

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Χρονία καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός Ο ρόλος της άσκησης

Η χρονία καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) είναι το κλινικό σύνδρομο όπου η αρχική βλάβη του μυοκαρδίου προκαλεί δευτερεύουσες αλλοιώσεις σε άλλα οργανικά συστήματα, οδηγώντας σε περιοριστικά συμπτώματα, όπως η μυϊκή αδυναμία, η δύσπνοια και η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση. Παλαιότερα, τα περιοριστικά αυτά συμπτώματα αποδίδονταν στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Όμως, θεωρείται πλέον σαφές ότι οι λειτουργικές, μορφολογικές και μεταβολικές διαταραχές των σκελετικών μυών είναι οι βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι μια σειρά νευροορμονικών, ανοσολογικών και μεταβολικών δυσλειτουργιών διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου, οδηγώντας σε μια ανισορροπία αναβολικών-καταβολικών συστημάτων του οργανισμού που ευθύνεται για τη γενικευμένη φθορά των ιστών του. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν προκαλούν λειτουργικές και ανατομικές βλάβες σε όργανα-στόχους του οργανισμού. Ένα από αυτά τα όργανα είναι ο σκελετικός μυς, ο οποίος στην καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσει μια ειδική μυοπάθεια. Η μυοπάθεια συνοδεύεται από λειτουργικές, μεταβολικές και ιστολογικές μεταβολές του μυός. Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών εξαρτάται από κεντρικές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, αλλά και από την περιφερική απόληψη του οξυγόνου από τους ιστούς. Βέβαια, η ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ να αυξήσουν την καρδιακή παροχή όταν οι απαιτήσεις είναι αυξημένες, είναι εξ ορισμού περιορισμένη. Συνεπώς, σε ασθενείς με ΧΚΑ, η άσκηση που επάγει περιφερικές μεταβολές φαίνεται να αποτελεί κατάλληλη παρέμβαση για τη βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας. Η άσκηση βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ, τη λειτουργική ικανότητα, την ποιότητα ζωής και τη νοσηρότητα των ασθενών με ΧΚΑ, ενώ μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έδειξε ότι η άσκηση βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Σημαντικές εξίσου είναι οι επιδράσεις που επιφέρει στην περιφέρεια, σε επίπεδο σκελετικού μυός και ενδοθηλίου. Η γνώση αυτή άλλαξε τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΚΑ. Μετά από τη διαπίστωση των σημαντικών επιδράσεων της άσκησης, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ασκούνται και να συμμετέχουν σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρονία καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) είναι το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ικανότητας για άσκηση, από νευροορμονικές και βιοχημικές διαταραχές και από ελάττωση της επιβίωσης. Είναι σύνδρομο που μπορεί να αποτελέσει την κατάληξη όλων των καρδιακών παθήσεων. Από παθοφυσιολογική άποψη, είναι συνέπεια της διαταραχής της καρδιακής λειτουργίας, που έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία της καρδιάς να

διατηρήσει την καρδιακή παροχή ανάλογα με τις ανάγκες της περιφέρειας.

Χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση, λόγω δύσπνοιας και κόπωσης. Εθεωρείτο ότι τα συμπτώματα αυτά προέρχονται από κεντρικές αιμοδυναμικές διαταραχές, οι οποίες και θα μπορούσαν να αντιστραφούν με τη χρήση ινότροπων και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Οι παρεμβάσεις αυτές, αν και είχαν ευεργετικά αποτελέσματα στην αύξηση της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(4):479-495
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(4):479-495

Γ. Τζάνης,
Σ. Δημόπουλος,
Α. Τασούλης,
Σ. Νανάς

Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος,
Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα
Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας
Κόπωσης και Αποκατάστασης, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, «Ευγενίδειο» Θεραπευτήριο,
Αθήνα

Chronic heart failure and skeletal
muscle myopathy: Effects of
exercise training

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αποκατάσταση
Άσκηση
Μυοπάθεια
Σκελετικός μυς
Χρονία καρδιακή ανεπάρκεια

Υποβλήθηκε 23.11.2008
Εγκρίθηκε 29.11.2008

καρδιακής παροχής και της αιματικής ροής στο σκελετικό μυ, δεν επέφεραν βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση.¹⁻⁴ Η αδυναμία της αύξησης της καρδιακής παροχής να βελτιώσει την αντοχή στην άσκηση καταδεικνύει τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων, επιπρόσθετων της ελαττωμένης αιματικής ροής του ασκούμενου μυός.^{5,6} Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας είναι η δυσλειτουργία του σκελετικού μυός. Έρευνες που ακολούθησαν έδειξαν ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχουν σημαντικές διαταραχές του σκελετικού μυός (*περιφερική μυοπάθεια*) και προτάθηκε η «μυϊκή υπόθεση» της ΧΚΑ, στην οποία μπορούν να αποδοθούν σε μεγάλο βαθμό τα προαναφερθέντα περιοριστικά συμπτώματα του συνδρόμου.^{5,6}

2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η περιφερική μυοπάθεια εντάσσεται στο πλαίσιο των σοβαρών βλαπτικών μεταβολών που επιφέρει η καρδιακή ανεπάρκεια στα οργανικά συστήματα. Η φθορά των ιστών –μυϊκού, σκελετικού, λιπώδους– του σώματος έχει άλλωστε από παλιά καταδειχθεί ως μια από τις σοβαρές επιπλοκές της καρδιακής ανεπάρκειας. Η φθορά που παρατηρείται έχει ως ακραία συνιστώσα την καχεξία.

Είναι ήδη γνωστό από την ιστορία της ιατρικής επιστήμης ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται σημαντική απώλεια βάρους και φθορά των ιστών του σώματος. Οι παλαιότερες αναφορές μάς μεταφέρουν 2.300 χρόνια πριν, στην ιατρική σχολή που ίδρυσε ο Ιπποκράτης. Αναφέρεται στα κείμενα «Η σάρκα καταναλίσκεται και γίνεται νερό... η κοιλιά γεμίζει νερό, τα χέρια και τα πόδια διογκώνονται, οι ώμοι, η κλείδα, το στήθος και οι μηροί λιώνουν... Αυτή η ασθένεια είναι θανάσιμη».⁷ Μέχρι και σήμερα, πολλοί ορισμοί έχουν προταθεί για να προσδιορίσουν το κλινικό αυτό σύνδρομο, αλλά ο ορισμός που περιγράφει καλύτερα την καρδιακή καχεξία είναι αυτός που προτάθηκε από τους Anker et al.⁸ Ως καρδιακή καχεξία ορίζεται η απώλεια βάρους 6% που δεν σχετίζεται με οίδηματώδη κατάσταση και παρατηρείται σε διάστημα >6 μηνών, χωρίς να υπάρχουν άλλα αίτια καχεξίας (π.χ. καρκίνος). Η επίπτωση της καρδιακής καχεξίας σε ασθενείς με ΧΚΑ κυμαίνεται από 13–36%⁹ ανάλογα με τον ορισμό που δίνεται και είναι συνεχώς αυξανόμενη λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών. Αποτελεί συχνό φαινόμενο του συνδρόμου και συνιστά ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας των ασθενών με ΧΚΑ.⁹

3. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

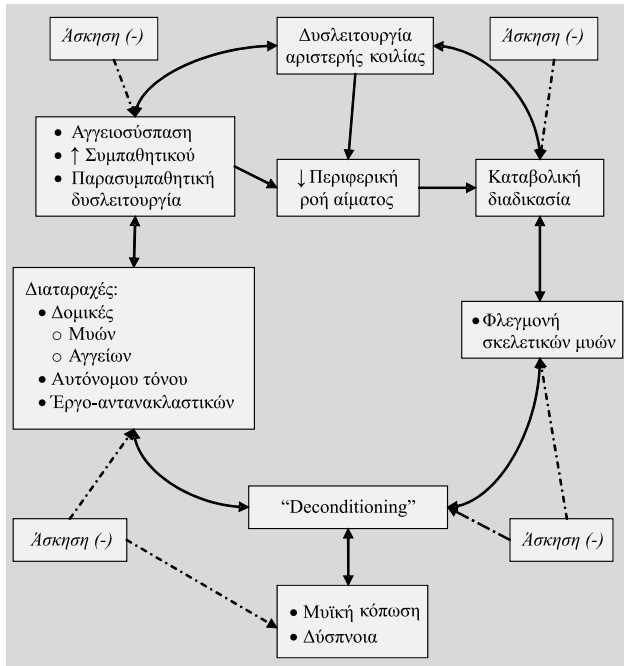
3.1. Παθογένεια περιφερικής μυοπάθειας

Η γενικευμένη φθορά των ιστών που παρατηρείται στην

καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται με απλή δυσλειτουργία των ιστών (περιφερική μυοπάθεια, όταν πρόκειται περί του μυϊκού ιστού) έως και την καχεξία. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που κινητοποιούν το καταβολικό αυτό σύνδρομο δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι μια σειρά *νευροορμονικών, ανοσολογικών και μεταβολικών* δυσλειτουργιών παίζουν κύριο ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου (εικ. 1). Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε μια ανισορροπία αναβολικών-καταβολικών συστημάτων, η οποία προκαλεί τη γενικευμένη φθορά των ιστών του σώματος και συνεπώς την εξέλιξη προς καρδιακή καχεξία (εικ. 2). Συγκεκριμένα, οι παράγοντες που ευθύνονται για το καταβολικό σύνδρομο είναι η δυσαναλογία αναβολικών-καταβολικών στεροειδών, με το λόγο κορτιζόλης/DHEA να είναι αυξημένος,¹⁰ ο αυξημένος βασικός μεταβολικός ρυθμός λόγω αύξησης των κατεχολαμινών,¹¹ τα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH) με φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα του ινσουλινοαυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1)¹⁰ και η ενεργοποίηση κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL1-β κ.ά.).^{12,13}

Η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές που επέρχονται με την εκάστοτε μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, στο *νευροενδοκρινικό* σύστημα παρατηρείται ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Η ενεργοποίηση αυτή προάγει τον καταβολισμό με τους εξής τρόπους: η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών, που προκαλούν αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού.^{11,14} Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης προκαλεί υπερρενιναιμία που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ορμονών του stress αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης. Η αύξηση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II προκαλεί ανορεξία, όπως έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα.¹⁵ Επίσης, η αγγειοτασίνη II και η νορεπινεφρίνη έχουν καταβολική (κυτταροτοξική) δράση στις σκελετικές μυϊκές ίνες και στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όπως φάνηκε σε πειράματα *in vitro*.¹⁶ Η ενεργοποίηση του άξονα ενεργοποιεί τον καταβολισμό με δύο ακόμα μηχανισμούς: με την πρόκληση οξειδωτικού stress¹⁷ και με την προκαλούμενη απόπτωση. Η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού είναι μια πολύπλοκη κυτταρική διαδικασία, που προϋποθέτει την επίδραση και άλλων οδών. Στη διαδικασία συμμετέχουν το ενεργοποιημένο στη ΧΚΑ ανοσοποιητικό σύστημα με την παραγωγή κυτταροκινών και ο διαταραγμένος άξονας GH/IGF-1. Η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού σχετίζεται άμεσα με την ατροφία του σκελετικού μυός, καθώς και με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση. Εκτός



Εικόνα 1. Η σκελετική μυϊκή υπόθεση στο φαύλο κύκλο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ). Σύμφωνα με τη «μυϊκή υπόθεση», προτείνεται ότι οι αλλοιώσεις του σκελετικού μύος δεν σχετίζονται μόνο με την παθογένεια της μυϊκής αδυναμίας, αλλά και με την εξέλιξη του συνδρόμου της ΧΚΑ μέσω ενεργοποίησης παθολογικών καρδιοπνευμονικών αντανακλαστικών και περαιτέρω ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος.

από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού και του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, παρατηρείται ανισορροπία αναβολικών/καταβολικών στεροειδών:¹⁰ Αύξηση της κορτιζόλης,^{10,18} ορμόνης με έντονη καταβολική δράση, και ελάττωση της αναβολικής ορμόνης δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA).¹⁰



Εικόνα 2. Παθογένεια της περιφερικής μυοπάθειας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Επίσης, οι καχεκτικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και υψηλότερο λόγο κορτιζόλης/δεϋδροεπιανδροστερόνη σε σύγκριση με τους μη καχεκτικούς ασθενείς με ΧΚΑ.¹⁰ Φαίνεται λοιπόν ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης σχετίζονται άμεσα με την έκταση του παρατηρούμενου καταβολισμού.¹⁰ Τέλος, ο άξονας GH/IGF-1, που είναι ρυθμιστικός της αύξησης, της υπερτροφίας και της ατροφίας των ιστών, παρουσιάζει παθολογικές αποκλίσεις.¹⁰ Συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης, σε συνδυασμό με την ελάττωση των επιπέδων του IGF-1 στον ορό των ασθενών. Πρόκειται για μια κατάσταση ανοχής στην αυξητική ορμόνη. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι, εκτός από τα ελαττωμένα επίπεδα του IGF-1 στον ορό, ελαττωμένα είναι και η έκφραση του IGF-1 τοπικά στο σκελετικό μυ.¹⁹ Η συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ χαμηλών επιπέδων IGF-1 –στον ορό και στους σκελετικούς μυς– και απώλειας μυϊκού ιστού^{19,20} καταδεικνύει τη σημασία του IGF-1 για τη διατήρηση του σκελετικού μύος και ότι η έλλειψη του παράγοντα μπορεί να συνεπάγεται απώλεια μυϊκής μάζας.

Στην ενεργοποίηση του καταβολικού συνδρόμου συμβάλλει και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που παρατηρείται στη ΧΚΑ. Έχουν διατυπωθεί τρεις υποθέσεις για την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Η πρώτη δέχεται ότι η ιστική υποξία είναι ο κύριος παράγοντας, ο οποίος προκαλεί την παραγωγή του TNF-α.²¹ Η δεύτερη υπόθεση υποστηρίζει ότι η πάσχουσα καρδιά αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής κυτταροκινών.^{22,23} Η τρίτη υπόθεση, της ενδοτοξίνης, δέχεται ότι το οίδημα του τοιχώματος του εντέρου προκαλεί βακτηριδιακή μετανάστευση στην κυκλοφορία και επακόλουθη παραγωγή ενδοτοξίνης.^{24,25} Με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8).^{12,13} Ο TNF-α συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό στο παρατηρούμενο καταβολικό σύνδρομο. Τα επίπεδα της ορμόνης στον ορό έχουν συσχετιστεί με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση.²⁶ Επίσης, πειραματική μελέτη έδειξε ότι ο TNF-α προκαλεί καχεξία όταν εμφυτευτεί σε σκελετικούς μυς, ανορεξία όταν εμφυτευτεί σε εγκεφαλικά κύτταρα και, ότι προκαλεί μεγάλο βαθμό απόπτωση.²⁷ Η απόπτωση επισυμβαίνει μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας σφιγγοσίνης. Από την έρευνα για τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (SOLVD) βρέθηκε συσχέτιση με τα επίπεδα των TNF-α και IL-6 και το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA.²⁸ Στο καταβολικό σύνδρομο συμμετέχουν και άλλες κυτταροκίνες, όπως οι IL-1, IL-6, ιντερφερόνη-γ και TGF-β. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών επιδρά στους σκελετικούς μυς και οδηγεί σε περιφερική μυοπάθεια με τους εξής

μηχανισμούς: οι κυτταροκίνες προκαλούν άμεση απώλεια πρωτεϊνών του σκελετικού μυός, αλλά και εμμέσως αύξηση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS) τοπικά στη μυϊκή ίνα.²⁹ Η NOS αυξάνει τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο αποκλείει ένζυμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, παρεμποδίζοντας την αποδοτική κατανόλη ενέργειας, ενώ επίσης προκαλεί οξειδωτικό stress. Το οξειδωτικό stress στη συνέχεια προκαλεί απόπτωση των μυϊκών κυττάρων, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο όπου εμπλέκονται νευροενδοκρινικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί με τελική κατάληξη τον έντονο καταβολισμό και την περιφερική μυοπάθεια.

Η αλληλεπίδραση των νευροορμονικών μεταβολών, της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού και του αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας οδηγεί σε ένα έντονο καταβολικό σύνδρομο. Οι προαναφερθέντες είναι οι κύριοι παράγοντες που εμπλέκονται στον καταβολισμό των ιστών του σώματος. Υπάρχουν βέβαια ενδείξεις ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες. Τέτοιοι είναι η υποάρδευση των περιφερικών ιστών και κυρίως του μυϊκού, η γαστρεντερική δυσαπορρόφηση, η ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας και το οξειδωτικό "stress".

Όλες οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν στη ΧΚΑ προκαλούν ανατομικές και λειτουργικές βλάβες σε όργανα-στόχους του οργανισμού. Ένα από αυτά είναι ο μυϊκός ιστός, ο οποίος στην καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει μια ειδική μυοπάθεια, που συνοδεύεται από λειτουργικές, μεταβολικές και ιστολογικές μεταβολές των σκελετικών μυών.

3.2. Διαταραχές του σκελετικού μυός στην περιφερική μυοπάθεια

Η ΧΚΑ συνοδεύεται από έντονες λειτουργικές,³⁰ μεταβολικές^{31,32} και μορφολογικές³³⁻³⁵ διαταραχές του σκελετικού μυός. Στο πλαίσιο αυτών των μεταβολών του σκελετικού μυός προτάθηκε η «μυϊκή υπόθεση»,⁶ για να ερμηνεύσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση.

3.2.1. Λειτουργικές διαταραχές. Αν και σε ασθενείς με ΧΚΑ παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές, η συστηματική αξιολόγηση της λειτουργίας του σκελετικού μυός είναι δύσκολα εφικτή. Οι ασθενείς παρουσιάζουν περιορισμένη αντοχή στην άσκηση. Ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση προκύπτει από τη μυϊκή αδυναμία και τη δύσπνοια, που εμφανίζονται ήδη σε άσκηση χαμηλής έντασης. Η παρατηρούμενη κόπωση επηρεάζεται από το μεταβολικό υπόστρωμα. Όπως είναι γνωστό, η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι διαταραγμένη, η μεταφορά ενέργειας από την

κρεατινική κινάση δυσλειτουργική και τα ολικά αποθέματα ATP ελαττωμένα. Επίσης, όπως έδειξαν οι Harrington et al, οι ασθενείς με ΧΚΑ έχουν περιορισμένη μέγιστη δύναμη.³⁰ Αυτό οφείλεται τόσο σε ποσοτικές (ατροφία) όσο και σε λειτουργικές διαταραχές του σκελετικού μυός.

3.2.2. Μεταβολικές διαταραχές. Για να σκιαγραφηθεί περισσότερο ο μεταβολισμός του σκελετικού μυός σε ασθενείς με ΧΚΑ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance, NMR). Η μέθοδος παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το μεταβολισμό των σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια της άσκησης.^{31,36} Η φασματοσκοπία ³¹P-NMR αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο προσδιορισμού του ενδοκυττάρου μεταβολισμού. Στη ΧΚΑ παρατηρείται αύξηση του λόγου Pi/PCr (ανόργανος φωσφόρος/φωσφοκρεατίνη), ενδεικτική του περιορισμού των ενεργειακών αποθεμάτων. Ο λόγος Pi/PCr παρέχει μια εκτίμηση της συγκέντρωσης του ADP (ATP → ADP + Pi). Καθώς η ποσότητα του ADP σχετίζεται άμεσα με την αερόβια μιτοχονδριακή λειτουργία, ο λόγος Pi/PCR συνιστά ένα δείκτη του αερόβιου μεταβολισμού. Οι Massie et al³⁶ έδειξαν ότι υπάρχει μεγαλύτερη κατανάλωση PCr σε ασθενείς με ΧΚΑ, καθώς και πτώση του pH, που αποτελεί μια ένδειξη της μεγαλύτερης εξάρτησης από τον αναερόβιο μεταβολισμό σε αυτούς τους ασθενείς.

3.2.3. Δομικές διαταραχές. Η δομή των σκελετικών μυών των ασθενών με ΧΚΑ αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της βιοψίας. Ιστολογικά παρατηρείται χαρακτηριστική του συνδρόμου παθολογική δομή, που συνίσταται σε ελάττωση του εμβαδού διατομής των μυϊκών ινών, η οποία συνεπάγεται και ατροφία του μυός.^{37,38} Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι η αύξηση του ποσοστού των IIb μυϊκών ινών –αναερόβιων, γλυκολυτικών, ταχείας σύσπασης– και η ελάττωση των μυϊκών ινών τύπου I (αερόβιων, οξειδωτικών, βραδείας σύσπασης).³⁷ Η στροφή αυτή της κατανομής των μυϊκών ινών προς τις αναερόβιες μυϊκές ίνες και η συνεπαγόμενη εξάρτηση από τον αναερόβιο μεταβολισμό περιορίζουν την αερόβια ικανότητα των ασθενών και επεξηγούν παθοφυσιολογικά την παρατηρούμενη μείωση της αντοχής προς άσκηση. Προς αυτή την κατεύθυνση συνηγορεί η αντίστροφη συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ του ποσοστού των μυϊκών ινών IIb και της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2peak}), ενώ αντιθέτως βρέθηκε θετική συσχέτιση με το ποσοστό των μυϊκών ινών τύπου I.³⁷ Η στροφή προς την αναερόβια παραγωγή ενέργειας τονίζεται και από τις μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ενζύμων του μεταβολισμού. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση των ενζύμων του αναερόβιου μεταβολισμού και ελάττωση των ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού.³⁵ Χαρακτηριστική του συνδρόμου είναι και η ελαττωμένη ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα των σκελετικών μυών,

ενδεικτική της παθολογικής επιστράτευσης των μυϊκών ινών κατά τη συστολή.³⁸

Ένα άλλο δομικό στοιχείο του σκελετικού μυός που επηρεάζεται από το καταβολικό σύνδρομο είναι τα τριχοειδή που αιματώνουν τις μυϊκές ίνες. Σε πειραματικά μοντέλα πειραματοζώων που υπέστησαν καρδιακή ανεπάρκεια (τεχνητά) αλλά και σε μελέτες ασθενών με ΧΚΑ βρέθηκε μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών, καθώς και ελαττωμένος λόγος τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα.^{39,40} Ένα ακόμα εύρημα είναι η ίνωση και η απόπτωση που παρατηρείται στο μυϊκό κύτταρο,⁴¹ η οποία έχει ως τελική συνιστώσα την ατροφία. Τα μιτοχόνδρια, ο ενεργειακός πυρήνας του μυϊκού κυττάρου, παρουσιάζουν επίσης σημαντικές παθολογικές μεταβολές όσον αφορά στον αριθμό, στην πυκνότητα (ελάττωση), αλλά και στη δομή τους.⁴⁰ Συνεπώς, η παραγωγή και η αποδοτική κατανάλωση ενέργειας του κυττάρου καθίσταται δυσχερής, αποτελώντας μια ακόμη σημαντική παράμετρο στην επεξήγηση της μειωμένης ικανότητας προς άσκηση στη ΧΚΑ.

3.3. Περιορισμός της ικανότητας προς άσκηση στην περιφερική μυοπάθεια

Στη ΧΚΑ, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε μια σειρά δευτεροπαθών αλλοιώσεων, που έχουν ως επακόλουθο την εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια και μυϊκή αδυναμία. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται σε ασκήσεις χαμηλής έντασης, περιορίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών.

Με τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η πλειοψηφία των ασθενών βελτιώνεται αιμοδυναμικά και δεν εμφανίζει πλέον συμπτώματα συμφόρησης, παραμένει όμως ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση. Τα συμπτώματα που ευθύνονται για τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση είναι η δύσπνοια και η μυϊκή αδυναμία. Ωστόσο, δεν φαίνεται να επαρκούν οι κλασικές παθοφυσιολογικές τους ερμηνείες, ότι δηλαδή λόγω της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας η ελάττωση της καρδιακής παροχής ευθύνεται για την παρατηρούμενη μυϊκή αδυναμία και η αύξηση της πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή για τη δύσπνοια. Η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών δεν σχετίζεται άμεσα με την ικανότητα προς άσκηση, όπως αυτό εκφράζεται με την έλλειψη συσχέτισης του κλάσματος εξώθησης στην ηρεμία με τη μέγιστη πρόσληψη του οξυγόνου (VO₂peak).⁴² Προς την ίδια κατεύθυνση οδηγούν μελέτες εκτίμησης αιμοδυναμικών παραμέτρων μετά από τη χορήγηση ινóτροπων και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Παρά τη βελτίωση των αιμοδυναμικών δεικτών άμεσα μετά τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών² και ινοτρόπων,^{1,43} δεν παρατηρήθηκε ανάλογη άμεση βελτίωση της ικανό-

τητας προς άσκηση. Επίσης, εδώ και δύο δεκαετίες έχει δειχθεί ότι συνυπάρχουν διαταραχές του μεταβολισμού του ασκούμενου μυός που είναι ανεξάρτητες της παροχής αίματος. Διαταραχές του μεταβολισμού παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική παροχή αίματος,³⁶ αλλά και μετά από αποκλεισμό της παροχής αίματος προς τον ασκούμενο μυ.⁴⁴ Περαιτέρω ενδείξεις προς την κατεύθυνση της συνυπάρχουσας παθολογίας του σκελετικού μυός προέρχονται από τη διαπίστωση ότι η προσθήκη της άσκησης του χεριού στη μέγιστη άσκηση των κάτω άκρων αύξησε το VO₂peak σε ασθενείς με ΧΚΑ, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο σε υγιείς μάρτυρες.⁴⁵ Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι υπήρχε ικανότητα αύξησης της καρδιακής παροχής και ότι ο περιοριστικός παράγοντας στην αύξηση του VO₂peak ήταν οι σκελετικοί μύες των κάτω άκρων. Φαίνεται ότι οι σκελετικοί μύες αναπτύσσουν μια συγκεκριμένη παθολογία στη ΧΚΑ, με περιορισμένη ικανότητα κατανάλωσης του οξυγόνου και διαχείρισης της ενέργειας.

Το ενδιαφέρον, λοιπόν, στρέφεται από το κέντρο στην περιφέρεια, στην παθολογία που αναπτύσσεται στους σκελετικούς μύς των ασθενών με ΧΚΑ, οι οποίοι παρουσιάζουν μια σειρά από μεταβολικές, δομικές και λειτουργικές διαταραχές. Η «περιφερική» αυτή «μυοπάθεια», που αναπτύσσεται, ευθύνεται για τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση σε μεγαλύτερο βαθμό από την ίδια τη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας που προκάλεσε τη μυοπάθεια. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι οι μεταβολές που παρατηρούνται στο σκελετικό μυ έχουν παθοφυσιολογική σημασία και συμμετέχουν στην επιδείνωση της ΧΚΑ μέσω ενεργοποίησης παθολογικών καρδιοπνευμονικών ανταντακλαστικών και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (εικ. 1).

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο κύριος στόχος στην αντιμετώπιση της περιφερικής μυοπάθειας είναι η επιβράδυνση της εξέλιξής της, σε πρώιμα στάδια, διακόπτοντας τον κύκλο των παθοφυσιολογικών μεταβολών.

Η φαρμακευτική θεραπεία αποβλέπει στη διόρθωση των νευροορμονικών μεταβολών και στην παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού (αντιφλεγμονώδης αγωγή). Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ΧΚΑ και προκαλούν ωφέλιμες μεταβολές στο νευροορμονικό σύστημα, στο ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ο α-MEA εναλλαπλή μπορεί να ελαττώσει τη συχνότητα απώλειας βάρους >6% (δηλαδή την καρδιακή καχεξία), εμποδίζοντας την κατανάλωση του μυϊκού ιστού.⁸ Οι β-αποκλειστές έχουν

ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της εξέλιξης προς καρδιακή καχεξία, αλλά ως ένα βαθμό ακόμα και στην αναστροφή της.⁶ Σε μια πρόσφατη έρευνα, ασθενείς με καχεξία παρουσίασαν σημαντική αύξηση του βάρους τους, συγκρινόμενοι με τους μη καχεκτικούς, μετά από αγωγή με καρβεδιλόλη ή μετοπρολόλη.⁴⁶ Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη) φαίνεται να έχουν επίσης ευεργετικά αποτελέσματα.

Η χρησιμότητα της αντιφλεγμονώδους αγωγής τελεί ακόμα υπό διερεύνηση. Οι πρώτες ενδείξεις για θετικά αποτελέσματα σε ανθρώπους προήλθαν από το “infliximab” –αντίσωμα εναντίον του TNF– και το “etanercept” (ελαττώνει τη δραστηριότητα του TNF).⁴⁷ Όμως, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεγάλες μελέτες.⁴⁸ Άλλα φάρμακα με αντιφλεγμονώδη δράση, που προτάθηκαν, με αμφισβήτηση όμως αποτελέσματα, ήταν το αντίσωμα εναντίον της IL-6, η ινδομεθακίνη και η σιμβαστατίνη.

Αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C και η βιταμίνη E, μπορούν να ελαττώσουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών που προκαλούν οξειδωτικό stress. Επίσης, συμπληρώματα διατροφής, όπως το ιχθυέλαιο, φαίνεται να έχουν θετικά αποτελέσματα στην καρδιακή καχεξία. Τέλος, έχουν χρησιμοποιηθεί η αυξητική ορμόνη (GH) και η πεπτιδική ορμόνη “ghrelin”. Η GH αυξάνει τη μυϊκή μάζα μέσω των αναβολικών δράσεών της και παρεμποδίζει την εξέλιξη προς καρδιακή καχεξία. Η ghrelin προκαλεί θετικό ισοζύγιο ενέργειας μέσω της αύξησης πρόσληψης τροφής.

Η άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει την αντοχή και τη μυϊκή δύναμη των ασθενών. Είναι σε θέση να αντιστρέψει τις λειτουργικές, τις μεταβολικές και τις ιστοχημικές μεταβολές που παρατηρούνται στους σκελετικούς μύς των ασθενών με ΧΚΑ.

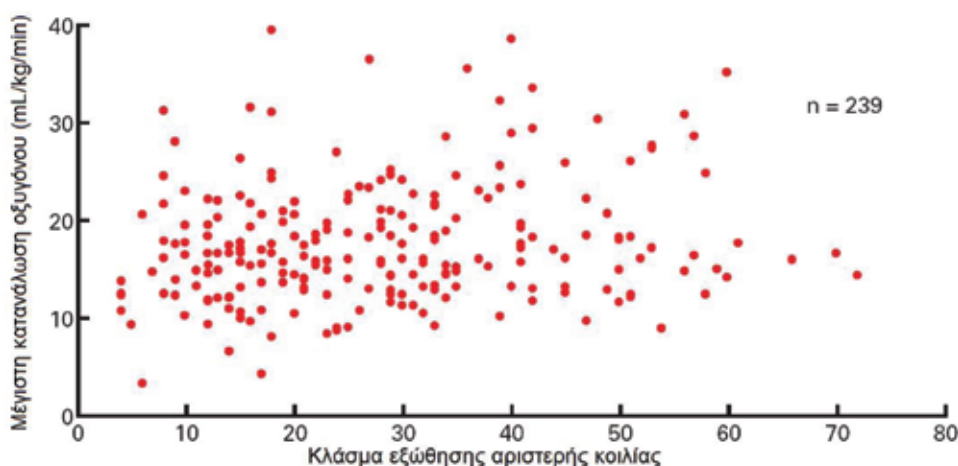
Η γονιδιακή θεραπεία και τα βλαστικά κύτταρα ίσως αποτελούν μια από τις μελλοντικές επιλογές για τη θερα-

πεία της καρδιακής καχεξίας. Έχει προταθεί η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας με σκοπό την υπερέκφραση του IGF-1 στα μυοκαρδιακά και τα μυϊκά κύτταρα, με τις αναβολικές δράσεις που επιφέρει.⁴⁹ Εκτός από τη γονιδιακή θεραπεία, τα βλαστικά κύτταρα ίσως αποτελέσουν μια επιλογή για το μέλλον, καθώς η ικανότητα της αναγέννησης των μυϊκών ινών από κύτταρα, όπως αυτά του μυελού, είναι δυνητικά εφικτή.⁵⁰

5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Η ΧΚΑ δεν είναι ομοιογενής νόσος. Συνεπώς, η αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΚΑ παρουσιάζει μεγάλες προκλήσεις. Πρωταρχικός στόχος στην αντιμετώπιση της ΧΚΑ είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Επιπρόσθετοι στόχοι είναι η βελτίωση της ικανότητας των ασθενών για αυτοεξυπηρέτηση και της ικανότητας για άσκηση. Στην αντιμετώπιση της ΧΚΑ, νεότερες φαρμακευτικές επιδράσεις βοήθησαν στη βελτίωση του αιμοδυναμικού προφίλ των ασθενών και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Παρά τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με τη φυσική δραστηριότητα, όπως δύσπνοια και μυϊκή αδυναμία, καθώς και περιορισμένη ικανότητα για άσκηση. Φάνηκε επίσης ότι δεν υπάρχει συσχέτιση των κεντρικών αιμοδυναμικών δεικτών –όπως του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας– με την ικανότητα των ασθενών για άσκηση (όπως εκφράζεται με το $VO_2\text{peak}$)^{42,51,52} (εικ. 3). Συνεπώς, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στην περιφέρεια και την παθολογία του σκελετικού μυός, για την εξήγηση των συμπτωμάτων αυτών, και στην άσκηση για τη βελτίωσή τους.

Σύμφωνα με την εξίσωση του Fick, η κατανάλωση του οξυγόνου από τους ιστούς υπολογίζεται από το γινόμενο της



Εικόνα 3. Έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της ικανότητας προς άσκηση και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε 239 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (Τροποποίηση από: Coats AJ. What causes the symptoms of heart failure? *Heart* 2001, 86:574–578).

καρδιακής παροχής (CO) επί την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου (A-VO₂dif). Είναι προφανές ότι η λειτουργική ικανότητα εξαρτάται από κεντρικές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, αλλά και από την περιφερική απόληψη του οξυγόνου από τους ιστούς. Βέβαια, η ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ να αυξήσουν την καρδιακή παροχή σε παρουσία αυξημένων απαιτήσεων είναι εξ ορισμού περιορισμένη. Το μυοκάρδιο είναι ήδη διατεταμένο, οπότε είναι αδύνατον να αυξηθεί περαιτέρω η καρδιακή παροχή με την αύξηση της διαμέτρου (μέσω του μηχανισμού Frank Starlin). Επίσης, περιορισμένη είναι η χρονότροπη ικανότητα –με αδυναμία αύξησης της καρδιακής παροχής μέσω αύξησης της καρδιακής συχνότητας– και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Συνεπώς, σε ασθενείς με ΧΚΑ, η άσκηση που επάγει περιφερικές μεταβολές –σε επίπεδο σκελετικού μυός– αυξάνοντας την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου (A-VO₂dif) είναι ο κατάλληλος τρόπος για τη βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας.

Η άσκηση βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ, τη λειτουργική ικανότητα αλλά και την επιβίωση των ασθενών με ΧΚΑ. Η βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών επιτελείται μέσω της αύξησης της καρδιακής παροχής ηρεμίας, αλλά και με αύξηση της ροής του αίματος στους σκελετικούς μυς.⁵³ Σημαντικό στοιχείο βελτίωσης του αιμοδυναμικού προφίλ των ασθενών είναι η αύξηση του κλάσματος εξώθησης και η ελάττωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας.⁵⁴

Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών βελτιώνεται επίσης σημαντικά με την ελάττωση των περιοριστικών συμπτωμάτων της δύσπνοιας και της μυϊκής αδυναμίας. Η βελτίωση αυτή εκτιμήθηκε με την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης του οξυγόνου (VO₂peak), καθώς και με την αύξηση του χρόνου άσκησης.⁵⁵ Εξίσου σημαντική είναι η αύξηση του VO₂ στο οποίο εντοπίζεται ο αναερόβιος ουδός (VO_{2AT}) και η βελτίωση της ικανότητας για υπομέγιστη άσκηση.^{56–58} Η βελτίωση αυτή είναι ουσιαστική για την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς οι περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινότητας συμβαίνουν σε υπομέγιστο έργο, κάτω από το επίπεδο του αναερόβιου ουδού.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έδειξε ότι η άσκηση αυξάνει την επιβίωση των ασθενών.⁵⁹ Επίσης, βελτίωσε την ποιότητα ζωής, ενώ ελαττώθηκε ο αριθμός των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο.^{60,61} Το σημαντικό αυτό εύρημα επιβεβαίωσε ακόμα περισσότερο τη σημασία της άσκησης.

Μια σειρά παθοφυσιολογικών διαταραχών που οδηγούν στην εκδήλωση, αλλά και στην εξέλιξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας, βελτιώνονται με την άσκηση. Συγκεκριμένα, ελαττώνεται ο τόνος του συμπαθητικού

νευρικού συστήματος –που σχετίζεται και με χαμηλότερες σφύξεις ηρεμίας– και η αυξημένη αγγειακή αντίσταση.^{62,63} Επίσης, η άσκηση προκαλεί ελάττωση της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος, μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης,⁶⁴ καθώς και του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1, IL-6) στον ορό⁶⁵ και στο σκελετικό μυ.

Η επίδραση της άσκησης έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στην περιφέρεια, σε επίπεδο σκελετικού μυός και ενδοθηλίου. Βελτιώνεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων που αιματώνουν τους σκελετικούς μυς,^{66,67} ενώ βελτίωση παρατηρείται και σε επίπεδο κατανάλωσης οξυγόνου και ενεργειακών αποθεμάτων των σκελετικών μυών. Το οξυγόνο καταναλώνεται πιο αποτελεσματικά, επιτρέποντας την επιτέλεση του ίδιου έργου με χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας. Επίσης, παρατηρούνται ευεργετικές επιδράσεις σε επίπεδο δομής, στο μεταβολισμό και στη λειτουργία των σκελετικών μυών, όπως θα αναφερθεί αναλυτικά παρακάτω. Η διαπίστωση αυτή είναι πολύ σημαντική, καθώς η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών οφείλεται κυρίως σε διαταραχές της περιφέρειας.

Αυτή η γνώση άλλαξε την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΚΑ. Παλαιότερα, στους ασθενείς συστηνόταν να αποφεύγουν την άσκηση. Σήμερα, όμως, μετά από τη διαπίστωση των σημαντικών επιδράσεων της άσκησης σε πολλά επίπεδα, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ασκούνται και να συμμετέχουν σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης.

Μέχρι σήμερα, για την αποκατάσταση των ασθενών με ΧΚΑ έχουν εφαρμοστεί διάφοροι τρόποι άσκησης, από τους οποίους οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι είναι εκείνοι της αερόβιας άσκησης και, πιο συγκεκριμένα, της συνεχούς τύπου άσκησης.⁶¹ Ένας εναλλακτικός τρόπος αερόβιας άσκησης είναι αυτός της διαλειμματικού τύπου υψηλής έντασης άσκησης, αν και δεν είναι ακόμα γνωστό κατά πόσο υπερέχει της συνεχούς τύπου άσκησης. Πρόσφατες επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιστονικές ασκήσεις ενδυνάμωσης τόσο των περιφερικών σκελετικών μυών όσο και των αναπνευστικών μυών βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ και φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στο χώρο της αποκατάστασης των συγκεκριμένων ασθενών. Ωστόσο, η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς των οποίων η λειτουργική ικανότητα είναι εξαρχής σημαντικά μειωμένη. Η εφαρμογή ενός νέου τρόπου άσκησης, του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού, θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή εναλλακτική επιλογή στους ανωτέρω ασθενείς.

Ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός χρησιμοποιεί την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η εκγύμναση των μυών χωρίς να προϋποτίθεται η ενεργητική κίνηση των μελών του σώματος.

Η ευεργετική δράση των προγραμμάτων αποκατάστασης στη μυοπάθεια συνίσταται σε μια σειρά θετικών μεταβολών που επιφέρουν στη δομή, στην παρατηρούμενη φλεγμονή και στο μεταβολισμό των σκελετικών μυών (πίνακες 1 και 2).

5.1. Δομή μυϊκών ινών

5.1.1. *Κατανομή μυϊκών ινών.* Στη μελέτη των Hambrecht et al⁶⁸ φάνηκε για πρώτη φορά ότι η παθολογική αναλογία στην κατανομή των μυϊκών ινών αντιστράφηκε μετά από την ένταξη των ασθενών σε ένα εξαμηνιαίο πρόγραμμα αποκατάστασης με αερόβια γυμναστική. Οι μυϊκές ίνες τύπου I αυξήθηκαν κατά 8%, ενώ οι τύπου II ελαττώθηκαν κατά 8%. Νεότερη μελέτη των Nuhr et al,⁶⁹ που ερεύνησε την επίδραση του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού –ενός εναλλακτικού τρόπου άσκησης– σε ασθενείς με ΧΚΑ, επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των Hambrecht et al ως προς την αντιστροφή της παθολογικής αναλογίας μυϊκών ινών. Αναλύθηκαν βιοψίες σκελετικού μυός ως προς τον τύπο της μυοσίνης και φάνηκε ότι στην ομάδα ασθενών όπου εφαρμόστηκε ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός ο τύπος I μυοσίνης (MHC I) (αερόβιες μυϊκές ίνες) αυξήθηκε έναντι του τύπου II (MHC II_{dx}), ο οποίος ελαττώθηκε.

Άλλες μελέτες ωστόσο δεν κατέληξαν σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ώστε να συνηγορήσουν υπέρ της αντιστροφής της κατανομής των μυϊκών ινών μετά από ένταξη των ασθενών σε πρόγραμμα αποκατάστασης.^{70–73}

Ο τρόπος με τον οποίο η ΧΚΑ επηρεάζει την κατανομή των μυϊκών ινών και ο τρόπος με τον οποίο η άσκηση αντιστρέφει την παθολογική αυτή αναλογία, σε μοριακό επίπεδο, φαίνεται ότι έχουν κοινή συνιστώσα, τον παράγοντα PGC-1α. Ο παράγοντας PGC-1α επηρεάζει τη σύνθεση και την αναλογία της κατανομής των μυϊκών ινών. Τα επίπεδά του είναι χαμηλά στη ΧΚΑ,^{74,75} ενώ αυξάνονται με την άσκηση.⁷⁶ Φαίνεται ότι κατέχει καίριο ρόλο στην εξέλιξη της περιφερικής μυοπάθειας, αλλά και στη μερική αντιστροφή του συνδρόμου, μετά από την εφαρμογή της άσκησης.

Όσον αφορά στην επίδραση της άσκησης στο μέγεθος (εμβαδόν διατομής) της μυϊκής ίνας, τα αποτελέσματα των μελετών συγκλίνουν προς μία κατεύθυνση: Η άσκηση αυξάνει το μέγεθος των μυϊκών ινών τύπου I και τύπου

II,^{71,77} αντιστρέφοντας σε ένα βαθμό την ατροφία που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΚΑ.

5.1.2. *Μιτοχόνδρια.* Ένα άλλο χαρακτηριστικό της μυοπάθειας είναι η παθολογία που αναπτύσσεται στον ενεργειακό πυρήνα της μυϊκής ίνας, το μιτοχόνδριο. Οι περισσότερες μεταβολές που παρατηρούνται αφορούν στην οξειδωτική ικανότητα του κυττάρου. Η άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα και σε αυτή τη συνιστώσα της μυοπάθειας. Σε δομικό επίπεδο, μετά από την ένταξη των ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης αυξάνεται η πυκνότητα των μιτοχονδρίων της μυϊκής ίνας.^{73,78} Η αύξηση αυτή φάνηκε ότι σχετίζεται με την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO₂peak).⁷⁸ Η δομή των μιτοχονδρίων και η μεταβολή τους πριν και μετά την εφαρμογή ενός προγράμματος αποκατάστασης μελετήθηκε από τους Hambrecht et al.^{68,78} Έξι μήνες αερόβιας άσκησης αύξησαν τον αριθμό των μιτοχονδρίων, αλλά επηρέασαν και τη δομή τους, καθώς αυξήθηκαν η εξωτερική επιφάνεια, η επιφάνεια της εσωτερικής μεμβράνης και η επιφάνεια των αναδιπλώσεων της μεμβράνης των μιτοχονδρίων.

5.1.3. *Τριχοειδή.* Όπως προαναφέρθηκε, μια άλλη συνιστώσα της μυοπάθειας είναι η ελάττωση των τριχοειδών που αιματώνουν τις μυϊκές ίνες. Στη μυϊκή ίνα, όπου υπάρχει ήδη περιορισμένη δυνατότητα αιμάτωσης λόγω της εξ ορισμού χαμηλής καρδιακής παροχής στη ΧΚΑ (και της αδυναμίας αύξησής της κατά την άσκηση), των διαταραχών του ενδοθηλίου και της κατανομής της αιμάτωσης, επιπροστίθεται και η ελάττωση των τριχοειδών. Τα τριχοειδή είναι ελαττωμένα σε αριθμό και σε αναλογία τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα.^{35,79,80}

Η άσκηση μπορεί να αντιστρέψει ως ένα βαθμό τον περιορισμό αιμάτωσης που παρατηρείται από την ελάττωση των τριχοειδών. Οι Gustafsson et al έδειξαν ότι η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF (αυξητικός παράγοντας ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων),⁸¹ αυξάνοντας έτσι τα τριχοειδή στη μυϊκή ίνα.⁸² Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξαν και άλλες μελέτες, οι οποίες διαπίστωσαν αύξηση στην πυκνότητα των τριχοειδών αλλά και στην αναλογία τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα.^{73,77,83,84}

5.2. Φλεγμονή – οξειδωτικό stress σκελετικού μυός

Η ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και τοπικά, σε επίπεδο σκελετικού μυός. Η φλεγμονώδης αντίδραση που αναπτύσσεται χαρακτηρίζεται από διαμεσολάβηση μιας σειράς προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β, IL-6). Οι κυτταροκίνες προκαλούν άμεσες και έμμεσες βλάβες.

Πίνακας 1. Μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης σε επίπεδο σκελετικού μυός.

Μελέτη	Άτομα (Ομάδα άσκησης/ομάδα ελέγχου)	Διάρκεια	Τρόπος άσκησης	Πρόγραμμα	Αποτελέσματα σε επίπεδο σκελετικού μυός
<i>Δομή/μεταβολισμός</i>					
Williams et al ⁸⁷	7/6	11 εβδομάδες	Μυϊκή ενδυνάμωση	3 φορές την εβδομάδα	Παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού παραγωγής ATP, η οποία συσχετίστηκε ισχυρά με την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης O ₂ (VO ₂ peak). Αυξήθηκε η δραστηριότητα της κιτρικής συνθετάσης και ο αριθμός των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα
Harjola et al (<i>Int J Cardiol</i> , 2006)	8/9	3 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	50–60% 30 min/3 φορές εβδομάδα	Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην κατανομή των μυϊκών ινών (τύπου I/II)
Zoll et al (<i>Eur J Appl Physiol</i> , 2006)	12	8 εβδομάδες	Ομόκεντρη/πλειομετρική άσκηση αντοχής	60% VO ₂ peak 30 min/3 φορές την εβδομάδα	Ελάττωση των επιπέδων του mRNA του COX-4 (41%) και TFAM. Στην ομάδα της πλειομετρικής άσκησης ελαττώθηκαν τα μεταγραφικά επίπεδα για τη μυοσίνη τύπου II (MyHC-IIa). Το εμβασμόν διατομής μυϊκής ίνας δεν μεταβλήθηκε. Αυξήθηκαν τα επίπεδα mRNA του IGF-1 και με τα δύο είδη άσκησης
Hambrecht et al (<i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil</i> , 2005)	9/9	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 20 min/ημέρα	Αύξηση κατά 81% της έκφρασης του IGF-1 σε επίπεδο σκελετικού μυός, με ελάττωση κατά 33% του υποδοχέα του IGF-1, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του IGF-1 στον ορό μετά από το πρόγραμμα
Linke et al ⁹⁰	12/11	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 20 min/ημέρα	Περιορισμένη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων στο σκελετικό μυ, που αντιστρέφεται μετά από 6 μήνες άσκησης. Αυξάνεται η δραστηριότητα των ενζύμων που εξουδετερώνουν τις ενεργές ρίζες
Nuhr et al ⁷²	15/17	10 εβδομάδες	Ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός	4 ώρες ημερησίως	Αύξηση του μέγιστου έργου και της απόστασης που διανύθηκε σε 6 min (6MWT). Αυξήθηκε η δραστηριότητα της κιτρικής συνθετάσης και ελαττώθηκε της αφυδρογονάσης της γλυκεραλδεΰδοφωσφατάσης. Ο τύπος της μυοσίνης αντιστράφηκε προς την τύπου I (αερόβια) έναντι της τύπου II (αναερόβια)
Keteyian et al (<i>Am Heart J</i> , 2003)	15	14–24 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο, ασκήσεις χειρός	60–80% 40 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η πυκνότητα των τριχοειδών και η ενζυμική δραστηριότητα δεν μεταβλήθηκαν. Η μυοσίνη τύπου I αυξήθηκε στους άνδρες
Larsen et al ⁷⁵	15	12 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο	80% max HR 30 min/3 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση του εμβασμόν διατομής των μυϊκών ινών. Τάση για ελάττωση της αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου I έναντι των τύπου II
Gustafsson et al ⁸⁴	8	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλου	50% 17 min/3 φορές την εβδομάδα	Αύξηση δραστηριότητας της κιτρικής συνθετάσης (46%) και αύξηση σε επίπεδο πρωτεΐνης (92%) και mRNA (99%) του αυξητικού παράγοντα ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων VEGF. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην κατανομή των μυϊκών ινών και στη φωσφοφρουκτοκινάση (PFK)
Pu et al (<i>J Appl Physiol</i> , 2001)	9/7	10 εβδομάδες	Μυϊκή ενδυνάμωση	80% 1RM 60 min/3 φορές την εβδομάδα	Αύξηση της δύναμης κατά 43% και της αντοχής κατά 299%. Η απόσταση που διανύθηκε σε 6 min (6MWT) αυξήθηκε κατά 13%. Αύξηση της αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου I και της δραστηριότητας της κιτρικής συνθετάσης και οι δύο παράγοντες σχετίστηκαν με την αύξηση της 6MWT
Kiilavuori et al (<i>Eur J Heart Fail</i> , 2000)	12/15	3 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	50–60% VO ₂ peak 30 min/3 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση δραστηριότητας φωσφοφρουκτοκινάσης (PFK). Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην κατανομή των μυϊκών ινών ή την πυκνότητα των τριχοειδών που αιματώνουν τις μυϊκές ίνες

Πίνακας 1. (συνέχεια) Μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης σε επίπεδο σκελετικού μυός.

Μελέτη	Άτομα (Ομάδα άσκησης/ομάδα ελέγχου)	Διάρκεια	Τρόπος άσκησης	Πρόγραμμα	Αποτελέσματα σε επίπεδο σκελετικού μυός
Tyni-Lenne et al (<i>Cardiovasc Res</i> , 1999)	16 (γυναίκες)	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλων (άμφω)	65–75% μέγιστου έργου 15 min/3 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση του εμβαδού διατομής των μυϊκών ινών, ενώ ελαττώθηκε η αναλογία των μυϊκών ινών τύπου I. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της δύναμης κατά 15%
Tyni-Lenne et al (<i>J Card Fail</i> , 1999)	24	8 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο/ άσκηση τετρακεφάλων		Αύξηση της δραστηριότητας της κιτρικής συνθετάσης και ελάττωση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στο αίμα και στις δύο ομάδες
Scarpelli et al ⁸⁶	9	8 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο	40% 30 min/3 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα
Hambrecht et al ⁷⁷	9/9	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 40–60 min/ ημέρα	Η αναλογία των μυϊκών ινών τύπου I αυξήθηκε έναντι της αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου II. Παρατηρήθηκαν επίσης μεταβολές στα μιτοχόνδρια των μυϊκών ινών. Αύξηση κατά 41% της επιφάνειας των μιτοχονδρίων (+) για οξειδάση του κυτοχρώματος C, κατά 43% της επιφάνειας των αναδιπλώσεων των μιτοχονδρίων (+) για κυτόχρωμα C οξειδάση και κατά 92% της εσωτερικής επιφάνειας των μιτοχονδρίων
Tyni-Lenne et al ⁹⁵	16 (γυναίκες)	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλων (άμφω)	65–75% μέγιστου έργου 15 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η δραστηριότητα της κιτρικής συνθετάσης αυξήθηκε κατά 44% και της αφυδρογονάσης του γαλακτικού κατά 23%. Αυξήθηκε το μέγιστο έργο και παρατηρήθηκε ελάττωση του γαλακτικού οξέος στο αίμα κατά την υπομέγιστη άσκηση
Gordon et al ⁹⁶	13	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλων (άμφω)	65–75% 15 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η δραστηριότητα της κιτρικής συνθετάσης αυξήθηκε κατά 28%, ενώ δεν μεταβλήθηκε αυτή της φωσφοφρουκτοκινάσης
Magnusson et al ⁸⁰	5/6	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλου (δύναμη/ αντοχή)	80% μέγιστης δύναμης 65–75% μέγιστου έργου 45 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η αναλογία τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα αυξήθηκε κατά 47%. Η δραστηριότητα των ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού αυξήθηκε >50%. Στην ομάδα της άσκησης δύναμης αυξήθηκε η μέγιστη δύναμη κατά 40% και παρατηρήθηκε αύξηση του εμβαδού διατομής των τετρακεφάλων μηριαίων. Στην ομάδα της άσκησης αντοχής αυξήθηκε το μέγιστο έργο
Gordon et al ⁹⁷	14/7	8 εβδομάδες	Άσκηση τετρακεφάλου (ενός/άμφω)	65–75%/35% 15 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η δραστηριότητα της κιτρικής συνθετάσης αυξήθηκε κατά 35% στην ομάδα άσκησης και των δύο ποδιών και κατά 23% στην ομάδα άσκησης του ενός, ενώ δεν μεταβλήθηκε η αντίστοιχη της φωσφοφρουκτοκινάσης σε καμία ομάδα. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της δύναμης κατά 16%
Hambrecht et al ⁸¹	12/10	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 40–60 min/ ημέρα	Η αύξηση των μιτοχονδρίων (+) για οξειδάση του κυτοχρώματος C (κατά 41%) σχετίστηκε με την αύξηση της κατανάλωσης του O ₂ στον αναερόβιο ουδό. Τα μιτοχόνδρια αυξήθηκαν κατά 19%
Belardinelli et al ⁷⁶	18/9	8 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο	40% 30 min/3 φορές εβδομαδιαία	Η πυκνότητα των τριχοειδών αυξήθηκε κατά 5%, ενώ ελαττώθηκε η αναλογία ανά μυϊκή ίνα κατά 9%. Συσχέτιση της αύξησης των μιτοχονδρίων με τη μεταβολή της μέγιστης κατανάλωσης O ₂ και του αερόβιου ουδού
Stratton et al ⁹²	10	4 εβδομάδες	Άσκηση αντιβραχίου	2–3 φορές ημέρα/ 7 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση του ενδοκυττάριου pH ηρεμίας σε όλα τα στάδια της άσκησης. Ο ρυθμός αποδόμησης της φωσφοκρεατίνης ελαττώθηκε, ενώ αυξήθηκε ο ρυθμός επανασύνθεσής της

Πίνακας 1. (συνέχεια) Μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης σε επίπεδο σκελετικού μυός.

Μελέτη	Άτομα (Ομάδα άσκησης/ομάδα ελέγχου)	Διάρκεια	Τρόπος άσκησης	Πρόγραμμα	Αποτελέσματα σε επίπεδο σκελετικού μυός
Adamopoulos et al (<i>J ACC</i> , 1992)	12	8 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο		Παρατηρήθηκε ελάττωση στην αποδόμηση της φωσφοκρεατίνης (PCr) και στην αύξηση του ADP κατά τη διάρκεια της άσκησης καθώς και ταχύτερη επανασύνθεση της PCr στην ανάκαμψη της άσκησης
Minnotti et al (<i>J Clin Invest</i> , 1990)	5	28 ημέρες	Άσκηση αντιβραχίου	30 min/6 φορές εβδομαδιαία	Παρατηρήθηκε αύξηση της μυϊκής δύναμης και της αντοχής (260%). Βελτιώθηκε η απόδοση ενέργειας του μυϊκού κυττάρου, όπως φαίνεται από την ελάττωση του ρυθμού αποδόμησης της φωσφοκρεατίνης (PCr) σε κάθε ένταση της υπομέγιστης άσκησης
<i>Φλεγμονή</i>					
Gielen et al ⁹⁴	10/10	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 20 min/ημέρα	27% αύξηση της δραστηριότητας του κυτοχρώματος C οξειδάσης (COX). Ελάττωση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) κατά 35%, που σχετίζεται αντίστροφα με την αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας του μυός
Gielen et al ⁹⁹	10/10	6 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	70% max HR 20 min/ημέρα	Ελάττωση της τοπικής έκφρασης των TNF-α, IL-1β, IL-6 και iNOS στο σκελετικό μυ, ενώ τα αντίστοιχα επίπεδά τους στον ορό δεν μεταβλήθηκαν
<i>Λειτουργία</i>					
Senden et al (<i>Int J Cardiol</i> , 2002)	61 25/36	26 εβδομάδες	Κυκλοεργόμετρο/ μυϊκή ενδυνάμωση	50% έργου SRT/70% max HR 4 φορές εβδομαδιαία	Βελτίωση της λειτουργίας των μυών στα κάτω άκρα όπως φαίνεται από τη βελτίωση της μέγιστης δύναμης και της αντοχής στην ομάδα που ασκήθηκε. Παρατηρήθηκε επίσης διατήρηση του σκελετικού μυός, ενώ στην ομάδα ελέγχου ελαττώθηκε η μάζα του μυός
Kiilavuori et al (<i>Chest</i> , 1996)	12/15	3+3 μήνες	Κυκλοεργόμετρο	50–60% VO ₂ peak 30 min/3 φορές εβδομαδιαία	Αύξηση της αντοχής (χρόνος άσκησης από 14,7 min σε 27,8 min) και καθυστέρηση εμφάνισης του αναερόβιου ουδού
Koch et al (<i>Chest</i> , 1992)	12/13	3 μήνες	Μυϊκή ενδυνάμωση	40 συνεδρίες	Αυξήθηκε η μυϊκή δύναμη και το μέγιστο έργο που επιτεύχθηκε

Πίνακας 2. Επίδρασεις της άσκησης σε επίπεδο σκελετικού μυός.

Μορφολογία	<ul style="list-style-type: none"> • Αντιστροφή παθολογικής αναλογίας μυϊκών ινών (Τύπου I ↑, Τύπου II ↓) • ↑ Εμβαδού διατομή μυϊκής ίνας • Εμβαδού διατομής σκελετικού μυός • Τριχοειδή/Τριχοειδή ανά μυϊκή ίνα • Μιποχόνδρια
Φλεγμονή	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Κυτταροκίνες
Μεταβολισμός	<ul style="list-style-type: none"> • Ένζυμα αερόβιου ↑/↓ αναερόβιου μεταβολισμού • ↓ Παραγωγή γαλακτικού οξέος • ↓ Αποδόμηση PCr, ↑ Επανασύνθεση PCr • ↑ Επανασύνθεση ATP
Λειτουργία	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Δύναμη • ↑ Αντοχής

PCr: Φωσφοκρεατίνη

Επηρεάζουν άμεσα τη λειτουργία πρωτεϊνών απαραίτητων για τη λειτουργία του κυττάρου. Η IL-1β καταστέλλει την έκφραση της Ca-ATPάσης του σαρκοπλασματικού δικτύου

και τη φωσφολαμπάνη. Αλλά και εμμέσως επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία, ενεργοποιώντας τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS), η οποία είναι αυξημένη στους σκελετικούς μύς ασθενών με ΧΚΑ.²⁹ Η iNOS επάγει το οξειδωτικό stress⁹⁵ και αυξάνει σε τοξικά για το κύτταρο επίπεδα το NO, το οποίο αποκλείει ένζυμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

Η άσκηση καταστέλλει τη φλεγμονή που παρατηρείται συστηματικά αλλά και τοπικά στο σκελετικό μυ. Η τοπική αντιφλεγμονώδης δράση της άσκησης δείχθηκε πρώτη φορά από τους Gielen et al,⁹⁶ όπου σε μια ομάδα ασθενών που εντάχθηκαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης κατεστάλη η έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών τοπικά στους σκελετικούς μύς, ενώ οι κυτταροκίνες του πλάσματος δεν μεταβλήθηκαν.

Μια άλλη συνιστώσα της άσκησης στους ασθενείς με ΧΚΑ είναι η επίδραση στο οξειδωτικό stress. Η άσκηση είναι αποτελεσματική στην καταστολή της έκφρασης του

iNOS τοπικά στους σκελετικούς μυς και στα ενδοκυττάρια επίπεδα του NO.⁷³ Η αντίστροφη συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ της έκφρασης της iNOS και της οξειδάσης του κυτοχρώματος C (COX)⁷³ υποδεικνύει ότι η συγκεκριμένη επίδραση της άσκησης μπορεί να συνεπάγεται και βελτίωση του οξειδωτικού μεταβολισμού.

Εκτός από την καταστολή της έκφρασης των κυτταροκινών και της iNOS, η άσκηση φαίνεται ότι επιδρά και με άλλον τρόπο στην ομοιοστάση οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών παραγόντων στο σκελετικό μυ. Σε πρόσφατη μελέτη των Linke et al δειχθηκε ότι με την άσκηση επάγεται η έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων στο σκελετικό μυ.⁸⁷

5.3. Μεταβολισμός σκελετικού μυός

Στους ασθενείς με ΧΚΑ, όπως προαναφέρθηκε, ο μεταβολισμός σε επίπεδο κατανάλωσης και αποδοτικής αξιοποίησης των ενεργειακών αποθεμάτων είναι επηρεασμένος. Ο αναερόβιος μεταβολισμός συμμετέχει σε μεγάλη αναλογία στην παραγωγή ενέργειας, με πρόωρη κατανάλωση των ενεργειακών εφεδρειών του κυττάρου και παραγωγή γαλακτικού οξέος. Στην παθολογική αυτή στροφή του μεταβολισμού προς την αερόβια παραγωγή ενέργειας αποδίδεται σε σημαντικό βαθμό ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση λόγω μυϊκής κόπωσης. Ο μεταβολισμός των ασθενών με ΧΚΑ κατά τη διάρκεια της άσκησης εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της φασματοσκοπίας 31P-NMR. Σε μελέτες με τη φασματοσκοπία 31P-NMR παρατηρήθηκε ταχεία αποδόμηση της PCr, αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος κατά την άσκηση και καθυστέρηση της επανασύνθεσης της PCr στη φάση της ανάκαμψης.^{31,36} Χαρακτηριστικό της μυοπάθειας και του παθολογικού μεταβολισμού είναι επίσης η ελάττωση της δραστηριότητας των ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού, καθώς και η παθολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων.

Όπως φάνηκε σε μελέτες που ακολούθησαν, η άσκηση επιδρά ευεργετικά σε όλα τα επίπεδα του επηρεασμένου μεταβολισμού,⁸⁸⁻⁹⁰ βελτιώνοντας την κατανάλωση ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, σημειώθηκε ελάττωση του ρυθμού αποδόμησης της PCr, της ενδοκυττάριας οξέωσης, του ρυθμού παραγωγής γαλακτικού οξέος και του ρυθμού αύξησης του ADP. Κατά την ανάκαμψη από την άσκηση αυξήθηκε ο ρυθμός επανασύνθεσης της PCr. Οι μεταβολές αυτές είναι ενδεικτικές της αύξησης της ικανότητας του κυττάρου να παράγει ενέργεια σε μεγαλύτερο ποσοστό αεροβίως και της μικρότερης εξάρτησής του από την αναερόβια γλυκόλυση.

Ενδεικτική της βελτίωσης του μεταβολισμού είναι και η αύξηση της πυκνότητας των μιτοχονδρίων, αλλά και

της οξειδωτικής τους ικανότητας, που παρατήρησαν οι Hambrecht et al^{68,78} μετά από ένταξη των ασθενών σε εξαμηνιο πρόγραμμα αποκατάστασης. Στη μελέτη αυτή αυξήθηκε κατά 41% η επιφάνεια των μιτοχονδρίων που ήταν θετικά στο κυτόχρωμα C (COX+) και κατά 43% η επιφάνεια των αναδιπλώσεων της μεμβράνης των μιτοχονδρίων (COX+). Η αύξηση της επιφάνειας των μιτοχονδρίων (COX+) συσχετίστηκε με την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO₂peak), αλλά και με την πρόσληψη του οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό.⁷⁸ Συνεπώς, η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση –που εκφράζεται με την αύξηση του VO₂peak– και η καθυστέρηση εμφάνισης του αερόβιου ουδού πιθανόν να οφείλονται στη βελτίωση της αερόβιας ενζυμικής δραστηριότητας.

Επίσης, η άσκηση αυξάνει τη δραστηριότητα των ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού και ελαττώνει ή δεν μεταβάλλει τη δραστηριότητα των ενζύμων του αναερόβιου,^{68-70,77,78,81,84,91-94} συνηγορώντας υπέρ αντιστροφής του παθολογικού μεταβολισμού που παρατηρείται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ένας ακόμα τρόπος με τον οποίο η άσκηση επιδρά, βελτιώνοντας το μεταβολισμό του μυϊκού κυττάρου, είναι η αντιφλεγμονώδης δράση της στους σκελετικούς μυς, όπως προαναφέρθηκε. Η μείωση της έκφρασης της iNOS ελαττώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα του NO, τα οποία όταν βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα καταστέλλουν ένζυμα-κλειδιά της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, όπως του mi-CK (μιτοχονδριακή κρεατινική κίνηση).⁹⁵

5.4. Λειτουργία σκελετικού μυός

Σε ασθενείς με ΧΚΑ, η αντοχή είναι ελαττωμένη ενώ σημαντικός περιορισμός παρουσιάζεται και στη μυϊκή δύναμη. Αυτό έχει ως άμεσο αποτέλεσμα τον περιορισμό των απλών καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών.

Η άσκηση βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την αντοχή των ασθενών, το μέγιστο έργο που μπορεί να επιτευχθεί, αλλά και τη μυϊκή δύναμη^{69,96} μέσω της βελτίωσης της λειτουργίας των σκελετικών μυών. Η βελτίωση της λειτουργίας των μυών προκύπτει από τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στα μορφολογικά και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά του μυός, αλλά και από τη βελτίωση παραμέτρων του μυός που δεν ανήκουν στο δομικό ή το μεταβολικό υπόστρωμα, όπως είναι η βελτίωση της νευρομυϊκής συναρμογής.

6. ΣΥΝΟΨΗ

Χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ο

περιορισμός της ικανότητας για άσκηση, λόγω δύσπνοιας και μυϊκής κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά αποδίδονται σε κεντρικές αιμοδυναμικές διαταραχές, όμως μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι διαταραχές της περιφέρειας παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου και στον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση. Σε επίπεδο σκελετικού μυός αναπτύσσεται μια ειδική του συνδρόμου

μυοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές, μορφολογικές και μεταβολικές διαταραχές. Η άσκηση επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλαπλά επίπεδα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η ευνοϊκή δράση της άσκησης στη μυοπάθεια συνίσταται σε μια σειρά ευεργετικών μεταβολών που επιφέρει στη δομή, στην παρατηρούμενη φλεγμονή και στο μεταβολισμό των σκελετικών μυών.

ABSTRACT

Chronic heart failure and skeletal muscle myopathy: Effects of exercise training

G. TZANIS, S. DIMOPOULOS, A. TASOULIS, S. NANAS

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Laboratory of Cardiopulmonary Exercise Testing and Rehabilitation, National and Kapodistrian University of Athens, "Evgenidio" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(4):479–495

Chronic heart failure (CHF) is a clinical syndrome in which left ventricular impairment produces secondary changes in other organ systems, leading to debilitating symptoms such as muscular fatigue, dyspnea and reduced exercise capacity. It was previously thought that the exercise limitation was due to cardiac dysfunction. However functional, morphologic and metabolic abnormalities of the skeletal muscle are now recognized to be the basic mechanisms for exercise intolerance. There is increasing evidence that neurohormonal, immune and metabolic abnormalities may play an important role in the progression of the syndrome, leading to catabolic/anabolic imbalance that is likely to be responsible for the development of the wasting process. The pathophysiological mechanisms involved in the wasting process induce morphologic and functional impairment in different body systems. Skeletal muscle is an organ that develops a special "myopathy" that is associated with functional, metabolic and structural changes. The functional capacity of CHF patients depends on both central hemodynamic parameters and peripherally mediated oxygen utilization. However, the potential to increase cardiac output is limited by heart failure. Exercise training induces peripheral adaptations in CHF patients and appears to be a suitable intervention to enhance their functional capacity. Exercise training improves the hemodynamic profile, functional capacity, quality of life and morbidity of CHF patients, and a recent meta-analysis of randomized controlled trials indicated that exercise improved survival. Moreover, exercise induces peripheral adaptations improving skeletal muscle and endothelial dysfunction. This knowledge about the beneficial effects of exercise training has changed the treatment of CHF patients. Patients are now advised to exercise regularly and to participate in cardiac rehabilitation programs.

Key words: Chronic heart failure, Exercise, Myopathy, Rehabilitation, Skeletal muscle

Βιβλιογραφία

1. WILSON JR, MARTIN JL, FERRARO N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: Role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984, 53:1308–1315
2. WILSON JR, MARTIN JL, FERRARO N, WEBER KT. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983, 68:425–432
3. KUGLER J, MASKIN C, FRISHMAN WH, SONNENBLICK EH, LeJEMTEL TH. Regional and systematic metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition during exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1982, 66:1256–1261
4. WILSON JR, FERRARO N. Effect of the renin-angiotensin system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985, 6:556–563
5. CLARK AL, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1092–1102
6. COATS AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996, 28:2255–2262
7. DOEHNER W, ANKER SD. Cardiac cachexia in early literature: A review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2000, 85:7–14
8. ANKER SD, NEGASSA A, COATS AJ, AFZAL R, POOLE-WILSON PA, COHN

- JN ET AL. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: An observational study. *Lancet* 2003, 361:1077–1083
9. ANKER SD, PONIKOWSKI P, VARNEY S, CHUA TP, CLARK AL, WEBB-PEPLOE KM ET AL. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997, 349:1050–1053
 10. ANKER SD, CHUA TP, PONIKOWSKI P, HARRINGTON D, SWAN JW, KOX WJ ET AL. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997, 96:526–534
 11. POEHLMAN ET, SCHEFFERS J, GOTTLIEB SS, FISHER ML, VAITEKEVICIUS P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994, 121:860–862
 12. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, FILLIT HM, PACKER M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990, 323:236–241
 13. PAN JP, LIU TY, CHIANG SC, LIN YK, CHOU CY, CHAN WL ET AL. The value of plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure. *J Chin Med Assoc* 2004, 67:222–228
 14. OBISESAN TO, TOTH MJ, DONALDSON K, GOTTLIEB SS, FISHER ML, VAITEKEVICIUS P ET AL. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. *Am J Cardiol* 1996, 77:1250–1252
 15. BRINK M, WELLEN J, DELAFONTAINE P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996, 97:2509–2516
 16. TAN LB, JALIL JE, PICK R, JANICKI JS, WEBER KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991, 69:1185–1195
 17. AHOKAS RA, WARRINGTON KJ, GERLING IC, SUN Y, WODILA, HERRING PA ET AL. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: A neuroendocrine immune interface. *Circ Res* 2003, 93:124–135
 18. ANAND IS, FERRARI R, KALRA GS, WAHI PL, POOLE-WILSON PA, HARRIS PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989, 80:299–305
 19. HAMBRECHT R, SCHULZE PC, GIELEN S, LINKE A, MÖBIUS-WINKLER S, YU J ET AL. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1175–1181
 20. NIEBAUER J, PFLAUM CD, CLARK AL, STRASBURGER CJ, HOOPER J, POOLE-WILSON PA. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32:393–397
 21. HASPER D, HUMMEL M, KLEBER FX, REINDL I, VOLK HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19:761–765
 22. SETA Y, SHAN K, BOZKURT B, ORAL H, MANN DL. Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996, 3:243–249
 23. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, DURAND JB, BIES RD, YOUNG JB ET AL. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996, 93:704–711
 24. ANKER SD, EGERER KR, VOLK HD, KOX WJ, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 79:1426–1430
 25. NIEBAUER J, VOLK HD, KEMP M, DOMINGUEZ M, SCHUMANN RR, RAUCHHAUS M ET AL. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353:1838–1842
 26. CICOIRA M, BOLGER AP, DOEHNER W, RAUCHHAUS M, DAVOS C, SHARMA R ET AL. High tumor necrosis factor- α levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokines* 2001, 15:80–86
 27. TRACEY KJ, MORGELLO S, KOPLIN B, FAHEY TJ 3rd, FOX J, ALEDO A ET AL. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor modified by site of production: Cachectin/tumor necrosis factor secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute cachexia. *J Clin Invest* 1990, 86:2014–2024
 28. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, BENEDICT C, ORAL H, YOUNG JB, MANN DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:1201–1206
 29. ADAMS V, YU J, MÖBIUS-WINKLER S, LINKE A, WEIGL C, HILBRICH L ET AL. Increased inducible nitric oxide synthase in skeletal muscle biopsies from patients with chronic heart failure. *Biochem Mol Med* 1997, 61:152–160
 30. HARRINGTON D, ANKER SD, CHUA TP, WEBB-PEPLOE KM, PONIKOWSKI PP, POOLE-WILSON PA ET AL. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1758–1764
 31. MANCINI DM, COYLE E, COGGAN A, BELTZ J, FERRARO N, MONTAIN S ET AL. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ^{31}P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989, 80:1338–1346
 32. OKITA K, YONEZAWA K, NISHIJIMA H, HANADA A, OHTSUBO M, KOHYA T ET AL. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998, 98:1886–1891
 33. SULLIVAN MJ, GREEN HJ, COBB FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990, 81:518–527
 34. SIMONINI A, LONG CS, DUDLEY GA, YUE P, McELHINNY J, MASSIE BM. Heart failure in rats causes changes in skeletal muscle morphology and gene expression that are not explained by reduced activity. *Circ Res* 1996, 79:128–136
 35. SCHAUFELBERGER M, ERIKSSON BO, GRIMBY G, HELD P, SWEDBERG K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997, 18:971–980
 36. MASSIE B, CONWAY M, YONGE R, FROSTICK S, LEDINGHAM J, SLEIGHT P ET AL. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: Relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987, 76:1009–1019

37. LIPKIN DP, JONES DA, ROUND JM, POOLE-WILSON PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988, 18:187–195
38. SCHULZE PC, LINKE A, SCHOENE N, WINKLER SM, ADAMS V, CONRADIS ET AL. Functional and morphological skeletal muscle abnormalities correlate with reduced electromyographic activity in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004, 11:155–161
39. SCHIEFFER B, WOLLERT KC, BERCHTOLD M, SAAL K, SCHIEFFER E, HORNIG B ET AL. Development and prevention of skeletal muscle structural alterations after experimental myocardial infarction. *Am J Physiol* 1995, 269: H1507–H1513
40. DREXLER H, RIEDE U, MÜNDEL T, KÖNIG H, FUNKE E, JUST H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992, 85:1751–1759
41. FILIPPATOS GS, KANATSELOS C, MANOLATOS DD, VOUGAS B, SIDERIS A, KARDARA D ET AL. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: A comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2003, 90:107–113
42. FRANCIOSA JA, PARK M, LEVINE TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981, 47:33–39
43. MASKIN CS, FORMAN R, SONNENBLICK EH, FRISHMAN WH, LEJEMTEL TH. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983, 51:177–182
44. MASSIE BM, CONWAY M, RAJAGOPALAN B, YONGE R, FROSTICK S, LEDINGHAM J ET AL. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988, 78:320–326
45. JONDEAU G, KATZ SD, ZOHMAN L, GOLDBERGER M, McCARTHY M, BOURDARIAS JP ET AL. Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1992, 86:1351–1356
46. HRYNIEWICZ K, ANDRONE AS, HUDAIHED A, KATZ SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003, 9:464–468
47. FICHTLSCHERER S, RÖSSIG L, BREUER S, VASA M, DIMMELER S, ZEIHNER AM. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001, 104:3023–3025
48. MANN DL, McMURRAY JJ, PACKER M, SWEDBERG K, BORER JS, COLUCCI WS ET AL. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004, 109:1594–1602
49. ROSENTHAL N, MUSARO A. Gene therapy for cardiac cachexia? *Int J Cardiol* 2002, 85:185–191
50. FERRARI G, CUSELLA-De ANGELIS G, COLETTA M, PAOLUCCI E, STORNAIUOLO A, COSSU G ET AL. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998, 279:1528–1530
51. HIGGINBOTHAM MB, MORRIS KG, CONN EH, COLEMAN RE, COBB FR. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983, 51:52–60
52. SZLACHCIC J, MASSIE BM, KRAMER BL, TOPIC N, TUBAU J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985, 55:1037–1042
53. BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, PURCARO A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996, 132:61–70
54. HAMBRECHT R, GIELEN S, LINKE A, FIEHN E, YU J, WALTHER C ET AL. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000, 283:3095–3101
55. SMART N, MARWICK TH. Exercise training for patients with heart failure: A systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004, 116:693–706
56. MEYER K, SCHWAIBOLD M, WESTBROOK S, BENEKE R, HAJRIC R, LEHMANN M ET AL. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1997, 133:447–453
57. TYNI-LENNÉ R, GORDON A, JANSSON E, BERMANN G, SYLVÉN C. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997, 80:1025–1029
58. SULLIVAN MJ, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989, 79:324–329
59. PIEPOLI MF, DAVOS C, FRANCIS DP, COATS AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Br Med J* 2004, 328:189
60. WHELLAN DJ, SHAW LK, BART BA, KRAUS WE, CALIFF RM, O'CONNOR CM. Cardiac rehabilitation and survival in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001, 142:160–166
61. BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, PURCARO A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999, 99:1173–1182
62. LIU JL, IRVINE S, REID IA, PATEL KP, ZUCKER IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation* 2000, 102:1854–1862
63. DIMOPOULOS S, ANASTASIOU-NANA M, SAKELLARIOU D, DRAKOS S, KAPSIMALAKOU S, MAROULIDIS G ET AL. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13:67–73
64. BRAITH RW, WELSCH MA, FEIGENBAUM MS, KLUES HA, PEPINE CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:1170–1175
65. ADAMOPOULOS S, PARISSIS J, KARATZAS D, KROUPIS C, GEORGIADIS M, KARAVOLIAS G ET AL. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:653–663
66. HAMBRECHT R, FIEHN E, WEIGL C, GIELEN S, HAMANN C, KAISER R ET

- AL. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998, 98:2709–2715
67. GEORGIOPOULOU V, KARATZANOS L, HATZIMICHAIL K, ANAGNOSTAKOU V, DIMOPOULOS S, MASDRAKIS E ET AL. Exercise training improves endothelial function in patients with heart failure. EuroPRevent, Athens 2006: EuroPRevent (EACPR) 1st Congress. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13:S142
 68. HAMBRECHT R, FIEHN E, YU J, NIEBAUER J, WEIGL C, HILBRICH L ET AL. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29:1067–1073
 69. NUHR MJ, PETTE D, BERGER R, QUITTAN M, CREVENNA R, HUELSMAN M ET AL. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004, 25:136–143
 70. KIILAVUORI K, NÄVERI H, SALMIT, HÄRKÖNEN M. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000, 2:53–63
 71. TYNI-LENNE R, JANSSON E, SYLVEN C. Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training. *Cardiovasc Res* 1999, 42:99–103
 72. LARSEN AI, LINDAL S, AUKRUST P, TOFT I, AARSLAND T, DICKSTEIN K. Effect of exercise training on skeletal muscle fiber characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol* 2002, 83:25–32
 73. BELARDINELLI R, GEORGIU D, SCOCCO V, BARSTOW TJ, PURCARO A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26:975–982
 74. VESCOVO G, RAVARA B, GOBBO V, ANGELINI A, DALLA LIBERA L. Skeletal muscle fibres synthesis in heart failure: Role of PGC-1 α , calcineurin and GH. *Int J Cardiol* 2005, 104:298–306
 75. GARNIER A, FORTIN D, ZOLL Z, N'GUESSAN B, METTAUER B, LAMPER E ET AL. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle. *FASEB J* 2005, 19:43–52
 76. BAAR K, WENDE A, JONES T, MARISON M, NOLTE L, CHEN M ET AL. Adaptations of skeletal muscle to exercise: Rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002, 16:1879–1886
 77. MAGNUSSON G, GORDON A, KAIJSER L, SYLVEN C, ISBERG B, KARPAKKA J ET AL. High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *Eur Heart J* 1996, 17:1048–1055
 78. HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, KALBERER B, OFFNER B, HAUER K ET AL. Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:1239–1249
 79. SCHAUFELBERGER M, ERIKSSON B, GRIMBY G, HELD P, SWEDBERG K. Skeletal muscle fiber composition and capillarization in patients with chronic heart failure: Relation to exercise capacity and central hemodynamics. *J Card Fail* 1995, 1:267–272
 80. DUSCHA B, KRAUS W, KETEYIAN S, SULLIVAN M, GREEN H, SCHACHAT F ET AL. Capillary density of skeletal muscle: A contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:1956–1963
 81. GUSTAFSSON T, BODIN K, SYLVEN C, GORDON A, TYNI-LENNE R, JANSSON E. Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2001, 31:362–366
 82. GUSTAFSSON T, KRAUS W. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci* 2001, 6:75–89
 83. SCARPELLI M, BELARDINELLI R, TULLI D, PROVINCIALI L. Quantitative analysis of changes occurring in muscle vastus lateralis in patients with heart failure after low-intensity training. *Anal Quant Cytol Histol* 1999, 21:374–380
 84. WILLIAMS AD, CAREY MF, SELIG S, HAYES A, KRUM H, PATTERSON J ET AL. Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate – a randomized controlled trial. *J Card Fail* 2007, 13:79–85
 85. ADAMS V, NEHRHOFF B, SPÄTE U, LINKE A, SCHULZE P, BAUR A ET AL. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1 β and NF κ B activation: An *in vitro* and *in vivo* study. *Cardiovasc Res* 2002, 54:95–104
 86. GIELEN S, ADAMS V, MOBIUS-WINKLER S, LINKE A, ERBS S, YU J ET AL. Antiinflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:861–868
 87. LINKE A, ADAMS V, SCHULZE PC, ERBS S, GIELEN S, FIEHN E ET AL. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: Increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005, 111:1763–1770
 88. MINOTTI JR, JOHNSON EC, HUDSON TL, ZUROSKE G, MURATA G, FUKUSHIMA E ET AL. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1990, 86:751–758
 89. STRATTON JR, DUNN JF, ADAMOPOULOS S, KEMP GJ, COATS AJ, RAJAGOPALAN B. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994, 76:1575–1582
 90. ADAMOPOULOS S, COATS AJ, BRUNOTTE F, ARNOLDA L, MEYER T, THOMPSON CH ET AL. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:1101–1106
 91. GIELEN S, ADAMS V, LINKE A, ERBS S, MOBIUS-WINKLER S, SCHUBERT A ET AL. Exercise training in chronic heart failure: Correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, 12:393–400
 92. TYNI-LENNE R, GORDON A, JANSSON E, BERMAN G, SYLVEN C. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997, 80:1025–1029
 93. GORDON A, TYNI-LENNE R, JANSSON E, KAIJSER L, THEODORSSON-

- NORHEIM E, SYLVEN C. Improved ventilation and decreased sympathetic stress in chronic heart failure patients following local endurance training with leg muscles. *J Card Fail* 1997, 3:3–12
94. GORDON A, TYNI-LENNE R, PERSSON H, KAIJSER L, HULTMAN E, SYLVEN C. Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1996, 19:568–574
95. HAMBRECHT R, ADAMS V, GIELEN S, LINKE A, MOBIUS-WINKLER S, YU J ET AL. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:174–179
96. SENDEN PJ, SABELIS LW, ZONDERLAND ML, HULZEBOS EH, BOL E, MOSTERD WL. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005, 100:293–300

Corresponding author:

S. Nanas, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Laboratory of Cardiopulmonary Exercise Testing and Rehabilitation, National and Kapodistrian University of Athens, "Evgenidio" Hospital, 20 Papadiamantopoulou street, GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: snanas@cc.uoa.gr