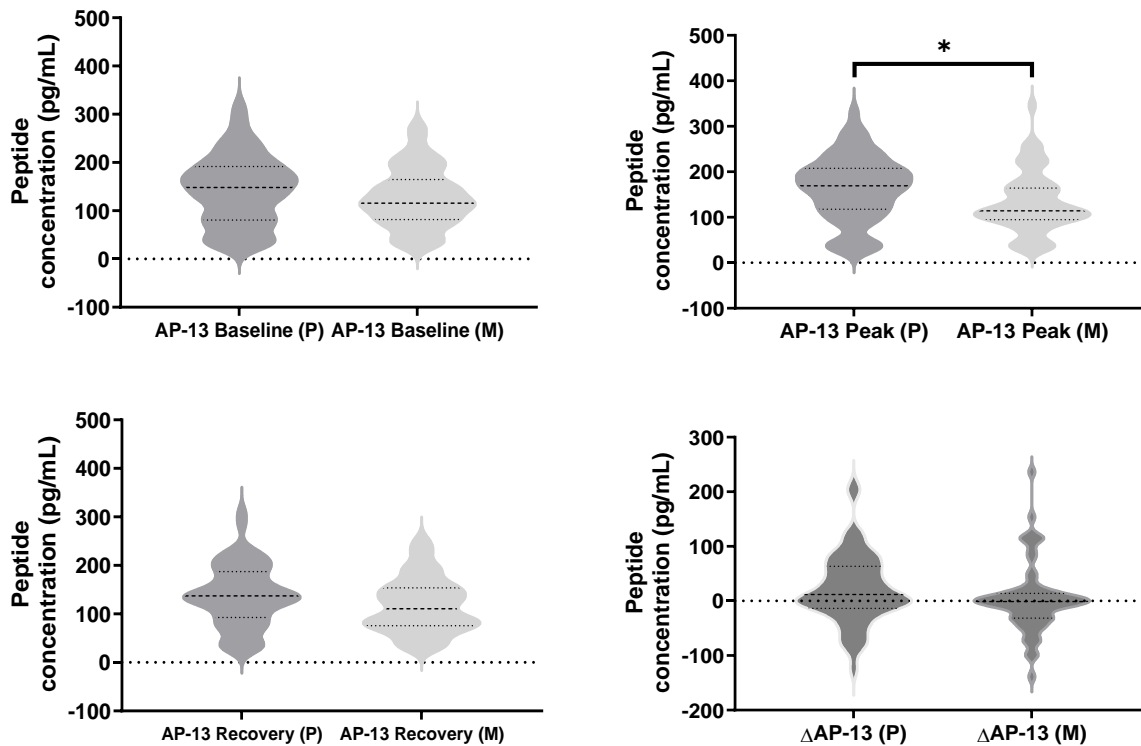
## **4.2 Apelin-13 válasz fizikális és mentális terhelésre**



1. ábra: (A) Hegedű-plot az apelin-13 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról a vita maxima terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat repeated measures 1-utas ANOVA teszttel, majd Tukey-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ . (B) A terhelésre adott egyéni apelin-13 válaszok. Minden egyes pont az alanyok apelin-13 szint változásának felel meg a nyugalmi értékről a csúcserőig. A nyugalmi értékeket kivontuk a csúcs értékekből majd a kapott különbségeket növekvő sorrendbe állítottuk. (C) Hegedű-plot az apelin-13 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról az extrém mentális terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ .

Az apelin-13 szint mind fizikális, mind mentális terhelésre változott (1. táblázat). A fizikális terhelés során (1A ábra), szignifikáns növekedést találtunk a terhelés csúcán a nyugalmi értékhez képest ( $p = 0.036$ ) és szignifikáns csökkenést a recovery értékben a csúcserőhöz képest ( $p < 0.001$ ). A mentális terhelés során (1C ábra), a peak érték nem változott szignifikánsan a baseline értékhez képest, de szignifikánsan csökkent a recovery során ( $p = 0.042$ ).

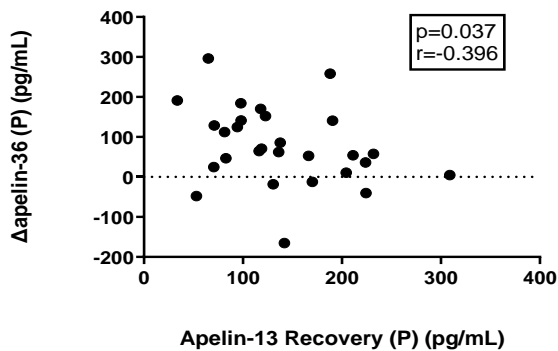
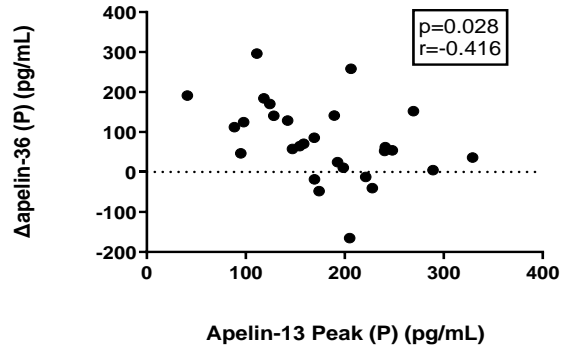
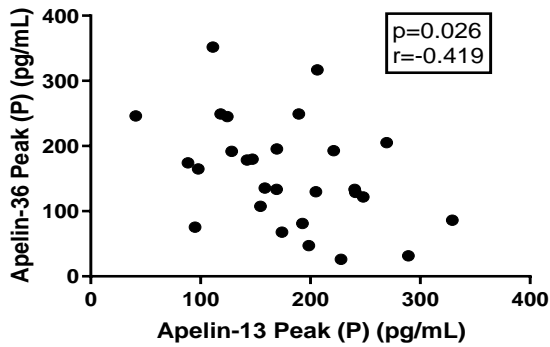
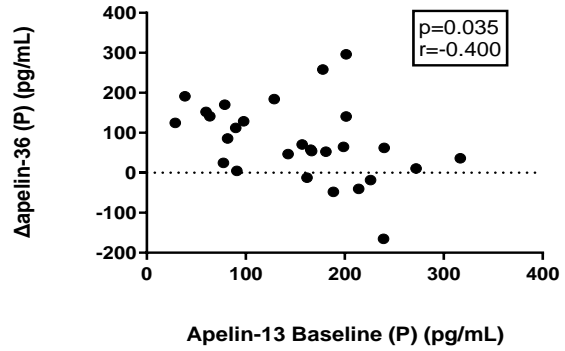
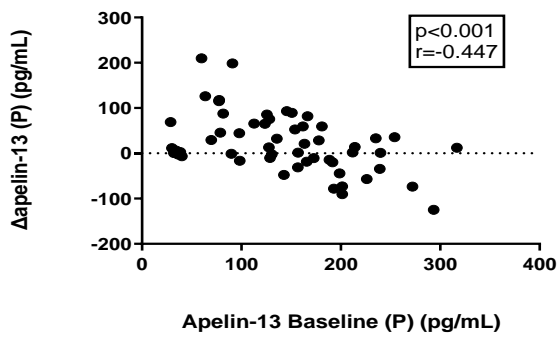
Mivel az apelin-13 szignifikáns változást mutatott a fizikális terhelés során, megvizsgáltuk a peptid választ egyéni szinten is. Az 1B ábra mutatja az egyéni apelin-13 válaszokat. Minden egyes pont egy alany peak-baseline értékének felel meg. A baseline értékeket kivontuk a peak értékekből és a különbségeket növekvő sorrendbe állítottuk. A válasz heterogén volt, az átlag  $\Delta$ apelin-13 szint  $21.9 \pm 64.4$  pg/mL volt.



2. ábra: Hegedű-plot a 2 terhelés során kapott nyugalmi (A), csúcs (B), recovery (C), és  $\Delta$ apelin-13 (D) szintek összehasonlításáról. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat az eloszlás normalitásától függően páros t teszttel (A, C) vagy Wilcoxon teszttel (B, D) analizáltuk. \*  $p < 0.05$ .

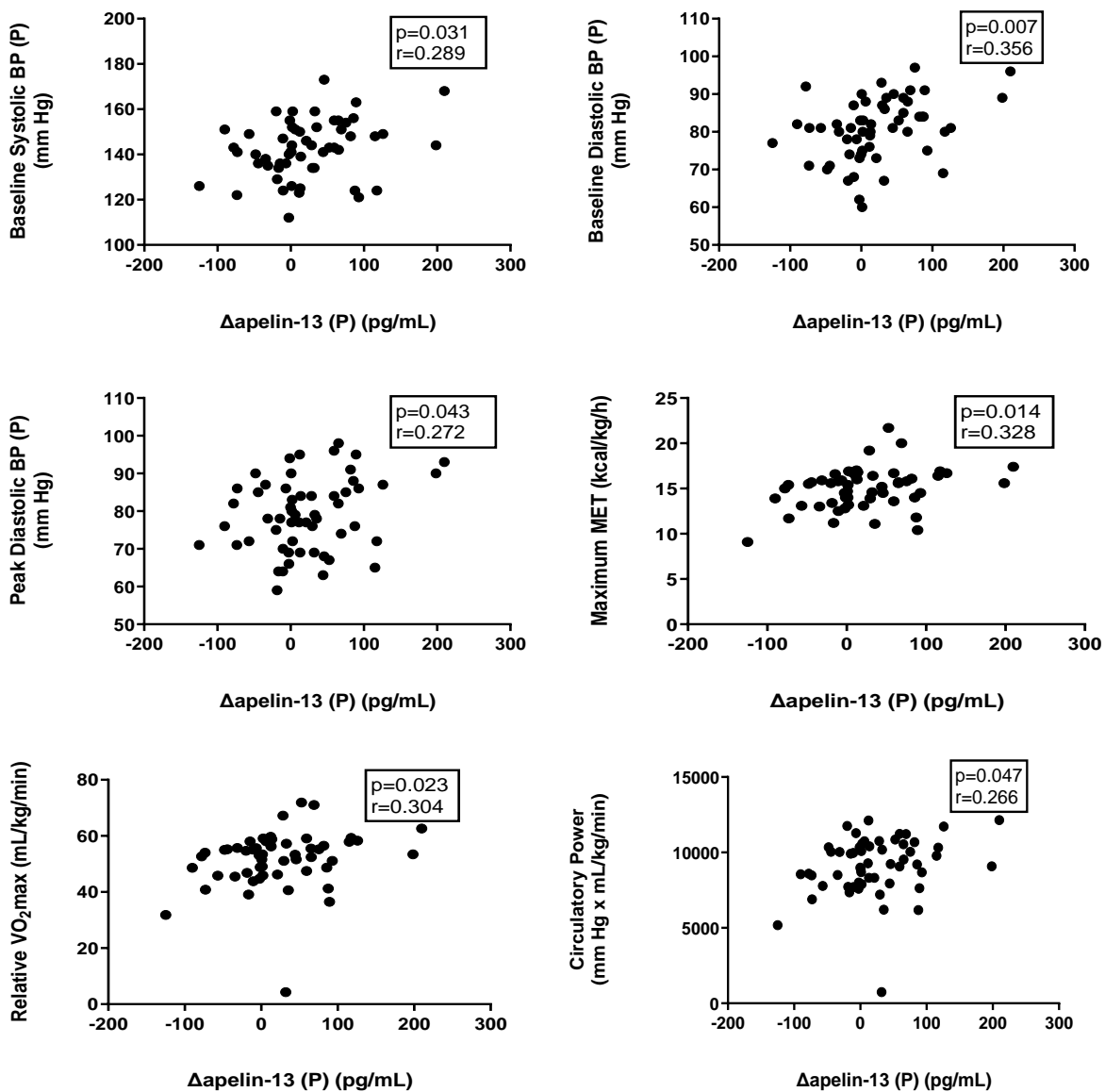
Ha közvetlenül a 3 fő mintavételi időpont alapján hasonlítottuk össze a fizikális és mentális terhelést (2. ábra), akkor azt találtuk, hogy a fizikális terhelés csúcsán mért apelin-13 szint szignifikánsan magasabb volt a mentális terhelés során mért apelin szintnél. A többi időpont során nem találtunk összefüggést a 2 terhelés között.

Az apelin-13 peptid és egyéb peptidek összefüggéseit vizsgálva a fizikális terhelés során, negatív korrelációkat találtunk a nyugalmi apelin-13 és a  $\Delta$ apelin-13, és a  $\Delta$ apelin-36 között (3A, B ábrák); az apelin-13 peak és az apelin-36 peak, és  $\Delta$ apelin-36 értékek között (3C, D ábrák); és az apelin-13 recovery és a  $\Delta$ apelin-36 értékek között (3E ábra).



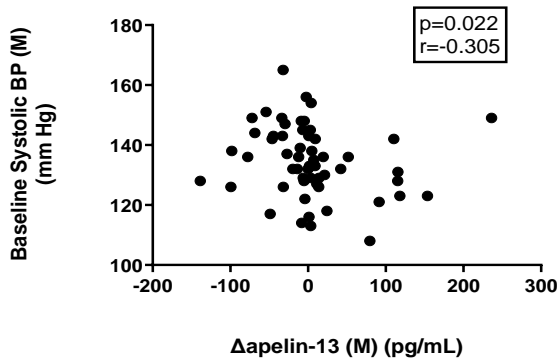
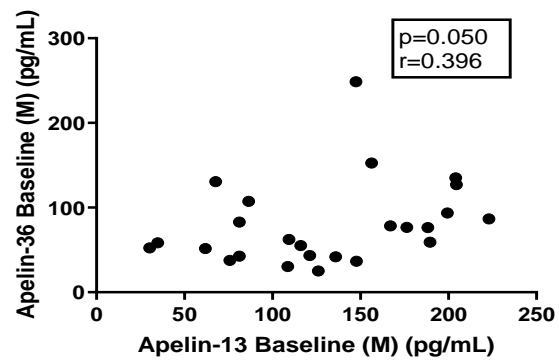
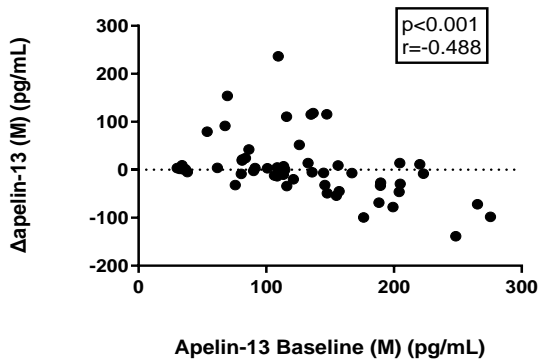
3. ábra: Korreláció az apelin-13 baseline és  $\Delta$ apelin-13 (A) és  $\Delta$ apelin-36 (B); az apelin-13 peak és az apelin-36 peak (C) és  $\Delta$ apelin-36 (D); az apelin-13 recovery és  $\Delta$ apelin-36 (E) értékek között a fizikális terhelés során. Az adatokat Pearson korrelációval analizáltuk.

A fizikális terhelés során, pozitív korrelációt találtunk a  $\Delta$ apelin-13 és a nyugalmi vérnyomás, peak diasztolés vérnyomás, circulatory power, maximum MET, és relatív  $VO_{2max}$  értékek között (4. ábra).



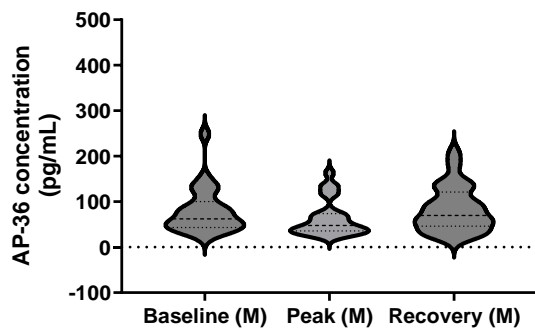
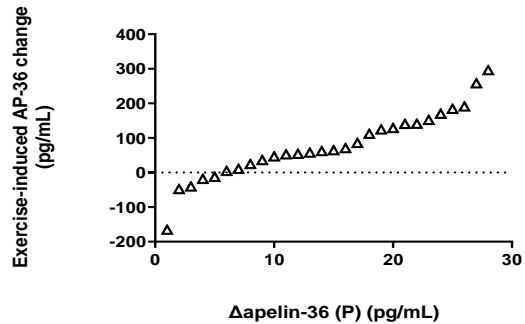
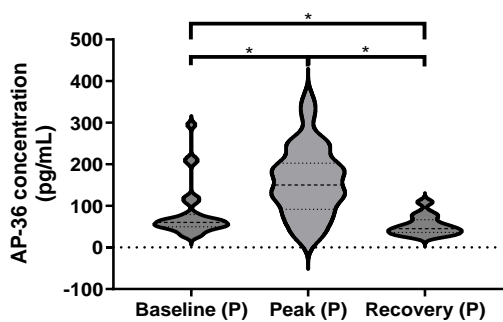
4. ábra: Korreláció a  $\Delta$ apelin-13 és baseline SBP (A), baseline DBP (B), peak DBP (C), maximum MET (D), relatív  $VO_2$ max (E), és circulatory power (F) értékek között a fizikális terhelés során. Az adatokat az eloszlás normalitásától függően Pearson (A, B, C, D) vagy Spearman (E, F) korrelációval analizáltuk.

A mentális terhelés során, pozitív korrelációt találtunk a nyugalmi apelin-13 és a nyugalmi apelin-36 között, és negatív korrelációt a nyugalmi apelin-13 és a  $\Delta$ apelin-13 között; és a  $\Delta$ apelin-13 és nyugalmi szisztolés vérnyomás között (5. ábra).



5. ábra: Korreláció az apelin-13 baseline és  $\Delta$ apelin-13 (A) és az apelin-36 baseline (B); és a  $\Delta$ apelin-13 és baseline SBP (C) értékek között a mentális terhelés során. Az adatokat Spearman korrelációval analizáltuk.

### 4.3 Apelin-36 válasz fizikális és mentális terhelésre

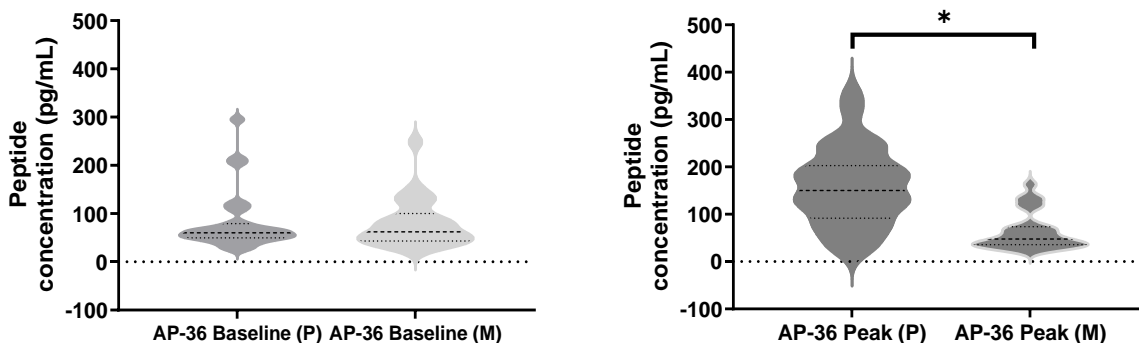


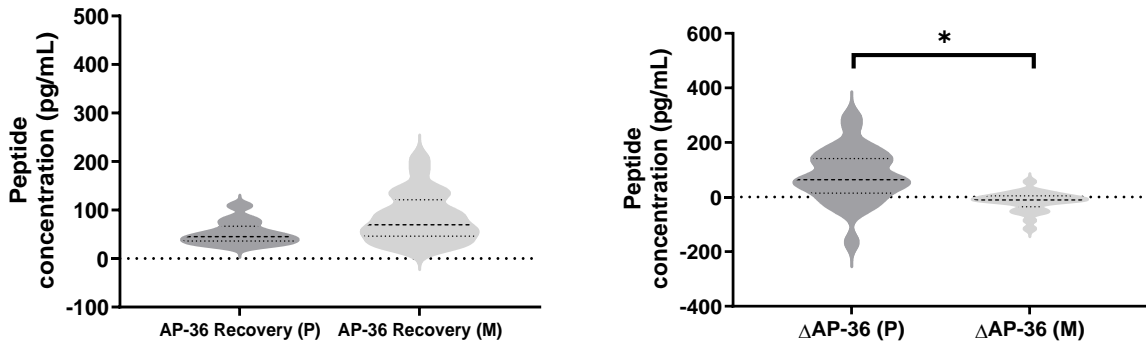
6. ábra: (A) Hegedű-plot az apelin-36 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról a vita maxima terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ . (B) A terhelésre adott egyéni apelin-36 válaszok. Minden egyes pont az alanyok apelin-36 szint változásának felel meg a nyugalmi értékről a csúcsertékekig. A nyugalmi értékeket kivontuk a csúcs értékekből majd a kapott különbségeket növekvő sorrendbe állítottuk. (C) Hegedű-plot az apelin-36 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról az extrém mentális terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk.

A fizikális terhelés csúcsán az apelin-36 szignifikánsan magasabb volt, mint a nyugalmi ( $p = 0.001$ ) vagy a recovery során ( $p < 0.001$ ). Emellett, a recovery apelin-36 szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a baseline apelin-36 ( $p = 0.033$ ) (6A ábra). A mentális terhelés nem befolyásolta az apelin-36 szinteket (6C ábra).

Mivel az apelin-36 szignifikánsan változott a fizikális terhelés során, megvizsgáltuk a peptid választ egyéni szinten is. A 6B ábra mutatja az egyéni apelin-36 válaszokat. A válasz heterogén volt, a medián  $\Delta$ apelin-36 szint pedig 63.5 pg/mL (IQR, 14.2-141) volt.

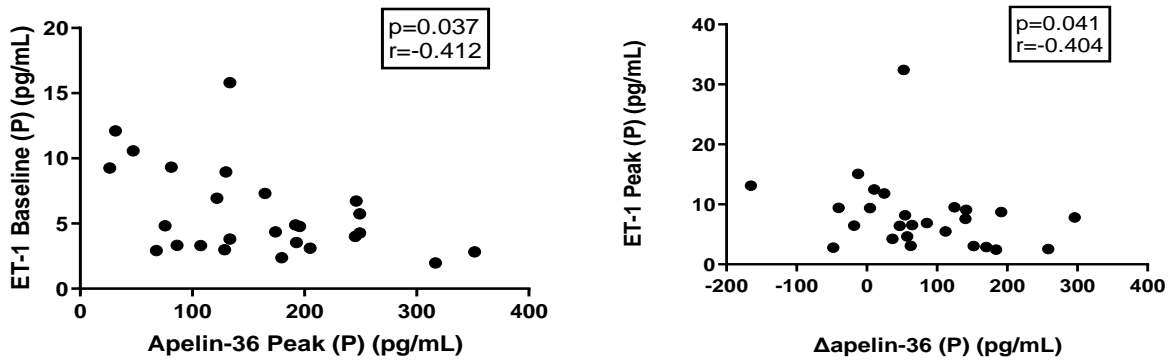
Ha közvetlenül a 3 fő mintavételi időpont alapján hasonlítottuk össze a fizikális és mentális terhelést (7. ábra), akkor azt tapasztaltuk, hogy az apelin-36 szintje a fizikális terhelés csúcsán szignifikánsan magasabb volt, mint a mentális terhelés csúcsán. Továbbá, a  $\Delta$ apelin-36 szintén magasabb volt a fizikális terhelés során, mint a mentális terhelés során. A többi időpont során nem találtunk összefüggést a 2 terhelés között.





7. ábra: Hegedű-plot a 2 terhelés során kapott nyugalmi (A), csúcs (B), recovery (C), és  $\Delta$ apelin-36 (D) szintek összehasonlításáról. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Wilcoxon teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ .

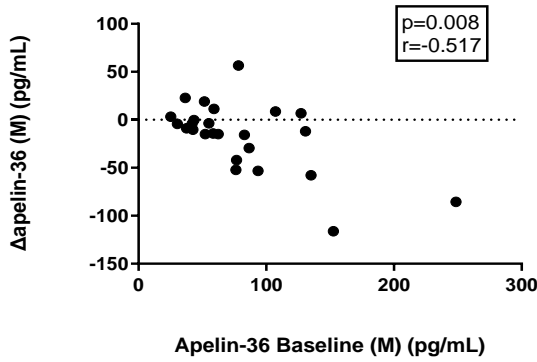
A fizikális terhelés során negatív korrelációt találtunk az apelin-36 peak és az endothelin-1 baseline; és a  $\Delta$ apelin-36 és az endothelin-1 peak értékek között (8. ábra).



8. ábra: Korreláció az apelin-36 peak és az ET-1 baseline (A); és a  $\Delta$ apelin-36 és az ET-1 peak (B) értékek között a fizikális terhelés során. Az adatokat Spearman korrelációval analizáltuk.

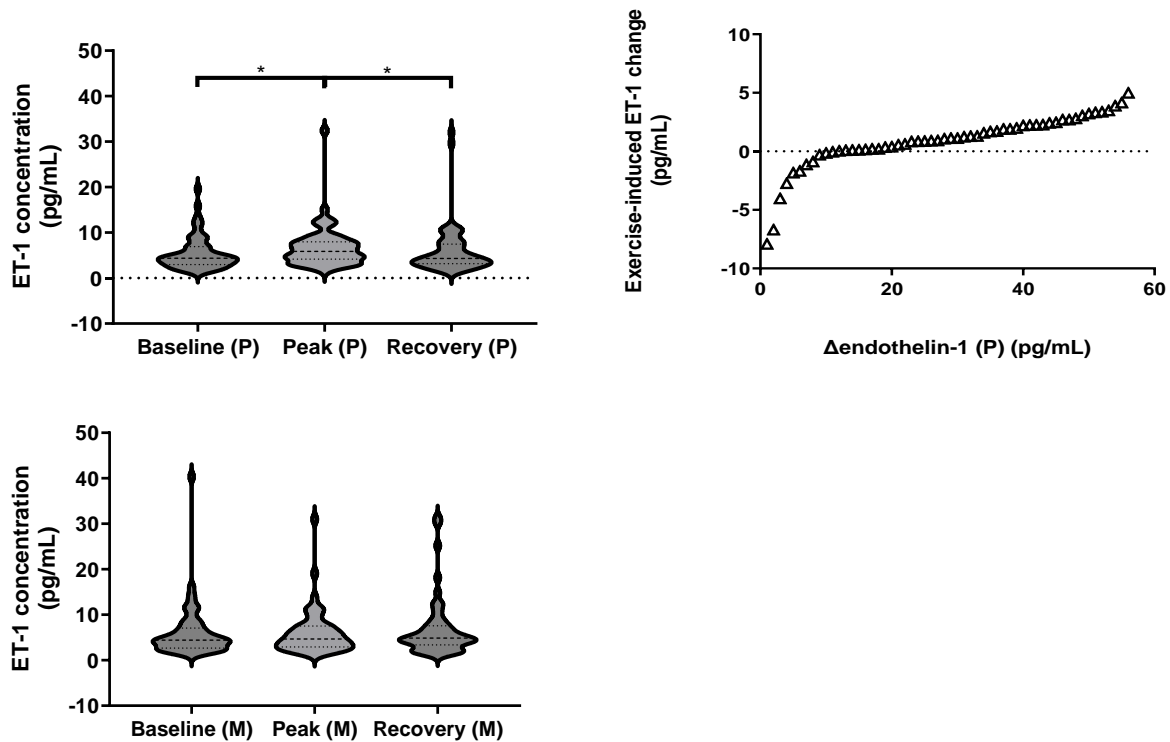
A mentális terhelés során az apelin-36 baseline negatív korrelációt mutatott a  $\Delta$ apelin-36 értékkel (9. ábra).





9. ábra: Korreláció az apelin-36 baseline és  $\Delta$ apelin-36 értékek között a mentális terhelés során. Az adatokat Spearman korrelációval analizáltuk.

#### 4.4 Endothelin-1 válasz fizikális és mentális terhelésre

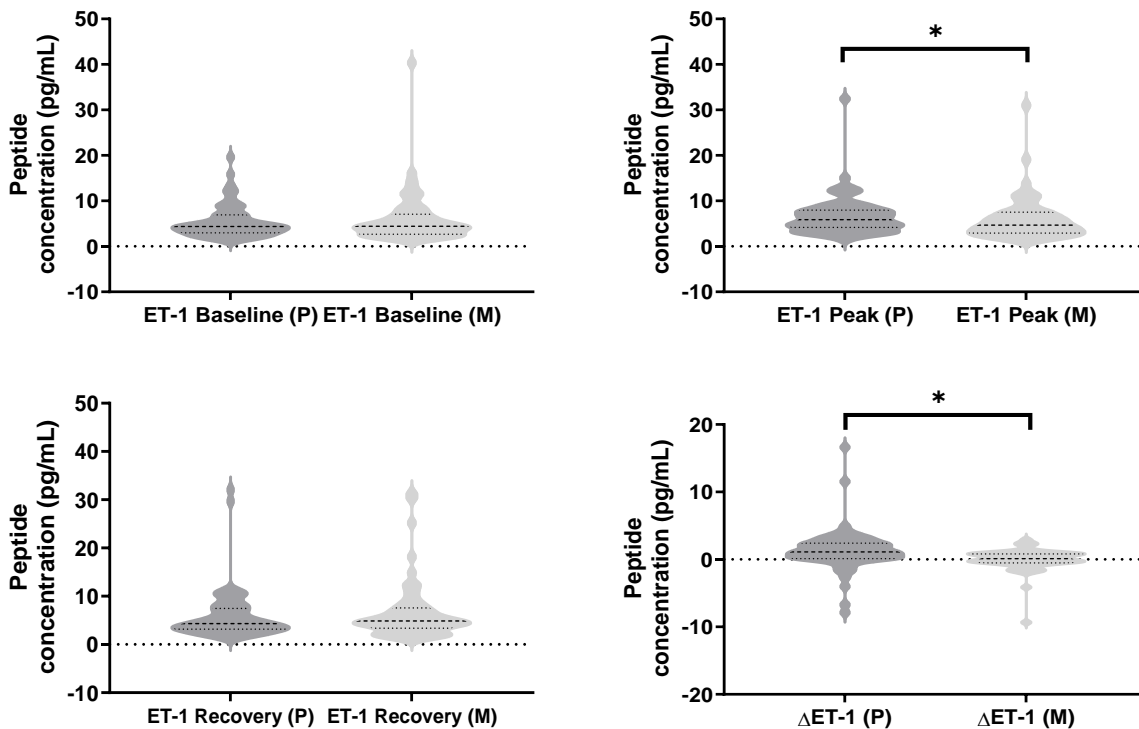


10. ábra: (A) Hegedű-plot az endothelin-1 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról a vita maxima terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ . (B) A terhelésre adott egyéni endothelin-1 válaszok. Minden egyes pont az alanyok endothelin-1 szint változásának felel meg a nyugalmi értékről a csúcsertékgig. A nyugalmi értékeket kivontuk a csúcs értékekből majd a kapott különbségeket növekvő sorrendbe állítottuk. (C) Hegedű-plot az endothelin-1 nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról az extrém mentális terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk.

A fizikális terhelés csúcán szignifikánsan nőtt az endothelin-1 szintje a nyugalmi értékhez képest ( $p < 0.001$ ), majd szignifikánsan csökkent a recovery során ( $p < 0.001$ ) (10A ábra). Az ET-1 nem változott a mentális terhelés során (10C ábra).

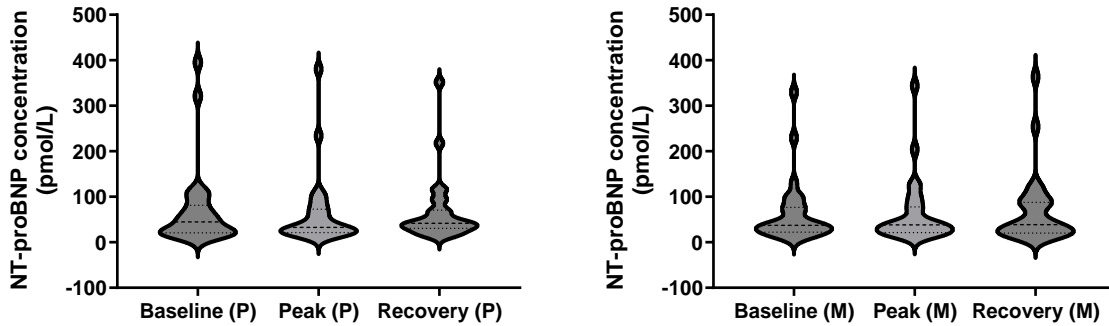
Mivel az ET-1 szignifikánsan változott a fizikális terhelés során, megvizsgáltuk a peptid választ egyéni szinten is. A 10B ábra mutatja az egyéni ET-1 válaszokat. A válasz heterogén volt, a medián  $\Delta$ endothelin-1 szint pedig 1.13 pg/mL (IQR, 0.12-2.43) volt.

Ha közvetlenül a 3 fő mintavételi időpont alapján hasonlítottuk össze a fizikális és mentális terhelést (11. ábra), akkor azt tapasztaltuk, hogy az endothelin-1 szintje a fizikális terhelés csúcán szignifikánsan magasabb volt, mint a mentális terhelés csúcán. Továbbá, a  $\Delta$ endothelin-1 szintén magasabb volt a fizikális terhelés során, mint a mentális terhelés során. A többi időpont során nem találtunk összefüggést a 2 terhelés között.



11. ábra: Hegedű-plot a 2 terhelés során kapott nyugalmi (A), csúcs (B), recovery (C), és  $\Delta$ ET-1 (D) szintek összehasonlításáról. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Wilcoxon teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ .

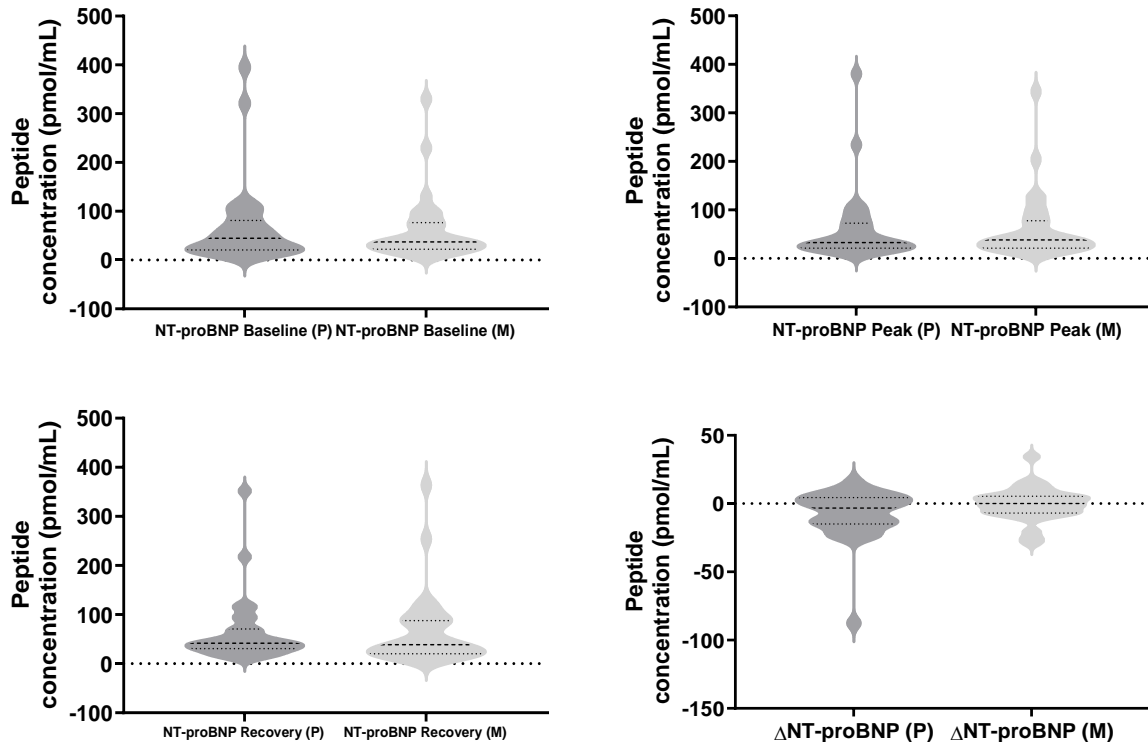
## 4.5 NT-proBNP válasz a fizikális és mentális terhelésre



12. ábra: Hegedű-plot az NT-proBNP nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról a vita maxima terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ . (B) Hegedű-plot az NT-proBNP nyugalmi, csúcs és recovery értékek összehasonlításáról az extrém mentális terhelés során. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Friedman teszttel, majd Dunn-féle multiple comparisons teszttel analizáltuk.

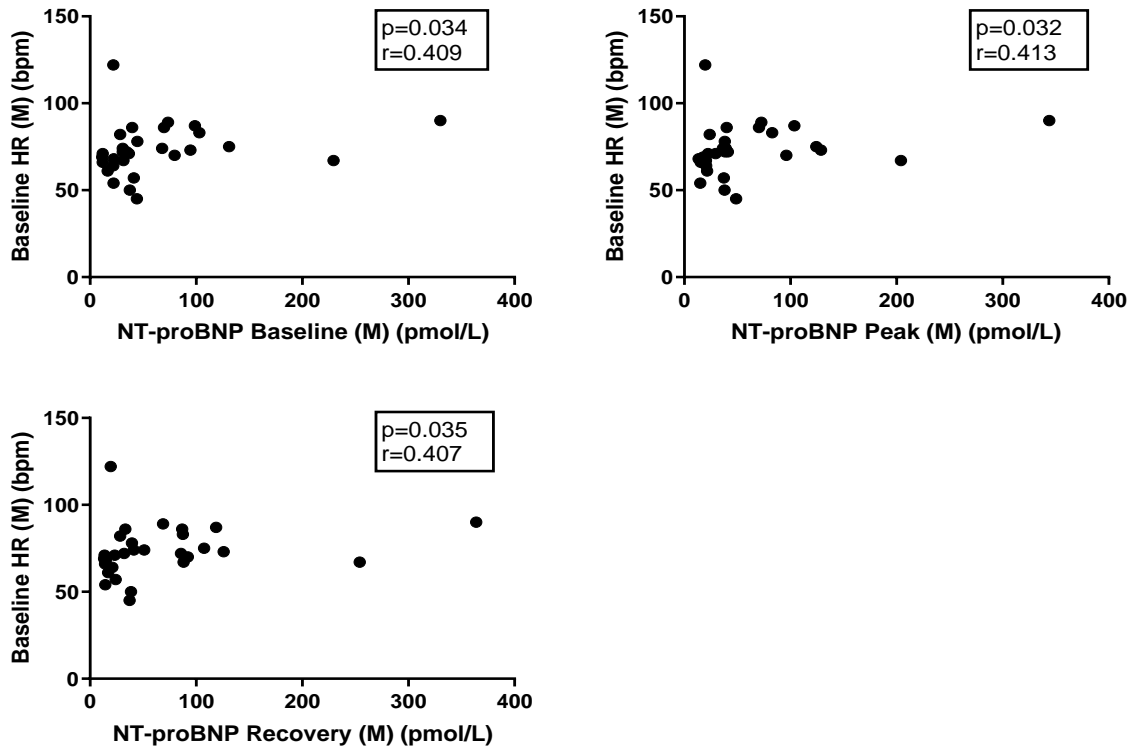
Az NT-proBNP szintje egyik terhelés során sem változott (12. ábra).

Ha közvetlenül a 3 fő mintavételi időpont alapján hasonlítottuk össze a fizikális és mentális terhelést (13. ábra), nem találtunk különbséget a két terhelés között egyik időpontban sem.



13. ábra: Hegedű-plot a 2 terhelés során kapott nyugalmi (A), csúcs (B), recovery (C), és  $\Delta$ NT-proBNP (D) szintek összehasonlításáról. A hegedű-plot tartalmazza a mediánt és a 75. és 25. percentilis értékeket. Az adatokat Wilcoxon teszttel analizáltuk. \*  $p < 0.05$ .

A mentális terhelés során pozitív korrelációt találtunk a nyugalmi pulzus és a nyugalmi, csúcs és recovery NT-proBNP értékek között (14. ábra).



14. ábra: Korreláció a baseline HR és az NT-proBNP baseline (A), peak (B), és recovery (C) értékek között a mentális terhelés során. Az adatokat Spearman korrelációval analizáltuk.

## 5 Megbeszélés

A professzionális sportolók intenzív fizikális és mentális kihívásokkal néznek szembe az optimális teljesítmény elérése érdekében. A kutatásunkban fizikális és mentális terhelés során apelin-13, apelin-36, endothelin-1, és NT-proBNP szinteket és potenciális exerkin hatásukat vizsgáltuk magyar profi labdarúgókban.

Az exerkinnek edzés hatására szabadulnak fel és befolyásolják a lokális és szisztémás edzésadaptációt. A vázizom különösen fontos szerepet játszik az apelin termelésben. Az apelin-13 fizikális terhelés hatására egy átmeneti növekedéssel reagált, amit egyéni variancia jellemzett. Ezzel szemben a mentális terhelés során nem változott az apelin-13 szintje, amit a fizikális és

mentális csúcs apelin-13 szintek közötti különbség is jól mutatott. Azonban mindkét terhelés során a recovery apelin-13 érték csökkent a csúcserőértékhez képest.

A szakirodalomban egymásnak ellentmondó adatok találhatóak a terhelés hatására bekövetkező apelin válaszról, és ez a variabilitás részben a különböző terhelési protokolloknak, edzés intenzitásoknak vagy edzés időtartamoknak köszönhető. A fizikális terhelés során a magasabb nyugalmi szisztolés érték erőteljesebb apelin-13 válasszal korrelált, ami a mentális stressz során nem volt megfigyelhető. A nyugalmi apelin-13 értékek mindkét terhelés során erőteljes választ vetítettek elő. A 2 apelin izoforma fordított arányosságot mutatott egymással; alacsonyabb apelin-13 baseline, peak, és recovery értékek magasabb apelin-36 értékkel korreláltak.

A két izoforma közötti hasonlóságokat is megfigyeltünk, például az apelin válasz heterogenitása jellemző volt mindkét izoformára. Ezenkívül a fizikális csúcserőértékek mindkét izoforma esetén magasabbak voltak, mint a mentális terhelés során mért csúcserőértékek. Kardiopulmonális terhelési paraméterek (max MET, relatív VO<sub>2</sub>max, circulatory power) pozitívan korreláltak az apelin-13 szintjével, ami a peptid csúcsteljesítményben betöltött potenciális szerepére utalhat.

Az ET-1 változott fizikális terhelés hatására, azonban mentális terhelés hatására nem. Az ET-1 és az apelin is pozitív inotróp peptid, és ellentétes hatásuk van az érrendszerre. Mindez a vazokonstriktor (ET-1) és az NO-hoz köthető vazodilatátor (apelin) hatások finomhangolt egyensúlyát mutatja a terhelés által kiváltott hiperémia során.

Az NT-proBNP szintje változatlan maradt a vita maxima terhelés során, ami összecseng a szakirodalommal. A mentális terhelés során a nyugalmi pulzus és az NT-proBNP között korrelációt találtunk.

Összefoglalva, profi sportolóknál extrém fizikális terhelés hatására a 4 vizsgált peptidből 3 növekedéssel reagált, míg a mentális terhelés során egyedül az apelin-13 szintje nőtt. Továbbá leírtuk, hogy az apelin-13 egy exerkine, amely összefüggést mutat kardiopulmonális terhelési paraméterekkel (max MET, relatív VO<sub>2</sub>max, circulatory power), vagyis a sportteljesítménnyel.

## **6 Konklúzió, új eredmények összefoglalása**

Kutatásunkban keringő peptid koncentrációkat vizsgáltunk magyar férfi labdarúgóknál extrém fizikális és extrém mentális terhelés hatására. Az apelin-13, az apelin-36, és az endothelin-1 egyaránt reagált az extrém fizikális terhelésre, viszont csak az apelin-13 reagált az extrém mentális

terhelésre. Az NT-proBNP nem változott egyik terhelés során sem, ami jó indikátora az intakt bal kamrai funkciónak a vizsgált alanyokban.

További megfigyelésünk, hogy az apelin-13 korrelált a fizikai teljesítmény, az oxigénfelhasználás és a szív pumpafunkcióját jellemző paraméterekkel.

Konklúzióként az alábbi új eredményekkel járultunk hozzá az exerkinek szakterületéhez:

- Az apelin-13, az apelin-36, és az endothelin-1 egyaránt egy átmeneti és heterogén növekedéssel reagált egy egyszeri maximális terhelésre professzionális labdarúgókban
- Extrém fizikális terhelésre inverz módon reagál az apelin-13 és az apelin-36
- Az apelin-13, de az apelin-36 nem, mutatott szoros összefüggést a teljesítményhez köthető kardiopulmonális terhelési paraméterekkel
- Inverz kapcsolat áll fenn az endothelin-1 és az apelin-36 között extrém fizikális terhelés során, amit az apelin-13 esetén nem tapasztaltunk
- A mentális terhelés során a nyugalmi apelin-13 és apelin-36 értékek jó prediktorai a mentális terhelésre adott válasznak

## **7 Köszönetnyilvánítás**

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani a disszertáció elkészülésében nyújtott támogatásért témavezetőimnek, Prof. Dr. Ács Pongrácnak és Prof. Dr. Tóth Miklósnak.

Külön köszönet illeti Prof. Dr. Szokodi Istvánt az évek során kapott rengeteg hasznos tanácsért a publikálással, a részletekbe menő pontossággal, és a kitartással kapcsolatban.

Emellett szeretném megköszönni a segítségét a PTE Egészségtudományi Kar, a Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem kollégáinak és Farkas Istvánnak valamint Végh Józsefnek a Nemzetközi Oktatási Központból.

Végül, de nem utolsósorban külön köszönöm a családom és szerető feleségem folyamatos támogatását, illetve köszönöm kisfiamnak, hogy minden nap éppen annyi időt hagyott a disszertáció elkészüléséhez, amennyi elég volt.

A kutatást az alábbi pályázatok támogatták: Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (TKP-2021-EGA-10, 2020-1.1.2-PIACI-KFI-2021-00245, TKP2021-EGA-37, K120536, és GINOP-2.3.4-15-2020-00010)

## 8 Publikációs lista

### A disszertációhoz köthető publikációk

Ligetvári, Roland ; Szokodi, István ; Far, Gabriella ; Csöndör, Éva ; Móra, Ákos ; Komka, Zsolt ; Tóth, Miklós ✉ ; Oláh, András ; Ács, Pongrác Apelin as a Potential Regulator of Peak Athletic Performance INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24 : 9 Paper: 8195 , 15 p. (2023) (IF: 5.600)

Csőndör, Éva ✉ ; Karvaly, Gellért ; Ligetvári, Roland ; Kovács, Krisztián ; Komka, Zsolt ; Móra, Ákos ; Stromájer-Rácz, Tímea ; Oláh, András ; Tóth, Miklós ; Ács, Pongrác Adrenal, Gonadal and Peripherally Steroid Changes in Response to Extreme Physical Stress for Characterizing Load Capacity in Athletes METABOLITES 12 : 2 Paper: 91 , 11 p. (2022) (IF: 4.100)

Móra, Ákos ; Komka, Zsolt ; Végh, József ; Farkas, István ; Kocsisné Szilágyi, Gyöngyi ; Bosnyák, Edit ; Szmodis, Márta ; Ligetvári, Roland ; Csöndör, Éva ; Almási, Gábor et al. Comparison of the Cardiovascular Effects of Extreme Psychological and Physical Stress Tests in Male Soccer Players INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 19 : 2 Paper: 715 , 12 p. (2022) (IF: 4.614)

### A disszertációhoz kapcsolódó publikációk és előadások

Ligetvári, R ; Ács, P ; Far, G ; Móra, Á ; Csöndör, É ; Komka, Zs ; Szokodi, I ; Tóth, M ; Stromájer-Rácz, T ; Betlehem, J et al. Differential Apelin Responses To Physical Stress In Elite Hungarian Athletes MEDICINE AND SCIENCE IN SPORTS AND EXERCISE 52 : 5 suppl pp. S558-S558. (2020)

Móra, Ákos ; Komka, Zsolt ; Végh, József ; Farkas, István ; Ligetvári, Roland ; Csöndör, Éva ; Far, Gabriella ; Almási, Gábor ; Ács, Pongrác ; Tóth, Miklós et al. A szívfrekvencia-változékonyság és az Endothelin-1 peptid szintjének változása extrém fizikai terhelés hatására MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 21 : 85 (3) pp. 72-72. , 1 p. (2020)

Ligetvári, R. ; Ács, P. ; Far, G. ; Farkas, I. ; Végh, J. ; Szilágyi, G. ; Csöndör, É. ; Komka, Z. ; Szokodi, I. ; Tóth, M.V. et al. Increased levels of plasma Endothelin-1 (ET-1) in response to acute extreme physical but not to mental stress with preserved left ventricular function in male hungarian

athletes In: Bunc, V.; Tsolakidis, E. (szerk.) 24th Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE - BOOK OF ABSTRACTS Köln, Németország : European College of Sport Science (2019) 847 p. pp. 360-360. , 1 p.

Ligetvári, Roland ; Ács, Pongrác ; Far, Gabriella ; Szilágyi, Gyöngyi ; Csöndör, Éva ; Komka, Zsolt ; Szokodi, István ; Tóth, Miklós Viktor ; Tóth, Miklós ; Stromájer-, Rác Tímea et al. Különböző Apelin fragmentumok vizsgálata fizikális terhelés hatására magyar férfi kézilabdázókban MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 20 : 5 (82) p. 57 (2019)

Ligetvári, Roland ; Ács, Pongrác ; Far, Gabriella ; Farkas, István ; Végh, József ; Szilágyi, Gyöngyi ; Csöndör, Éva ; Komka, Zsolt ; Szokodi, István ; Tóth, Miklós Viktor et al. Magyar férfi kézilabdázók plazma Apelin-13 szintjének vizsgálata akut fizikális és pszichés terhelés hatására MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 20 : 2 (79) p. 62 (2019)

Roland, Ligetvari ; Pongrac, Acs ; Gabriella, Far ; Eva, Csondor ; Zsolt, Komka ; Istvan, Szokodi ; Miklos, Viktor Toth ; Miklos, Tooth ; Timea, Stromajer-Racz ; Jozsef, Betlehem et al. Increased levels of serum endothelin-1 in response to acute extreme physical stress with preserved left ventricular function in male Hungarian athletes BMC SPORTS SCIENCE MEDICINE AND REHABILITATION 11 : S1 pp. 32-32. , 1 p. (2019)

Ligetvári, Roland ; Ács, Pongrác ; Far, Gabriella ; Farkas, István ; Végh, József ; Szilágyi, Gyöngyi ; Csöndör, Éva ; Komka, Zsolt ; Szokodi, István ; Tóth, Miklós Viktor et al. Magyar férfi kézilabdázók plazma Endothelin-1 (ET-1) szintjének változása fizikális és pszichés terhelés során

MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 19 : 5 (77) pp. 68-69. , 2 p. (2018)

Ligetvári, Roland ; Ács, Pongrác ; Far, Gabriella ; Farkas, István ; Végh, József ; Szilágyi, Gyöngyi ; Csöndör, Éva ; Komka, Zsolt ; Szokodi, István ; Tóth, Miklós Viktor et al. Fizikális terhelésre adott plazma endothelin-1 (ET-1) szint emelkedés megtartott bal kamrai funkcióval magyar férfi sportolóknál MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 19 : 75 pp. 61-61. , 1 p. (2018)