

# Αντιφλεγμονώδεις δράσεις της άσκησης στις αρτηρίες Μηχανισμοί προστασίας έναντι της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της

Π. Σωτηρίου,<sup>1</sup> Μ. Ανυφαντή,<sup>1</sup> Ε. Γεωργιανού,<sup>2</sup>  
Εν. Κουϊδή,<sup>1</sup> Α. Καραγιάννης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Αθλητιατρικής, Τμήμα Επιστήμης  
Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, ΑΠΘ,

<sup>2</sup>Β' Προπαδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η άσκηση αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς συμμάχους στην προσπάθεια διασφάλισης της σωματικής και της ψυχικής υγείας. Ανάμεσα στην πληθώρα των ευεργετικών επιδράσεών της διακρίνεται η αντιφλεγμονώδης δράση της στις αρτηρίες. Στόχος του παρόντος άρθρου ανασκόπησης είναι η παρουσίαση και η ανάλυση των επιδράσεων αυτών σύμφωνα με τα έως τώρα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Η γνώση πάνω στους αισκητισμούς αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς διαρκώς εξελίσσεται, με κοινό παρονομαστή την προστασία ως προς τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και τις επιπλοκές της.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Άσκηση, αρτηρίες, αντιφλεγμονώδης δράση, αθηροσκλήρωση.

## 1. Εισαγωγή

Η άσκηση αποτελεί μια ευχάριστη και προσιτή ενασχόληση, με πληθώρα ευεργετικών επιδράσεων για τον άνθρωπο. Είναι ένα μέσο διασφάλισης και προαγωγής της υγείας, όπως αυτή ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας,<sup>1</sup> τόσο σε αιμιγώς σωματικό επίπεδο, ως απουσία ασθένειας, αλλά και ως κοινωνική και

# Anti-inflammatory effects of exercise on arteries Mechanisms of protection against atherosclerosis and its complications

P. Sotiriou,<sup>1</sup> M. Anifanti,<sup>1</sup> E. Georgianou,<sup>2</sup>  
Ev. Kouidi,<sup>1</sup> A. Karagiannis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sports Medicine Laboratory, Department of Physical Education and Sports, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>2</sup>2nd Propedeutic Department of Internal Medicine, "Hippokration" Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**ABSTRACT:** Exercise plays an important role in obtaining and preserving physical and emotional health. Among many benefits of exercise, its anti-inflammatory effects on arteries are distinguished, as they protect against atherosclerosis and its consequences. The goal of this paper is the presentation and analysis of these effects, by reviewing current international bibliographical data. Knowledge on exercise-induced anti-inflammatory mechanisms is constantly growing.

**Key words:** Exercise, arteries, inflammation, atherosclerosis.

πνευματική ευεξία. Είναι επιτακτική η ανάγκη υιοθέτησης της άσκησης στα πλαίσια της καθημερινής ζωής στα χρόνια που διανύουμε, καθώς ο γενικός τρόπος διαβίωσης τείνει να δημιουργεί πολλαπλές παθογόνες καταστάσεις για τον σύγχρονο άνθρωπο, με συνέπεια ποικίλες παθήσεις. Ιδιαίτερα διαδεδομένες είναι αυτές των αρτηριών, που εκδηλώνονται συχνά με τη μορφή στεφανιαίας νόσου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδί-

Παναγιώτα Σωτηρίου

Μεγ. Αλεξάνδρου 47, 546 43 Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 6977-037 288 365, Fax: 2311-247 787  
e-mail: psotirio@phed.auth.gr

Panagiota Sotiriou

47 Meg. Alexandrou street, GR-546 43 Thessaloniki, Greece  
Tel.: (+30) 6977-037 288, Fax: (+30) 2311-247 787  
e-mail: psotirio@phed.auth.gr

ων και περιφερικής αρτηριοπάθειας. Δυστυχώς, ο ηλικιακός μέσος όρος των πασχόντων έχει διαρκώς φθίνουσα πορεία.

Πολλαπλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τη διαλεύκανση της παθογένειας των αγγειακών βλαβών, που κυρίως αποδίδονται στην αθηροσκλήρωση, έχοντας πλέον εδραιώσει τη θεωρία της χρόνιας φλεγμονής ως μηχανισμού αθηρογένεσης.<sup>2-4</sup> Η συστηματική άσκηση αποτελεί ένα ισχυρό όπλο, τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και σε αυτόν της αντιμετώπισής της. Στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των ευνοϊκών αντιφλεγμονώδων και αθηροπροστατευτικών δράσεων της άσκησης στις αρτηρίες.

## 2. Φλεγμονώδεις διαδικασίες στις αρτηρίες και αθηροσκλήρωση

Η διαδικασία της χρόνιας φλεγμονής θεωρείται ως ο κύριος μηχανισμός δημιουργίας, συντήρησης και επέκτασης των αθηρωματικών πλακών στις αρτηρίες. Οι πρώτες απόψεις σχετικά με την παθογένεια της αθηρωμάτωσης τοποθετούνται χρονικά στον 19ο αιώνα, όταν ο Virchow υποστήριζε πως η φλεγμονή αποτελεί πρωταρχικό αθηρογόνο μηχανισμό, σε αντίθεση με τον συνάδελφό του von Rokitansky, ο οποίος πίστευε πως οι φλεγμονώδεις διαδικασίες έπαιζαν δευτερεύοντα ρόλο.<sup>5</sup> Στις μέρες μας είναι γνωστό πως θεμελιώδη ρόλο παίζει η βλάβη και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.<sup>6,7</sup> Στα σημεία των αθηρωματικών πλακών, οι πρώτες από τις οποίες μπορούν να αναπτυχθούν σε γραμμοειδείς σχηματισμούς από τα πρώτα χρόνια της ζωής μέσω της εναπόθεσης της χοληστερόλης και των εστέρων της,<sup>8</sup> διαπιστώθηκε πως κάποια αρχική ενδοθηλιακή βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την προσέλκυση λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά προσδένονται σε ειδικά προσκολλητικά μόρια, όπως είναι τα VCAM-1, τα ICAM-1 και οι σελεκτίνες P και E.<sup>3</sup> Η ενεργοποίηση των μορίων αυτών συνήθως αποτελεί απάντηση στην πρόσληψη χοληστερόλης στις περιοχές ενδοθηλιακού τραυματισμού.<sup>9</sup> Τα λευκά αιμοσφαιρία, που προσκολλώνται στο τραυματισμένο ενδοθήλιο, είναι στην πλειονότητά τους μονοπύρηνα και μετακινούνται στον έσω χιτώνα του αγγείου. Η εγκατάσταση των μονοπύρηνων εκεί έχει ως επακόλουθο τη μετατροπή τους σε μακροφάγα κύτταρα και την ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων, που συνδέονται με τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες. Η τροποποποίηση των λιποπρωτεΐνών συνίσταται σε οξείδωση ή σπανιότερα σε γλυκοζυλίωσή τους. Αυτές ενώνονται με μακροφάγα κύτταρα, μετατρέποντάς τα στα θεμελιώδη κύτταρα της αθηρωματικής πλάκας, τα αφρώδη κύτ-

ταρα. Τα κύτταρα αυτά, αφενός μεν αποτελούν προϊόν φλεγμονώδων διαδικασιών, αφετέρου δε εκκρίνουν τα ίδια προφλεγμονώδεις ουσίες, όπως κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο εξελισσόμενης φλεγμονής. Εκκρίνονται κυρίως οι ιντερλευκίνες 1 (IL-1) και 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF $\alpha$ ). Η φλεγμονή εξελίσσεται καθώς οι IL-1 και TNF $\alpha$  προάγουν την περαιτέρω έκκριση IL-6 από άλλα κύτταρα του αγγείου, όπως τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>10</sup> Τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο στον έσω χιτώνα του εξελισσόμενου αθηρώματος.

Τα λεμφοκύτταρα είναι μία ακόμα κατηγορία κυττάρων που συμβάλλουν στη φλεγμονή, στα πλαίσια της αθηρωμάτωσης. Τα λεμφοκύτταρα προσλαμβάνονται από υποδοχείς, όπως οι VCAM-1, και στη συνέχεια εισέρχονται στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα μέσα στο αθήρωμα διακρίνονται στις κατηγορίες 1 και 2. Τα πρώτα εντείνουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, εκκρίνοντας κυτταροκίνες, ενώ τα δεύτερα παράγουν αντιφλεγμονώδεις ουσίες, όπως οι ιντερλευκίνες 4 και 10 (IL-4, IL-10). Έχοντας διασαφηνίσει σε αρκετά μεγάλο βαθμό τη συμβολή της φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση, δείκτες φλεγμονής χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ασθενών, αλλά και για προγνωστικούς σκοπούς, αποσκοπώντας στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων και στον εντοπισμό οιμάδων υψηλού κινδύνου. Ο πλέον χρησιμοποιημένος και ευρέως αποδεκτός δείκτης είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP).<sup>11-12</sup> Η πρωτεΐνη αυτή εκκρίνεται κατά πρώτο λόγο από το ήπαρ και κατά δεύτερο λόγο από λεία μυϊκά κύτταρα φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών, από νεκρωμένα μοσχεύματα αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, καθώς και από ενδοθηλιακά κύτταρα στεφανιαίων αρτηριών. Το γεγονός αυτός εξηγεί εν μέρει και πιθανές τοπικές δράσεις της CRP στα αγγεία.<sup>13</sup>

## 3. Μηχανισμοί θρόμβωσης και αθηροσκλήρωση

Οι αθηρωματικές πλάκες, που αποτελούν το προϊόν των αθηρογόνων διαδικασιών, είναι δυνατόν να υποστούν ρήξη προκαλώντας θρομβωτικά φαινόμενα στις αρτηρίες. Το υγιές ενδοθήλιο διατηρεί μια εντυπωσιακή ισορροπία ανάμεσα σε αντιθρομβωτικούς και προθρομβωτικούς παράγοντες, ενώ έχει τη μοναδική ικανότητα να έρχεται σε επαφή με το αίμα και να διατηρεί το δεύτερο την υγρή του μορφή, χωρίς μεταβολές στη σύστασή του. Χαρακτηριστικά, στο αγγειακό

ενδοθήλιο απαντώνται ουσίες με αντιθρομβωτική δράση, όπως ο ενεργοποιητής του πλασμινόγόνου, και άλλες με προθρομβωτική δράση, όπως είναι ο ιστικός παράγοντας και ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινόγονου.<sup>14</sup> Η αθηροσκλήρωση μετατοπίζει την ισορροπία αυτή προς όφελος των προθρομβωτικών παραγόντων. Οι πιθανοί μιχανισμοί ρήξης των αθηρωματικών πλακών περιλαμβάνουν επιφανειακούς μικροτραυματισμούς των ενδοθηλιακών κυττάρων, ρήξη μικροαγγειακών σχηματισμών μέσα στην αθηρωματική πλάκα, και ρήξη της ινώδους κάψας της.<sup>3</sup> Ο τελευταίος μηχανισμός είναι και ο συχνότερος. Η ρήξη της κάψας έχει ως αποτέλεσμα την επαφή του αίματος με προθρομβωτικούς παράγοντες, όπως ο ιστικός παράγοντας, ο οποίος αποτελεί την κύρια προθρομβωτική ουσία του πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας.<sup>15</sup> Τα μικροαγγεία, τα οποία με τη ρήξη τους προάγουν επίσης τη δημιουργία θρόμβου, είναι πιθανότατα προϊόντα νεοαγγειογένεσης μέσα στα όρια της πλάκας. Αποτελούν απάντηση στην

ιστική υποξία και στην εναπόθεση χοληστερόλης, ενώ παρουσιάζουν ενδοθήλιο με προβληματική μορφολογία.<sup>16</sup> Η αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και η τάση της για ρήξη και δημιουργία θρομβώσεων προάγεται από τα μακροφάγα κύτταρα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της έκκρισης μεταλλοπρωτεΐνασών, οι οποίες καταβολίζουν το κολλαγόνο, που σταθεροποιεί την κάψα της αθηρωματικής πλάκας.<sup>3</sup>

#### 4. Αντιφλεγμονώδης και αντιθρομβωτική δράση της άσκησης στις αρτηρίες

Τα τελευταία χρόνια η άσκηση έχει εδραιωθεί ως ένα αποτελεσματικό και αναντικατάστατο όπλο στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης και των συνεπειών της στα αγγεία, ενώ αποτελεί ένα θαυμάσιο ερευνητικό πεδίο στο οποίο η γνώση διαρκώς εξελίσσεται (πίνακας 1). Οι ευεργετικές της δράσεις συνίστανται, μεταξύ άλλων, στην πρόληψη και τον περιο-

**Πίνακας 1.** Πρόσφατες μελέτες σχετικά με τις αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές δράσεις της άσκησης στις αρτηρίες.

Έτος	Συγγραφείς	Τύπος μελέτης	Συμμετέχοντες	Τύπος/Χρονική διάρκεια παρέμβασης	Αποτελέσματα
2013	Cimenti et al <sup>47</sup>	Σύγχρονη μελέτη	56 αθλούμενοι και 98 μη αθλούμενοι	(-)	Χαμηλότερο δυναμικό θρομβίνης στους αθλούμενους
2012	Hamer et al <sup>30</sup>	Σύγχρονη μελέτη	4289 άνδρες και γυναίκες (10ετής παρακολούθηση)	(-)	Αρνητική συσχέτιση CRP, IL-6 και φυσικής δραστηριότητας
2011	Munk et al <sup>33</sup>	Σύγχρονη μελέτη	40 ασθενείς μετά από PCI	6 μήνες διαλειμματικής άσκησης υψηλής έντασης	Μείωση IL-6, IL-8, CRP, αύξηση IL-10
2011	Arikawa et al <sup>32</sup>	Σύγχρονη μελέτη	319 νέες γυναίκες	16 εβδομάδες αερόβιας άσκησης	Μείωση CRP στην ομάδα που εφαρμόστηκε το πρόγραμμα
2011	Lara Fernandes et al <sup>24</sup>	Σύγχρονη μελέτη	34 ασθενείς με στεφανιαία νόσο	50 min έντονης άσκησης, κατόπιν εφαρμογή 4μηνου προγράμματος άσκησης σε 15 ασθενείς	Αύξηση CRP και VCAM μετά τη συνεδρία των 50 λεπτών. Σαφής μείωση της φλεγμονώδους απάντησης στην έντονη άσκηση στην ομάδα των ασκούμενων (μείωση CRP)
2010	Schlager et al <sup>42</sup>	Σύγχρονη μελέτη	40 πάσχοντες από περιφερική αγγειοπάθεια	6μηνο πρόγραμμα βάσισης διάρκειας 35 έως 50 λεπτών, με προθέρμανση 5 έως 10 λεπτών	Αύξηση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων
2009	Autenrieth et al <sup>31</sup>	Σύγχρονη μελέτη	796 άνδρες και γυναίκες	(-)	Αρνητική συσχέτιση τιμών ινδογόνου, IL-6 και CRP με την καθημερινή φυσική δραστηριότητα
2009	Ranković et al <sup>25</sup>	Σύγχρονη μελέτη	29 άνδρες και 23 γυναίκες με σταθερή στηθάγχη	3 εβδομάδες αερόβιας άσκησης σε κέντρο αποκατάστασης, και 3 εβδομάδες άσκησης στο σπίτι	Μείωση τιμών CRP και VCAM-1 στην ομάδα που ασκήθηκε

ρισμό, έως έναν βαθμό, των φλεγμονώδών διαδικασιών που πραγματοποιούνται κατά την αθηρογένεση, αλλά και στην προστατευτική δράση έναντι της ρήξης των αθηρωματικών πλακών και των επακόλουθων θρομβωτικών φαινομένων.

Είναι από ετών διαπιστωμένο πως η άσκηση συμβάλλει τα μέγιστα στη μείωση των τιμών των τριγλυκεριδίων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoproteins, LDL) αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας των δεύτερων με τον περιορισμό της οξείδωσής τους,<sup>17</sup> ενώ αυξάνει τις τιμές των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high density lipoproteins, HDL).<sup>18</sup> Η χοληστερόλη που περιέχεται στα σωματίδια των LDL, και ειδικότερα στα οξειδωμένα και γλυκοζυλιωμένα, αποτελεί βασικό συστατικό των αφρωδών κυττάρων, που είναι οι κύριοι παραγωγείς κυτταροκινών.<sup>14</sup> Συνεπώς, εμμέσως, καταστέλλοντας την παραγωγή των συγκεκριμένων μορίων, περιορίζεται και η αθηρογόνος διαδικασία. Επίσης, μελέτες έχουν καταδείξει πως η φυσική δραστηριότητα προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονώδών κυτταροκινών, όπως χαρακτηριστικά είναι η IL-10, που εκκρίνεται από τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα τύπου 2.<sup>19,20</sup> Επιπλέον, η αντιφλεγμονώδης δράση συνίσταται στην αναστατική επίδραση πάνω στην έκκριση προφλεγμονώδών κυτταροκινών, και χαρακτηριστικά της IL-6. Η κυτταροκίνη αυτή είναι η πρώτη που εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης, και της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τις υπόλοιπες. Έχει προαναφερθεί πως η συγκεκριμένη κυτταροκίνη παίζει προφλεγμονώδη ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Παρατηρήθηκε όμως πως ο ρόλος της είναι πιθανώς διπτός, καθώς έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ασκώντας αναστατική δράση στους προφλεγμονώδεις παράγοντες TNF-α και IL-1.<sup>21</sup> Ταυτόχρονα ενισχύει την παραγωγή της IL-10, η οποία επιδρά αρνητικά σε αυτή των παραγόντων TNF-α και IL-1. Η άσκηση αναστέλλει επίσης την παραγωγή ενεργοποιητών των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων, που συμμετέχουν στην αθηρωματική διαδικασία, όπως των IL-1α, IL-1β, IL-8 και της πρωτεΐνης-α.<sup>22</sup> Σε γενικές γραμμές, τα παραπάνω αποτελέσματα ισχύουν τόσο για την έντονη, μικρής διάρκειας προσπάθεια, όσο και για τη συστηματική εκγύμναση. Είναι δυνατόν μικρές διαφορές να σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά των ασκούμενων, τον τύπο και την ένταση της άσκησης.<sup>23</sup>

Η αντιφλεγμονώδης δράση της άσκησης εστιάζεται επίσης στα ειδικά προσκολλητικά μόρια του ενδοθηλίου, όπως τα VCAM-1 και οι σελεκτίνες P και E. Διαπιστώθηκε από μελέτες σε υγιή άτομα, καθώς και

σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο, πως η συστηματική φυσική δραστηριότητα ελαττώνει τα επίπεδα των προσκολλητικών αυτών μορίων στο αίμα, μεώνοντας έτσι και τη δυνατότητα προσκόλλησης λευκοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στις περιοχές βλάβης του ενδοθηλίου.<sup>24-27</sup>

Επιπροσθέτως, περίτρανη απόδειξη της κατασταλτικής δράσης που ασκεί η συστηματική άσκηση στη φλεγμονή αποτελούν τα χαμηλά επίπεδα της CRP στο αίμα ατόμων που ασκούνται. Η αθηροσκλήρωση, όπως προαναφέρθηκε, ως φλεγμονώδης διαδικασία προκαλεί αύξηση της παραγωγής CRP. Αν και η αρχική εφαρμογή προγράμματος έντονης άσκησης προκαλεί μια παροδική αύξηση της CRP, είναι διαπιστωμένο πως η υιοθέτηση φυσικής δραστηριότητας σε συστηματικό επίπεδο επιτυγχάνει τη διατήρηση της CRP σε χαμηλά επίπεδα. Το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε οποιαδήποτε χρονική φάση της ζωής ξεκινήσει κανείς να αθλείται.<sup>28</sup> Είναι χαρακτηριστικό πως άτομα που προηγουμένως δεν ασκούνταν και κατόπιν υιοθέτησαν τη συστηματική φυσική δραστηριότητα στη ζωή τους, αποκτούν επίπεδα CRP αντίστοιχα με εκείνα ατόμων που ασκούνταν, έστω και σε μικρό βαθμό. Αντίθετα, άτομα που σταμάτησαν να αθλούνται εξισώνονται με αυτά που ήταν φυσικώς αδρανή, ως προς τα επίπεδα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης.<sup>29</sup> Σε δύο πρόσφατες μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 4289 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 35 έως 55 ετών από τη Μεγάλη Βρετανία, στην πρώτη,<sup>30</sup> και 796 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 35 έως 74 ετών από τη Γερμανία στη δεύτερη,<sup>31</sup> διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της CRP και της IL-6 από τη μία, και της αυτο-αναφερόμενης φυσικής δραστηριότητας από την άλλη. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν καταγραφεί σε έρευνες που εφάρμοσαν προγράμματα άσκησης σε υγιή άτομα<sup>32</sup> και σε καρδιοπαθείς.<sup>24,25,33</sup> Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται πως ασκεί την πιο ευνοϊκή της επίδραση πάνω στη CRP, συγκριτικά με τους υπόλοιπους δείκτες, η οποία λαμβάνει μικρότερες τιμές σε ασκούμενους σε σύγκριση με άτομα που απέχουν από τη φυσική δραστηριότητα.<sup>34</sup> Πιθανοί ασκησιογενείς μηχανισμοί μείωσης των επιπλέων CRP είναι η αναστολή παραγωγής προφλεγμονώδών κυτταροκινών, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και η αντοξειδωτική δράση.

Η αντοξειδωτική δράση αποτελεί μια κομβική αντιφλεγμονώδη ιδιότητα της χρόνιας άσκησης. Μελέτες έχουν καταδείξει πως η έντονη άσκηση προκαλεί αυξημένο οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παροδικά.<sup>35</sup> Θεωρητικά το γεγονός αυτό θα

μπορούσε να οδηγήσει σε παραγωγή οξειδωμένης LDL, που αποτελεί βασική ουσία στον μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης. Διαπιστώθηκε ωστόσο πως το οξειδωτικό περιβάλλον που δημιουργείται στους ιστούς κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από μια συνεδρία έντονης άσκησης, δεν προάγει την παραγωγή οξειδωμένης μορφής LDL, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να προστατεύει από τη φλεγμονώδη αθηρωματική διαδικασία, προκαλώντας έντονη αντιοξειδωτική απάντηση των αρτηριών.<sup>36</sup> Σε αντίθεση με την έντονη άσκηση, η χρόνια και συστηματική εκγύμναση αναμφίβολα μειώνει το οξειδωτικό στρες, με βασικό μηχανισμό την αύξηση παραγωγής και δράσης του eNOS, της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO).<sup>10</sup> Δευτερεύοντες μηχανισμοί είναι η αύξηση της διατμητικής τάσης στο αρτηριακό ενδοθήλιο, καθώς και η μείωση στην αποδόμηση του NO.<sup>10</sup> Το NO παιζεί βασικό αντιφλεγμονώδη ρόλο στα αγγεία, αναστέλλοντας τη δράση παραγόντων που προάγουν την έκφραση προφλεγμονώδων γονιδίων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση. Ταυτόχρονα, αναστέλλει την προσκόλληση λευκοκυττάρων στα προσκολλητικά μόρια του τραυματισμένου ενδοθηλίου, καθώς και τη χημειοταξία.<sup>23</sup> Κατά δεύτερο λόγο, το NO είναι σημαντικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Επίσης, παρουσιάζει σημαντικές αντιθρομβωτικές δράσεις, καθώς περιορίζει την ενεργοποίηση, συγκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.<sup>37</sup> Ταυτόχρονα, πιθανώς αναστέλλει προθρομβωτικές πρωτεΐνες, όπως τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.<sup>38</sup> Τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι άκρως σημαντικά για τις ήδη υπάρχουσες αθηρωματικές βλάβες, καθώς οι αθηρωματικές περιοχές παρουσιάζουν ανωμαλίες τόσο στην παραγωγή του NO όσο και στη δράση του, με ποικίλους πιθανούς μηχανισμούς, οι οποίοι προλαμβάνονται ή αναιρούνται ώς έναν βαθμό από τη συστηματική άσκηση.<sup>39</sup> Η αύξηση της απελευθέρωσης του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα αιμοπετάλια συνεπάγεται επίσης μείωση της σύνδεσης των προσκολλητικών μορίων με τα αιμοπετάλια, μειώνοντας έτσι την ενεργοποίηση των δεύτερων.<sup>40</sup>

Τέλος, η άσκηση θεωρείται πως επιδρά ευεργετικά στη σταθεροποίηση του ενδοθηλίου και στην αναγέννηση του, μέσω της αύξησης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων.<sup>41</sup> Τα κύτταρα αυτά παράγονται στον μυελό των οστών, και σε περίπτωση ανάγκης κινητοποιούνται από την πηγή παραγωγής τους, εισέρχονται στην κυκλοφορία και μετατρέπονται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>10</sup> Η άσκηση αυξάνει τον αριθμό των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων, τόσο σε υγιή άτομα όσο σε καρδιοπαθείς και πάσχοντες από

περιφερική αγγειοπάθεια.<sup>42-44</sup> Η αύξηση του NO κατά τη συστηματική άσκηση πιθανόν να συμβάλλει στη διέγερση του μυελού των οστών και στην ενίσχυση της παραγωγής των συγκεκριμένων κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα η μείωση των επιπέδων της CRP πιθανώς ευνοεί έμμεσα την παραγωγή και ενεργοποίησή τους.<sup>45</sup> Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει και τον βαθμό απόπτωσής τους.<sup>44</sup> Προφανώς, η βελτίωση του ενδοθηλίου το καθιστά ακέραιο, πιο αποτελεσματικό στις λειτουργίες του και λιγότερο επιρρεπές σε τραυματισμούς και αλλοιώσεις της επιφάνειάς του, μειώνοντας με τον τρόπο αυτόν την τάση για προσκόλληση φλεγμονώδών κυττάρων και την έναρξη του καταρράκτη των διαδικασιών της αθηρωμάτωσης.

Οι αντιφλεγμονώδεις αθηροπροστατευτικές δράσεις της άσκησης συνδυάζονται και με βασικούς αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς ανεξάρτητους από το NO, όπως είναι η μείωση στο πλάσμα της δράσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, όπως διαπιστώθηκε από παλαιότερες μελέτες σε ομάδες πληθυσμών που συμμετείχαν σε προγράμματα συστηματικής εκγύμνασης.<sup>46</sup> Ταυτόχρονα, η αερόβια κυρίως άσκηση αυξάνει την ινδολιυτική δραστηριότητα στο πλάσμα, ευνοώντας την απελευθέρωση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και την παραγωγή πλασμίνης. Νεότερα δεδομένα συμπληρώνουν τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στο συγκεκριμένο πεδίο, διαπιστώνοντας πως αθλούμενα άτομα παρουσιάζουν χαμηλότερο φορτίο θρομβίνης συγκριτικά με μη αθλούμενα.<sup>47</sup>

## 5. Συστάσεις για ασφαλή άσκηση

Θα πρέπει να τονιστεί πως τα καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά τα οφέλη της άσκησης, προκύπτουν από την υιοθέτηση συστηματικής αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης, ενώ η έντονη, ειδικά σε αγγειακούς ασθενείς, είναι κάποιες φορές αιτία θρόμβωσης, λόγω ρήξης αθηρωματικών πλακών. Επίσης, η έντονη απότομη άσκηση είναι δυνατόν να προκαλέσει αύξηση της απελευθέρωσης των αιμοπεταλίων από τα σημεία παραγωγής τους,<sup>40</sup> ενώ αυτά ενεργοποιούνται από τους αναπτυσσόμενους μηχανισμούς διατμητικής τάσης σε στενωμένες αρτηρίες.<sup>48</sup> Συνδυαστικά, οι αυξημένες συγκεντρώσεις αδρεναλίνης που εκλύονται διαπιστώθηκε ότι προάγουν την εναπόθεση αιμοπεταλίων σε τραυματισμένα αγγειακά τοιχώματα.<sup>49</sup> Συνεπώς, είναι θεμελιώδους σημασίας να τηρούνται όλες οι απαραίτητες προϋποθέσεις ασφαλούς άσκησης των καρδιαγγειακών ασθενών. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία προτεί-

νει για τους ασθενείς αυτούς προγράμματα άσκησης, κυρίως αερόβιας, διάρκειας 30 έως 60 min, μέτριας έντασης, τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα, προκειμένου να επιτυγχάνεται κατανάλωση 1500 kcal εβδομαδιαίως.<sup>50</sup> Προτείνεται επίσης ο συνδυασμός με ήπια στατικού χαρακτήρα άσκηση μία φορά εβδομαδιαίως. Κρίνεται απαραίτητο να γίνεται διαβάθμιση του ασκησιογενούς κινδύνου στους ασθενείς, ώστε να εφαρμόζεται το ενδεδειγμένο πρόγραμμα.

## 6. Συμπεράσματα-Επίλογος

Είναι φανερό πως η υιοθέτηση συστηματικής φυσικής δραστηριότητας μπορεί να προλάβει ή να περιορίσει φλεγμονώδεις και θρομβωτικές διαδικασίες στα αγγεία. Συνεπώς αποτελεί ένα ισχυρό όπλο ενάντια στην αθηροσκλήρωση και επακόλουθα σοβαρά αγγειακά συμβάματα, τα οποία μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο ή να προκαλέσουν σημαντικού βαθμού μείωση των κινητικών και γνωστικών ικανοτήτων του ατόμου, υποβιβάζοντας την ποιότητα της ζωής του. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται προγράμματα άσκησης προσαρμοσμένα στις ανάγκες και τις δυνατότητες κάθε ασκούμενου, ούτως ώστε αυτός να γίνεται δέκτης των θετικών επιδράσεων και να αποφεύγονται πιθανές δυσάρεστες καταστάσεις.

## Βιβλιογραφία

- Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *NEJM* 2005, 352:1685–1695
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420:868–874
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *NEJM* 1999, 340:115–126
- Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R et al. Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 2006, 449:96–103
- Grover-Páez F and Zavalza-Gomez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pr* 2009, 84: 1–10
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? *Circulation* 2004, 109: II-27-II-33
- McGill HC Jr, McMahan AC, Herderick EE et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000, 72(Suppl):1307S–1315S
- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991, 251:788–791
- Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol* 2010, 141:214–221
- Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J* 2010, 31: 777–783
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107:499–511
- Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008, 54:24–38
- Libby P. Η Αγγειακή Βιολογία της Αθηροσκλήρωσης. Στο: Braunwald «Καρδιολογία». 7η έκδοση. Mendor, Αθήνα, 2005: 923–926
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis: From Population Biology and Bench to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:33–46
- Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1487–1498
- Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM et al. Reduced oxidized LDL levels after a 10-month exercise program. *Med Sci Sport Exer* 1998, 30:1496–1501
- Stefanick M, Mackey S, Sheehan M et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *NEJM* 1998, 339:12–20
- Balen S, Vukelic-Damijani N, Persic V et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the early period after myocardial infarction. *Coll Anthropol* 2008, 32:285–291
- Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005, 100:93–99
- Petersen AMW and Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006, 57(Suppl 10):43–51
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005, 98:1154–1162
- Wilund K. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular risk? *Clin Sci* 2007, 112: 543–555
- Lara Fernandes J, Serrano CV Jr, Toledo F et al. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2011, 100:77–84
- Ranković G, Milićić B, Savić T et al. Effects of physical exercise on inflammatory parameters and risk for repeated acute coronary syndrome in patients with ischemic heart disease. *Vojnosanit Pregl* 2009, 66:44–48
- Bjornstad HH, Bruvik J, Bjornstad AB et al. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15:43–48
- Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH et al. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in post-menopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism* 2004, 53:377–381

28. Kasapis C, Thompson P. The effects of physical activity on serum C-Reactive protein and inflammatory markers. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:1563–1569
29. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002, 105:1785–1790
30. Hamer M, Sabia S, Batty D et al. Physical Activity and Inflammatory Markers Over 10 Years Follow-Up in Men and Women From the Whitehall II Cohort Study. *Circulation* 2012, 126:928–933
31. Autenrieth C, Schneider A, Döring A et al. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41:1706–1713
32. Arikawa AY, Thomas W, Schmitz KH et al. Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women. *Med Sci Sports Exerc* 2011, 43:1002–1009
33. Munk PS, Breland UM, Aukrust P et al. High intensity interval training reduces systemic inflammation in post-PCI patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011, 18:850–857
34. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med* 2005, 40:432–437
35. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radic Biol Med* 2011, 51:942–950
36. Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K et al. Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:1681–1688
37. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001, 88: 756–762
38. Bouch JL, Hansen H, Feener EP. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18: 1771–1779
39. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitr Oxid* 2001, 5:88–97
40. Wang JS. Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006, 13:753–761
41. Leon A. Biological mechanisms for cardioprotective effects of aerobic exercise. *Am J Lifestyle Med* 2009, 3:32S–34S
42. Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011, 217:240–248
43. Steiner S, Niessner A, Ziegler S et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005, 181:305–310
44. Laufs U, Werner N, Link A et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004, 109:220–226
45. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003, 9:1370–1376
46. Ponjee GAE, Janssen JWJ, van Wersch. Effect of long-endurance exercise on fibrinolytic markers. *Fibrinolysis* 1993, 7:397–400
47. Cimenti C, Schlagenhauf A, Leschnik B et al. Low endogenous thrombin potential in trained subjects. *Thromb Res* 2013, 131: 281–285
48. Holme PA, Orvim U, Hamers MJ et al. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:646–653
49. Badimon L, Martinez-Gonzalez J, Royo T et al. A sudden increase in plasma epinephrine levels transiently enhances platelet deposition on severely damaged arterial wall. Studies in a porcine model. *Thromb Haemost* 1999, 82:1736–1742
50. Piepoli MF, Corra U, Benzer W et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, 17:1–17

Ημερομηνία Υποβολής 25/11/2013  
Ημερομηνία Εγκρισης 29/01/2014