

**LIKUNNAN JA RASVAISEN RUOAN VAIKUTUS LUURANKO-
LIHAKSEN VERISUONIIN JA NIIDEN KASVUTEKIJÖIHIN**

Mikael Vuento
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Toukokuu 2013

Artikkelitiivistelmä

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Jyväskylän Yliopisto
Liikuntabiologian yksikkö
Prof. Heikki Kainulaisen tutkimusryhmä

MIKAEL VUENTO: RUNSASRASVAINEN RUOKAVALIO KÄYNNISTÄÄ VERISUONTEN UUDISKASVUA LUURANKOLIHAKSESSA JA AKTIVOI KAPILLAARIVERISUONTEN UUDISMUODOSTUKSESSA TARVITTAVIA SÄÄTELYREITTEJÄ.

Syventävien opintojen tiivistelmä, 1 s.

Ohjaaja: prof. Timo Ylikomi

Toukokuu 2013

Avainsanat: ruokavalio, rasva, fyysinen aktiivisuus, rasvahappojen hapetus, liikunta, kapillaari

Tässä artikkelissa tutkittiin rasvaisen ruokavalion vaikutusta luurankoliuksen kapillaariverisuonitukseen sekä tähän keskeisesti vaikuttavia säätelyreittejä fyysisesti aktiivisilla sekä passiivisilla hiirillä. Runsasrasvaisen ruokavalion (RRR) on todistettu kasvattavan rasvahappojen hapetusta luurankoliuksessa, minkä vuoksi RRR:n voidaan olettaa lisäävän hapentarvetta ja tämän kautta myös kapillaariverisuonitusta. Tämän oletuksen pohjalta artikkelissa tutkittiin sekä ruokavalion että liikunnan vaikutuksia verisuonitukseen ja sitä sääteleviin signaalireitteihin.

Tutkimusasetelmassa 58 hiirtä jaettiin neljään eri ryhmään ruokavalion ja liikunnan suhteen: vähärasvainen ruokavalio ja passiivinen (VRP), vähärasvainen ruokavalio ja aktiivinen (VRA), runsasrasvainen ruokavalio ja passiivinen (RRP) sekä runsasrasvainen ruokavalio ja aktiivinen (RRA). Runsasrasvaisen ruokavalion energiasta 60 % tuli rasvoista, kun vähärasvaisessa ruokavaliossa energiasta vain 10 % tuli rasvoista. Aktiivisessa ryhmässä olleiden hiirien häkissä oli vapaasti käytettävissä juoksupyörä, jota passiivisilla hiirillä ei ollut. 19 viikon jälkeen hiiret lopetettiin ja niiltä kerättiin lihasnäytteet. Eri laboratoriomenetelmien avulla näytteistä tutkittiin kapillaarisuonten määrä sekä proteiinitasot kapillaarisuonten uudismuodostuksessa tarvittavilla säätelyreiteillä. Erojen merkitsevyyttä tutkittiin tilastotieteellisin menetelmin.

RRR ja liikunta lisäsivät kapillaarien lukumäärää sekä nostivat kapillaarien uudismuodostuksessa tarvittavien proteiinien määriä. Tämän arvellaan johtuvan riittämättömästä hapensaannista. Eroja RRP- ja RRA – ryhmien välillä ei todettu, eikä liikunnalla ollut lisävaikutusta kapillaarimääriin tai säätelyreitteihin. Loppupäätelmänä oli, että RRR käynnistää verisuonten uudiskasvua ja aktivoi kapillaareissa verisuonten uudismuodostuksessa tarvittavia säätelyreittejä.

SISÄLLYSLUETTELO

ARTIKKELITIIVISTELMÄ	2
JOHDANTO	4
VERISUONTEN MUODOSTUMINEN.....	4
KAPILLAARIT.....	5
LIHAVUUS.....	7
LIHAVUUS JA VERISUONET	8
LIIKUNTA JA TERVEYS	9
LIIKUNTA JA VERISUONET	11
LÄHTEET	12
TIETEELLINEN ARTIKKELI.....	15

Johdanto

Verisuonten kasvu eli angiogeneesi on elimistön kasvun ja korjaantumisen kannalta elintärkeä tapahtuma. Epäsuhdan tässä tapahtumassa on osoitettu myötävaikuttavan useiden pahanlaatuisten kasvainten, tulehduksellisten tapahtumien, iskemian, infektioiden ja immuunipuolustuksen häiriöiden syntyyn (Konno ym. 2004, Nanoka ym. 2005, Carmeliet 2005). Sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa verisuonten kasvun säätelyä ei ole kuitenkaan vielä onnistuttu hyödyntämään toivotulla tavalla. Ensimmäiset verisuonten kasvua rajoittavat hoidot on hyväksytty maailmalla vasta muutamia vuosia sitten syövän ja sokeuden hoidossa. Lisätutkimusta verisuonten kasvun säätelystä tarvitaan kiihkeästi, sillä maailmanlaajuisesti 500 miljoonan ihmisen ennakoitaisiin hyötyvän verisuonten kasvua estävästä tai edistävästä hoidosta. (Carmeliet 2005).

Verisuonten muodostuminen

Verisuonet muodostuvat sikiöaikana endoteelisistä esiasestesoluista, jotka ovat samaa alkuperää kuin hematopoeettiset kantasolut. Nämä verisuonenseinämänsolut järjestäytyvät primitiivisiksi kapillaarien muodostamiksi laskimolabyrinteiksi ja edelleen tarkasti järjestäytyneiksi verisuoniverkostoiksi. (Carmeliet 2005). Elimistön toiminnan kannalta verenkierto ja verisuonisto ovat elintärkeitä tekijöitä. Erityisesti lihassyiden ympärillä olevat kapillaarit ovat merkittäviä aineenvaihdunnan ja toimintakyvyn kannalta. Kapillaareja syntyy lisää angiogeneesin avulla, jolloin uusia kapillaareja muodostuu jo olemassa olevista verisuonista. Angiogeneesin avulla suurennetaan kapillaariverkoston ja parannetaan aineiden vaihtoa veren ja kudosten välillä. Angiogeneesi voi tapahtua kahdella tavalla: kapillaarin jakautumisella (*intussusception*) tai haaroittumisella (*sprouting*). Tutkimukset ovat osoittaneet, että uusien kapillaarien muodostusta säätelee pääasiallisesti VEGF-säätelytekijä (*vascular endothelial*

growth factor). VEGF:n ilmenemistä säätelevät perinnölliset tekijät ja ympäristötekijät, kuten liikunta ja ravinto. (Prior ym. 2004.) Myös useita muita samantapaisia säätelytekijöitä, kuten esimerkiksi PGC1- α (*peroxisome-proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α*), ERR- α (*oestrogen-related receptor- α*), Hif1- α (*hypoxia inducible factor 1 α*) ja Thrombospondiini, on löydetty liittyen kapillaarien uudelleenmuodostukseen (Arany ym. 2008).

Sikiöaikana ja syntymän jälkeen verisuonten kasvu on vilkasta elinten kasvaessa, mutta hiljenee aikuisuuteen mennessä. Vaikka verisuonten kasvua tapahtuu aikuisella spontaanisti vain munasarjoissa ja istukassa, eivät verisuonet kuitenkaan menetä kykyään jakautua ja kasvaa vasteena fysiologiselle ärsykkeelle, kuten hapenpuutteelle tai haavan parantuessa. (Carmeliet 2005). Useissa taudeissa tämä ärsyke on kuitenkin liiallinen, mikä johtaa epätarkoituksenmukaiseen verisuonten kasvuun. Erityisesti pahanlaatuisissa kasvaimissa sekä silmä- ja tulehdussairauksissa verisuonten kasvu on liiallista. (Campochiaro 2004, Konno ym. 2004, Carmeliet 2005). Lisäksi samanlaista verisuonten lisääntyntä kasvua on havaittu muun muassa lihavuuden, astman, maksakirroosin ja autoimmuunitautien yhteydessä (Abaci ym. 1999, Rivard ym. 1999, Rupnick ym. 2002, Medina ym. 2003, Bai&Knight 2005, Silha ym. 2005). Toisaalta, joidenkin sairauksien kohdalla verisuonten kasvu on liian vähäistä, kuten esimerkiksi iskemisessä sydänsairaudessa ja pre-eklampsiasa, mikä heikentää potilaan paranemista ja kudoksen regeneraatiota (Van Belle ym. 1997, Levine ym. 2004). Verisuonivaikutuksen lisäksi VEGF on troofinen tekijä hermosoluille, mikä lisää entisestään sen säätelyn merkitystä sairauksien synnyn, ehkäisyn ja hoidon kannalta. (Storkebaum&Carmeliet 2004, Carmeliet 2005).

Kapillaarit

Verenkierron tärkein toiminto tapahtuu mikroverenkierrossa, missä kapillaarien kautta siirretään eri aineita veren ja kudosten välillä. Ihmiskehossa on noin 10 miljardia kapillaaria, joiden yhteenlaskettu pinta-ala on 500 – 700 m² ja niissä kiertävä verimäärä on n. 5 % kehon kokonaisverimäärästä. Koska kapillaareja on paljon, ei kehon yksikään solu ole koskaan 20 – 30

µm kauempana kapillaarista. (Guyton & Hall 2006, s.181.)

Kapillaarit eli hiussuonet ovat verisuonista pienimpiä niiden halkaisijan ollessa vain 4 – 9 µm, mikä on osittain pienempi kuin punasolun leveys. Kapillaarien seinämät rakentuvat yksikerroksisista litteistä epiteelisoluista, joita kutsutaan endoteelisoluiksi. Endoteelisolukerroksen ulkopuolella on ainoastaan ohut tyvikalvo, minkä vuoksi kapillaarin seinämän kokonaispaksuus on vain 0.5 µm. Kapillaarin seinämässä on myös pieniä reikiä ja saumakohtia solujen välillä. Rakenteesta johtuen aineiden vaihtuminen veren ja kudosten välillä on nopeaa ja helppoa. (Guyton & Hall 2006, s.181–182.)

Kapillaarien tehtävä on aineiden vaihtaminen veren ja kudosten välillä. Tämä tapahtuu pääasiassa diffuusion avulla, mutta joitakin suurimolekyylisempiä aineita kuljetetaan puolelta toiselle myös pinosytoosirakkuloiden avulla. (Guyton & Hall 2006, s.183.) Tärkeitä kapillaariverenkierron mukana lihaksille kulkevia aineita ovat muun muassa happi, glukoosi, insuliini ja rasvahapot (Gavin ym. 2005).

Koska kapillaareilla on tärkeä tehtävä elimistön aineenvaihdunnassa, saattavat niiden mahdolliset toimintahäiriöt aiheuttaa laajoja patofysiologisia ongelmia koko elimistölle (de Jongh ym. 2004). Kapillaarien toimintaa on tutkittu paljon muun muassa lihavuuden syntyä selvitettyä. Tutkimuksissa on selvinnyt, ettei lihavuuteen välttämättä liity alentunut kapillaarien määrä suhteessa pinta-alaan eli kapillarisaatio, vaan kapillaarien toiminnan säätelyssä on ongelmia. Esimerkiksi kapillaarien avaaminen ja sulkeminen sekä aineiden vaihtuminen veren ja kudosten välillä voi olla häiriintynyttä. (de Jongh ym. 2004.) Osassa tutkimuksista on havaittu myös alentunutta kapillaarien määrää lihassolua ja lihaspinta-alaa kohti sekä alhaisempaa kapillaarikontaktia lihassoluihin. Merkittävää on myös soluvälitilan kasvu kapillaarin ja kudoksen välillä. Tuloksista ei voida kuitenkaan varmuudella päätellä, ovatko löydökset lihavuuden aiheuttajia vai seurausta siitä. (Kern ym. 1999.)

Lihavuus

Lihavuudella tarkoitetaan normaalia suurempaa kehon rasvakudoksen määrää ja sen mittaamiseen käytetään painoindeksiä, joka on paino jaettuna metreinä mitatun pituuden neliöllä. Aikuisten normaalin painon ylärajaksi on maailmanlaajuisesti sovittu painoindeksi 25 kg/m^2 , koska sen ylittymisen on havaittu lisäävän useiden sairauksien vaaraa. Ylipainosta puhutaan, kun painoindeksi ylittää 25 ja vastaavasti lihavuudesta puhutaan painoindeksin ollessa vähintään 30. Normaalina painona pidetään painoindeksiä 18.5 – 25. (Clinical guidelines 2007).

Ylipaino ja lihavuus aiheuttavat länsimaisen terveydenhuollon ehkä tämän hetken vaikeimman haasteen, sillä niiden esiintyvyys ja ilmaantuvuus ovat olleet jatkuvassa nousussa viimeisten vuosikymmenten aikana (James 2004, Ogden ym. 2006, Stapleton ym. 2008). Suomessa kaksi kolmasosaa aikuisista miehistä ylittää normaalipainon rajan 25 kg/m^2 ja naisista runsaat puolet. Teini-ikäisistä ylipainoisia on jo noin 15 %. Lihavuuden lisääntyminen on ollut nopeaa, sillä vuonna 2000 lihavia miehiä oli 70 % ja naisia 30 % enemmän kuin vuonna 1980. Tämä muutos johtuu suurimmaksi osaksi yhteiskunnassa tapahtuneista muutoksista, jotka ovat heijastuneet ihmisten elämäntapoihin esimerkiksi ruumiillisen työn ja arkiliikunnan vähenemisenä, istuvan elämäntavan lisääntymisenä sekä ravinnon lisääntyneenä rasvan määränä. (Suomen lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä 2002). Lihavuuden lisääntyminen on suuri kansanterveydellinen ongelma kaikkialla maailmassa ja WHO:n laskujen mukaan sen hoitoon kuluu 7 % koko maailman terveydenhuoltokustannuksista (Powers ym. 2007).

Lihavuus on monitekijäinen sairaus, jonka syntyyn vaikuttavat yhtä aikaa niin ympäristötekijät, hormonaaliset tekijät, geneettinen alttius, adipokiinit kuin henkilön käyttäytyminen ja ruokailutottumukset, kuten liikunta ja ruoan annoskoko. Geenien merkitystä lihavuuden selittäjänä on tutkittu laajalti ja tutkimuksissa onkin voitu osoittaa lähes 400 eri geenin olevan yhteydessä lihavuuteen. Vaikka geneettinen taipumus lihomiseen onkin osasy syy lihavuuden taustalla, silti vain muutaman ihmisen kohdalla lihavuuden syynä on pelkästään yhden erittäin

harvinaisen geenin ilmentyminen ja tämän vaikutus ilmiasuun. Tästä johtuen lihavuutta ei voida selittää ainoastaan geneettisillä syillä. Vaikka lihavuuden etiologia onkin erittäin monitahoinen, on lihavuuden ensisijainen syy aina kalorien saannin ja tarpeen epätasapainossa. (Stapleton ym. 2008).

Lihavuuteen ja sen kehittymiseen liittyy merkittävästi suurentunut riski myös muiden patologisten tilojen syntyyn, kuten esimerkiksi sydän- ja verisuonitauteihin, diabetekseen, verenpainetautiin, hyperkolesterolemiaan, uniapneaan, nivelrikkoon ja psykologisiin muutoksiin (Stapleton ym. 2008). Täten lihavuus lisää merkittävästi myös metabolisen oireyhtymän ja siitä seurausta olevien tyyppin 2 diabeteksen ja sydänsairauksien riskiä. Tutkimuksissa on todettu, että metaboliseen oireyhtymään liittyvät suurentunut seerumin triglyseridipitoisuus, heikentynyt glukoosinsieto ja hyperinsulinemia/insuliiniresistenssi lisäävät riskiä sairastua ja kuolla ateroskleroottisiin verisuonisairauksiin jopa 1,5–3-kertaisesti muihin verrattuna. Metabolinen oireyhtymä lisää suoraan myös tyyppin 2 diabeteksen vaaraa jopa viisinkertaisesti. (Laaksonen & Niskanen 2006).

Lihavuus ja verisuonet

Liiallisella rasvan kertymisellä elimistöön ja lihavuudella on osoitettu olevan useita negatiivisia vaikutuksia verisuonistoon. Erityisen merkittävä vaikutus lihavuudella on perifeerisen ateroskleroosin kehittymiseen, jolloin ääreisverenkierto raajoihin ja kudoksiin vaikeutuu. Tämän seurauksena raajoihin kehittyy turvotusta ja kudosten toiminta heikkenee huonon ravinnonsaannin vuoksi. Vähitellen ihmiselle kehittyy liikuntavaikeuksia, kroonista kipua ja sen myötä myös psyykkistä masennusta. Kroonistuessaan tilanne voi pahimmillaan johtaa alaraajan laskimostaasiin ja tämän seurauksena ulseraatioihin, tromboemboliariskin ja keuhkoemboliavaaraan kasvuun sekä lopulta raajan iskemiaan ja amputaatioon. (Wexler ym. 2006).

Mekanismia tähän lihavuuden aiheuttamaan heikentyneeseen verenkiertoon on tutkittu hiirimalleilla sekä ihmisillä. Tutkimuksissa on havaittu, että heikentyneen kudospesuusion takana on yhdistelmä useita samanaikaisia muutoksia, jotka yhdessä vaikuttavat verisuonten vasodilataattoreihin, vasokonstriktoreihin, mekaniikkaan sekä verisuonten tiheyteen ja määrään kudoksessa. (Frisbee 2007, Frisbee 2005). Syynä ylipainoisten huonompaan verisuonen läpimitan säätelyyn on tutkimuksissa havaittu olevan heikentynyt vaste vasodilatoivalle typpioksidille (NO) sekä lisääntynyt vasokonstriktioivan angiotensiini-II:n määrä ja vaste siihen verrattuna normaalipainoisiin. Lisäksi tutkimuksissa on saatu viitteitä suurentuneista vasokonstriktioivan endoteliini-1:n määristä sekä sympaattisen hermoston lisääntyneestä tonuksesta lihavilla, mikä voisi myös osaltaan selittää ylipainoisten lisääntynyttä vasokonstriktiota ja kudosten hypoperfuusiota. (Erdei ym 2006, Stepp ym. 2007, Frisbee 2006).

Edellä mainituista eroavaisuuksista johtuen liikunnan sekä muun metabolisen tarpeen normaalisti aiheuttama kudosten verekkyyden lisääntyminen on ylipainoisilla heikentynyt (Erdei ym 2006, Stepp ym. 2007, Frisbee 2006). Ylipainon on osoitettu myös alentavan verisuonten määrää kudoksessa, minkä vuoksi kapillaaritiheys normaalipainoisiin verrattuna on pienempi. Tästä on seurauksena kudosten hypoksia ja iskemia, mikä johtaa solujen toimintahäiriöihin vähentyneen verenkierron ja heikentyneen ravinteiden kuljetuksen vuoksi. (Frisbee 2007).

Liikunta ja terveys

Säännöllisellä liikunnan harrastamisella on osoitettu olevan useita positiivisia vaikutuksia fyysiseen kestävyys- ja terveyteen. Kansanterveydellisesti liikunnan hyöty on merkittävä, sillä se alentaa tutkitusti sairastumisriskiä esimerkiksi sepelvaltimotautiin, aivoverenkiertohäiriöihin, kohonneeseen verenpaineeseen, tyypin 2 diabetekseen, ylipainoon ja osteoporoosiin. (Haskell 1998, Vuori 2001). Liikunnan merkitys näiden sairauksien ehkäisyssä ei

suinkaan ole marginaalinen vaan vaikuttavuus on yhtä suuri kuin elämäntapojen ja päihteiden käytön. Saavutetut terveyshyödyt ovat annosriippuvaisia, mikä tarkoittaa, että pienelläkin liikunnan lisäyksellä on vaikutusta, ja tämä vaikutus kasvaa mitä intensiivisemmin ja useammin liikuntaa harrastaa. Tämän tiedon pohjalta on laadittu kansalliset terveysliikuntasuositukset, joihin on koottu terveyshyötyjen kannalta riittävä viikoittainen liikunnan kesto ja intensiteetti. (Vuori 2001).

Liikunnan merkityksestä sairauksien ehkäisyssä kertoo se, että liikunnasta on laadittu oma Käypä Hoito – suosituksensa. Yleinen liikuntasuositus 18 – 64 -vuotiaille sisältää kohtuukuormitteista kestävyysliikuntaa ainakin 2,5 tuntia viikossa tai raskasta liikuntaa tunti 15 minuuttia viikossa. Tämän lisäksi vähintään kahtena päivänä viikossa on harjoitettava myös lihasten voimaa ja kestävyyttä. Yli 65-vuotiaiden tulisi puolestaan harrastaa aerobista liikuntaa vähintään viitenä päivänä ja lihasvoimaharjoittelua kahdesti viikossa. Kaatumistapaturmien välttämiseksi vanhuksat tarvitsevat lisäksi liikkuvuutta ja tasapainoa ylläpitävää ja kehittävää liikuntaa. (Liikunta: Käypä hoito 2012).

Lääkärin tehtävä potilaan terveysliikunnan edistämiseksi on liikuntatarpeen havaitseminen, sairauksiin liittyvien liikkumisrajoitteiden huomioiminen sekä liikuntaan motivoiminen, jonka apuna voi käyttää liikuntaesitteitä kuten UKK-instituutin Liikuntapiirakkaa, liikuntareseptiä, kuntotestausta tai askelmittaria (Aittasalo 2010). Tehtävä on haastava ja laajamittainen, sillä yli kolmasosa suomalaisista ei liiku yleisen liikuntasuosituksen edellyttämää tuntimäärää viikossa. Kansainvälisesti vertaillen suomalaiset ovat onneksi kuitenkin olleet aktiivisimmasta päästä liikunnan harrastamisessa, esimerkiksi Belgiassa ja Kreikassa yli 60 % ja Portugalissa jopa yli 80 % kansalaisista liikkuu liian vähän. (Vuori 2001.) Pysyvien tulosten saavuttamiseksi potilaan seuranta on erittäin tärkeää ja seurannan tulisikin kestää vähintään puoli vuotta. Seuranta ei edellytä välttämättä vastaanottokäyntejä vaan siinä voidaan hyödyntää esimerkiksi puhelinta, sähköpostia tai Internetiä. Oleellisinta on, että potilaalle tulee tunne, että lääkäri on kiinnostunut hänen liikkumisestaan ja on valmis tukemaan tavoitteiden saavuttamisessa. (Aittasalo 2010).

Liikunta ja verisuonet

Aerobisen liikunnan on havaittu lisäävän lihasten verisuonitusta. Tihentyneen kapillarisaation taustalla ovat kasvanut hapentarve ja oksidatiivisten entsyymien, sukkiinaattidehydrogenaasin ja sytokromioksigenaasin lisääntynyt aktiivisuus kudoksessa. (mm. Andersson & Henriksson 1977, Henrikson & Reitman 1977, Hudlicka ym. 1992, Kindig ym. 1998). Lisääntynyt kapillarisaatio parantaa maksimaalista hapenottoa ja edesauttaa verenkierron parempaa sekä riittävää jakaantumista aktiiviselle alueelle. Tämä mahdollistaa yhdessä lisääntyneiden aktiivisten oksidatiivisten entsyymien kanssa esimerkiksi vapaiden rasvahappojen tehokkaamman käytön energiana hiilihydraattien sijaan. (Andersson & Henriksson 1977).

Lähteet

Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H & Ergin A (1999). Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 99, 2239-42.

Andersson P & Henriksson J (1977). Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J. Physiol* 270, 677-690.

Arany Z, Foo SY, Ma Y, Ruas JL, Bommi-Reddy A, Girnun G, Cooper M, Laznik D, Chinsomboon J, Rangwala SM, Baek KH, Rosenzweig A & Spiegelman BM (2008). HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 α . *Nature* 451, 1008-12.

Aittasalo M. 2010. Liikuntaneuvonta. Lääkäriin käsikirja.

Bai, T. & Knight, D. (2005). Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond)* 108, 463-77.

Campochiaro, P. (2004). Ocular neovascularisation and excessive vascular permeability. *Expert Opin Biol Ther* 4, 1395-402.

Carmeliet, P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nature Med.* 9, 653–660.

Carmeliet P. (2005). Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438(15), 932-936.

Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. (2007). NHLBI.

de Jongh R., Serné E., Ijzerman R., Vries G. & Stehouwer C. (2004). Impaired Microvascular Function in Obesity: implications for Obesity-Associated Microangiopathy, Hypertension, and Insulin Resistance. *Circulation* 109, 2529-2535.

Erdei N., Toth A., Pasztor E., Papp Z., Edes I, Koller A. & Bagi Z. (2006). High-fat diet-induced reduction in nitric oxide-dependent arteriolar dilation in rats: role of xanthine oxidase-derived superoxide anion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 291,2107–2115.

Frisbee J. (2005). Hypertension-independent microvascular rarefaction in the obese Zucker rat model of the metabolic syndrome. *Microcirculation* 12, 383–392.

Frisbee J. (2006). Vascular adrenergic tone and structural narrowing constrain reactive hyperemia in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290, 2066–2074.

Frisbee J. (2007). Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation* 14, 289–298.

- Gavin T., Stallings H., Zwetsloot K., Westerkamp L., Ryan N., Moore R., Pofahl W. & Hickner R. (2005). Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol* 98, 315-321.
- Guyton A. & Hall J. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Haskell W. 1998. The benefits of regular exercise. *Human Kinetics*, 301-9.
- Henriksson J & Reitman J. (1977). Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta physiol scand* 99, 91-97.
- Hudlicka O, Brown M & Egginton S (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 72, 369-417.
- James P. (2004). Obesity: worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 22, 276-280.
- Kern P., Simsolo R. & Fournier M. (1999). Effect of Weight Loss on Muscle Fiber Type, Fiber Size, Capillarity, and Succinate Dehydrogenase Activity in Humans. *JCEM* 11, 4185–4190.
- Kindig CA, Sexton WL, Fedde MR & Poole DC (1998). Skeletal muscle microcirculatory structure and hemodynamics in diabetes. *Respir Physiol* 111, 163-75.
- Konno S., Iizuka M., Yukawa M., Sasaki K., Sato A., Horie Y., Nanjo H., Fukushima T. & Watanabe S. (2004). Altered expression of angiogenic factors in the VEGF-Ets-1 cascades in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 39, 931-9.
- Laaksonen, D. & Niskanen, L. (2006). Metabolinen oireyhtymä ja diabetes – lihavuuden hoidon ykköskohteet. *Duodecim* 122, 1227–34.
- Levine R., Maynard S., Qian C., Lim KH., England L., Yu K., Schisterman E., Thadhani R., Sachs B., Epstein F., Sibai B., Sukhatme V. & Karumanchi A. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350, 672-83.
- Liikunta (online). Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito –johtoryhmän asettama työryhmä. (2012). (viitattu 11.2.2013). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi
- Nakano T., Nakashima Y., Yonemitsu Y., Sumiyoshi S., Chen YX, Akishima Y., Ishii T., Iida M. & Sueishi K. (2005). Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in the atherosclerotic intima of human coronary arteries. *Hum Pathol* 36, 330-40.
- Medina, J., Sanz-Cameno P., Garcia-Buey L., Martin-Vilchez S., Lopez-Cabrera M. & Moreno-Otero R. (2005). Evidence of angiogenesis in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical descriptive study. *J Hepatol* 42, 124-31.

- Ogden C., Carroll M., Curtin M., McDowell M., Tabak C. & Flegan K. (2006) Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295, 1549-1555.
- Powers K., Rehrig S. & Jones D. (2007) Financial impact of obesity and bariatric surgery, *Med. Clin. N. Am.* 91, 321-38.
- Prior B., Yang H. & Terjung, R. (2004). What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 97, 1119-1128.
- Rivard A., Silver M., Chen D., Kearney M., Magner M., Annex B., Peters K. & Isner JM. (1999). Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. *Am J Pathol* 154, 355-63.
- Rupnick M., Panigrahy D., Zhang CY., Dallabrida S., Lowell B., Lange R. & Folkman M. (2002). Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 10730-5.
- Silha JV., Krsek M., Sucharda P. & Murphy LJ. (2005). Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes* 29, 1308-1314.
- Stapleton P., James M., Goodwill A. & Frisbee J. (2008). Obesity and vascular dysfunction. *Pathophys* 15, 79-89.
- Stepp W., Boesen E., Sullivan J., Mintz J., Hair C. & Pollock D. (2007). Obesity augments vasoconstrictor reactivity to angiotensin II in the renal circulation of the Zucker rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293,2537-2542.
- Storkebaum, E. & Carmeliet, P. (2004). VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest* 113, 14-8.
- Suomen lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä (2002). Aikuisten lihavuus. *Duodecim*, 118(10):1076-1088.
- Van Belle E., Rivard A., Chen D., Silver M., Bunting S., Ferrera N., Symes JF., Bauters C. & Isner JM. (1997). Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 96, 2667-74.
- Vuori I. (2001). Health benefits of physical activity with special reference to interaction with diet. *Public Health Nutr* 4, 517-28.
- Wexler D., Grant R., Wittenberg E., Bosch J., Cagliero E., Delahanty L., Blais M. & Meigs J. (2006). Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 49, 1489-1497.