

Η επίδραση της άσκησης στο ενδοθήλιο των αγγείων

A. Τσαλογλίδου, E. Ρούσκα, N. Χαροκόπος

A' Κλινική Θώρακος-Καρδιάς και Μεγάλων Αγγείων, Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ.
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου στις βιομηχανικές χώρες. Έχει αποδειχθεί ότι ο περιορισμός πιθανών παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από καρδιαγγειακές νόσους και από εγκεφαλικά επεισόδια. Το αγγειακό ενδοθήλιο έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ως ένας από τους παράγοντες που μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη αυτών των παθήσεων. Πιθανή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου επιδρά στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με δυσκολίες στη ρύθμιση του αγγειοκινητικού τόνου, με δυσκολίες στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ ινωδόλυσης και θρόμβωσης, με τον έλεγχο της φλεγμονώδους απάντησης, καθώς και με την ανάπτυξη των λείων μυϊκών

κυττάρων. Πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί προκειμένου να βελτιωθεί η λειτουργία του ενδοθηλίου. Οι πιο σημαντικές από αυτές περιλαμβάνουν δίαιτα με χαμηλά λιπαρά, φαρμακευτική αγωγή, χορήγηση βιταμίνης E και C και εφαρμογή κατάλληλης σωματικής άσκησης. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο υποστηρίζεται μέσω της βιβλιογραφίας ότι η συστηματική άσκηση βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Στην εργασία αυτή ανασκοπείται η βιβλιογραφία όσον αφορά τον καθορισμό των αποτελεσματικών παρεμβάσεων προκειμένου να ελαττωθούν έγκαιρα οι παράγοντες που ευνοούν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ευνοούν την εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων. *Καρδιολογία 2007, 2: 117-123.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοθήλιο είναι ένα λεπτό στρώμα επιθηλιακών κυττάρων το οποίο καλύπτει εσωτερικά όλα τα αιμοφόρα αγγεία¹. Παρότι στο παρελθόν θεωρούνταν ένας απλός παθητικός φραγμός μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις θεωρείται ότι συμμετέχει σε μια σειρά λειτουργιών που παίζουν ενεργό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειοκινητικού τόνου, στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ ινωδόλυσης και θρόμβωσης, τον έλεγχο της φλεγμονώδους απάντησης^{2,3}. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά συνέπεια αποτελεί την αφετηρία για την ανάπτυξη μια σειράς παθοφυσιολογικών διεργασιών με αποτέλεσμα την εκδήλωση καρδιαγγειακών νόσων⁴. Το αγγειακό ενδοθήλιο έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ως ένας από τους παράγοντες που μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των παθήσεων αυτών.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο υποστηρίζεται ότι η συστηματική άσκηση βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί προκειμένου να βελτιωθεί η λειτουργία του. Οι πιο σημαντικές από αυτές περιλαμβάνουν δίαιτα με χαμηλά λιπαρά, φαρμακευτική αγωγή, χορήγηση βιταμίνης E και C και εφαρμογή κατάλληλης σωματικής άσκησης². Στην παρούσα εργασία ανασκοπείται η βιβλιογραφία όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του ενδοθηλίου και αναλύεται η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων εκείνων που ελαττώνουν έγκαιρα τους παράγοντες που ευνοούν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ευνοούν την εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Ο ενεργός ρόλος που διαδραματίζει το ενδοθήλιο στην ρύθμιση και τον έλεγχο των καρδιαγγει-

γειακών παθήσεων μελετήθηκε εκτενώς, τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Εκτός από την σημαντική προσφορά των ενδοθηλιακών κυττάρων στη μεταφορά διαφόρων ουσιών προς και από τον αυλό των αγγείων, που ήδη έχει αναφερθεί, έχουν και μια άλλη εξίσου σημαντική ιδιότητα. Φέρουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για αυξητικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες, καθώς και για την λιποπρωτεΐνη LDL (low density lipoprotein). Επίσης, το ενδοθήλιο συμβάλλει ακόμη στη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε II στο επίπεδο των ιστών και εκκρίνει ορισμένες ουσίες που εμφανίζουν τοπική αγγειοκινητική δράση, όπως ο ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας (Endothelial Derived Relaxing Factors, EDRF), η προστακυκλίνη, η θρομβοξάνη A_2 και η ενδοθελίνη 1 (ET-1).

Ο EDRF, ένα είδος ενδογενούς νιτρώδους, είναι παράγωγο του νιτρικού οξειδίου (NO) και αποτελεί τον πιο γνωστό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Το NO αδρανοποιείται από την αιμοσφαιρίνη, ενώ η έκλυσή του προκαλείται από διάφορες ουσίες, όπως η βραδυκινίνη, η ακετυλοχολίνη, η ουσία P και από προϊόντα που παράγονται κατά τη διάλυση των αιμοπεταλιακών θρόμβων. Επίσης, NO εκλύεται και από την αυξομείωση της διάτασης του ενδοθηλίου από τη ροή του αίματος (shear stress). Όταν αυξάνεται η ροή του αίματος στην μικροκυκλοφορία ενός ιστού προκαλείται δευτερογενώς αύξηση της διαμέτρου των μεγάλων αγγείων της περιοχής διαμέσου του EDRF που απελευθερώνεται.

Η θρομβοξάνη A_2 , η οποία παράγεται από τα αιμοπετάλια, προκαλεί αύξηση της αγγειοσύσπασης και της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων, ενώ η προστακυκλίνη, η οποία παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αναστέλλει τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων στην περιοχή και προκαλεί αγγειοδιαστολή. Αντίθετα, η ενδοθελίνη-1 είναι ένα ισχυρά αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο, το οποίο έχει 21 αμινοξέα και δύο δισουλφιδικές γέφυρες. Η ενδοθελίνη-1 απελευθερώνεται από την θρομβίνη και την επινεφρίνη, αλλά η απελευθέρωση αυτή γίνεται με αργό ρυθμό. Ο ακριβής ρόλος της ενδοθελίνης-1 δεν έχει καθοριστεί λεπτομερώς, ωστόσο είναι γνωστό ότι ασκεί ινότροπη και χρονότροπη δράση στο μυοκάρδιο, προκαλεί έντονη αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών και έχει επίσης νευροενδοκρινικές δράσεις, καθώς και δράσεις στο νεφρό, στους πνεύμονες και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η ενδοθελίνη-1 ενεργοποιεί επίσης την φωσφολιπάση A_2 και αυξάνει την παρα-

γωγή της προστακυκλίνης και της θρομβοξάνης A_2 . Ακόμη, είναι παρούσα στο αίμα που κυκλοφορεί, αλλά σε τόσο χαμηλή συγκέντρωση που δεν είναι βέβαιο αν επηρεάζει σημαντικά την πίεση του αίματος και αν ευθύνεται για την παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης, παρόλο που λειτουργεί σαν ένας τοπικός, παρακρινής ρυθμιστής του αγγειακού τόνου των λείων μυϊκών ινών.

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο βοηθά στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε σταθερά επίπεδα, με την απελευθέρωση ουσιών, όπως ο ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας (EDRF), με τον οποίο αναστέλλεται η σύσπαση και οι προστακυκλίνες που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Με την πάροδο του χρόνου όμως τέτοι-οι μηχανισμοί φαίνεται να αποδυναμώνονται και τότε ενδοθηλιακοί παράγοντες, όπως η ενδοθελίνη-1 και οι προσταγλανδίνες γίνονται πολύ σημαντικοί για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε σταθερά επίπεδα, αν και δεν είναι πειραματικά εξακριβωμένο σε ποιο βαθμό μπορούν να επηρεάσουν το τελικό αποτέλεσμα⁵.

Το ενδοθήλιο αποτελεί μια σημαντική πηγή θρομβογόνων και αντιθρομβογόνων παραγόντων που ελέγχει την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα και τελικά δρα ανασταλτικά στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σ' αυτό. Αυτό το πετυχαίνει με δύο μηχανισμούς, είτε άμεσα παράγοντας αυξητικές και ανασταλτικές ουσίες, είτε έμμεσα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα οποία είναι πλούσια σε αυξητικές ουσίες, όπως ο παραγόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (platelet-derived growth factor). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων ελέγχονται, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις διαταράσσεται η ισορροπία τους. Οι αλλαγές αυτές στη λειτουργία του ενδοθηλίου έχουν σαν αποτέλεσμα την έναρξη, την προοδευτική ανάπτυξη και τις κλινικές επιπλοκές των αγγειακών νοσημάτων⁶.

Άλλη μια λειτουργία του ενδοθηλίου είναι η παραγωγή και η έκκριση προπηκτικών παραγόντων, όπως του παράγοντα von Willebrand και του ιστικού παράγοντα (TF). Ο παράγοντας von Willebrand που βρίσκεται κυρίως στην υπενδοθηλιακή στιβάδα και σε φυσιολογικές συνθήκες δεν αλληλεπιδρά με τα αιμοπετάλια εκτός αν προκληθεί κάποιος τραυματισμός. Σε περίπτωση φλεγμονής και τραυματισμού παράγεται και ο ιστικός παρά-

γοντας (TF), ο οποίος διεγείρεται από τις κυτοκίνες. Ακολουθεί έκκριση αντιπηκτικών ουσιών, όπως ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα. Ακόμη, το ενδοθήλιο αποτελεί την πιο βασική πηγή έκκρισης πλασμινογόνου, καθώς και του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue-Plasminogen activator, t-PA), οι οποίοι δρουν αποτελεσματικά στη λύση ινωδών θρόμβων. Αντίθετα, η παραγωγή και η έκκριση μιογόνων παραγόντων από το ενδοθήλιο, όπως οι κυτοκίνες, οδηγεί σε επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας⁶.

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου παίζει έναν θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκληρώσεως και έχει συνδεθεί με την κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Η ενδοθηλιακή αγγειοδιασταλτική λειτουργία είναι μειωμένη από τα πρώτα στάδια της αθηρογένεσης και πριν ακόμη αυτή διαγνωστεί με ιστολογικές και αγγειογραφικές εξετάσεις. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλείται από διάφορους βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, η υπερχοληστελαιμία, ο ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης και η υπέρταση, οι οποίοι αλληλεπιδρούν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επίσης, επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία του ατόμου⁷⁻⁹. Έχει αποδειχθεί ότι θεραπευτές, οι οποίες βοηθούν στον περιορισμό των παραγόντων που ευνοούν την αθηροσκληρωτική εξεργασία, βελτιώνουν επίσης και την ενδοθηλιακή λειτουργία¹⁰.

Ένα χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η συσσώρευση οξειδωμένης LDL στην υπενδοθηλιακή στιβάδα, η οποία οδηγεί σε νέκρωση των φαγοκυττάρων. Η ελεύθερη οξειδωμένη LDL (ox-LDL) δρα κυτταροτοξικά στα κύτταρα του ενδοθηλίου, αναστέλλει την απελευθέρωση του ενδοθηλιογενή αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα (EDRF- nitric oxide) ή το αδρανοποιεί. Η αδυναμία απελευθέρωσης του ενδοθηλιογενή αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα (EDRF- nitric oxide), σαν απάντηση του οργανισμού στην αύξηση της ροής του αίματος, αντανakλά εξασθενημένη αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από τη ροή του αίματος στα αγγεία (FDD – flow dependent dilatation). Η FDD είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίστροφα, χρόνια αυξημένη ροή του αίματος στα αγγεία οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης του νιτρικού οξέος (NO) σε πειραματικά μοντέλα με την επίδραση της συνθετάσης του νιτρικού οξέος (NO-s)^{11,12}.

Πιθανή βλάβη του ενδοθηλίου έχει, ακόμα, σαν αποτέλεσμα την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τα οποία ενεργοποιούνται σε παραγωγή δραστικών παραγόντων επί των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε επιδείνωση των αθηρωματικών βλαβών.

ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, σημαντική συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος (NO), η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής, αγγειακής νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση μπορεί να προκαλέσει περιοδικά αύξηση της ροής του αίματος στα αγγεία, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραγωγή NO και να ρυθμίζεται ικανοποιητικά η δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξέος (NO-s). Επίσης, αυξάνεται η παραγωγή της προστακυκλίνης. Η αυξημένη απελευθέρωση του νιτρικού οξέος και της προστακυκλίνης μέσω της συστηματικής άσκησης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοθηλιακά εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και την αναστολή των διαδικασιών που σχετίζονται με την αθηρογένεση και της επαναστένωση των αγγείων^{8,12-14}. Η αύξηση της αγγειοδιαστολής συμβαίνει τόσο σε μικρά όσο και σε μεγάλα αγγεία. Το μέγεθος της βελτίωσης εξαρτάται σύμφωνα με τους Green and Maitorana (2004) από τον όγκο του μυός που υποβάλλεται σε άσκηση. Έτσι, ασκήσεις που αφορούν το αντιβράχιο επιφέρουν αύξηση της αγγειοδιαστολής στα αγγεία μόνο του αντιβραχίου, ενώ ασκήσεις που αφορούν τα κατώτερα άκρα επιφέρουν πιο γενικευμένο αποτέλεσμα¹⁵.

Επίσης, οι αεροβικές ασκήσεις βοηθούν στην βελτίωση της τοπικής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι Kasikcioglu et al.¹⁶ προσπάθησαν να αναλύσουν τα αποτελέσματα της συστηματικής αερόβιας άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία της βραχιονίου αρτηρίας αθλητών αντοχής. Για το λόγο αυτό μελέτησαν σε 32 άνδρες αθλητές αντοχής και σε 30 υγιείς άνδρες την διάμετρο και την αιματική ροή της βραχιονίου αρτηρίας. Καταγράφηκε η διαστολή που προκαλείται από την ροή του αίματος (Flow-Mediated Dilatation, FMD) της βραχιονίου αρτηρίας μετά από πρόκληση ισχαιμίας μέσω ενός αποφρακτικού καθετήρα που τοποθετήθηκε στο αντιβράχιο. Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στην μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και υψηλότερες τιμές FMD στους αθλητές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υψηλότερα επίπεδα FMD στους αθλητές

αντανακλά καλύτερη αγγειακή προσαρμογή στην αεροβική γυμναστική.

Οι Chies et al.¹⁷ ανακοίνωσαν επίσης, μετά από έρευνα που έκαναν σε επίμυες ότι επαναλαμβανόμενες ασκήσεις κολύμβησης μπορούν να αλλάξουν τη δράση της φαινυλεφρίνης στις ανώτερες μεσεντέριες αρτηρίες μειώνοντας σημαντικά την αγγειοσυσταλτική τους ικανότητα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι μέρος της συνολικής προσαρμογής στην άσκηση σε συνδυασμό με τις σημαντικές αλλαγές που συμβαίνουν σε σχέση με την ανακατανομή της ροής του αίματος στα αγγεία. Μπορεί επίσης η προσαρμογή στην άσκηση να εξασθενήσει τα αγγειοσυσταλτικά αποτελέσματα των κατεχολαμινών στην μεσεντέριο περιοχή στα ζώα που ασκήθηκαν.

Από άλλες έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι η αγγειοσυστολή που προκαλείται από την ενδοθηλίνη (ET-1) κατά τη διάρκεια άσκησης συμβάλλει στην μείωση της ροής του αίματος στα εσωτερικά όργανα ποντικών, ενώ προκαλεί αύξηση της ροής του αίματος σε δραστήριους μύες. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η άσκηση επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της παραγωγής του πεπτιδίου της ενδοθηλίνης, η οποία συμμετέχει στην ανακατανομή της ροής του αίματος στους ιστούς¹⁸.

Οι Sabelis et al.¹⁹ διαπίστωσαν επίσης σε έρευνά τους ότι η εφαρμογή εξαμήνου προγράμματος άσκησης σε 29 άνδρες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε ομαλοποίηση της έκκρισης του παράγοντα von Willebrand στο πλάσμα των ασκούμενων ασθενών σε σύγκριση με αυτούς που δεν εφάρμοσαν το πρόγραμμα άσκησης (control group). Το γεγονός αυτό οδηγεί στην ανάγκη δημιουργίας κατάλληλων προγραμμάτων άσκησης για την θεραπεία και αποκατάσταση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα των υπολοίπων ενδοθηλιακών δεικτών στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν από την άσκηση²⁰.

Πολλά καρδιακά επεισόδια, τα οποία συνδέονται με την έναρξη της άσκησης οφείλονται σε πιθανή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν αποδείξει ότι τα καρδιακά επεισόδια που σχετίζονται άμεσα με την έναρξη της άσκησης, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος συμβαίνουν πολύ πιο συχνά στους ανθρώπους που κάνουν καθιστική ζωή από ότι σε εκείνους, οι οποίοι ασκούνται συστηματικά. Με την άσκηση βελτιώνεται η ενδοθηλιακή λειτουργία και επομένως μειώνονται οι πιθανότητες να παρουσιαστούν τα προα-

ναφερθέντα παθολογικά επεισόδια²¹.

Ειδικότερα, η συστηματική αερόβια άσκηση ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου και αιφνίδιων καρδιακών επεισοδίων, κυρίως στα άτομα της μέσης ηλικίας και στους ηλικιωμένους. Επίσης, αποτελεί την καταλληλότερη παρέμβαση για την βελτίωση της ενδοθηλιακά εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής σε περιπτώσεις χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και υπέρτασης. Όμως, δεν έχει διευκρινιστεί μέχρι τώρα αν η συστηματική αεροβική γυμναστική μπορεί να αποτελέσει και παράγοντα πρόληψης της μειωμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας που παρουσιάζεται φυσιολογικά με την αύξηση της ηλικίας του ατόμου. Δεν έχει γίνει σαφές αν μπορεί να αποκαταστήσει μέρος της λειτουργικής απώλειας του ενδοθηλίου σε άτομα μέσης ή μεγάλης ηλικίας που δεν είχαν αναπτύξει καλή φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ζωής τους⁷. Πάντως, γενικότερα η συμβολή της στον περιορισμό των καρδιακών επιπλοκών είναι σημαντική και οφείλεται στην ικανοποιητική ρύθμιση της λειτουργίας του συστήματος του νιτρικού οξέος^{12,21}. Η ενδοθηλιακή λειτουργία βελτιώνεται μέσω της συστηματικής αερόβιας άσκησης ακόμη και σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου I και βρίσκονται σε κίνδυνο εκδήλωσης διαβητικής αγγειοπάθειας²².

Ακόμα, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η αεροβική γυμναστική που εφαρμόζεται στα κατώτερα άκρα έχει ευεργετικά αποτελέσματα όχι μόνο τοπικά, αλλά και στην συνολική ενδοθηλιακή λειτουργία. Συγκεκριμένα, ασθενείς που γυμνάστηκαν για τέσσερις εβδομάδες στο εργοποδήλατο παρουσίασαν μια σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα άνω άκρα, γεγονός που αποδεικνύει την συστηματική επίδραση της τοπικά εφαρμοζόμενης άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία²³. Τα ανωτέρω συμπεράσματα επιβεβαιώνονται στη συνέχεια και από νεότερη έρευνα, στην οποία οι ασθενείς εφάρμοσαν ασκήσεις αντοχής τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα του σώματός τους για δέκα εβδομάδες, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοθηλιακής αγγειοκινητικής λειτουργίας τόσο των στεφανιαίων, όσο και των περιφερικών αγγείων²⁴. Η επίδραση της αεροβικής άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία είναι αξιοσημείωτη ακόμη και σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 και διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβητική αγγειοπάθεια²⁵.

Επίσης, όπως είναι ήδη γνωστό η άσκηση επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω του πε-

πιδίου της ενδοθηλίνης I. Επειδή η ενδοθηλίνη I δρα σαν ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας στα αγγεία, επιδρά στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Η αύξηση όμως της ηλικίας του ατόμου προκαλεί μείωση στην έκφραση της ενδοθηλίνης I στην αορτή με αποτέλεσμα την διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού τόνου. Πειράματα που έγιναν σε επίμνες έδειξαν ότι η άσκηση και ειδικότερα το κολύμπι προκαλεί αύξηση της ενδοθηλίνης I στην αορτή με αποτέλεσμα την επαναρρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας^{26,27}.

Η ένταση της εφαρμοζόμενης αεροβικής άσκησης εξαρτάται κυρίως από την γενικότερη κατάσταση της υγείας των ατόμων που ασκούνται. Από σύγχρονες έρευνες διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ιδιαίτερα αυτοί που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ενθαρρύνονται μόνο σε μέτριας έντασης ασκήσεις, ενώ θα πρέπει να αποφεύγουν έντονες ασκήσεις, γιατί μπορεί να τους οδηγήσουν σε προθρομβωτικά επεισόδια. Η οξεία άσκηση είναι συνδεδεμένη με την απελευθέρωση αιμοστατικών μηχανισμών από ενδοθηλιακές πηγές^{28,29}. Επίσης, σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα οι ασκήσεις μέγιστης έντασης είναι απαραίτητο να αποφεύγονται, γιατί προκαλούν εξασθένηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία μπορεί να βελτιωθεί στη συνέχεια με χορήγηση βιταμίνης C³⁰. Αντίθετα, σε ασθενείς με ασυμπτωματική στεφανιαία αθηροσκληρωτική όπου προτάθηκε και εφαρμόστηκε πρόγραμμα εντατικών ασκήσεων αντοχής για τέσσερις εβδομάδες παρατηρήθηκαν ευεργετικά αποτελέσματα στο ενδοθήλιο των επικαρδιακών αγγείων και σημειώθηκε αύξηση της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας των στεφανιαίων αγγείων σε περιπτώσεις όπου δεν υπήρχε σημαντική στένωση αυτών. Μετά την περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων υπήρξε σημαντική βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, όχι όμως πλήρης αποκατάστασή της, γεγονός που αποδεικνύει ότι η πλήρης αποκατάσταση απαιτεί την εφαρμογή του συγκεκριμένου προγράμματος ασκήσεων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα³¹.

Η μακροχρόνια εφαρμογή προγράμματος ασκήσεων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εκτός από την επαναφορά της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε φυσιολογικά επίπεδα, βοηθάει συγχρόνως στη βελτίωση της ικανότητας των ασθενών για άσκηση και την αύξηση της ανεκτικότητάς τους σ' αυτή. Είναι απαραίτητο, λοιπόν, να δημιουργούνται εξατομικευμένα προγράμματα ασκή-

σεων για τον κάθε ασθενή ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες του, οι οποίες υπαγορεύονται από το βαθμό δυσκολίας του προβλήματός του²⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως είναι γνωστό πολλοί παράγοντες κινδύνου παίζουν ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας, η οποία ευθύνεται για την εμφάνιση και ανάπτυξη πολλών καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστελαιμία, παχυσαρκία κ.ά.) έχει προστεθεί σήμερα η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η υγιείς λειτουργία του ενδοθηλίου συμβάλλει αποτελεσματικά στη προφύλαξη ή την επιβράδυνση της στεφανιαίας νόσου. Η εκτενής μελέτη του ενδοθηλίου και η εξακρίβωση όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τη σωστή λειτουργία του θεωρείται σήμερα επιβεβλημένη, με μεγάλη διαγνωστική και προγνωστική αξία. Πιθανή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου δύναται να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές μεθόδους παρέμβασης. Μια από τις πιο διαδεδομένες μορφές μη φαρμακευτικής παρέμβασης είναι η άσκηση.

Όλο και περισσότεροι ερευνητές τα τελευταία χρόνια αναφέρονται στα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στη λειτουργία του ενδοθηλίου, αν και πολλές πτυχές του θέματος αυτού παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστες. Οι μηχανισμοί, με τους οποίους η άσκηση επιδρά πάνω στο ενδοθήλιο δεν είναι καθορισμένοι με ακρίβεια, όπως επίσης και το ποσό της άσκησης που απαιτείται προκειμένου να ρυθμιστεί η ενδοθηλιακή λειτουργία. Ακόμα, δεν είναι γνωστό το χρονικό διάστημα, κατά το οποίο παραμένουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης μετά τη διακοπή της και ο βαθμός συμμετοχής της στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Οι απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά απαιτούν τη συνέχιση της έρευνας προκειμένου να δημιουργηθεί μία πλήρης και σαφής εικόνα της επίδρασης της στο ενδοθήλιο των αγγείων και να μπορέσουν να αξιοποιηθούν κατάλληλα τα συμπεράσματα που θα προκύψουν.

ABSTRACT

Tsaloglidou A, Rouska E, Charokopos N. The impact of exercise training on the vascular endothelium. *Cardiologia* 2007, 2: 117-123.

Cardiovascular disease is the most common cause of death in industrial countries. It has been

proved that the limitation of possible risk factors reduces mortality related to cardiovascular diseases and strokes. Coronary vascular endothelium appears to be one of the most important factors for the prevention of these diseases. Possible endothelial dysfunction contributes to the pathophysiology of coronary artery disease and acute cardiovascular events. Endothelial dysfunction is associated with difficulties in regulation of vasomotor tone, in the control of inflammatory response and in smooth-muscle cells proliferation. Many therapeutical interventions have been suggested in order endothelial function to be improved. The most important of them are low fat diet, medicament instruction, vitamin E and C and exercise training. Several studies during the last years have shown that regular exercise training can enhance endothelial function. The purpose of this study is to review the literature in order to determine effective interventions to reduce the factors that favor endothelial dysfunction and lead to the pathogenesis of cardiovascular diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Marieb E.N.* Human Anatomy and Physiology, 3rd ed., The Benjamin/Cumming Publishing Company, Inc, California, 1995: 105
2. *Paterick T.E., Fletcher G.F.* Endothelial function and cardiovascular prevention: role of blood lipids, exercise, and other risk factors. *Cardiology Review* 2001, 9: 282-286.
3. *Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M.* Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990, 323: 27-36.
4. *Walther C., Gielen S., Hambrecht R.* The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004, 32(4): 129-134.
5. *Schiffirin E.L.* Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995, 6: 1135-1143.
6. *Kirchmair R., Gotsch-Egger C., Patsch J.R.* Atherosclerosis. In: Dalla Volta S.(ed) *Cardiology*, McGraw-Hill International, London 1999: 313-330.
7. *DeSouza C.A., Shapiro L.F., Clevenger, C.M., Dinenna F.A., Monahan K.D., Tanaka H., Douglas R.S.* Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Health Men. *Circulation* 2000, 102: 1351-1357.
8. *Clarkson P., Montgomery H.E., Mullen M.J., Donald A.E., Powe A.J., Bull T., Jubb M., World M., Deanfield J.E.* Exercise Training Enhances Endothelial Function in Young Men. *Journal of the American College of Cardiology* 1999, 33:1379-1385.
9. *Uri Elkayam, Salman Khan, Ather Mehbood, Nusrat Ahsan.* Impaired endothelium-mediated vasodilation in heart failure: Clinical evidence and the potential for therapy. *Journal of Cardiac Failure* 2002, 8:15-20.
10. *Moyna NM, Thompson PD.* The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004, 180: 113-123
11. *Gokce N, Keaney J.F., Frei B., Holbrook M., Olesiak M., Zacharian B.J., Leeuwenburgh C., Heinecke J.W., Vita J.A.* Long-Term Ascorbic Acid Administration Reverses Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 1999, 99: 3234-3240.
12. *Horning B., Maier V., Drexler H.* Physical Training Improves Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*, 1995; 93: 210-214.
13. *Niebauer J., Cooke J.P.* Cardiovascular Effects of Exercise: Role of Endothelial Shear Stress. *Journal of the American College of Cardiology* 1996, 28: 1652-1660.
14. *Edwards D.G., Schofield R.S., Lennon S.L., Pierce G.L., Nichols W.W., Braith R.W.* Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Men With Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*, 2004, 93: 617-620.
15. *Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R.* Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004, 561 (1):1-25.
16. *Kasikcioglou E., Oflaz H., Kasikcioglou H.A., Kayserioglou A., Umman S, Meric M.* Endothelial Flow-Mediated Dilatation and Exercise Capacity in Highly Trained Endurance Athletes. *Tohoku J Exp Med* 2005, 205: 45-51.
17. *Chies A.B., Oliviera A.M., Pereira F.C., Andriade C.R., Correa M.A.* Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J. Smooth Muscle Res* 2004, 40(6): 249-258.
18. *Maeda S., Miyauchi T., Iemitsu M., Tanabe T., Irukayama-Tomobe Y., Goto K, Yamaguchi I., Matsuda M.* Involvement of Endogenous Endothelin-1 in Exercise-Induced Redistribution of Tissue Blood Flow. An Endothelin Receptor Antagonist Reduces the Redistribution. *Circulation* 2002, 106: 2188-2193.
19. *Sabelis L., Senden P.J., Fijnheer R., Groot P.G., Huisveld I.A., Mosterd W.L., Zonderland M.L.* Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced v WF release. *European Journal of Clinical Investigation* 2004, 34: 583-589.
20. *Hambrecht R., Fiehn E., Weigl C., Gielen S., Hamann C., Kaiser R., Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G.* Regular Physical Exercise Corrects Endothelial Dysfunction and Improves Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998, 98: 2709-2715.
21. *Libonati J.R., Glassberg H.L.* Coronary Artery Disease. In: Thomson P.D. *Exercise and sports cardiology*. Mc Graw-Hill, Singapore, 2001: 146-151.
22. *Fuchsjager-Mayrl G., Pleiner J., Wiesinger G.F., Sieder A.E., Quittan M., Nuhr M.J. et al.* Exercise Training Improves Vascular Endothelial Function in Patients

- with Type I Diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25 (10): 1795-1801.
23. Linke A., Schoene N., Gielen S., Hofer J., Erbs S., Schuler G., Hambrecht R. Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Heart Failure: Systemic Effects of Lower-Limb Exercise Training. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, 37: 392-397.
24. Gokee N., Vita J.A., Bader D.S., Sherman D.L., Hunter L.M., Holbrook M., O'Malley C., Keaney J.F., Balady G.J. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2002, 90: 124-127.
25. Fuchsjaeger-Mayrl G., Pleiner J., Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M., Nuhr MJ., Francesconi C., Seit HP., Francesconi M., Schmetterer L., Woltz M. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 1795-1801.
26. Maeda S., Miyauchi T., Iemitsu M., Tanabe T., Yokota T., Goto K., Yamaguchi I., Matsuda M. Effects of exercise training on expression of endothelin-1 mRNA in the aorta of aged rats. *Clin Sci (Lond)*, 2002, S48: 118S-123S.
27. Squires R.W. Exercise prescription for the High-Risk Cardiac Patient. *Human Kinetics, U.S.A*, 1998: 59-60.
28. Gibbs CR, Blann AD, Edmunds E, Watson RD, Lip GY. Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* 2001, 24: 724-729.
29. Ζαρίφης Ι., Ανγερινός Χ., Μαρκής Α., Χαλάτη Α., Μπαλάσκας Α., Αφθονίδης Δ., Βαλκούμα Δ., Χαλκίδης Χ. Επίδραση βραχύχρονης άσκησης σε μηχανισμούς θρομβωτικούς και ινωδολυτικούς σε ασθενείς με υπέρταση και χωρίς. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 1998, 7: 38-44.
30. Silvestro A., Scopacasa F., Oliva G., Tiziana de Cristofaro, Iuliano L., Brevetti G. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*, 2002; 165: 277-283.
31. Hambrecht R., Wolf A., Gielen, S., Linke A., Hofer J., Erbs S., Schoene N., Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 2000, 342: 454-460.

Αλληλογραφία:

Ν. Χαροκόπος
Γρηγορίου Ε' 22, Πανόραμα
552 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310 340034
e-mail: charokoposnick@hotmail.com

Corresponding author:

Ν. Charokopos
22, Grigoriou E', Panorama
552 36 Thessaloniki
Greece