

Κινητοποίηση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και μεταβολές στη συστηματική μικροκυκλοφορία μέσω της άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Μήτσιου Γεώργιος^{1*}, Ψαρρά Κατερίνα²,
Παπαθανασίου Γιώργος¹, Καρατζάνος
Ελευθέριος³

1. Εργαστήριο Νευρομυϊκής & Καρδιοαγγειακής Μελέτης της Κίνησης, LANECASM - Τμήμα Φυσικοθεραπείας - Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
2. Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Εργαστήριο Κλινικής Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Υποβλήθηκε: 6 Μαρτίου 2025 /
Αναθεωρήθηκε: 30 Μαρτίου 2025 /
Εγκρίθηκε: 2 Απριλίου 2025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΕΠΚ) αποτελούν έναν κυτταρικό πληθυσμό που εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος από το μυελό των οστών κατά την ιστική υποξία και συμβάλλει στην αγγειογένεση. Η αερόβια άσκηση προκαλεί ιστική υποξία και συμβάλλει στη διέγερση της κινητοποίησης προγονικών κυττάρων διευκολύνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου και συμβάλλει στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης ενός πρωτοκόλλου αερόβιας άσκησης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και στη μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Υλικό-Μέθοδος: Οι ασθενείς που λάβανε μέρος στη μελέτη παραπέμφθηκαν από το Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός". Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος πριν, αμέσως μετά την άσκηση και 40 λεπτά μετά την άσκηση για τον εντοπισμό του αριθμού των κυκλοφορούντων ΕΠΚ και των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΑΠΚ) με κυτταρομετρία ροής. Οι μεταβολές στη μικροκυκλοφορία ανιχνεύθηκαν χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρου πριν και μετά την άσκηση.

Αποτελέσματα: Δεκαέξι ασθενείς (n=16) με ΧΚΑ και έντεκα (n=11) υγιή άτομα συμμετείχαν στη μελέτη. Το πρωτόκολλο συνεχόμενης αερόβιας άσκησης είχε σημαντικές επιδράσεις (p<0,05) στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΑΠΚ και στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με ΧΚΑ και σε υγιή άτομα.

Συμπεράσματα: Μία συνεδρία αερόβιας άσκησης μπορεί να αυξήσει τα ΕΠΚ και τα ΑΠΚ και να βελτιώσει τη μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με (ΧΚΑ) και σε υγιή άτομα. Η άσκηση χρησιμοποιώντας ένα πρωτόκολλο με σταθερή ένταση και μεγάλη διάρκεια διεγείρει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς για την προώθηση της κινητοποίησης των προγονικών κυττάρων, της μικροκυκλοφορίας και της αγγειακής αναγέννησης.

Λέξεις κλειδιά: ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα, συνεχόμενη άσκηση, μικροκυκλοφορία

Επικοινωνία: Γ. Μήτσιου, gmitsiou@uniwa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συστηματική αερόβια άσκηση έχει αντι-αθηρογόνο δράση στο αγγειακό σύστημα, βελτιώνει τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (μειώνοντας τον κίνδυνο αρρυθμιών), και τον κίνδυνο μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Μεταξύ των σύγχρονων θεραπευτικών μέσων αντιμετώπισης της

χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ) περιλαμβάνεται η εφαρμογή άσκησης τόσο με τη μορφή μεμονωμένων συνεδριών όσο και με προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης (1). Το ενδοθήλιο παρυσιάζει ενδοκρινικές και παρακρινικές ιδιότητες και μέσω της αγγειοδιαστολής των λείων μυϊκών κυττάρων και της αντιφλεγμονώδους δράσης του

ρυθμίζει την αγγειακή λειτουργία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνεπάγεται άμεσες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη λειτουργική ικανότητα ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις (2). Συνδέεται με την αθηροσκλήρωση, τη θρόμβωση και την υπέρταση, που συνιστούν παθολογικούς παράγοντες πρόκλησης του συνδρόμου της ΧΚΑ. Στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, επίσης, αποδίδεται και η λειτουργική αδυναμία των σκελετικών μυών που δεν ικανοποιούνται από τη μειωμένη τροφοδοσία οξυγόνου κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας. Πράγματι, η ανεπάρκεια οξυγόνου στις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις έχει ως αποτέλεσμα την κόπωση λόγω μειωμένης καρδιοαναπνευστικής απόδοσης.

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης δείξει σημαντική μείωση της αγγειοδιαστολής που προκαλείται από το ενδοθήλιο στις περιφερικές αρτηρίες σε ασθενείς με ΧΚΑ. Η πρόληψη και θεραπεία της ενδοθηλιακής βλάβης και η άμεση αποκατάσταση της λειτουργίας του ενδοθηλίου είναι υψίστης σημασίας για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχουν τα ενδοθηλιακά προγονικά κυτταρα (ΕΠΚ) που μετά την απελευθέρωσή τους από το μυελό των οστών συμβάλλουν στη διατήρηση ενός ζωτικού στρώματος ενδοθηλιακών κυττάρων που προάγει τη νεοαγγείωση. Στους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, η ενδοθηλιακή ισχαιμία αυξάνει τα επίπεδα κυκλοφορίας των ΕΠΚ έως και 1000 φορές, και αυτή η αύξηση του αριθμού τους μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου (3). Επιπλέον, τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα (ΑΠΚ), ένας συγγενής κυτταρικός πληθυσμός με τα ΕΠΚ, παρουσιάζουν ιδιότητες που μοιάζουν με προγονικές (4), έχουν μια κοινή πηγή προέλευσης με τα ΕΠΚ, τον αγγειοβλάστη του μυελού των οστών, υποστηρίζουν την αγγειογενετική διαδικασία και διευκολύνουν τους επανορθωτικούς μηχανισμούς στο αγγειακό σύστημα.

Μετά την πρώτη ανίχνευση των ΕΠΚ από την Asahara και συν. 1997 (5), η μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΜΚΔΚ) χρησιμοποιήθηκε ως ένα άμεσο ερέθισμα με έντονη σωματική δραστηριότητα για να διερευνήσει την απόκριση του αριθμού των ΕΠΚ. Παρόλο όμως

που συμβάλλει στη διάγνωση και αξιολόγηση υποκείμενων παθήσεων (6), εντούτοις δε συνιστά και δεν αντιπροσωπεύει μια πραγματική συνεδρία άσκησης (7). Φαίνεται ότι στους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις η σύντομη διάρκεια και η μη επίτευξη υψηλής έντασης λόγω της συμπτωματολογίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι ανεπαρκείς για να αυξήσουν τον αριθμό των ΕΠΚ. Θα ήταν συνεπώς σημαντικό να διερευνηθεί η απόκριση των ΕΠΚ μετά από μία συνεδρία άσκησης με μεγάλη διάρκεια σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για να καθοριστεί με ακρίβεια 1) αν αυξάνεται ο αριθμός τους και 2) ο χρόνος παραμονής τους σε αυξημένα επίπεδα τους μετά από την άσκηση.

Αντίθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΚΔΚ με μικρή διάρκεια, ακόμα και 10 λεπτών, μπορεί να βελτιώσει τη μικροκυκλοφορία σε υγιείς δοκιμαζόμενους. Ωστόσο, είναι πιθανό μια συνεδρία άσκησης με μεγαλύτερη διάρκεια να προκαλέσει σημαντικότερες βελτιώσεις στη μικροκυκλοφορία. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη όπου μια συνεδρία άσκησης με μέτρια ένταση και διάρκεια 30 λεπτών βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργία των μικροαγγειακών τριχοειδών (8). Αντίθετα, η άσκηση με πολύ υψηλή ένταση (85% $\text{VO}_{2\text{max}}$) ή με πολύ μεγάλη διάρκεια (90 λεπτά) δεν έδειξε σημαντική βελτίωση της μικροκυκλοφορίας σε αθλούμενους άνδρες (9,10,11). Σε ασθενείς με ΧΚΑ, ορισμένες μελέτες έχουν υποδείξει ότι ένα πρωτόκολλο με συνεχόμενη άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη μικροκυκλοφορία αυξάνοντας τη ροή του αίματος και την παροχή οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς (12). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με την επίδραση στη μικροκυκλοφορία στους ασθενείς με ΧΚΑ.

Όπως έδειξαν οι παραπάνω μελέτες το ερέθισμα της άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο προκαλεί αυξημένη ροή αίματος και διεγείρει την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και κυττοκινών που μπορούν να κινητοποιήσουν τα ΕΠΚ από το μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος. Ο βαθμός κινητοποίησης τους φαίνεται να εξαρτάται από χαρακτηριστικά όπως η διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, οι ενδείξεις για τα θετικά οφέλη της συνεχόμενης άσκησης βασίζονται σε μελέτες υγιών ατόμων και οργανωμένων προγραμμάτων καρδιακής αποκατάστασης και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς

με καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΚΑ. Η δε εφαρμογή της ΜΚΔΚ που συνιστά περισσότερο μια διαγνωστική κλινική δοκιμασία παρά μία ξεχωριστή συνεδρία άσκησης, έχει δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα στους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Ως εκ τούτου, τα ερευνητικά στοιχεία για τον προσδιορισμό των επιδράσεων στην αγγειακή λειτουργία μέσω μίας συγκεκριμένης συνεδρίας άσκησης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΑΠΚ είναι άγνωστα. Σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης ενός πρωτοκόλλου άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο στη κινητοποίηση των ΕΠΚ και των ΑΠΚ και τη μικροκυκλοφορία σε υγιείς και ασθενείς με ΧΚΑ.

Μεθοδολογία

Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν στο ερευνητικό εργαστήριο από το Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της Καρδιολογικής Κλινικής του Νος. "Ο Ευαγγελισμός". Συμμετείχαν επίσης υγιείς δοκιμαζόμενοι με παρόμοια ηλικία και δείκτη μάζας σώματος.

Κριτήρια εισαγωγής

Τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν άνδρες και γυναίκες με ηλικία μεταξύ 18 και 75 έτη. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα Εξώθησης της αριστερής κοιλίας, $\leq 45\%$. Λάμβαναν επίσης, σταθερή βέλτιστη ιατρική αγωγή και ήταν κλινικά σταθεροί χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο τους προηγούμενους τρεις μήνες. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς δεν έπρεπε να έχουν συμμετοχή σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα άσκησης τους προηγούμενους έξι μήνες.

Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν αντενδείξεις για τη ΜΚΔΚ (σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Θώρακος) καθώς και ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και παθολογικές καταστάσεις όπως καρκίνος του ήπαρ ή νεφρική νόσος. Πρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η υπέρταση, η σοβαρή αγγειακή νόσος, η σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η περιφερική αρτηριακή και η νευρομυϊκή νόσος. Οι συμμετέχοντες ασθενείς στη

μελέτη επίσης δεν είχαν συμπτώματα που να σχετίζονται με ενεργό ισχαιμία.

Πρωτόκολλο άσκησης

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη πραγματοποίησαν ένα πρωτόκολλο άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο. Το πρωτόκολλο ξεκίνησε με προθέρμανση 5 λεπτών και εκτελέστηκε με σταθερή ένταση $50\% \text{VO}_{2\text{peak}}$ με βάση την ΜΚΔΚ. Η μέση διάρκεια των συνεδριών κατά τη συνεχόμενη άσκηση ήταν 53 λεπτά για τους ασθενείς με ΧΚΑ και 62 λεπτά για τους υγιείς δοκιμαζόμενους. Η διάρκεια της άσκησης βασίστηκε σε μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της καρδιακής αποκατάστασης όπου φάνηκε περίπου 1 ώρα συνεχόμενης άσκησης προωθεί τη διέγερση των προγονικών κυττάρων κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων (13) και μακροπρόθεσμων (14) προγραμμάτων αποκατάστασης. Παρόλα αυτά η αποτελεσματικότητα της συνεχόμενης άσκησης κατά τη διάρκεια ενός μεμονωμένου πρωτοκόλλου δεν έχει διερευνηθεί. Η διάρκεια της άσκησης υπολογίστηκε ώστε το συνολικό της έργο να είναι το ίδιο για όλους τους ασθενείς και υγιείς αντίστοιχα. Οι βασικές αιμοδυναμικές παράμετροι καταγράφηκαν τρία λεπτά πριν από την άσκηση, κατά τη διάρκειά της και για πέντε λεπτά μετά το τέλος της άσκησης.

Δείγμα Μελέτης

Ο υπολογισμός του κατάλληλου μεγέθους δείγματος για την εξέταση των διαφορών πριν και στις 2 χρονικές στιγμές μετά την άσκηση βασίστηκε στο μέγεθος επίδρασης 0,48 από τη μελέτη των Gatta και συνεργατών (13). Πιο συγκεκριμένα, με μέγεθος επίδρασης 0,48, ισχύ (power) 0,80 και επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$, το ελάχιστο μέγεθος δείγματος υπολογίστηκε σε 14 ασθενείς με ΧΚΑ, κατανεμημένους στην πειραματική ομάδα. Λαμβάνοντας υπόψη ένα κατά προσέγγιση ποσοστό αποχώρησης 20% και ποσοστό ελλিপών δεδομένων 7%, το τελικό μέγεθος δείγματος ορίστηκε σε 16 ασθενείς με ΧΚΑ.

Μετρήσεις

Οι συμμετέχοντες εξοικειώθηκαν με την άσκηση στο εργομετρικό ποδήλατο και υποβλήθηκαν σε ΜΚΔΚ σε σταθερή θέση. Ενθαρρύνονταν προφορικά να ασκούνται μέχρι εξάντλησης, που συνήθως

ορίζεται ως μέγιστη κόπωση στα κάτω άκρα ή μέγιστη δύσπνοια. Οι αυξήσεις του έργου υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την εξίσωση Hansen και συν. 2004 (15) ώστε να επιτυγχάνεται ιδανική διάρκεια της δοκιμασίας 8 έως 12 λεπτά σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Θώρακος. Πριν από κάθε εξέταση πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση του συστήματος με τη δίοδο γνωστού όγκου αέρα από τον πνευμοταχόγραφο με τη χρήση σταθεράς σύριγγας όγκου τριών λίτρων. Η δοκιμασία επαναλήφθηκε τουλάχιστον τρεις φορές και χρησιμοποιήθηκε η καλύτερη από τις τρεις καμπύλες ροής-όγκου. Όλες οι μεταβολικές μετρήσεις καταγράφησαν για δύο λεπτά στην ηρεμία, καθ' όλη τη διάρκεια του αυξανόμενου έργου άσκησης, καθώς και για πέντε λεπτά κατά τη φάση της περιόδου ανάκαμψης της άσκησης.

Η ανταλλαγή αερίων αξιολογήθηκε αναπνοή προς αναπνοή με διαδικτυακό σύστημα ενώ ταυτόχρονα οι δοκιμαζόμενοι ανάπνεαν μέσω μιας βαλβίδας χαμηλής αντίστασης με ένα σφινγκτήρα προσαρμοσμένο στη μύτη, χρησιμοποιώντας μία μεταβολική κάρτα (Vmax 229; SensorMedics, Yorba Linda, CA). Η αξιολόγηση της καρδιακής συχνότητας βασίστηκε σε ένα σύστημα καταγραφής με τη χρήση ηλεκτροκαρδιογράφου με 12 απαγωγές (MAX1, Model 2000; Marquette Electronics, Milwaukee, WI). Η αρτηριακή πίεση καταγράφονταν κάθε δύο λεπτά και η πρόσληψη οξυγόνου στη μέγιστη άσκηση (VO_{2peak}) λήφθηκε με μια μέση μέτρηση κατά τα τελευταία είκοσι δευτερόλεπτα της ΜΚΔΚ. Ο μέγιστος ρυθμός άσκησης ορίστηκε ως το υψηλότερο επίπεδο έργου που επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε με συχνότητα στροφών στο εργομετρικό ποδήλατο όχι μικρότερη από εξήντα στροφές για είκοσι δευτερόλεπτα. Σε όλη τη διάρκεια της κόπωσης οι ασθενείς εισέπνεαν μέσω επιστομίου που συνδέεται με βαλβίδα τριπλού αυλού με τον πνευμοταχογράφο, ενώ η μύτη ήταν αποφραγμένη με ένα ρινοπίεστρο. Πραγματοποιήθηκε καταγραφή αναπνοή προς αναπνοή της κατανάλωσης οξυγόνου, της αποβολής διοξειδίου του άνθρακα και της ροής αέρα με ειδικό σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών δοκιμασιών. Έγινε υπολογισμός της κατανάλωσης οξυγόνου ηρεμίας ως ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου για δύο λεπτά πριν την έναρξη της άσκησης, ενώ οι μέγιστες τιμές της

πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2peak}), της αποβολής διοξειδίου του άνθρακα, και του πηλίκου ανταλλαγής αερίων κατά την άσκηση υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων τα τελευταία είκοσι δευτερόλεπτα πριν τη διακοπή της κόπωσης.

Τα αποτελέσματα της ΜΚΔΚ αναλύθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιοριστεί εξατομικευμένα η κατάλληλη ένταση και διάρκεια της άσκησης για κάθε δοκιμαζόμενο. Οι μετρήσεις των προγονικών κυττάρων πραγματοποιήθηκαν πριν από την άσκηση, αμέσως μετά και 40 λεπτά μετά την άσκηση. Η συστηματική μικροκυκλοφορία αξιολογήθηκε πριν και μετά τη συνεδρία άσκησης.

Δείγματα αίματος και κυτταρομετρία ροής

Δείγματα φλεβικού αίματος λήφθηκαν από περιφερική φλέβα με τη χρήση φλεβικού καθετήρα. Οι χρονικές στιγμές αιμοληψίας ήταν 2 λεπτά πριν την άσκηση, αμέσως μετά και 40 λεπτά μετά την άσκηση. Κατά την επεξεργασία/παρασκευή των δειγμάτων το αίμα φυγοκεντρήθηκε δύο φορές στις 700 στροφές για 20 λεπτά χωρίς φρένο στο φυγοκεντρητή αίματος. Μετά τη δεύτερη φυγοκέντρηση, η ανώτερη φάση του δείγματος αφαιρέθηκε και απορρίφθηκε. Το κυτταρικό ίζημα επαναιωρήθηκε και 2,5 ml μεταφέρθηκαν σε ξεχωριστό σωληνάριο και διατηρήθηκε σε πάγο. Ταυτόχρονα, 500 μl δειγμάτων μεταφέρθηκαν επίσης σε σωλήνες δειγμάτων και προστέθηκαν τα ακόλουθα αντισώματα: 10 μl CD45-PerCP, 5 μl CD133-PE, 3 μl CD34-APC και 5 μl VEGFR₂-PE. Η επεξεργασία των δειγμάτων συνεχίστηκε με μία τρίτη φυγοκέντρηση σε θερμοκρασία 4 °C στις 250g στροφές. Όλα τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε ειδικά σωληνάκια και μεταφέρθηκαν για ανάλυση στο ειδικό λογισμικό του κυτταρομετρητή ροής.

Η τεχνική Boolean (16) εφαρμόστηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας συνδυασμούς συγκεκριμένων επιφανειακών δεικτών. Λόγω της σύγχυσης που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ορισμό και την ονοματολογία των ΕΠΚ, για την ανάλυση τους πραγματοποιήθηκαν τρεις συνδυασμοί αντιγόνων (17). Οι μετρήσεις των ΕΠΚ βασίστηκαν στην επιφανειακή έκφραση τεσσάρων αντιγόνων CD34/CD45/CD133 (ομάδα διαφοροποίησης) και KDR⁺ (υποδοχέας περιοχής κίνησης) και αναλύθηκαν τρεις διαφορετικοί συν-

δυσασμοί κυτταρικών δεικτών των ΕΠΚ. Ο KDR⁺ αποτελεί την εξωκυτταρική περιοχή του υποδοχέα-2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR₂⁺). Ο συνδυασμός δεικτών CD34⁺/CD45⁺/CD133⁺ που καθορίζουν τον πληθυσμό των ΕΠΚ₁ θεωρήθηκε ως γενικός λόγω της έκφρασης των αρχικών αντιγόνων των βλαστικών κυττάρων, αλλά δεν είχε τον δείκτη ενδοθηλιακού προσδιορισμού VEGFR₂⁺. Ανάλογα με την έκφραση του ενδοθηλιακού αντιγόνου και το συνδυασμό των επιφανειακών δεικτών, οι πληθυσμοί των κυττάρων CD34⁺/CD133⁺/KDR και CD34⁺/CD45⁺/KDR θεωρήθηκαν ως ΕΠΚ₂ και ΕΠΚ₃, αντίστοιχα. Για την αξιολόγηση των ΑΠΚ χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός των δεικτών CD34⁺/CD45⁺/CD133⁺.

Μέτρηση της συστηματικής κυκλοφορίας

Για την αξιολόγηση της συστηματικής μικροκυκλοφορίας πραγματοποιήθηκε μέτρηση με τη τεχνική της αγγειακής απόφραξης για 3 λεπτά με ταυτόχρονη συνεχή καταγραφή μετρήσεων με την εγγύς στην υπέρυθρο ακτινοβολία φασματοσκοπία (near infrared streptoscopy—NIRS) 3 λεπτά πριν και 3 λεπτά μετά την άσκηση. Η τεχνική περιλαμβάνει τοποθέτηση ενός μικρού αισθητήρα στην επιφάνεια του δέρματος και τη χρήση του εγγύς υπέρυθρου για τη μέτρηση της οξυγόνωσης και της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία (18,19).

Για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας οι κύριες παράμετροι που εκτιμήθηκαν ήταν: 1) κορεσμός οξυγόνου στους ιστούς (StO₂%). 2) ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου (%/λεπτό), όπως υπολογίζεται από τη γραμμή παλινδρόμησης του πρώτου λεπτού της μεταβολής του StO₂ μετά την απόφραξη, 3) ρυθμός επαναιμάτωσης οξυγόνου, που αντιπροσωπεύει την ενδοθηλιακή λειτουργία (%/δευτερόλεπτα), ποσοτικοποιώντας την υπεραιμική απόκριση στο θέναρ μετά την απελευθέρωση της αγγειακής απόφραξης (που αντικατοπτρίζει την ενδοθηλιακή λειτουργία) και 4) αντιδραστική υπεραιμία, που εκφράζεται ως το ποσοστό της μεταβολής του σήματος κατά τη διάρκεια της αρτηριακής απόφραξης και εκτιμάται από την αγγειακή εφεδρεία.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα της μελέτης εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD). Η κανονικότητα της

κατανομής αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Οι διαφορές της συνεχόμενης άσκησης στα τρία χρονικά σημεία μέτρησης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΑΠΚ αξιολογήθηκαν με παραγοντική ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) 2×3 (πρωτόκολλο × χρόνος) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε τρεις παράγοντες. Οι διαφορές της άσκησης στη μικροκυκλοφορία στα δύο χρονικά σημεία μέτρησης αξιολογήθηκαν με παραγοντική ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) 2×2 (πρωτόκολλο × χρόνος) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε δύο παράγοντες. Για την ανάλυση πολλαπλών συγκρίσεων μεταξύ των ομάδων (post-hoc) εφαρμόστηκε η διόρθωση Sidak. Ο καθορισμός του μεγέθους της επίδρασης υπολογίστηκε με το Cohen's d ως η διαφορά μέσων τιμών μεταξύ δύο ομάδων διαιρεμένη με την τυπική απόκλιση των παρατηρήσεων (μέσο όρος της διαφοράς/SD) για να παρέχει χαμηλές (μικρές ≥0,2), μεσαίες (μέτριες ≥0,5) και υψηλές (μεγάλες ≥0,8) επιδράσεις διαφοράς μεταξύ δύο μεταβλητών. Η στατιστική σημασία έγινε αποδεκτή όταν p≤0,05 και όλοι οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν από το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 28 (SPSS Inc, Chicago, IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είκοσι τρεις ασθενείς με ΧΚΑ (n = 23) κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, δύο εκ των οποίων δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ενώ ένας ασθενής παραιτήθηκε πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας. Είκοσι (n=20) μη καχεκτικοί άνδρες, εξωτερικοί ασθενείς με σταθερή ΚΑ ξεκίνησαν την πειραματική διαδικασία, δεκαέξι εκ των οποίων (n=16, μέση ηλικία, 49,2±10,7 έτη, μάζα σώματος, 78,9±18,6 kg, ύψος σώματος, 175,4 ± 8,6 cm, δείκτης μάζας σώματος, ΔΜΣ, 27,2±3,1 kg/m², κλάσμα Εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ≤ 45%) ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο με τη συνεχή άσκηση. Συμμετείχαν επίσης έντεκα υγιείς (n=11) με παρόμοια ηλικία και δείκτη μάζας σώματος (Πίνακας 1). Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τον κίνδυνο και τα οφέλη της μελέτης και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι για τις μελέτες σε ανθρώπους. Τα βασικά δεδομένα όλων των συμμετεχόντων και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και υγιών δοκιμαζόμενων

	Ασθενείς (n = 16)	Υγιείς (n = 11)
Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά (mean ± SD)		
<i>Ηλικία (έτη)</i>	46.4 ± 8.6	43.4 ± 6.8
<i>ΔΜΣ (Kg/m²)</i>	26.4 ± 3.3	26.3 ± 3.3
<i>Βάρος (Kg)</i>	81.6 ± 17.9	71.7 ± 7.6
<i>Ύψος (cm)</i>	176.3 ± 8.8	169.2 ± 6.4
VO₂peak and KE (mean ± SD)		
<i>VO₂peak (ml/kg/min)</i>	15.3 ± 2.4	
<i>KE%</i>	33.2 ± 4.0	
Χαρακτηριστικά ΚΑ [No (%)]		
<i>NYHA Class II</i>	10 (64)	
<i>NYHA Class III</i>	6 (36)	
<i>Χωρίς ισχαιμία</i>	10 (64)	
<i>Ισχαιμία</i>	6 (36)	
<i>Αρτηριακή Υπέρταση</i>	4 (38)	
<i>Διαβήτης</i>	4 (38)	
<i>Δυσλιπιδαιμία</i>	2 (11)	
<i>Κάπνισμα</i>	—	
Φαρμακευτική Αγωγή [No (%)]		
<i>B-blockers</i>	11 (68)	
<i>ACE αναστολείς</i>	10 (63)	
<i>Νιτρικά</i>	4 (25)	
<i>Στατίνες</i>	7 (43)	
<i>Αντί-αρυθμικά</i>	8 (51)	
<i>Αντί-πηκτικά</i>	3 (19)	
<i>Anti-platelets</i>	4 (25)	

ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; ΚΕ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; SD: τυπική απόκλιση; ACE: angiotensin-converting enzyme. ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος; NYHA: New Heart Association

Κινητοποίηση ενδοθηλιακών και αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων

Με βάση τους συνδυασμούς επιφανειακών δεικτών ανίχνευσης των προγονικών κυττάρων, η στατιστική ανάλυση έδειξε σημαντικά αποτελέσματα κατά τη συνεχόμενη άσκηση στους κυτταρικούς πληθυσμούς των ΕΠΚ και ΑΠΚ αμέσως μετά την άσκηση και 40 λεπτά μετά την άσκηση ($p < 0,05$) (Σχήμα 1) στους ασθενείς με ΧΚΑ. Στους υγιείς τα ΕΠΚ₁, και ΑΠΚ αυξήθηκαν αμέσως αμέσως μετά και 40 λεπτά μετά την άσκηση ($p < 0,05$), ενώ δεν υπήρξε μεταβολή των ΕΠΚ₂ και ΕΠΚ₃ σε καμία χρονική στιγμή μετά την άσκηση ($p > 0,05$), (Σχήμα 2)

Συστηματική μικροκυκλοφορία

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της συνεχόμενης άσκησης στη μικροκυκλοφορία τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές επιδράσεις και στις τέσσερις παραμέτρους της συστηματικής μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με ΧΚΑ. Συγκεκριμένα το ιστικό οξυγόνο, ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου, ο ρυθμός επαναιμάτωσης μετά την απελευθέρωση της αγγειακής απόφραξης αυξήθηκαν σημαντικά μετά την άσκηση ($p < 0,05$). Ο χρόνος της επαναφοράς στην ηρεμία επίσης μειώθηκε σημαντικά μετά την άσκηση ($p = 0,05$) βελτιώνοντας παράλληλα την αντιδραστική υπεραιμία (Πίνακας 3). Στους υγιείς πα-

Πίνακας 2. Κινητοποίηση ενδοθηλιακών και αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (n = 16) και σε υγιείς δοκιμαζόμενους (n = 11)

Συνεχόμενη άσκηση	Προ άσκησης	Αμέσως μετά την άσκηση		40 λεπτά μετά	
	Κύτταρα·10 ⁶	Κύτταρα·10 ⁶	Μέγεθος	Κύτταρα·10 ⁶	Μέγεθος

Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΕΠΚ) αναγνωρισμένα με διαφορετικούς δείκτες ΕΠΚ₁ δείκτες: CD34⁺/CD45⁺/CD133⁺

Ασθενείς με ΧΚΑ	19.7 ± 12.2	48.6 ± 34.3 ^b	0.87	45.5 ± 41.8 ^b	0.79
Υγιείς	41.5 ± 38.3	64.3.2 ± 52.8 ^b	0.71	63.5 ± 51.2 ^b	0.82

ΕΠΚ₂ δείκτες: CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂⁺

Ασθενείς με ΧΚΑ	13.1 ± 14.2	16.7 ± 17.4	0.26	15.3 ± 16.1	0.25
Υγιείς	34.2 ± 26.3	32.9 ± 21.2 ^b	0.33	39.8 ± 30.2	0.38

ΕΠΚ₃ δείκτες: CD34⁺/CD45⁺/VEGFR₂⁺

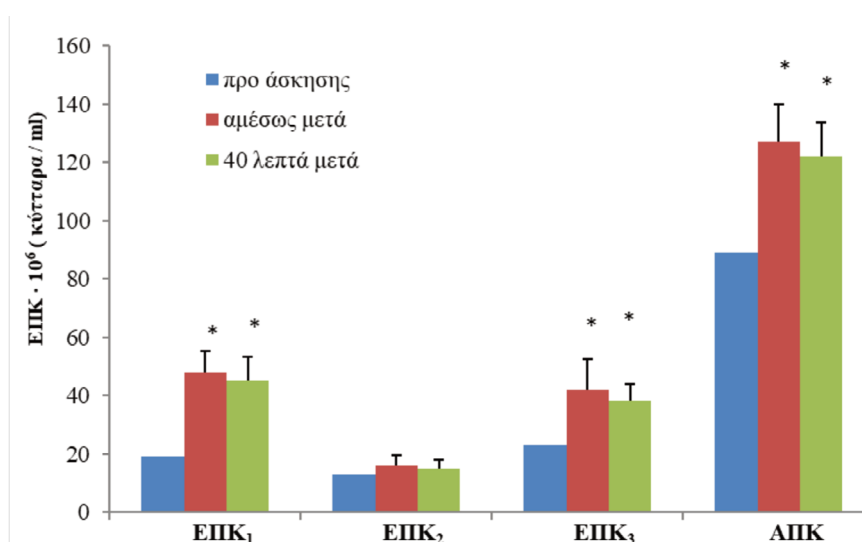
Ασθενείς με ΧΚΑ	23.4 ± 26.7	42.3 ± 47.6	0.39	38.4 ± 31.2	0.57
Υγιείς	41.7 ± 25.2	41.4 ± 33.7	0.19	40.2 ± 28.1	0.23

Αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα (ΑΠΚ) ΑΠΚ δείκτες: CD34⁺/CD45⁺/CD133⁺

Ασθενείς με ΧΚΑ	89.4 ± 49.3	127.5 ± 61.0 ^a	0.68	122.9 ± 81.3	0.49
Υγιείς	113.4 ± 72.6	144.9 ± 78.1	0.89	138.3 ± 86.7 ^a	0.80

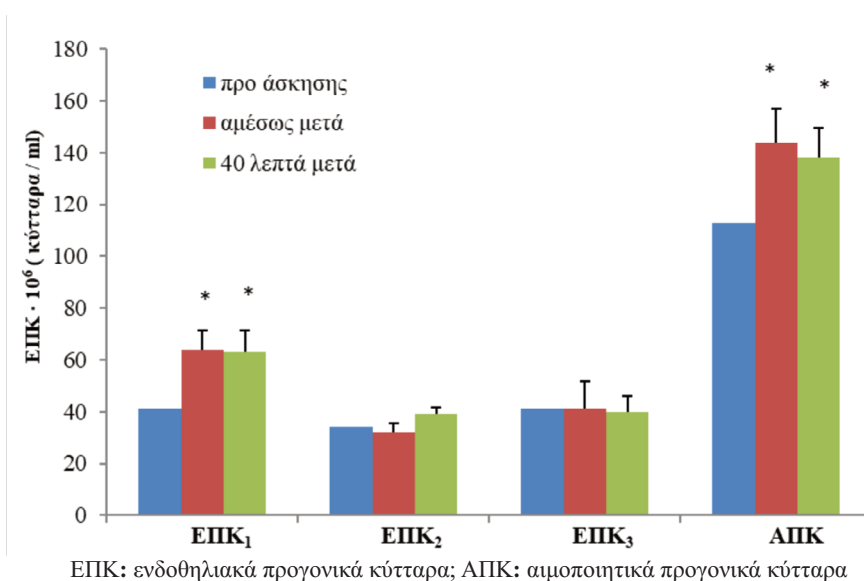
ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; ΕΠΚ: ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα; ΑΠΚ: αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα; ΥΑΕΑΠ: υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-2

^ap ≤ 0.01 and ^bp ≤ 0.05 σε σύγκριση με την ηρεμία. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± SD; τυπική απόκλιση



ΕΠΚ: ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα; ΑΠΚ: αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα

Σχήμα 1. Κινητοποίηση ενδοθηλιακών και αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια



Σχήμα 2. Κινητοποίηση των ενδοθηλιακών και αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε υγιείς δοκιμαζόμενους ανεπάρκεια

Πίνακας 3. Μεταβολές στις παραμέτρους της συστηματικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (n = 16) και σε υγιείς δοκιμαζόμενους (n = 11)

Συνεχόμενη άσκηση	Προ άσκησης	Αμέσως μετά την άσκηση	Μέγεθος επίδρασης
Ιστική οξυγόνωση (StO₂)			
Ασθενείς με ΧΚΑ	77.7 ± 3.8	79.2 ± 4.1	0.17
Υγιείς	81.3 ± 3.1	82.1 ± 3.7	0.14
Μείωση κλίσης StO₂ (%/minute)			
Ασθενείς με ΧΚΑ	10.6 ± 2.2	12.5 ± 1.9 ^a	0.69
Υγιείς	12.3 ± 1.8	12.0 ± 1.8	0.74
Αύξηση κλίσης StO₂ (%/second)			
Ασθενείς με ΧΚΑ	2.4 ± 0.7	3.1 ± 0.9 ^a	0.66
Υγιείς	3.7 ± 0.6	4.4 ± 0.6 ^a	0.78
Χρόνος επαναφοράς (seconds)			
Ασθενείς με ΧΚΑ	113.2 ± 28.7	103.6 ± 21.3 ^b	0.38
Υγιείς	104.3 ± 22.6	92.4 ± 16.9	0.27

ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; StO₂: ιστικό οξυγόνο;

^ap ≤ 0.01 and ^bp ≤ 0.05 σε σύγκριση με την ηρεμία. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± SD: τυπική απόκλιση

ρατηρήθηκε βελτίωση στις παραμέτρους που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή λειτουργία (ο ρυθμός επαναιμάτωσης μετά την απελευθέρωση της αγγειακής απόφραξης και η αντιδραστική υπεραιμία). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του ιστικού οξυγόνου και του ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι μία συνεδρία με τη συνεχόμενη μέθοδο με μέτρια ένταση και μεγάλη διάρκεια προάγει την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων και βελτιώνει τη συστηματική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με

ΧΚΑ. Αντίθετα, στους υγιείς δοκιμαζόμενους παρόλο που η συνεχόμενη άσκηση δεν έδειξε μεταβολές στον αριθμό των ΕΠΚ (εκτός από τα ΕΠΚ₁ και τα ΑΠΚ αμέσως μετά και 40 λεπτά μετά την άσκηση) προκάλεσε μεταβολές σε παραμέτρους της συστηματικής μικροκυκλοφορίας που καθορίζουν τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ένα πρωτόκολλο άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο μπορεί να αυξήσει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των ΕΠΚ αναδεικνύοντας την ευεργετική επίδραση της άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε υγιή άτομα. Η αερόβια άσκηση με μέτρια ένταση (60 έως 75% HR_{max}, ~50 έως 68% VO_{2max} και με διάρκεια 30 έως 60 λεπτά οδηγεί σε απελευθέρωση των κυκλοφορούντων ΕΠΚ. Ωστόσο, τρέξιμο με την ίδια ένταση (20) περίπου (~68% VO_{2max}) και με μικρότερη διάρκεια (10 λεπτά), δεν προκάλεσε την κινητοποίησή τους. Σε αθλητές, 240 λεπτά ποδηλασίας στο ~50% VO_{2max} οδήγησε σε υψηλούς αριθμούς κυκλοφορούντων ΕΠΚ (21). Πρέπει να σημειωθεί ότι σημαντική κινητοποίηση, επίσης, επιτεύχθηκε μετά από μία συνεδρία άσκησης με διάρκεια 5 λεπτά αλλά αισθητά υψηλότερη ένταση, (101±5% HR_{max}, ~100% VO_{2max}). Εναλλακτικά, δύο μελέτες αγώνων μαραθωνίου (~4 ώρες) έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα. Στην πρώτη μελέτη σε 9 αθλητές που πραγματοποίησαν τη μαραθωνία διαδρομή με διάρκεια 191±26 λεπτά ο αριθμός των ΕΠΚ διπλασιάστηκε (22). Αντίθετα, στη δεύτερη μελέτη που χρησιμοποίησε σημαντικά μεγαλύτερο δείγμα (68 μαραθωνοδρόμους) που πραγματοποίησαν τη μαραθωνία διαδρομή με μέση διάρκεια 240 λεπτά δε φάνηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στον αριθμό των κυττάρων (23). Τέλος, σε δρομείς υπεραποστάσεων (246 χιλιόμετρα, με μέσο χρόνο τρεξίματος 32 ώρες 8 λεπτά και 30 ώρες 2 λεπτά αντίστοιχα) καταγράφηκε η απελευθέρωση των ΕΠΚ από το μυελό των οστών ως απόκριση στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου και στην ιστική υποξία (24).

Επίδραση του πρωτοκόλλου με τη συνεχόμενη άσκηση

Η αύξηση στα επίπεδα των ΕΠΚ στην παρούσα μελέτη συσχετίστηκε με ταυτόχρονη επίδραση στην αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου. Υπάρχουν πε-

ριορισμένες και αμφιλεγόμενες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της συνεχόμενης άσκησης κατά τη διάρκεια παρεμβατικών προγραμμάτων αποκατάστασης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, αυτές οι μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν με μία μεμονωμένη περίοδο άσκησης. Η συνεχόμενη άσκηση ως ερέθισμα για την κινητοποίηση των ΕΠΚ έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο και ΧΚΑ. Μελέτες έχουν δείξει ότι συνεδρίες άσκησης με διαφορετική διάρκεια (20 έως 40 λεπτά) και ένταση (50% έως 75% VO_{2peak}) ως μέρος προγράμματος αποκατάστασης προάγουν την κινητοποίηση ΕΠΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ και παρουσιάζουν παράλληλη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας. Ωστόσο, η επίδραση ενός πρωτοκόλλου με τη συνεχόμενη άσκηση σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΚΑ δεν είχε τεκμηριωθεί. Στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η μεγάλη διάρκεια που αντιστάθμισε τη μέτρια ένταση της άσκησης προκαλώντας το απαιτούμενο ερέθισμα για να διεγείρει το μηχανισμό κινητοποίησης των προγονικών κυττάρων και τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν την απελευθέρωση των ΕΠΚ μετά από τη συνεχόμενη άσκηση. Ο Laufs και συν. 2005 (20) πραγματοποίησαν τρία διαφορετικά πρωτόκολλα σε υγιείς δοκιμαζόμενους και απέδειξαν ότι η άσκηση με μεγάλη (80% VO_{2max}) ή μέτρια ένταση (68% VO_{2max}) και με μέση διάρκεια (30 λεπτά) αύξησε τον αριθμό των ΕΠΚ. Αντίθετα, η συνεχόμενη άσκηση με μέτρια ένταση (68% VO_{2max}) και με μικρή διάρκεια (10 λεπτά) δεν προκάλεσε μεταβολές στον αριθμό των κυττάρων. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με άλλες μελέτες που έχουν δείξει ότι απαιτούνται τουλάχιστον 30 έως 60 λεπτά άσκησης για να προάγουν τη κινητοποίηση των ΕΠΚ και να έχουν θετικές προσαρμογές στην αγγειακή λειτουργία καρδιαγγειακών ασθενών. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η μέτρια ένταση (50% του VO_{2peak}) που μπορεί να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα φαίνεται να επηρεάζει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που απελευθερώνουν και διεγείρουν την προκαλούμενη από την άσκηση κι-

νητοποίηση των ΕΠΚ και ΑΠΚ. Στους μοριακούς αυτούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου και η αντιοξειδωτική δράση του, η αυξημένη έκφραση της μεταλλοπεπτιδάσης -9, η διατμητική τάση και η ενεργοποίηση κυττοκινών και/ή χημειοκινών (25-27).

Η διάρκεια της άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο φαίνεται να είναι ένα σημαντικός παράγοντας για την αύξηση του αριθμού των ΕΠΚ στους υγιείς δοκιμαζόμενους. Μελέτες έχουν δείξει ότι μεγαλύτερη διάρκεια άσκησης σχετίζεται με αύξηση των κυκλοφορούντων ΕΠΚ. Για παράδειγμα, μια μελέτη έδειξε ότι μια συνεδρία διάρκειας 90 λεπτών με σταθερή ένταση οδήγησε σε σημαντική αύξηση των ΕΠΚ σε σχέση με μια συνεδρία ποδηλασίας διάρκειας 30 λεπτών (28). Επίσης, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι μια συνεδρία τρεξίματος διάρκειας 2 ωρών οδήγησε σε μεγαλύτερη αύξηση των ΕΠΚ σε σχέση με μια συνεδρία τρεξίματος διάρκειας 1 ώρας (29). Στη μελέτη μας, φάνηκε ότι η διάρκεια της άσκησης ~1 ώρα δεν ήταν επαρκής για να διεγείρει την κινητοποίηση των ΕΠΚ. Στους υγιείς δοκιμαζόμενους η συνεχόμενη άσκηση είχε σημαντική επίδραση στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΑΠΚ. Παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα προγονικών κυττάρων (ΕΠΚ₂) πριν από την άσκηση και πιθανώς το ερέθισμα της συνεχόμενης άσκησης με σταθερή ένταση και μεγάλη διάρκεια δεν αύξησε τον αριθμό τους και δεν ενεργοποίησε τους μηχανισμούς απελευθέρωσης τους στην κυκλοφορία.

Η μεγάλη διάρκεια της άσκησης φαίνεται να αποτέλεσε βασικό παράγοντα για τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη συστηματική κυκλοφορία, όπου φάνηκε η βελτίωση στους ασθενείς με ΧΚΑ, ενώ στους υγιείς βελτιώθηκαν οι παράμετροι της μικροαγγειακής αντιδραστικότητας που σχετίζονται με τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με προγενέστερες μελέτες που χρησιμοποίησαν άσκηση με μεγάλη διάρκεια για τη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας. Η μελέτη μας ενισχύει τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που έχουν δείξει ότι η συνεχόμενη άσκηση με μέτρια ένταση είναι η τυπική μορφή για την προώθηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και τη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας (30). Μελλοντικές μελέτες πρέπει επίσης να διερευνήσουν

αν η διαλειμματική άσκηση με υψηλή ένταση μπορεί να βελτιώσει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα, να προάγει την ακεραιότητα του ενδοθηλίου και να αναστρέψει τους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης των καρδιαγγειακών παθήσεων (31).

Περιορισμοί

Στη μελέτη μας υπήρχε ένας περιορισμός στην προσέλευση περισσότερων ασθενών, κάτι που δεν είναι πάντα εύκολο έργο. Η επιστράτευση των ασθενών αφορούσε μόνο ένα κέντρο, το Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας Νος Ευαγγελισμός. Τα αποτελέσματα μας επίσης αφορούν κυρίως άνδρες ασθενείς με ΧΚΑ καθώς η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες. Επιπλέον, δε συμπεριλήφθηκε ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, οι δοκιμές παρέμβασης με ομάδες ελέγχους σε ασθενείς όπου η άσκηση αποτελεί βασικό θεραπευτικό μέσο των συμπτωμάτων είναι ηθικά αμφισβητήσιμες.

Παρόλο που έχουμε συμπεριλάβει μελέτες με συγκεκριμένους δείκτες για την αναγνώριση των ΕΠΚ, δεν ήταν δυνατόν να αποφευχθούν μεθοδολογικές διακυμάνσεις καθώς είναι ακόμη υπό διερεύνηση ποιος συνδυασμός αντιγόνων τα αντικατοπτρίζει τα ΕΠΚ. Επίσης, τα δεδομένα που λαμβάνονται για έναν πληθυσμό δεν μπορούν να επεκταθούν αυτόματα σε όλους τους πληθυσμούς. Επομένως, πρέπει να υπάρχει συναίνεση σχετικά με τους δείκτες ανίχνευσης των ΕΠΚ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνολικά, η μελέτη δείχνει ότι η διάρκεια άσκησης με τη συνεχόμενη μέθοδο φαίνεται να είναι ένα σημαντικός παράγοντας για την αύξηση του αριθμού των ΕΠΚ και ΑΠΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ. Η παράλληλη βελτίωση των παραμέτρων της συστηματικής μικροκυκλοφορίας που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή λειτουργία δείχνουν ότι η κινητοποίηση των ΕΠΚ που προκαλείται από την άσκηση είναι σημαντικός παράγοντας για τη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΚΑ και σε υγιείς.

Δηλώσεις

Χρηματοδότηση: Η παρούσα εργασία δεν έλαβε χρηματοδότηση.

Σύγκρουση συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώ-

νουν ότι δεν υφίσταται σύγκρουση συμφερόντων.

Ηθική έγκριση: Αρ. 49667/179 - Ημερομηνία: 14/06/2018, Επιτροπή Ηθικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης.

Δήλωση για χρήση τεχνητής νοημοσύνης (TN) στην επιστημονική συγγραφή: Οι συγγραφείς δηλώνουν

ότι δεν χρησιμοποιήθηκε κανένα λογισμικό παραγωγικής Τεχνητής Νοημοσύνης (όπως μοντέλα γλώσσας μεγάλου μεγέθους, εφαρμογές δημιουργίας κειμένου, κ.λπ.) στη διαδικασία σύνταξης, δομής ή ανάλυσης δεδομένων της συγκεκριμένης εργασίας.

REFERENCES

- Cattadori G., Segurini C., Picozzi A., Padeletti L., Anzà C. (2018). Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail*, 5(2), 222-232.
- Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol*, 21;10:1568.
- Ajijola O., Dong C., Herderick E., Ma Q., Goldschmidt-Clermont P.J., Yan Z. (2009). Voluntary running suppresses proinflammatory cytokines and bone marrow endothelial progenitor cell levels in apolipoprotein-e-deficient mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(1), 15-23.
- Ergün S., Hohn H.P., Kilic N., Singer B.B., Tilki D. (2008). Endothelial and hematopoietic progenitor cells (EPCs and HPCs): hand in hand fate determining partners for cancer cells. *Stem Cell Rev*, 4(3), 169-177.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M. (1997). Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 275(5302), 964-967.
- Laveneziana P., Di Paolo M., Palange P. (2021). The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev*, 30(159), 200187.
- Volaklis K., Tokmakidis S.P., Halle M. (2013). Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol*, 102(4), 249-257.
- Kano Y., Padilla D.J., Behnke B.J., Hageman K.S., Musch T.I., Poole D.C. (2005). Effects of eccentric exercise on microcirculation and microvascular oxygen pressures in rat spinotrapezius muscle. *J Appl Physiol* (1985), 99(4), 1516-1522.
- Niemiro G.M., Parel J., Beals J., van Vliet S., Paluska S.A., Moore D.R., Burd N.A., De Lisio M. (2017). Kinetics of circulating progenitor cell mobilization during submaximal exercise. *J Appl Physiol* (1985), 122(3), 675-682.
- Rakobowchuk M., Harris E., Taylor A., Baliga V., Cubbon R.M., Rossiter H.B., Birch K.M. (2012). Heavy and moderate interval exercise training alters low-flow-mediated constriction but does not increase circulating progenitor cells in healthy humans. *Exp Physiol*, 97(3), 375-385.
- Sarto P., Balducci E., Balconi G. (2007). Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J Card Failure*, 13(9): 701- 708.
- Manetos C., Dimopoulos S., Tzanis G., Vakrou S., Tasoulis A., Kapelios C., Agapitou V., Ntalianis A., Terrovitis J., Nanas S. (2011). Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 30(12), 1403-1408.
- Gatta L, Armani A, Lellamo F, Consoli C, Molinari F, Caminiti G, Volterani M, Rosano GMC (2012). Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodeling in chronic heart failure patients. In *J Cardiol* 2012;155:409-413.
- Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, Möbius-Winkler S, Sandri M, Kränkel N, Hambrecht R, Schuler G. (2010). Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*, 3:486-494.
- Hansen J.E., Sun X.G., Yasunobu Y., Garafano R.P., Gates G., Barst R.J., Wasserman K. (2004). Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 126(3), 816-824.
- Duda D.G., Cohen K.S., Scadden D.T., Jain R.K.. (2007). A protocol for phenotypic detection and enumeration of circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in human blood. *Nat Protoc*, 2(4), 805-810.
- Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-

- Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A., Stitt AW. (2010). Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med Genomics*, 13, 3-18.
18. Barstow T.J. (2019). Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol* (1985), 1;126(5), 1360-1376.
19. Gerovasili V., Drakos S., Kravari M., Malliaras K., Karatzanos E., Dimopoulos S., Tasoulis A., Anastasiou-Nana M., Roussos C., Nanas S. (2009). Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 29(6), 385-391.
20. Laufs U., Urhausen A., Werner N., Scharhag J., Heitz A., Kissner G., Böhm M., Kindermann W., Nickenig G. (2005). Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 12(4), 407-414.
21. Mobius-Winkler S., Hilberg T., Menzel K., Golla E., Burman A., Schuler G., Adams V. (2009). Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *J Appl Physiol*, 2009; 107(6), 1943-50.
22. Adams V., Linke A., Breuckmann F., Leineweber K., Erbs S., Kränkel N., Bröcker-Preuss M., Woitek F., Erbel R., Heusch G., Hambrecht R., Schuler G., Möhlenkamp S. (2008) Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 15(5), 602–607.
23. Bonsignore M.R, Morici G., Riccioni R., Huertas A., Petrucci E., Veca M., Mariani G., Bonanno A., Chimenti L., Gioia M., Palange P., Testa U. Hemopoietic and angiogenetic progenitors in healthy athletes: different responses to endurance and maximal exercise. *J Appl Physiol*, 109(1), 60–67.
24. Goussetis E., Spiropoulos A., Tsironi M., Skenderi K., Margeli A., Graphakos S., Baltopoulos P., Pappasotiriou I. (2009). Spartathlon, a 246 kilometer foot race: effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells. *Blood Cells Mol Dis*, 42(3), 294-299.
25. Gielen S., Sandri M., Erbs S., Adams V. (2011). Exercise-induced modulation of endothelial nitric oxide production. *Curr Pharm Biotechnol*, 12(9), 1375-1384.
26. Grisar J.C., Haddad F., Gomari F.A., Wu J.C. (2011). Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and chronic inflammation: from biomarker to therapeutic agent. *Biomark Med*, 5(6), 731-44.
27. Fleissner F, Thum T. (2008). The IGF-1 receptor as a therapeutic target to improve endothelial progenitor cell function. *Mol Med*, 14(5-6), 235-237.
28. Gatta L., Armani A., Lellamo F., Consoli C., Consoli C., Molinari F., Caminiti G., Volterrani M., Rosano G.M.. (2012). Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodeling in chronic heart failure patients. *In J Cardiol*. 201, 155(3), 409-413.
29. Thorell D., Borjesson M., Larsson P. Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*, 107(4), 481-488.
30. Hill J.M, Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. (2003). Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 348(7), 593-600.
31. Dun Y., Thomas R. J., Medina-Inojosa J. R., Squires R. W., Huang H., Smith J. R., Liu S., Olson D.P. (2019). High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: Impact on fat mass in patients with myocardial infarction. *Mayo Clin. Proc*, 94, 1718–1730.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ

Τα δημοσιευμένα άρθρα αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του ΠΣΦ. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση τους χωρίς τη γραπτή άδεια του Διευθυντή Σύνταξης. Τα άρθρα που θα κρίνονται δεν θα πρέπει να έχουν δημοσιευθεί ή να έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό κατά ένα μέρος τους ή ολόκληρα. Όμως μπορεί να γίνονται δεκτά προς κρίση τα ολοκληρωμένα αποτελέσματα εργασιών που έχουν δημοσιευθεί σαν πρόδρομες ανακοινώσεις. Σε κάθε περίπτωση, ενθαρρύνεται η υποβολή ερευνητικών μελετών υψηλής τεκμηρίωσης.

Ο τύπος των εργασιών που δέχεται το περιοδικό Φυσικοθεραπείας μπορεί να προέρχονται από πρωτογενή έρευνα (πειραματικές, παρατηρητικές και επιδημιολογικές μελέτες), δευτερογενή έρευνα (κριτικές, ανασκοπήσεις πεδίου εφαρμογής, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα αναλύσεις) καθώς επίσης letter to the editor κ.α.

Κατά την υποβολή της εργασίας, ο συγγραφέας δηλώνει αν πρόκειται για πρώτη δημοσίευση, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί, μερικά ή ολικά. Στην τελευταία περίπτωση συνυποβάλλονται αντίγραφα του υλικού αυτού για να εκτιμηθεί η δυνατότητα δημοσίευσής του νέου άρθρου.

Οι εργασίες θα κατατίθενται και θα αξιολογούνται και στα ελληνικά και στα αγγλικά.

ΤΡΟΠΟΣ ΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ

Τα άρθρα πρέπει να γράφονται ως εξής:

- Χρήση επεξεργαστή κειμένου MS Word for Windows.

- Γραμματοσειρά Times New Roman, μέγεθος γραμματοσειράς 12, διάστιχο παραγράφου 1,5, με περιθώρια ίντσας (2,5 εκ.) από κάθε πλευρά της σελίδας (300 περίπου λέξεις/σελίδα).

- Η αρίθμηση των σελίδων να γίνεται με τη χρήση του επεξεργαστή (εισαγωγή - αριθμοί σελίδας - στο υποσέλιδο - δεξιά).

- Αρίθμηση όλων των γραμμών του άρθρου, αριστερά του κειμένου.

- Χρήση του πλήκτρου tab και όχι του space στην αρχή των παραγράφων ή στη δωμόρφωση των πινάκων

- Προσθήκη κενού διαστήματος μετά τα σημεία στίξης.

- Σήμανση στο κείμενο με τη χρήση πλάγιων (italic) και όχι έντονων (bold) χαρακτήρων.

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ

Τα παρακάτω μέρη του άρθρου γράφονται ξεχωριστά:

- Η σελίδα του τίτλου: α) ο τίτλος του άρθρου, β) τα

ονόματα των συγγραφέων, στην ονομαστική, γ) η ιδιότητα του κάθε συγγραφέα καθώς και το επιστημονικό κέντρο, Πανεπιστημιακό ίδρυμα, κλινική ή εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία, δ) το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο ενός από τους συγγραφείς για επικοινωνία με τη σύνταξη, ε) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν οικονομικά και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

- Οι περίληψεις (Ελληνική και Αγγλική) και οι λέξεις-κλειδιά: Συνήθως εντάσσονται σε τρίτο πρόσωπο, και δεν υπερβαίνουν η κάθε μια τις 250 λέξεις. Για ενδιαφέροντες περιπτώσεις και διαγνωστικές τεχνικές η έκταση είναι 60 λέξεις ή λιγότερο.

Η περίληψη διαιρείται σε τέσσερις παραγράφους:

Σκοπός: Αναφέρεται σύντομα η υπόθεση που δοκιμάζεται και το δίλημμα που επιλύεται.

Υλικό-Μέθοδος: Σύντομα και με σαφήνεια περιγράφεται, τι υλικό και μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν και πώς αυτές αναλύθηκαν.

Αποτελέσματα: Περιλαμβάνει τα ευρήματα της μελέτης.

Συμπεράσματα: Περιγράφονται με μία ή δύο προτάσεις τα συμπεράσματα που απορρέουν λογικά από τα ευρήματα της μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: Αναφέρονται 4-5 λέξεις κλειδιά, διατυπωμένες στα Ελληνικά και τα Αγγλικά αντίστοιχα. Οι λέξεις αυτές πρέπει να είναι καθοριστικές για την αναζήτηση των δεδομένων που χρειάζονται έτσι ώστε να επιτευχθεί ο επιδιωκόμενος σκοπός της έρευνας.

Το κυρίως κείμενο:

- πάνω από 5000 λέξεις: για συστηματικές ανασκοπήσεις

- πάνω από 3500 λέξεις: για κλινικές, πειραματικές και ποιοτικές μελέτες

- πάνω από 2500 λέξεις: observational studies

- ακολουθείται η δομή της περίληψης αλλά με αναλυτική παράθεση.

Συνίσταται να περιλαμβάνει:

- ιστορική αναδρομή και σημερινή πραγματικότητα μέσω αρθρογραφικής ανασκόπησης (ακολουθείται το Σύστημα Harvard)

- περιγραφή της μεθοδολογίας

- επεξήγηση των τεχνικών μέτρησης και ανάλυσης

- παρουσίαση των αποτελεσμάτων

- σχολιασμός των αποτελεσμάτων και συζήτηση

- συμπεράσματα

- αρθρογραφία (Να αναφέρεται το DOI κάθε άρθρου) οι πίνακες, τα γραφήματα, οι εικόνες μαζί με τους υπότιτλους

Πίνακες- Γραφήματα- Εικόνες:

Γράφονται με διπλό διάστημα σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται ανάλογα με τη σειρά εμφάνισης τους στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς (Πίνακας 1) και σημειώνεται σύντομος τίτλος για το καθένα. Και στις τρεις περιπτώσεις να υπάρχουν μόνο τρία χρώματα (άσπρο, μαύρο και γκρι) και τα αρχεία να είναι σε μορφή TIF.

Ευχαριστίες:

Οι συγγραφείς ενθαρρύνονται να αναγνωρίσουν την συνεισφορά των συντελεστών στην προετοιμασία της μελέτης από τη σύλληψη έως την τελική σύνταξη του άρθρου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές:

Οι αναφορές πρέπει να είναι σε στυλ APA. Το όνομα(τα) του συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, ο τίτλος άρθρου ή κεφαλαίου, τίτλος περιοδικού ή βιβλίου, τόμος και τεύχος (όπου χρειάζεται) και οι αριθμοί σελίδων είναι απαραίτητα. Όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές πρέπει να περιέχουν αντίστοιχη παραπομπή εντός κειμένου. Η προσθήκη κωδικού DOI (Digital Object Identifier) συνιστάται αλλά δεν είναι απαραίτητη.

[Για περισσότερες πληροφορίες:

<https://www.scribbr.com/category/apa-style>]