

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ



**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ
ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΚΟΥΡΕΚ

ΙΑΤΡΟΣ, M.Sc.

ΑΘΗΝΑ 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ



**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ
ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΚΟΥΡΕΚ

ΙΑΤΡΟΣ, M.Sc.

ΑΘΗΝΑ 2020

- Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου: **02/12/2016**
- Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: **25/01/2017**
- Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
 1. Πιτταράς Θεόδωρος (Επιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 2. Νανάς Σεραφεΐμ (Α΄ Συνεπιβλέπων), Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 3. Βασιλειάδης Ιωάννης (Β΄ Συνεπιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: **12/07/2017**
- Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: **12/06/2020**
- Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: **Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης**
- Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής
 1. Πιτταράς Θεόδωρος (Επιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 2. Νανάς Σεραφεΐμ, Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 3. Κοτανίδου Αναστασία, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 4. Ρούτση Χριστίνα, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 5. Βασιλειάδης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 6. Ροβίνα Νικολέττα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
 7. Φιλίππου Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας - Φυσιολογίας της Άσκησης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή: **«Άριστα»**

Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).










**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΥΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Αρχαίο κείμενο

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃς τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἰοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃς. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνων δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπινοκοῦντι, τάναντία τουτέων.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Μετάφραση

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και τον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτήν την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας, να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελιές, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκιστεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και κατά την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω και αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή, ομοίως, να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. να διατηρήσω δε τη ζωή μου καθαρή και αγνή, και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους, αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το κρατήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.

**Στους γονείς μου,
Ανδρέα και Αικατερίνη**

**Στον παππού μου Χρήστο – Γεώργιο
και στη γιαγιά μου Κωνσταντίνα**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 10 |
| ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ | 11 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ | 19 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 22 |
| 1. ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ | 23 |
| 1.1. Ορισμός και ιστορική αναδρομή | 23 |
| 1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία | 23 |
| 1.3. Κλινική εικόνα | 25 |
| 1.4. Διάγνωση | 26 |
| 1.5. Παράγοντες κινδύνου | 28 |
| 1.6. Παθοφυσιολογία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας | 30 |
| 2. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ | 32 |
| 2.1. Παθοφυσιολογία της άσκησης στο αγγειακό ενδοθήλιο | 32 |
| 2.2. Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα | 35 |
| 2.2.1 Ορισμός | 35 |
| 2.2.2 Λειτουργίες και ρόλος στο αγγειακό ενδοθήλιο | 36 |
| 2.2.3 Ταυτοποίηση και μέθοδοι ποσοτικοποίησης | 38 |
| 2.3. Άσκηση και ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα | 40 |
| 2.4. Μηχανισμοί κινητοποίησης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων | 41 |
| 2.5. Προγράμματα αποκατάστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια | 42 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 44 |
| I. ΥΠΟΘΕΣΗ | 45 |
| II. ΣΚΟΠΟΣ | 46 |
| III. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ | 47 |
| IV. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ | 60 |
| V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 62 |
| VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 155 |
| VII. ΕΠΙΚΡΙΣΗ | 170 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 172 |
| SUMMARY | 174 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 176 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, τον επιβλέποντά μου Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Θεόδωρο Πιτταρά και τον Καθηγητή Παθολογίας και Εντατικής Θεραπείας, κ. Ιωάννη Βασιλειάδη, τόσο για την υποστήριξη που μου παρείχαν καθόλη τη διάρκεια της διαδρομής αυτής όσο και για την προθυμία και την καλοσύνη που τους διακατέχει. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον Καθηγητή Παθολογίας και Εντατικής Θεραπείας, κ. Σεραφείμ Νανά ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ενταχθώ στην ερευνητική ομάδα του εργαστηρίου «Κλινικής Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης» του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» και αποτέλεσε έναν μέντορα για εμένα τόσο ως άνθρωπος όσο και ως επιστήμονας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον συνεργάτη του εργαστηρίου και κλινικό εργοφυσιολόγο, κ. Ελευθέριο Καρατζάνο που παρά το φορτωμένο του πρόγραμμα ήταν πάντα δίπλα μου σε ό,τι βοήθεια χρειάστηκα και στον ιατρό κ. Σταύρο Δημόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά του στη δημοσίευση του άρθρου και την υποστήριξη της διατριβής. Φυσικά, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια Κυτταρομετρίας του Εργαστηρίου Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» για την πολύτιμη βοήθειά της στον τομέα της κυτταρομετρίας ροής που ήταν και ο κύριος τομέας ενασχόλησής μου στο κομμάτι της διδακτορικής διατριβής. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια του Βιοχημικού Τμήματος του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», κ. Άντρια Αλευρά-Προκοπίου και την κ. Μαρία Πρατικάκη για τη βοήθεια που μου παρείχαν στη μέτρηση και την ανάλυση δεικτών φλεγμονής των ασθενών. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους κ. Γεώργιο Μήτσιου, κ. Δημήτριο Δελλή, κ. Βασιλική Λιναρδάτου, κ. Manal Alshamari, κ. Χριστίνα Κατσούλα, κ. Νίκη Παναγοπούλου, κ. Ορσαλία Κόνστα, κ. Ασπασία Πίζγα, κ. Ιωάννη Παπαχατζάκη, κ. Φλώρα Ευσταθίου, κ. Σπυριδούλα Γούτσου, κ. Αναστάσιο Τσάκαλο, κ. Αναστάσιο Φιλίππου και όλα τα μέλη και συνεργάτες της ερευνητικής ομάδας του εργαστηρίου «Κλινικής Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης», η συμβολή των οποίων ήταν πολύτιμη και καθοριστική για την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής και την ερευνητική πορεία του εργαστηρίου.

Ήταν ευλογία να γνωρίσω όλους αυτούς τους ανθρώπους και να συνεργαστώ μαζί τους σε επαγγελματικό επίπεδο.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Επώνυμο: Κούρεκ

Όνομα: Χρήστος

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος

Εθνικότητα: Ελληνική

Ημερομηνία γεννήσεως: 07/07/1992

Τόπος γεννήσεως: Μαρούσι

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: chris.kourek.92@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΣΠΟΥΔΕΣ

01/2017 - 03/2020
(αναμένεται)

Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: «**Η επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**»

10/2015 - 06/2018

Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην «**Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση**» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό Άριστα

03/2015 - 07/2019

Προπτυχιακές σπουδές στο τμήμα Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και αποφοίτηση με βαθμό Λίαν Καλώς

09/2010 - 08/2014

Προπτυχιακές σπουδές στο τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και αποφοίτηση με βαθμό Λίαν Καλώς

09/2007 - 07/2010

Αποφοίτηση από το 2^ο Γενικό Λύκειο Μεγάρων

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 11/2019 - 11/2020**
(αναμένεται) Εκπόνηση της υποχρεωτικής 12-μηνιας υπηρεσίας υπαίθρου ως Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. Αμπελιώνας που υπάγεται στο Κ.Υ. Μελιγαλά, Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας, Νομός Μεσσηνίας (Απόσπαση για την πραγματοποίηση εφημεριών στην Καρδιολογική Κλινική του ΓΝ Καλαμάτας)
- 06/2016 - 10/2016** Άσκηση καθηκόντων ως Νοσηλεύτης ΠΕ στη Β΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου «Αρεταίειον»
- 02/2016 - 03/2016** Άσκηση καθηκόντων ως Νοσηλεύτης ΠΕ στο Παθολογικό Τμήμα της ιδιωτικής κλινικής «Κεντρική Κλινική Αθηνών»

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ - ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- 04/2018 - 01/2020** Λήψη Υποτροφίας από το ΙΚΥ για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής, κατόπιν αξιολόγησης των ερευνητικών πρωτοκόλλων των υποψήφιων διδασκτόρων
- 31/01-2/02/2020** 5^ο Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο: **«Ένα πρόγραμμα αποκατάστασης διεγείρει την κινητοποίηση των Ενδοθηλιακών Προγονικών Κυττάρων σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια»**
- 15-18/05/2019** Έπαινος καλύτερης πρωτότυπης βιοϊατρικής ερευνητικής μελέτης στο διαγωνισμό «Σωτήρης Παπασταμάτης» του 45^{ου} Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου για την εργασία με τίτλο: **«Η επίδραση της άσκησης στα Ενδοθηλιακά**

Προγονικά Κύτταρα σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια»

1-3/02/2019

3^ο Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο: «**Η επίδραση της άσκησης στα Ενδοθηλιακά Προγονικά Κύτταρα σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια**»

5-6/10/2018

1^ο Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης & Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού για την εργασία με τίτλο: «**Οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας πάνω στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) σε σχέση με τα ποσοστά επαναφοράς αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) μετά από ενδονοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές: σύγκριση πανεπιστημιακών νοσοκομείων μεταξύ 12 ευρωπαϊκών χωρών**»

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

A. ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. **C. Kourek**, E. Karatzanos, K. Psarra, G. Mitsiou, D. Delis, V. Linardatou, S. Dimopoulos, T. Pittaras, I. Vasileiadis, S. Nanas. *Exercise has similar beneficial effect in the mobilization of endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure of different severity*. ESC Congress 2019. 31 August - 04 September 2019, Paris, France.

Citation: European Heart Journal, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz747.0355. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0355>

2. **C. Kourek**, G. Mitsiou, K. Psarra, V. Linardatou, M. Alshamari, N. Panagopoulou, C. Papadopoulos, T. Pittaras, S. Nanas, E. Karatzanos. *The long term effect of exercise in the mobilization of endothelial progenitor cells in patients with chronic heart*

failure. Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 25 - 28 May 2019, Athens, Greece.

Citation: European Journal of Heart Failure (2019) **21** (Suppl. S1) 5–592. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1488>

3. **C. Kourek**, E. Karatzanos, K. Psarra, G. Mitsiou, V. Linardatou, D. Delis, T. Pittaras, I. Vasileiadis, S. Nanas. *A single session of exercise training stimulates the mobilization of endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure*. EuroPrevent 2019. 11 - 13 April 2019, Lisbon, Portugal.

Citation: Poster Session 3. (2019). European Journal of Preventive Cardiology, 26(1_suppl), S141–S174. <https://doi.org/10.1177/2047487319860061>

4. **C. Kourek**, G. Mitsiou, K. Psarra, A. Ntalianis, E. Repasos, N. Panagopoulou, E. Karatzanos, S. Nanas. *A single session of exercise training stimulates the mobilization of Endothelial Progenitor Cells in patients with Chronic Heart Failure*. ESC Congress 2018. 25 - 29 August 2018, Munich, Germany.

Citation: European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy566.P6062, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy566.P6062>

B. ΆΛΛΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. **C. Kourek**, R. Greif, G. Georgiopoulos, M. Castrén, B. Böttiger, N. Mongardon, J. Hinkelbein, F. Carmona-Jiménez, A. Scapigliati, M. Marchel, G. Barczy, M. Van de Velde, J. Koutun, E. Corrada, G.J. Scheffer, D. Dougenis, T. Xanthos. *Healthcare professionals' knowledge on cardiopulmonary resuscitation correlated with return of spontaneous circulation (ROSC) rates after in-hospital cardiac arrests: comparing university hospitals in 12 European countries*. ERC congress, Resuscitation 2019. 20 – 22 September 2019, Ljubljana, Slovenia.

Citation: Resuscitation, Vol. 142, e18–e19. Published online: June 27, 2019.

2. V. Linardatou, E. Karatzanos, D. Delis, S. Pagoni, **C. Kourek**, N. Panagopoulou, A. Leventakis, I. Vasileiadis, S. Nanas. Passive smoking affects acutely the microcirculation of healthy never-smoking volunteers. EuroPrevent 2019. 11 - 13 April 2019, Lisbon, Portugal.

Citation: European Journal of Preventive Cardiology, vol. 26, 1_suppl: pp. S71-S127. First Published June 12, 2019. <https://doi.org/10.1177/2047487319860053>

3. **C. Kourek**, R. Greif, G. Georgiopoulos, M. Castrén, B. Böttiger, G. Opolski, M. Makinen, V. Zouganeli, N. Iacovidou, D. Tsekoura, D. Dougenis, T. Xanthos. *Comparing health care professionals' CPR-knowledge between different specialties, departments and educational training in Europe*. ERC congress, Resuscitation 2018. 20 – 22 September 2018, Bologna, Italy.

Citation: Resuscitation, Vol. 130, e93. Published in issue: September 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.192>

4. **C. Kourek**, R. Greif, G. Georgiopoulos, M. Castrén, F. Carmona - Jiménez, B. Böttiger, A. Scapigliati, N. Mongardon, M. Marchel, J. Hinkelbein, G. Barczy, M. Van de Velde, J. Koutun, E. Corrada, T. Xanthos. *Comparing health care professionals' knowledge on Cardiopulmonary Resuscitation among university hospitals in 12 European countries*. ERC congress, Resuscitation 2018. 20 – 22 September 2018, Bologna, Italy.

Citation: Resuscitation, Vol. 130, e92–e93. Published in issue: September 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.191>

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

A. ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. **X. Κούρεκ**, Δ. Δελής, M. Alshamari, K. Ψαρρά, A. Προκοπίου-Αλευρά, Γ. Μήτσιου, B. Λιναρδάτου, A. Νταλιάνης, Σ. Δημόπουλος, Σ. Νανάς, E. Καρατζάνος. *Ένα πρόγραμμα αποκατάστασης διεγείρει την κινητοποίηση των Ενδοθηλιακών Προγονικών Κυττάρων σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια*. 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 31 Ιανουαρίου - 2 Φεβρουαρίου 2020, Αθήνα.

2. Δ. Δελής, **X. Κούρεκ**, X. Κατσούλα, M. Alshamari, M. Πρατικάκη, B. Λιναρδάτου, Γ. Μήτσιου, K. Παπαδόπουλος, Γ. Παπαγιάννης, Σ. Νανάς, E. Καρατζάνος. *Η μέγιστη άσκηση μεταβάλλει δείκτες φλεγμονής και νεοαγγειογένεσης σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια*. 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 31 Ιανουαρίου - 2 Φεβρουαρίου 2020, Αθήνα.

3. **X. Κούρεκ**, Ε. Καρατζάνος, Α. Ψαρρά, Γ. Μήτσιου, Δ. Δελής, Β. Λιναρδάτου, Α. Νταλιάνης, Θ. Πιτταράς, Ι. Βασιλειάδης, Σ. Νανάς. *Η επίδραση της άσκησης στα Ενδοθηλιακά Προγονικά Κύτταρα σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια*. 45^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. 15 - 18 Μαΐου 2019, Αθήνα.

4. **X. Κούρεκ**, Γ. Μήτσιου, Α. Ψαρρά, Κ. Παπαδόπουλος, Γ. Παπαγιάννης, Σ. Κιόκας, Β. Λιναρδάτου, Δ. Δελής, Σ. Νανάς, Α. Καρατζάνος. *Η επίδραση της άσκησης στα Ενδοθηλιακά Προγονικά Κύτταρα σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια*. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 1 - 3 Φεβρουαρίου 2019, Αθήνα.

B. ΆΛΛΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. **X. Κούρεκ**, R. Greif, Γ. Γεωργιόπουλος, M. Castrén, F. Carmona Jiménez, A. Scapigliati, N. Mongardon, B. Böttiger, M. Marchel, J. Hinkelbein, G. Barczi, M. Van de Velde, J. Koutun, Β. Ζουγανέλη, Θ. Ξάνθος. *Οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας πάνω στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) σε σχέση με τα ποσοστά επαναφοράς αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) μετά από ενδονοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές: σύγκριση πανεπιστημιακών νοσοκομείων μεταξύ 12 ευρωπαϊκών χωρών*. 45^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. 15 - 18 Μαΐου 2019, Αθήνα.

2. M. Alshamari, **C. Kourek**, D. Delis, V. Linardatou, C. Papadopoulos, G. Papagiannis, O. Konsta, N. Panagopoulou, S. Nanas, L. Karatzanos. *Quality of life in CHF patients following cardiac rehabilitation*. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 1 - 3 Φεβρουαρίου 2019, Αθήνα.

3. **X. Κούρεκ**, R. Greif, Γ. Γεωργιόπουλος, M. Castrén, F. Carmona Jiménez, A. Scapigliati, N. Mongardon. *Οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας πάνω στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) σε σχέση με τα ποσοστά επαναφοράς αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) μετά από ενδονοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές: σύγκριση πανεπιστημιακών νοσοκομείων μεταξύ 12 ευρωπαϊκών χωρών*. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης & Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού. 5-6 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

A. ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. **C. Kourek**, E. Karatzanos, K. Psarra, A. Ntalianis, G. Mitsiou, D. Delis, V. Linardatou, T. Pittaras, I. Vasileiadis, S. Dimopoulos, S. Nanas. *Endothelial progenitor cells mobilization after maximal exercise in patients with chronic heart failure*. Hellenic J Cardiol. 2020 Apr 15:S1109-9666(20)30074-9. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.007. Online ahead of print.

B. ΆΛΛΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **C. Kourek**, R. Greif, G. Georgiopoulos, M. Castrén, B. Böttiger, N. Mongardon, J. Hinkelbein, F. Carmona-Jiménez, A. Scapigliati, M. Marchel, G. Bączy, M. Van de Velde, J. Koutun, E. Corrada, G.J. Scheffer, D. Dougenis, T. Xanthos. *Healthcare professionals' knowledge on cardiopulmonary resuscitation correlated with 2 return of spontaneous circulation (ROSC) rates after in-hospital cardiac arrests: A 3 multicentric study between university hospitals in 12 European countries*. Eur J Cardiovasc Nurs. 2020 Jan 30:1474515119900075. doi: 10.1177/1474515119900075.

2. K. Papoutsis, A. Kapelouzou, G. Georgiopoulos, C. Kontogiannis, **C. Kourek**, K.S. Mylonas, N. Patelis, D.V. Cokkinos, I. Karavokyros, S. Georgopoulos. *Tissue-specific relaxin-2 is differentially associated with the presence/size of an 2 arterial aneurysm and the severity of atherosclerotic disease in humans*. Acta Pharmacol Sin. 2020 Feb 5. doi: 10.1038/s41401-019-0350-5.

3. V. Linardatou, E. Karatzanos, N. Panagopoulou, D. Delis, **C. Kourek**, N. Rovina, S. Nanas, I. Vasileiadis. *Passive smoking acutely affects the microcirculation in healthy non-smokers*. Microvasc Res. 2019 Oct 21;128:103932. doi: 10.1016/j.mvr.2019.103932.

4. D. Oikonomou, G. Georgiopoulos, V. Katsi, **C. Kourek**, C. Tsioufis, A. Alexopoulou, E. Koutli, D. Tousoulis. *Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191. Review.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Πιστοποιημένος Εκπαιδευτής Βασικής Υποστήριξης της Ζωής (BLS) από το European Resuscitation Council
- Πιστοποιημένος Εκπαιδευτής Άμεσης Υποστήριξης της Ζωής (ILS) από το European Resuscitation Council
- Πιστοποιημένος Εκπαιδευτής Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ALS) από το European Resuscitation Council
- Συμμετοχή σε πολλά Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής φοιτητών στα φροντιστήρια του προπτυχιακού μαθήματος «Πρώτες Βοήθειες» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών με υπεύθυνο Καθηγητή τον κ. Σεραφείμ Νανά
- Εθελοντική δράση ως εκπαιδευτής πρώτων βοηθειών μαθητών δημοτικού, γυμνασίου και λυκείου στον οργανισμό KIDS SAVE LIVES – ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΣΩΖΟΥΝ ΖΩΕΣ
- Συγγραφή κεφαλαίων στο βιβλίο «Πρώτες Βοήθειες», εκδ. Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 2019
- Παρακολούθηση εκπαιδευτικών σεμιναρίων κυτταρομετρίας ροής από την «Ελληνική Εταιρεία Κυτταρομετρίας»
- Συμπλήρωση >300 ωρών μετρήσεων και αναλύσεων δεδομένων στα πλαίσια έρευνας στο «Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας» του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

ΜΕΛΟΣ ΕΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ, ΟΜΙΛΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ

- Μέλος την Ελληνικής Εταιρείας Επείγουσας Προνοσοκομειακής Φροντίδας (ΕΕΕΠΦ)
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ)
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών (ΙΣΑ)
- Μέλος του European Society of Cardiology (ESC)
- Μέλος του European Heart Failure Association (ESC HFA)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Όροι στην Ελληνική γλώσσα (με αλφαβητική σειρά)

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| ΕΠΚ | Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα |
| ΗΚΓ | Ηλεκτροκαρδιογράφημα |
| ΗΝΜΕ | Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός |
| ΚΑΔΚ | Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης |
| ΚΕ | Κλάσμα εξώθησης |
| ΚΕΚ | Κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα |
| ΜΕΑ | Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης |
| ΥΑ ΙΙ | Υποδοχείς αγγειοτασίνης ΙΙ |
| ΧΚΑ | Χρόνια καρδιακή ανεπέρκεια |

Όροι στην Αγγλική γλώσσα (με αλφαβητική σειρά)

| | |
|---------------|---|
| ACE | Angiotensin converting enzyme |
| ACK | Ammonium-chloride-potassium |
| AF | Atrial fibrillation |
| BMI | Body mass index |
| BNP | B-type natriuretic peptide |
| CECs | Circulating endothelial cells |
| COM | Combined (high-intensity interval training with muscle endurance) |
| CMR | Cardiovascular magnetic resonance |
| CPET | Cardiopulmonary exercise testing |
| CRP | C-reactive protein |
| EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid |
| EFT | Epicardial fat thickness |
| eNOS | Endothelial nitric oxide synthase |
| EPCs | Endothelial progenitor cells |
| FMD | Flow-mediated dilation |
| G-CSF | Granulocyte-colony stimulating factor |
| HFmrEF | Heart failure with mid-ranged ejection fraction |
| HFpEF | Heart failure with preserved ejection fraction |

| | |
|------------------------|---|
| HFrEF | Heart failure with reduced ejection fraction |
| HIIT | High-intensity interval training |
| HPCs | Hematopoietic progenitor cells |
| IGF-1 | Insulin-like growth factor 1 |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| LFMC | Low flow-mediated constriction |
| L-NMMA | N ^G -monomethyl-L-arginine |
| MICT | Moderate intensity continuous training |
| MMPs | Matrix metalloproteinases |
| MRA | Mineralocorticoid receptor antagonist |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid |
| MR-proANP | Mid-regional pro atrial natriuretic peptide |
| NIRS | Near-infrared spectroscopy |
| NO | Nitric oxide |
| NP | Natriuretic peptides |
| NT-proBNP | N-terminal pro B-type natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| OCR | Oxygen consumption rate |
| PBMCs | Peripheral blood mononuclear cells |
| PBS | Phosphate-buffered saline |
| RBCs | Red blood cells |
| RM | Repetition maximum |
| RR | Reperfusion rate |
| RT-PCR | Reverse transcription polymerase chain reaction |
| SDF 1 | Stromal cell-derived factor 1 |
| StO₂ | Tissue oxygen saturation |
| TNF-a | Tumor necrosis factor a |
| VAI | Visceral adiposity index |
| VE | Ventilation |
| VCO₂ | Carbon dioxide output |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VEGFR | Vascular endothelial growth factor receptor |
| VO₂ | Oxygen uptake |

VOT

Vascular occlusion test

WR

Work rate

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1.1. Ορισμός και ιστορική αναδρομή

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) αποτελεί ένα κλινικό πολυπαραγοντικό σύνδρομο που προκύπτει από αλληλεπίδραση διαφόρων λειτουργικών και δομικών διαταραχών που οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή ικανότητα για την εξασφάλιση επαρκούς παροχής οξυγονωμένου αίματος στους ιστούς και για την εξασφάλιση επαρκών μεταβολικών αναγκών σε περιπτώσεις κανονικής ή αυξημένης επιβάρυνσης. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια επιδημική ασθένεια που εμφανίζεται στο 1 - 2% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως, με το ποσοστό να υπερβαίνει το 10% σε πληθυσμό άνω των 70 ετών. (1, 2) Σήμερα, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει μια αυξανόμενα σημαντική και προοδευτική κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση που επηρεάζει την ποιότητα ζωής και αυξάνει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. (1)

Όπως αναφέρεται στη μελέτη των Ronikowski et al. (1) η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, πρήξιμο του αστραγάλου και κόπωση) που μπορεί να συνοδεύεται από σημεία (π.χ. αυξημένη φλεβική πίεση, πνευμονικοί υγροί ρόγχοι και περιφερικό οίδημα) που προκαλούνται από δομική ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία, με αποτέλεσμα μειωμένη καρδιακή παροχή και αυξημένη ενδοκαρδιακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας ή σε στρες.

Ο τρέχων ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζεται σε στάδια στα οποία τα κλινικά συμπτώματα είναι εμφανή. Πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ασυμπτωματικές δομικές ή λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες (συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας) που είναι πρόδρομοι της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναγνώριση αυτών των πρόδρομων στοιχείων είναι σημαντική επειδή σχετίζεται με την πορεία της έκβασης του ασθενή και η έναρξη της έγκαιρης θεραπείας σε αυτό το στάδιο μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. (3)

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας εξαρτάται από τον ορισμό που εφαρμόζεται, αλλά είναι περίπου 1 - 2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες και αυξάνεται σε $\geq 10\%$ μεταξύ ατόμων μεγαλύτερων των 70 ετών. (4, 5)

Μεταξύ ατόμων μεγαλύτερων των 65 ετών που εμφανίζονται στην πρωτοβάθμια φροντίδα με δύσπνοια κατά την άσκηση, ένας στους έξι θα έχει μη αναγνωρισμένη καρδιακή ανεπάρκεια (κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης - HFpEF). (6)

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στην ηλικία των 55 ετών είναι 33% για άνδρες και 28% για τις γυναίκες. (4) Το ποσοστό των ασθενών με HFpEF κυμαίνεται από 22 έως 73%, ανάλογα με το κλινικό περιβάλλον (πρωτοβάθμια φροντίδα, νοσοκομειακή κλινική, εισαγωγή στο νοσοκομείο), την ηλικία και το φύλο του μελετώμενου πληθυσμού, την ύπαρξη τυχόν προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και το έτος που αυτό συνέβη. (6)

Δεδομένα σχετικά με τις χρονικές τάσεις με βάση νοσηλευόμενους ασθενείς υποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να μειώνεται, περισσότερο για τη HFpEF (καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης) από ότι για τη HFrEF. (7) Η HFpEF και η HFrEF φαίνεται να έχουν διαφορετικά επιδημιολογικά και αιτιολογικά προφίλ. Σε σύγκριση με τη HFrEF, οι ασθενείς με HFpEF έχουν μεγαλύτερη ηλικία, είναι συχνότερα γυναίκες και συχνότερα παρουσιάζουν ιστορικό υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής (AF), ενώ το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι λιγότερο συχνό. (8) Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με HFmrEF (καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο ή ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) κυμαίνονται μεταξύ αυτών με HFrEF και HFpEF (9), αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τον καλύτερο χαρακτηρισμό αυτού του πληθυσμού.

Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας ποικίλει μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών παγκοσμίως. Δεν υπάρχει καθιερωμένο ενιαίο σύστημα ταξινόμησης για τα αίτια καρδιακής ανεπάρκειας, με την αλληλεπικάλυψη μεταξύ δυνητικών κατηγοριών να είναι μεγάλη. Πολλοί ασθενείς έχουν αρκετά διαφορετική καρδιαγγειακή και μη παθολογία που συνωμοτούν στην πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας. Η ταυτοποίηση αυτών των διαφόρων παθολογιών θα πρέπει να αποτελεί μέρος του διαγνωστικού ελέγχου, καθώς μπορούν να προσφέρουν συγκεκριμένες θεραπευτικές δυνατότητες. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμική καρδιοπάθεια έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης. Ωστόσο, μια φυσιολογική στεφανιαία αγγειογραφία δεν αποκλείει ουλή του μυοκαρδίου (π.χ. με απεικόνιση CMR) ή διαταραγμένη μικροκυκλοφορία των στεφανιαίων ως εναλλακτικές ενδείξεις για ισχαιμική καρδιοπάθεια. (1)

Στην κλινική πρακτική, η σαφής διάκριση μεταξύ επίκτητων και κληρονομικών μυοκαρδιοπαθειών παραμένει μια πρόκληση. Στους περισσότερους ασθενείς με μια ξεκάθαρη κλινική διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, δεν υπάρχει επιβεβαιωτικός ρόλος για την πραγματοποίηση γενετικών εξετάσεων ρουτίνας. Ωστόσο, συστήνεται γενετική συμβουλευτική σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μπορεί να έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Τα τελευταία 30 χρόνια, η εφαρμογή νέων θεραπειών βελτίωσε την επιβίωση και μείωσε το ποσοστό νοσηλείας σε ασθενείς με HFrEF, αν και το αποτέλεσμα παραμένει συχνά μη ικανοποιητικό. Τα πιο πρόσφατα ευρωπαϊκά δεδομένα (πιλοτική μελέτη ESC-HF) αποδεικνύουν ότι τα ετήσια ποσοστά θνησιμότητας όλων των αιτιών για νοσηλευόμενους και περιπατητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν 17% και 7% αντίστοιχα, και τα ετήσια ποσοστά νοσηλείας ήταν 44% και 32% αντίστοιχα. (10) Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (και νοσηλευόμενους και περιπατητικούς), οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια, κυρίως αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η θνησιμότητα κάθε αιτίας είναι γενικά υψηλότερη σε HFrEF από ό,τι σε HFpEF. (10, 11) Οι νοσηλείες συχνά οφείλονται σε μη καρδιαγγειακές αιτίες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με HFpEF. Η νοσηλεία για καρδιαγγειακά αίτια δεν άλλαξε από το 2000 έως το 2010, ενώ τα μη καρδιαγγειακά αίτια αυξήθηκαν. (7)

1.3. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν δυσλειτουργία των σκελετικών μυών που φαίνεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της δυσανεξίας στην άσκηση που εμφανίζεται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. (12) Τα επίπεδα αρκετών φλεγμονωδών κυτοκινών, ενδοθηλίνης και του παράγοντα von Willebrand είναι αυξημένα στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, υποδεικνύοντας μια φλεγμονώδη κατάσταση και μια σημαντική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μειωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα και περιφερική αγγειακή δυσλειτουργία. (13) Όπως έχει επισημανθεί στο παρελθόν, η επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία συσχετίζεται με τη δυσανεξία στην άσκηση, με τη σοβαρότητα της νόσου, με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας και καρδιακής μεταμόσχευσης και αυξημένη θνησιμότητα. (14)

Η έμμεση αξιολόγηση της περιφερικής μικροκυκλοφορίας μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση της φασματοσκοπίας εγγύς υπερύθρου (Near-infrared spectroscopy, NIRS), μια απλή, αναπαράξιμη, μη επεμβατική τεχνική που παρακολουθεί τον κορεσμό οξυγόνου (StO_2) στον τοπικό ιστό συνεχώς. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από τις μετρήσεις StO_2 μπορούν να εμπλουτιστούν περαιτέρω εφαρμόζοντας την τεχνική του αγγειακού αποκλεισμού (Vascular Occlusion Test, VOT). (15, 16) Αυτή η τεχνική επιτρέπει την αξιολόγηση της χρήσης και αποκατάστασης οξυγόνου στον περιφερικό ιστό, η οποία εξαρτάται κυρίως από την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου. Οι Manetos et al. (17) στη μελέτη τους υπέθεσαν ότι οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν σημαντικές περιφερικές διαταραχές μικροκυκλοφορίας που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι κύριοι στόχοι της μελέτης ήταν πρώτον η αξιολόγηση της περιφερικής μικροκυκλοφορίας με φασματοσκοπία εγγύς υπερύθρου (NIRS) σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και δεύτερον να διευκρινιστεί εάν η περιφερική μικροκυκλοφορία σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου όπως εκτιμάται από προγνωστικές παραμέτρους της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας άσκησης (Cardiopulmonary exercise testing, CPET). Προηγούμενες μελέτες κατέδειξαν τον προγνωστικό ρόλο της περιφερικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (13) και διάφορες τεχνικές έχουν εφαρμοστεί για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως το υπερηχογράφημα, η πληθυσμογραφία και η εκτίμηση της ταχύτητας παλμικού κύματος της αγγειοδιαστολής κατά τη διάρκεια αντιδραστικής υπεραιμίας. (14) Η μελέτη των Manetos et al. (17) επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα με τη χρήση της τεχνικής NIRS.

Συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είχαν χαμηλότερη τιμή StO_2 ηρεμίας και μέγιστου StO_2 , μειωμένο ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου (Oxygen Consumption Rate, OCR) και βραδύτερο ρυθμό επαναιμάτωσης (Reperfusion Rate, RR) κατά την αξιολόγηση με φασματοσκοπία εγγύς υπερύθρου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η χαμηλότερη τιμή StO_2 σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εξηγηθεί από τη μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής και από την αυξημένη αποβολή του οξυγόνου από τους ιστούς.

1.4. Διάγνωση

Τα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά και συνεπώς δε βοηθούν στη διάκριση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών -ή μη- προβλημάτων. (18) Τα συμπτώματα και σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω της κατακράτησης υγρών μπορούν να επιλυθούν γρήγορα με διουρητική θεραπεία. Σημεία, όπως η αυξημένη σφραγιτιδική φλεβική πίεση και η μετατόπιση της καρδιακής ώσης στην κορυφή της καρδιάς μπορεί να είναι πιο συγκεκριμένα, αλλά είναι ανιχνεύσιμα πιο δύσκολα και έχουν χαμηλή αναπαραγωγικότητα. (6, 19) Τα συμπτώματα και τα σημεία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εντοπιστούν και να ερμηνευθούν σε παχύσαρκα άτομα, σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο. (20) Οι νεότεροι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά έχουν διαφορετική αιτιολογία, κλινική εικόνα και πορεία συγκριτικά με τους ηλικιωμένους ασθενείς. (8, 21)

Αδιαμφισβήτητα, θα πρέπει να λαμβάνεται πάντα ένα λεπτομερές ιστορικό. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ασυνήθιστη σε ένα άτομο χωρίς σχετικό ιατρικό ιστορικό (π.χ. μια πιθανή καρδιακή δομική ή λειτουργική βλάβη), ενώ ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε έναν ασθενή με τα αντίστοιχα συμπτώματα και σημεία. (18)

Τα συμπτώματα και τα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε κάθε ασθενή για απόδειξη ύπαρξης ή αποκλεισμό συμφόρησης και είναι σημαντικά για την παρακολούθηση της απόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία και της σταθερότητας με την πάροδο του χρόνου. Η επιμονή των συμπτωμάτων παρά τη θεραπεία, συνήθως υποδεικνύει την ανάγκη για πρόσθετη θεραπεία και η επιδείνωση των συμπτωμάτων είναι μια σοβαρή εξέλιξη, βάζοντας τον ασθενή σε κίνδυνο επείγουσας εισαγωγής στο νοσοκομείο, και χρήζει άμεσης ιατρικής προσοχής.

Η συγκέντρωση νατριουρητικών πεπτιδίων (Natriuretic peptides, NPs) στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική διαγνωστική εξέταση, ειδικά σε μη οξεία κατάσταση όταν η ηχοκαρδιογραφία δεν είναι άμεσα διαθέσιμη. Οι αυξημένες τιμές NPs βοηθούν στην αρχική διάγνωση, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Ασθενείς με τιμές κάτω από το κατώφλι για τον αποκλεισμό σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας, δεν απαιτούν ηχοκαρδιογραφία.

Ασθενείς με φυσιολογικές συγκεντρώσεις NPs στο πλάσμα είναι απίθανο να έχουν καρδιακή ανεπάρκεια. Το ανώτερο φυσιολογικό όριο σε μη οξεία κατάσταση για το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP) είναι 35 pg/mL και για το NT-proBNP είναι 125 pg/mL. Σε οξεία κατάσταση πρέπει να χρησιμοποιηθούν υψηλότερες τιμές [BNP > 100 pg/mL, NT-proBNP > 300 pg/mL και MR-proANP > 120 pmol/L]. Οι διαγνωστικές τιμές ισχύουν παρομοίως για την HFrEF (καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης) και την HFpEF (καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης). Κατά μέσο όρο, οι τιμές για τη HFpEF είναι χαμηλότερες από ότι για τη HFrEF. (22)

Στα προαναφερθέντα σημεία αποκλεισμού, οι αρνητικές προγνωστικές τιμές είναι παρόμοιες και υψηλές (0,94 - 0,98) τόσο σε μη οξείες όσο και σε οξείες καταστάσεις, αλλά οι θετικές προγνωστικές τιμές είναι χαμηλότερες τόσο σε μη οξεία (0,44 - 0,57) όσο και σε οξεία φάση (0,66 - 0,67). (22) Συνεπώς, συνιστάται η χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) για τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά όχι για την καθιέρωση της διάγνωσης.

Ένα μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά έχει χαμηλή ακρίβεια. (6) Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι απίθανη σε ασθενείς που παρουσιάζουν εντελώς φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ευαισθησία 89%). (23) Επομένως, η συνήθης χρήση ενός ΗΚΓ συνιστάται κυρίως για τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πιο χρήσιμη, ευρέως διαθέσιμη εξέταση σε ασθενείς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας για την καθιέρωση της διάγνωσης. Παρέχει άμεση πληροφόρηση για τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, για το πάχος των τοιχωμάτων, τη λειτουργία των βαλβίδων και την πνευμονική πίεση. (24-28) Αυτές οι πληροφορίες είναι κρίσιμες για την καθιέρωση της διάγνωσης και τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας.

1.5. Παράγοντες κινδύνου

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν δημοσιευθεί αρκετές κλίμακες και βαθμολογίες κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας, κυρίως από μεγάλες μελέτες κοορτής. Παρόλο που υπάρχουν διαφορές μεταξύ αυτών των μοντέλων, τα περισσότερα μοντέλα κινδύνου αναφέρουν μια καθιερωμένη λίστα που περιλαμβάνει την ηλικία, το φύλο, τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία ως τους σημαντικότερους παράγοντες

κινδύνου. (29, 30) Μερικοί από αυτούς, όπως η στεφανιαία νόσος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, εξηγούνται από πολλούς άλλους καθορισμένους παράγοντες κινδύνου καρδιοπάθειας, όπως η διατροφή, η καθιστική ζωή και το κάπνισμα. Επιπλέον, οι κλίμακες γενετικού κινδύνου αναδύονται ως εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. (31)

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση των παραγόντων κινδύνου είναι αποτελεσματική, στην Lifelines Study Cohort, στην οποία συμμετείχαν πάνω από 150.000 ενήλικες στην Ολλανδία κατά την περίοδο 2008 - 2012, παρατηρήθηκε ότι μόνο το 25%, το 4% και το 59 % των ασθενών με υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και διαβήτη αντίστοιχα έλαβαν προληπτική φαρμακοθεραπεία. (32) Αυτό συνεπάγεται ότι υπάρχει σαφές περιθώριο βελτίωσης, το οποίο μπορεί να μειώσει περαιτέρω την επιβάρυνση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ESC του 2016 για τη διάγνωση και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας υποστηρίζουν τη χρήση φαρμάκων, όπως στατίνες και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE), με σκοπό την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. (1) Για να διευκολυνθεί η εύρεση περιπτώσεων, έχει προταθεί η χρήση του NT-proBNP στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Δύο πρόσφατες μελέτες, το STOP-HF και το PONTIAC, έδειξαν ότι η στόχευση σε προφανώς υγιή άτομα με αυξημένο NT-proBNP μπορεί να μειώσει τα περιστατικά εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. (33) Η υπέρταση είναι ο επικρατέστερος παράγοντας κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια. (34) Κλινικές και πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της υπέρτασης και της καρδιακής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. (35)

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και αυτοί με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Αυτή η αμοιβαία σχέση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδους διαβήτη είναι πολύ ισχυρή. Παρ' όλα αυτά, οι βιοδείκτες που είναι γνωστοί για την πρόβλεψη της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας δεν προβλέπουν σακχαρώδη διαβήτη σε μια κοορτή μεγάλου πληθυσμού περίπου 8.000 ατόμων. (36) Σε αυτή την ίδια κοορτή έγινε σαφές ότι δείκτες σχετιζόμενοι με τη φλεγμονή εξηγούσαν εν μέρει αυτήν την ισχυρή σχέση. Η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη επίσης οδήγησε σε αρνητικές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην κλινική δοκιμή Candesartan in Heart failure – Assessment

of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη συσχετίστηκε με διπλάσια αύξηση καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν ινσουλινοθεραπεία, μέχρι έναν αυξημένο κίνδυνο 50% σε διαβητικούς που δεν υποβάλλονταν σε ινσουλίνη. (37)

Την τελευταία δεκαετία, ο τυπικός ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως άνδρας με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, οι γυναίκες τείνουν να αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια σε πιο προχωρημένη ηλικία, παρουσιάζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, είναι περισσότερο συμπτωματικές και τείνουν να έχουν περισσότερες συννοσηρότητες από τους άνδρες. Αν και οι γυναίκες αναδुकνεύονται ως μια συνεχώς αυξανόμενη ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αρκετές Ευρωπαϊκές έρευνες δείχνουν ότι οι άνδρες έχουν καλύτερη πρόγνωση αν λάβουν θεραπεία με αναστολείς ACE, β-αναστολείς και ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών (MRAs) σε σύγκριση με τις γυναίκες. (38)

1.6. Παθοφυσιολογία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η μειωμένη καρδιακή παροχή (ιδιαίτερα κατά την άσκηση) και η αυξημένη φλεβική πίεση έχουν κεντρικό ρόλο σε όλες τις αιτιολογίες της καρδιακής ανεπάρκειας και οδηγούν σε μειωμένη αιματική ροή των σκελετικών μυών. Η αποτυχία αύξησης της ροής του αίματος κατά τη διάρκεια της άσκησης λόγω μειωμένης ροής προς τους ιστούς και η μειωμένη αγγειοδιαστολή οδηγούν σε ανεπαρκή διάχυση οξυγόνου στους σκελετικούς μύες και στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, χαρακτηριστικό της ισχαιμίας των ιστών. (39) Παρομοίως, οι αυξημένες κεντρικές φλεβικές πιέσεις οδηγούν όχι μόνο σε μικροαγγειακή συμφόρηση και οίδημα ιστού, αλλά επίσης σε μείωση της πίεσης διάχυσης κατά μήκος των τριχοειδικών αγγείων των σκελετικών μυών. (40) Κατά συνέπεια, τα σκελετικά μυοκύτταρα λαμβάνουν ανεπαρκή τροφοδοσία θρεπτικών ουσιών συμπεριλαμβανομένου του οξυγόνου και είναι είτε στρεσαρισμένα, είτε αναστρέψιμα τραυματισμένα ή σε πιο ακραίες συνθήκες υφίστανται αποπτωτικό ή νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο. Εκτός από την επεισοδιακή ισχαιμία ιστού, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν αρκετές συστηματικές διαταραχές που συντελούν στην παθολογία των σκελετικών μυών, συμπεριλαμβανομένης της νευρο-ορμονικής ενεργοποίησης και της συστηματικής φλεγμονής. Η νευρο-ορμονική ενεργοποίηση ορίζεται ως υπερβολικός συμπαθητικός τόνος και παρατηρούνται συνήθως αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης και αγγειοτενσίνης II στη συστηματική

κυκλοφορία σε ασθενείς με οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. (41) Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν μείωση των παραγόντων στην κυκλοφορία που είναι προστατευτικοί προς τον σκελετικό μυ, ο πιο αξιοσημείωτος εκ των οποίων είναι ο IGF-1 (Insulin Growth Factor 1). (42) Τα επίπεδα του IGF-1 στον ορό σχετίζονται αντιστρόφως με τη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, τη νευρο-ορμονική ενεργοποίηση, την παραγωγή κυτταροκινών και τη μυϊκή ατροφία. (43) Ο IGF-1 εκφράζεται από πολλαπλούς ιστούς στο σώμα συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, των σκελετικών και του καρδιακού μυ. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο συστηματικός IGF-1 μειώνεται στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν σημάδια συστηματικής φλεγμονής. (44) Η ανάλυση βιοδεικτών σε 1200 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν στη μελέτη VEST έδειξε ότι τα επίπεδα ορού των TNF-a (Tumor Necrosis Factor a) και IL-6 (Interleukin 6) είναι αυξημένα στην καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντικά προγνωστικά σημεία. Συγκεκριμένα, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών εμφάνισαν υψηλότερη θνησιμότητα. (45) Επιπλέον, τα επίπεδα των TNF-a και IL-6 στον ορό είναι προγνωστικά της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και μειώνονται στους ασθενείς που λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Η ακριβής πηγή προέλευσης των κυτταροκινών δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά πιθανότατα περιλαμβάνει τόσο το μυοκάρδιο όσο και τους περιφερικούς ιστούς που συμπεριλαμβάνουν τη γαστρεντερική οδό, το ήπαρ και τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα. (46) Λιγότερα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με το ρόλο του κυτταρικού θανάτου των σκελετικών μυών και των τοπικών φλεγμονωδών αποκρίσεων.

Τα τελευταία χρόνια έχουν προκύψει διευκρινίσεις που αποσαφηνίζουν τους μηχανισμούς με τους οποίους αναγνωρίζεται η βλάβη των ιστών από το ανοσοποιητικό σύστημα και παράγονται οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Τώρα είναι κατανοητό ότι τα κύτταρα που είναι τραυματισμένα ή αυτά που υφίστανται κυτταρικό θάνατο μέσω νέκρωσης και απόπτωσης, απελευθερώνουν μία συστοιχία ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων με ισχυρές επιδράσεις στα ανοσοκύτταρα του ιστού. (47) Πράγματι, ελαττωματικές αυτοφαγοκυτταρικές αποκρίσεις που σχετίζονται με τον καταβολισμό των σκελετικών μυών και την ατροφία οδηγούν επίσης σε κυτταρικό θάνατο και σε τοπική φλεγμονή. (48)

2. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

2.1. Παθοφυσιολογία της άσκησης στο αγγειακό ενδοθήλιο

Η αερόβια άσκηση είναι ένα καθιερωμένο μέσο για τη βελτίωση της αγγειακής υγείας σε άτομα με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (High-intensity interval training, HIIT) βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αξιολογείται από τη μέθοδο της διαμεσολαβούμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow-mediated dilation, FMD), σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη συνεχή άσκηση μέτριας έντασης (Moderate intensity continuous training, MICT) (49), αν και δύο μελέτες ανέφεραν ίσες βελτιώσεις στην FMD ανάμεσα στα 2 είδη άσκησης. (50, 51) Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η HIIT αναφέρεται ότι αυξάνει την αντιοξειδωτική κατάσταση (52) και τη διαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου (NO) (53) σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η MICT. Η αντιοξειδωτική ικανότητα έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της FMD. Μια εξαίρεση σε αυτά τα ευρήματα, αποτελεί μια μελέτη παχύσαρκων ενηλίκων η οποία βρήκε ότι η HIIT αύξησε την FMD περισσότερο από ότι η MICT παρά τη μη μεταβολή της συνολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης. (54) Αν και η αντιοξειδωτική κατάσταση δε φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της FMD στα παχύσαρκα άτομα, ένας αριθμός κυκλοφορούντων βιοδεικτών που επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως το NO, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και διάφορα μόρια προσκόλλησης δεν αξιολογήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Έχει επίσης αναφερθεί πρόσφατα ότι ούτε η HIIT ούτε η MICT αύξησαν την FMD σε ενήλικες που ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.

Με βάση την υφιστάμενη βιβλιογραφία φαίνεται ότι έχουν δημοσιευθεί μόνο δύο μελέτες (54, 55), που συγκρίνουν τις επιπτώσεις της HIIT και της MICT στην FMD σε παχύσαρκους ενήλικες. Αυτό είναι ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας λόγω του μεγάλου επιπολασμού της παχυσαρκίας (56) και της συσχέτισής της με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ένας άλλος περιορισμός των μελετών για παχύσαρκους ενήλικες, καθώς και όλων των άλλων μελετών εκτός από μία (57) που συνέκριναν τη HIIT και τη MICT, είναι ότι η FMD αξιολογήθηκε μόνο στην αρχή και στο τέλος των εβδομάδων άσκησης. (49, 50) Εκτός από την FMD, η χαμηλή διαμεσολαβούμενη από τη ροή συστολή (LFMC), που αντικατοπτρίζει την ικανότητα των αρτηριών να συστέλλονται όταν η ροή του αίματος μειώνεται, είναι ένας αναδυόμενος παράγοντας μέτρησης της αγγειακής λειτουργίας. (58) Έχει προταθεί ότι η L-FMC συμπληρώνει τη

μέτρηση της FMD και ότι ένα σύνθετο αγγειακό τελικό σημείο που περιλαμβάνει τόσο την FMD όσο και την L-FMC μπορεί να παρέχει επιπλέον στοιχεία για την αγγειακή λειτουργία. Το εάν η ΗΠΤ και η ΜΙCΤ επηρεάζουν την L-FMC είναι άγνωστο.

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης των Sawyer et al. (59), ήταν η σύγκριση των επιδράσεων της ΗΠΤ και της ΜΙCΤ στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε παχύσαρκους ενήλικες με καθιστική ζωή. Δευτερευόντως, σύγκριναν τις επιδράσεις και των δύο τύπων άσκησης στην L-FMC, στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($VO_2 \max$) και σε έναν αριθμό κυκλοφορούντων βιοδεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Η πιθανή σημασία της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($VO_2 \max$) αποδεικνύεται από τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ FMD και μέγιστης VO_2 (60) και από μετα-αναλύσεις που καταδεικνύουν μεγαλύτερες αυξήσεις στη μέγιστη VO_2 μετά από σύγκριση ΗΠΤ και ΜΙCΤ. (61) Συμπερασματικά οι Sawyer et al. (59) αναφέρουν ότι σε παχύσαρκους ενήλικες με καθιστική ζωή, η ΗΠΤ και η ΜΙCΤ παρήγαγαν διαφορετικές αγγειακές προσαρμογές των βραχιονίων αρτηριών και ότι οι προσαρμογές αυτές πραγματοποιήθηκαν χωρίς μειώσεις σε σωματικό βάρος, λιπαρή μάζα ή σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Η ΗΠΤ βελτίωσε την FMD, ενώ η ΜΙCΤ αύξησε τη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας σε ηρεμία και βελτίωσε τη L-FMC. Η αύξηση της FMD κατά 3,8% μετά από 8 εβδομάδες αερόβιας άσκησης ΗΠΤ έχει κλινική σημασία, καθώς μία FMD υψηλότερη κατά 1,0% έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με 8 - 13% χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. (62) Η αύξηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας και η μεγαλύτερη L-FMC μετά από άσκηση ΜΙCΤ είναι νέα ευρήματα που απαιτούν πρόσθετη έρευνα για να αποδείξουν την κλινική σημασία τους. Τόσο η ΗΠΤ όσο και η ΜΙCΤ βελτίωσαν τη μέγιστη VO_2 στον ίδιο βαθμό. Ένας σημαντικός αποτρεπτικός παράγοντας για συμμετοχή σε προγράμματα τακτικής άσκησης είναι η απαιτούμενη χρονική δέσμευση. (63) Στη μελέτη των Sawyer et al. (59) η χρονική δέσμευση για τα άτομα στην ομάδα ΗΠΤ ήταν 27,5% μικρότερη από αυτή της ομάδας ΜΙCΤ (29 λεπτά έναντι 40 λεπτών ανά συνεδρία άσκησης), αλλά η ΗΠΤ ήταν πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση της FMD και εξίσου αποτελεσματική για τη βελτίωση της μέγιστης VO_2 . Αυτή η μελέτη προσθέτει αποδεικτικά στοιχεία ότι η ΗΠΤ είναι μια επαρκής χρονικά στρατηγική για τη βελτίωση της FMD.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα πρώιμο βασικό στοιχείο στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης και είναι ένας από τους πιο γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. (64) Τα ενδοθηλιακά προγονικά

κύτταρα (Endothelial progenitor cells, EPCs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της αποκατάστασης του βεβλαμμένου ενδοθηλίου και της προαγωγής της νεοαγγειογένεσης. (65) Τα αποτελέσματα της μελέτης των Jo et al. (66) δείχνουν ότι και η ΗΙΠΤ και η ΜΙCΤ μειώνουν αποτελεσματικά τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Body mass index, BMI), την αρτηριακή πίεση σε ηρεμία και το πάχος του επικαρδιακού λίπους (Epicardial fat thickness, EFT) και βελτιώνουν την FMD. Ωστόσο, η ΗΙΠΤ φαίνεται να είναι ανώτερη από τη ΜΙCΤ στη βελτίωση του πάχους του επικαρδιακού λίπους, της FMD και του καρδιακού ρυθμού σε ηρεμία σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε ηρεμία έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. (67) Στη μελέτη των Jo et al. (66), παρόλο που δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στον καρδιακό ρυθμό ηρεμίας στην ομάδα που έκανε άσκηση ΜΙCΤ, παρατηρήθηκε μείωση του καρδιακού ρυθμού ηρεμίας στους ασθενείς που έκαναν ΗΙΠΤ. Η φύση της άσκησης μπορεί να είναι σημαντική για την πρόκληση διαφορετικών μοτίβων διατμητικής τάσης στα αιμοφόρα αγγεία που επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. (68) Η βραχυπρόθεσμη άσκηση (<12 εβδομάδες) που πραγματοποιείται σε μέτρια ένταση (50% της μέγιστης VO_2) για 30 λεπτά, πέντε έως επτά φορές την εβδομάδα, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε πολλούς πληθυσμούς ασθενών. (69) Η άσκηση που περιλαμβάνει μεγάλες μυϊκές ομάδες προκαλεί βελτίωση στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε όλο το σώμα. Προσαρμοστικές μεταβολές στην ενδοθηλιακή λειτουργία αποδείχτηκε ότι σχετίζονται με τη σωματική άσκηση και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) και από τις αλλαγές στην οξειδωτική / αντιοξειδωτική ισορροπία. (70, 71)

Κάνοντας μια ανασκόπηση στη βιβλιογραφία, τα ευρήματα δείχνουν ότι τόσο η άσκηση αντοχής όσο και η άσκηση αντοχής-δύναμης ασκούν παρόμοια θετική επίδραση στη σωματική μάζα, στο BMI, στην περιφέρεια μέσης και στη μέγιστη VO_2 (72), παρόλο που μόνο η συνδυασμένη προπόνηση οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στο δείκτη σπλαχνικού λίπους (Visceral adiposity index, VAI) ($p < 0,05$). Οι Kasapis et al. (73) έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα των ασκήσεων δύναμης στα προγράμματα άσκησης μπορεί να προκύψει από την άμεση επίδρασή της στη μείωση της παραγωγής κυτταροκινών στο λιπώδη ιστό, στους μύες και στα μονοκύτταρα και από την

έμμεση επίδραση της άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα της ανασκοπικής μελέτης των Ratajczak et al. (74) έδειξαν επίσης ότι η προσθήκη αντοχής στο πρόγραμμα άσκησης οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της CRP (C-reactive protein) ($p < 0,05$).

Οι ευεργετικές επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα που προκαλούνται από τη συστηματική άσκηση, εξηγούνται συχνά από την αναστολή της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, καθώς και από την αύξηση της διατμητικής τάσης. (75) Κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, υπάρχει μια αύξηση της ροής του αίματος στα αγγεία, η οποία αυξάνει το μηχανικό φορτίο στα τοιχώματα. Με τη σειρά του, το φορτίο αυτό παραμορφώνει τα μηχανοευαίσθητα κανάλια των ενδοθηλιακών κυττάρων και ξεκινά μια μοριακή αλληλουχία, οδηγώντας στην έκκριση ενώσεων που επηρεάζουν το μέγεθος της ροής τοπικά. Οι σημαντικοί παράγοντες εδώ είναι οι λειτουργικές και δομικές προσαρμοστικές αλλαγές στο αγγειακό σύστημα που παρέχει αίμα στους σκελετικούς μύες, ειδικά στα μικροκύτταρα. (76) Εδώ δεν είναι σχετική μόνο η διατμητική τάση, αλλά και η ροή του αίματος, η οποία διατηρεί τη φαινοτυπική ισορροπία των ενδοθηλιακών κυττάρων, παρέχοντας προστασία από οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδεις διεργασίες ή απόπτωση. (77) Μελέτη από τους Gielen et al. (78) έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης αντοχής, η αυξημένη ροή αίματος σε ένα αιμοφόρο αγγείο προκαλεί αυξημένη έκφραση mRNA και πρωτεΐνης, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη δραστηριότητα eNOS και παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (Nitric oxide, NO).

2.2. Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα

2.2.1 Ορισμός

Αρχικά θεωρήθηκε ότι η διαφοροποίηση των μεσοδερμικών κυττάρων στους αγγειοβλάστες και η περαιτέρω ενδοθηλιακή διαφοροποίηση ήταν μια αποκλειστική διαδικασία που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. (79) Ωστόσο, οι Asahara et al. (80) αντέκρουσαν αυτήν την παρανόηση, με τη δημοσίευση στοιχείων ότι τα CD34⁺ αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα (Hematopoietic progenitor cells, HPCs) που απομονώνονται από ενήλικες μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ενδοθηλιακό φαινότυπο *in vitro*. Τα προγονικά κύτταρα είναι μονοπύρρηνα κύτταρα που προέρχονται κυρίως από το μυελό των οστών και μπορούν να εντοπίζονται στο περιφερικό αίμα. Τα

μονοπύρηννα κύτταρα που εκφράζουν το CD34 έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε διάφορους φαινότυπους, συμπεριλαμβανομένων των αιμοποιητικών, ενδοθηλιακών και μη αιμοποιητικών (μεσεγγυματικά, χωρίς έκφραση CD45) και συμμετέχουν στην αγγειακή ανάπλαση του μυοκαρδίου. (81)

Τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα είναι κύτταρα με αγγειογενετική ικανότητα. Δημιουργούν ένα σημαντικό πλαίσιο που εμπλέκεται στην αποκατάσταση της βλάβης του ενδοθηλίου για την αποκατάσταση της δομής και της λειτουργίας του. (82) Ωστόσο, υπάρχει τρέχουσα συζήτηση γύρω από το αν τα κύτταρα που εκφράζουν πολλαπλά χαρακτηριστικά της αιμοποιητικής γραμμής αλλά έχουν αγγειογενετικές ιδιότητες, θα πρέπει να θεωρούνται ως ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. Επιπλέον, υπάρχει πλεονασμός με αυτόν τον ορισμό καθώς το CD34 εκφράζεται επίσης όχι μόνο σε αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα αλλά και σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα. (79) Ως εκ τούτου, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα φαίνεται να είναι μια διαφορετική ομάδα κυττάρων που προέρχονται και από τον μυελό των οστών και από πηγές περιφερικού αίματος και υπάρχουν σε ποικίλα στάδια διαφοροποίησης στο περιφερικό αίμα. Επομένως, κανένα απλό αντιγόνο κυτταρικής επιφάνειας ή μοναδικό μοτίβο γονιδιακής έκφρασης δεν έχει αναγνωριστεί ώστε να ορίσει ξεκάθαρα ένα ενδοθηλιακό προγονικό κύτταρο. (83)

2.2.2 Λειτουργίες και ρόλος στο αγγειακό ενδοθήλιο

Από την ταυτοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (Endothelial progenitor cells, EPCs) από τους Asahara et al. το 1997 (80), σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στον προσδιορισμό των κυτταρικών και μοριακών χαρακτηριστικών των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και των δυνατοτήτων τους για τη θεραπεία ανθρωπίνων νόσων. Η κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων κατά τη διάρκεια αγγειογένεσης και αγγειακής αποκατάστασης έχει περιγραφεί σε αρκετά πειραματικά κλινικά περιβάλλοντα. (84, 85) Πρόσφατη έρευνα των παθοφυσιολογικών και θεραπευτικών επιδράσεων των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων υποδηλώνει τη συμμετοχή τους μετά από ισχαιμία και σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα δεν είναι απλά βιοδείκτες αλλά ενεργοί παράγοντες στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ο αριθμός των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων είναι αυξημένος σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία νόσο, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (86), ή ασταθή στηθάγχη, λόγω της αυξημένης κινητοποίησης από το μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος.

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο αριθμός των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων αυξάνεται σημαντικά, επιστρέφοντας στα αρχικά επίπεδα μόνο μετά από περίπου 60 ημέρες. Ο λειτουργικός ρόλος των κυττάρων μυελού των οστών στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου οφείλεται στις αγγειογόνες ιδιότητες και στην απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, αλλά και στην ικανότητά τους να αποκαθιστούν τον πληθυσμό των καρδιακών προγονικών κυττάρων με επιλεκτική προσκόλληση σε συγκεκριμένες περιοχές βλάβης του μυοκαρδίου και να διαφοροποιούνται σε καρδιακά κύτταρα. (87) Στην πραγματικότητα, αιμοποιητικά κύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών μπορεί να παράγουν μυοκαρδιοκύτταρα εντός του ισχαιμικού μυοκαρδίου σε ζωικά μοντέλα (88), ενώ έχει συζητηθεί σε μεγάλο βαθμό η εμπλοκή των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η βιβλιογραφία για την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είναι περιορισμένη. (89)

Στη μελέτη των Morrone et al. (90) συμμετείχαν 55 ασθενείς. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν 76 ± 5 έτη, το 46% ήταν άνδρες και το 53% έπασχε από στεφανιαία νόσο. Τα βασικά χαρακτηριστικά για ασθενείς με και χωρίς στεφανιαία νόσο ήταν παρόμοια. Το 21% των ασθενών είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό, το 80% είχε αρτηριακή υπέρταση, το 22% των ασθενών ήταν καπνιστές και το 23% των ασθενών ήταν παχύσαρκοι. Ο αριθμός των κυττάρων $CD34^+$ και $VEGFR_2^+$ στους ιστούς των ασθενών με στεφανιαία νόσο ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με υγιή άτομα (30 κύτταρα/ mm^2 έναντι 20 κύτταρα/ mm^2 , $p < 0,05$) και η κυκλοφορία ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων έδειξε μια τάση μείωσης κατά περίπου 20% στο περιφερικό αίμα των ασθενών με στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο. Η λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η συγκέντρωση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από διόρθωση για παράγοντες κινδύνου ($p = 0,035$). Τα αποτελέσματα της μελέτης των Morrone et al. (90), έδειξαν ότι οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο έχουν υψηλότερη τιμή πυκνότητας ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPC/ mm^2) και είναι πιθανότερο να έχουν χαμηλότερα επίπεδα ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων στο αίμα σε σύγκριση με τους υγιείς.

Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα προγονικά κύτταρα μπορεί να συμβάλουν στην εξέλιξη και στην έκβαση της νόσου σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι χαμηλά επίπεδα προγονικών κυττάρων σχετίζονται με διαταραχές της ενδογενούς ικανότητας ανάπλασης και επιδιόρθωσης. (81) Αυτές οι μελέτες έδειξαν επίσης διάφορους τρόπους με τους οποίους τα προγονικά κύτταρα μπορούν να μειώσουν περαιτέρω την επιδείνωση στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τα προγονικά κύτταρα μειώνουν την ανεπιθύμητη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα, αποτρέπουν την απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου με έκκριση ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα, διεγείρουν την αγγειογένεση είτε με άμεση ενσωμάτωση των κυττάρων στο αγγειακό σύστημα ή πιθανότατα μέσω παρακρινούς έκκρισης αγγειογόνων αυξητικών παραγόντων (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών) και εξωσωμάτων που υποστηρίζουν τη μικροαγγειογένεση, υποβοηθούν την ενεργοποίηση καρδιακών και άλλων βλαστοκυττάρων και στρατολογούν επιπλέον τοπικά προγονικά κύτταρα. (91) Η μείωση του πληθυσμού των προγονικών κυττάρων μπορεί επίσης να είναι δείκτης προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας εξαιτίας πολλών παραγόντων, όπως ο υποσιτισμός, η καρδιακή καχεξία, το καρδιονεφρικό σύνδρομο, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η τροποποιημένη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθέτασης του νιτρικού οξειδίου ή η ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που οδηγούν στην καταστολή του μυελού των οστών. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μειωμένοι πληθυσμοί προγονικών κυττάρων συνδέονται με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και περιφερική αγγειακή νόσο. (92, 93)

2.2.3 Ταυτοποίηση και μέθοδοι ποσοτικοποίησης ΕΠΚ

Αν ληφθεί υπόψη η ποικιλία των δεικτών επιφανείας, των μεθοδολογιών και των πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται από διαφορετικές ομάδες για την αναγνώριση των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων (Circulating endothelial cells, CECs) οι διαφορετικές δυνητικές καταβολές αυτών των ενδοθηλιακών κυττάρων και το ανεπίλυτο ζήτημα του φαινότυπου των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs), απαιτείται τυποποίηση και κοινές μέθοδοι ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης για να καταστεί δυνατή η σύγκριση μεταξύ μελετών. Με βάση τις φαινοτυπικές αναλύσεις τους, οι Duda et al. (94) πρότειναν ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο για την αξιολόγηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων (CECs) στο περιφερικό αίμα. Για τη φαινοτυπική

ταυτοποίηση των βιώσιμων EPCs και CECs έκαναν χρήση των ακόλουθων αντισωμάτων σημασμένων με φθορίζουσα ουσία: CD31-FITC (ένας δείκτης ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοκυττάρων), CD34-APC (παρόν σε αιμοποιητικά πρόδρομα και ενδοθηλιακά κύτταρα), CD133-PE (παρόν σε αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα), CD45-PerCP (αιμοποιητικός δείκτης) και VEGFR₂ (KDR)-PE (παρόν σε ενδοθηλιακά κύτταρα, ορισμένα μονοκύτταρα και αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα). Χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλό αυτό, ταυτοποιήθηκαν δύο πληθυσμοί σε αριθμούς που επέτρεψαν τις κινητικές αναλύσεις σε ασθενείς. Ένας πληθυσμός αποτελείται από CD31^{bright}/CD34^{dim}/CD45⁻/CD133⁻ κύτταρα αναφερόμενα ως βιώσιμα CECs που κυμαίνονται τυπικά από 0,1% έως 6,0% των μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος και ο άλλος πληθυσμός αποτελείται από CD31⁺/CD34^{bright}/CD133⁺/CD45^{dim} EPCs που αντιπροσωπεύουν το 0,01 - 0,20% των μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος. Τα δεδομένα θεωρούνται έγκυρα εάν η τυπική απόκλιση δεν υπερβαίνει το 0,20% για τα CECs και το 0,01% για τα EPCs. Το προτεινόμενο πρωτόκολλο κυτταρομετρίας ροής χρησιμοποιεί 4 διαφορετικούς δείκτες για τη φαινοτυπική ανίχνευση και διάκριση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τους πληθυσμούς των ώριμων ή προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (CD45⁺). Αυτοί οι ξεχωριστοί πληθυσμοί μπορούν να ταυτοποιηθούν με βάση τα επίπεδα έκφρασης τους για επιφανειακούς δείκτες ("φωτεινότητα φθορισμού") παρά την φαινοτυπική αλληλεπικάλυψη με διαφορετικούς αιμοποιητικούς πληθυσμούς δεσμευμένου από γενεαλογική σειρά.

Οι Huizer et al. (95) παρουσίασαν ένα πρωτόκολλο για ακριβή ταυτοποίηση, χαρακτηρισμό και υποδιαίρεση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (Hematopoietic progenitor cells, HPCs) και των CECs από δείγματα περιφερικού αίματος υγιών ενηλίκων και αίματος από τον ομφάλιο λώρο. Η διαδικασία περιλαμβάνει την ανάλυση των δεικτών βλαστοκυττάρων (96) και η μέθοδος RT-PCR σε ταξινομημένα κύτταρα επιτρέπει την ανίχνευση δεικτών πέρα από την έκφραση των δεικτών της κυτταρικής επιφάνειας. Η ανάλυση PCR στα διακριτά υποσύνολα ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων της ομφαλικής φλέβας για την ανίχνευση αγγειογενετικών παραγόντων και υποδοχέων αποκάλυψε αγγειογενετικές ικανότητες όλων των υποομάδων. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της βαθμίδωσης πυκνότητας με χρήση φικόλης αντί για πρότυπη λύση ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red blood cells, RBCs), επιτεύχθηκε σημαντικός εμπλουτισμός των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος (Peripheral blood mononuclear cells,

PBMCs) με δέσμευση των σχετικών συχνοτήτων των HPCs και CECs επί των συνολικών PBMCs. (97) Ο εμπλουτισμός με φικόλη, σε συνδυασμό με τον αυστηρό αποκλεισμό υπολειμματικών μη μονοπύρηνων κυττάρων, νεκρών κυττάρων και την ακριβή επιλογή δεικτών, έδωσε καθαρούς πληθυσμούς που ανταποκρίνονται στα τρέχοντα πρότυπα των διαδικασιών FACS (Φθορίζον ενεργός ταξινόμηση κυττάρων). (98) Η διαδικασία μείωσε σημαντικά το μέγεθος του δείγματος με διατήρηση των σχετικών συχνοτήτων των HPCs και CECs έναντι των συνολικών PBMCs, επιτρέποντας τη σημαντικά ταχύτερη ανάλυση και ταξινόμηση των κυττάρων - στόχων. Η οπτικοποίηση και η ποσοτικοποίηση των μικρών πληθυσμών βελτιώθηκε επιλέγοντας τα γεγονότα (κύτταρα) που ήταν θετικά για τους δείκτες ενδιαφέροντος με στόχο τη μείωση του υπερβολικού φορτίου δεδομένων. Επιπλέον, αποφεύγοντας τη χρήση τοξικών χρωστικών του πυρήνα, τα κύτταρα παρέμειναν πλήρως βιώσιμα για επακόλουθα πειράματα καλλιέργειας και εξαγωγή RNA. Χρησιμοποιώντας το παραπάνω πρωτόκολλο, οι Huizer et al. (2017) μπόρεσαν να προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα HPCs και CECs και απομόνωσαν από 200 έως 30.000 κύτταρα για ανάλυση RT-PCR από σπάνιους πληθυσμούς με αρκετά χαμηλές συχνότητες ($1/1 \times 10^6$ CD45⁺ PBMCs).

2.3. Άσκηση και ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα

Γενικά, η οξεία άσκηση σχετίζεται με αύξηση της εμφάνισης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων στο αίμα υγιών εθελοντών, ασθενών με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και ασθενών με υφιστάμενη καρδιαγγειακή νόσο (99), αν και η οξεία απόκριση ποικίλλει ανάλογα με τον υπότυπο των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, τον τύπο άσκησης, τη διάρκεια, την ένταση καθώς και την κατάσταση της νόσου. (100) Με μια συνεδρία οξείας άσκησης (30 - 45 λεπτά), μέγιστης ή περιορισμένης (με βάση τα συμπτώματα) σε διάδρομο ή ποδήλατο, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα φαίνεται να κινητοποιούνται σχετικά γρήγορα, επιδεικνύοντας σημαντική αύξηση από την κατάσταση ηρεμίας μέσα σε περίπου 10 -30 λεπτά μετά από την ολοκλήρωση της άσκησης και επιστρέφουν στα επίπεδα ηρεμίας εντός 24 ωρών. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η κινητοποίηση των CD34⁺/KDR⁺ EPCs ήταν μικρότερη και επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα πιο γρήγορα σε σχέση με τα υγιή άτομα. (101) Υπό συνθήκες ισχαιμίας, η απόκριση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από οξεία άσκηση μπορεί να καθυστερήσει.

Μία προηγούμενη μελέτη, χρησιμοποίησε την οξεία άσκηση σε διάδρομο με περιορισμένη ροή αίματος (μέσω τουρνικέ) σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια και ισχαιμία επαγόμενη από άσκηση. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπό τεχνητή και ασθενή ισχαιμία των άκρων, τα CD34⁺/KDR⁺ και τα CD133⁺/KDR⁺ EPCs έφτασαν στο μέγιστο 24 ώρες μετά την άσκηση και επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα εντός 72 ωρών και στις δύο ομάδες. (102) Επιπλέον, οι υγιείς συμμετέχοντες τετραπλασίασαν τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα ενώ οι ασθενείς τα τριπλασίασαν. Δεν είναι σαφές εάν το μέγεθος της απόκρισης ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό ισχαιμίας που προκαλεί η άσκηση, ωστόσο η διάρκεια φαίνεται να παίζει ρόλο στο βαθμό απόκρισης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων.

2.4. Μηχανισμοί κινητοποίησης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων

Οι μελέτες οξείας άσκησης βοήθησαν στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους κινητοποιούνται τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. Όπως προαναφέρθηκε, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αύξηση της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από άσκηση περιλαμβάνουν αλλαγές στη ροή του αίματος στα οστά, ισχαιμία, πρωτεΐνες σηματοδότησης και αγγειογενετικούς παράγοντες. Η ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενός παράγοντα που επάγει την αγγειοδιαστολή. Η αυξημένη τάση διάτμησης που συνοδεύει την αυξημένη ροή αίματος μετά από άσκηση είναι γνωστό ότι οδηγεί στην απελευθέρωση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας χαλάρωση των λείων μυϊκών κυττάρων και διαστολή των αιμοφόρων αγγείων. (103)

Το NO είναι επίσης βασικός ρυθμιστής της ομοιόστασης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων. Η eNOS είναι βασικό συστατικό του μικροπεριβάλλοντος του στρώματος του μυελού των οστών και της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μέσω της ρύθμισης της μεταλλοπρωτεϊνάσης 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP-9). Οι Cubbon et al. (104) ανέφεραν ότι η κινητοποίηση των CD34⁺/KDR⁺, CD133⁺/CD34⁺/KDR⁺ και CD34⁺/CD45⁻ προγονικών κυττάρων μετά από 30 λεπτά άσκησης υψηλής έντασης με ποδήλατο, παρεμποδίστηκε με τη χορήγηση αναστολέα L-NMMA (N^G-monomethyl-L-arginine) της eNOS, υποδεικνύοντας ότι η eNOS είναι πιθανά ο κύριος μηχανισμός που ευθύνεται για την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από άσκηση. Η ισχαιμία κινητοποιεί τα

ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα από το μυελό των οστών σε πληθυσμούς ασθενών αλλά δε φαίνεται να είναι μηχανισμός κινητοποίησης σε υγιή άτομα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι Adams et al. (105) ποσοτικοποίησαν την κινητοποίηση των CD34⁺/KDR⁺ προγονικών κυττάρων μετά από οξεία μέγιστη άσκηση σε τρεις ομάδες ασθενών: i) ασθενείς με στεφανιαία νόσο με επαγόμενη ισχαιμία από άσκηση, ii) ασυμπτωματικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς επαγόμενη ισχαιμία από άσκηση και iii) υγιείς μάρτυρες. Η κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από οξεία μέγιστη άσκηση, αυξήθηκε μόνο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με επαγόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία που προκλήθηκε από την άσκηση και η αύξηση αυτή συσχετίστηκε με τις μεταβολές του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF) στο πλάσμα. Και άλλες έρευνες επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ της κινητοποίησης του VEGF και των προγονικών κυττάρων μετά από οξεία άσκηση που προκαλεί ισχαιμία. (106) Η οξεία άσκηση μπορεί επίσης να σχετίζεται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων που κινητοποιούν τα προγονικά κύτταρα. Ο παράγοντας διεγέρσεως αποικιών κοκκιοκυττάρων (Granulocyte - colony stimulating factor, G-CSF), μια κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους ιστούς και προκαλεί παραγωγή / απελευθέρωση προγονικών κυττάρων από τον μυελό των οστών, έχει χρησιμοποιηθεί για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων ώστε να γίνει χρήση ως θεραπεία με βλαστοκύτταρα και σχετίζεται με την κινητοποίηση των αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από οξεία άσκηση. (107)

2.5. Προγράμματα άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Τέσσερις μελέτες (108-111) αξιολόγησαν τις επιδράσεις της άσκησης στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ανέφεραν σημαντικές αυξήσεις στον αριθμό τους. Παρ' όλα αυτά, σε μία μελέτη, η κινητοποίηση των EPCs από τα επίπεδα ηρεμίας μέχρι και αμέσως μετά την οξεία μέγιστη άσκηση δε διέφεραν από αυτήν της ομάδας που αποτελούταν από υγιή άτομα. Πράγματι, αν και οι Van Craenenbroeck et al. (110) παρατήρησαν σημαντική αύξηση του αριθμού των EPCs μετά από πρόγραμμα άσκησης που περιλάμβανε τρεις συνεδρίες εβδομαδιαίως διάρκειας 60 λεπτών για 6 μήνες, με μια ένταση στο 90% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας, η αύξηση αυτή δεν ήταν διαφορετική σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Το 2007, οι Sarto et al. (108) διεξήγαγαν την πρώτη μελέτη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, σχετικά με

τις επιδράσεις της τακτικής αερόβιας άσκησης, καθώς και της διακοπής αυτής, στα EPCs. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι 8 εβδομάδες επιτηρούμενης τακτικής αερόβιας άσκησης αύξησαν τον αριθμό των EPCs και των επιπέδων VEGF και SDF-1 (Stromal cell-derived factor 1) του πλάσματος, ενώ μια ακόλουθη περίοδος 8 εβδομάδων διακοπής της άσκησης εξάλειψε αυτά τα αποτελέσματα. Οι Erbs et al. (109) και Gatta et al. (111), χρησιμοποιώντας προγράμματα αερόβιας άσκησης με διαφορετική διάρκεια (12 και 3 εβδομάδες, αντίστοιχα) παρατήρησαν παρόμοια αποτελέσματα. Οι Erbs et al. (109) τυχαιοποίησαν 37 ασθενείς είτε σε πρόγραμμα 12 εβδομάδων άσκησης ή στην ομάδα ελέγχου. Το πρωτόκολλο άσκησης χωρίστηκε σε επιτηρούμενη νοσοκομειακή και οικιακή φάση. Η νοσοκομειακή φάση διήρκεσε 3 εβδομάδες και οι ασθενείς πραγματοποίησαν αερόβια άσκηση 3 ως 6 φορές την ημέρα για 5 - 20 λεπτά στο 50% της μέγιστης VO_2 . Μετά τη λήξη του προγράμματος, οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να ασκούνται καθημερινά στο σπίτι για 20 - 30 λεπτά με ένταση στο 60% της μέγιστης VO_2 . Οι Gatta et al. (111) χρησιμοποίησαν ένα βραχυπρόθεσμο ενδονοσοκομειακό πρόγραμμα άσκησης που διήρκεσε μόνο 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς πραγματοποιούσαν καθημερινά δύο συνεδρίες αερόβιας άσκησης των 30 λεπτών για 6 ημέρες την εβδομάδα με ένταση στο 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή στο 75% για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Παρά τις διαφορές στα προγράμματα άσκησης και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντική αύξηση στον αριθμό και στην *in vitro* λειτουργικότητα των κυκλοφορούντων EPCs.

Εξαιτίας της ετερογένειας των σχημάτων άσκησης και των μεθόδων ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης των EPCs, δεν είναι εφικτό να υπάρξει μια οριστική εικόνα του καλύτερου πρωτοκόλλου άσκησης για τη βελτιστοποίηση της κινητοποίησης των EPCs σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Λαμβάνοντας υπόψη αυτόν τον περιορισμό, σε μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να απαντηθούν πολλά ερωτήματα σχετικά με την επίδραση διάφορων παραγόντων στην κινητοποίηση των EPCs, όπως της διάρκειας της αερόβιας άσκησης, του πρωτοκόλλου άσκησης, του αριθμού των συνεδριών και των διαφορετικών εντάσεων.

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση της άσκησης στην οξεία κινητοποίηση των EPCs και CECs και στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση σε κατάσταση ηρεμίας σε ασθενείς με ΧΚΑ είναι περιορισμένες. (110, 112-114) Επιπλέον, καμία έρευνα δεν έχει μελετήσει την επίδραση ενός προγράμματος τακτικής αερόβιας άσκησης στην οξεία απάντηση των EPCs και CECs μετά από μέγιστη άσκηση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΥΠΟΘΕΣΗ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο και είναι μία κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας με σημαντική οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. (1) Η συχνότητα εμφάνισης νέων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κυμαίνεται μεταξύ 1% - 2% ανά έτος στις αναπτυγμένες χώρες ενώ αυξάνεται σε > 10% στην ηλικιακή κατηγορία > 70 ετών. (1, 115) Η πρόγνωση θεωρείται πτωχή καθώς εκτιμάται ότι το ποσοστό επιβίωσης δεν ξεπερνά το 50% στα 4 έτη από τη διάγνωση και το 26,7% στα 10 έτη. (115, 116) Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι πιθανότατα υπάρχουν 200.000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και εμφανίζονται 30.000 περίπου νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. (117)

Χαρακτηριστικό παθοφυσιολογικό γνώρισμα του συνδρόμου αποτελεί η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. (17, 118) Η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών λόγω της νευροορμονικής ενεργοποίησης σηματοδοτεί μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία προκαλεί έντονο οξειδωτικό στρες και αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών και οδηγεί σε ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. (119) Παρατηρείται διαταραχή στην διαστολή των αγγείων, που οφείλεται στην αυξημένη αποδόμηση (λόγω των ελεύθερων ριζών) και τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), μιας ουσίας που φυσιολογικά συμβάλλει στην αγγειοδιαστολή σε καταστάσεις στρες ή άσκησης και ρυθμίζει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. (120) Δευτεροπαθείς αλλοιώσεις όπως φλεβική συμφόρηση και μυοπάθεια των σκελετικών μυών επιβαρύνουν την ήδη επιβαρυνόμενη του κατάσταση. (121)

Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΕΠΚ) αποτελούν ένα πληθυσμό προγονικών κυττάρων που προέρχονται από μυελό των οστών, κυκλοφορούν ως μονοπύρηννα κύτταρα στο περιφερικό αίμα και έχουν τη δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται, να μεταναστεύουν και να διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα ενισχύοντας τον ενδοθηλιακό φραγμό. (90, 122) Έχει δειχθεί σε μελέτες πως εμπλέκονται στη θωράκιση της αγγειακής προστασίας του ενδοθηλίου, στην αποκατάσταση του δυσλειτουργικού και τραυματισμένου ενδοθηλίου, στην προαγωγή της αγγειογένεσης και γενικά στη ρύθμιση της ομοιόστασης των αγγείων. (90, 122) Η συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση, το οξειδωτικό στρες και η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των ήδη κυκλοφορούντων ΕΠΚ περιορίζοντας

ακόμα περισσότερο την νεοαγγειογένεση και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του βεβλαμμένου αγγειακού ενδοθηλίου. (123, 124)

Η άσκηση έχει ευεργετικό ρόλο στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου σε υγιείς πληθυσμούς και πληθυσμούς με συννοσηρότητες. Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, καταστέλλει την παραγωγή ελεύθερων ριζών και το οξειδωτικό στρες, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και επάγει την αγγειοδιαστολή, βελτιώνοντας έτσι την αερόβια ικανότητα του οργανισμού. (124, 125) Έχει δειχθεί πως ενισχύει την κινητοποίηση των ΕΠΚ από το μυελό των οστών και έχει θετική επίδραση τόσο στον αριθμό των ΕΠΚ όσο και στις λειτουργικές τους ιδιότητες. (59, 124, 126)

Υποθέσαμε ότι η συμμετοχή σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης 36 συνεδριών διεγείρει την κινητοποίηση των ΕΠΚ και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων (ΚΕΚ) και επάγει την αγγειογένεση, τόσο σε οξεία όσο και σε μακροπρόθεσμη φάση, σε ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ.

II. ΣΚΟΠΟΣ

Πρωτεύων σκοπός της προτεινόμενης μελέτης ήταν να αξιολογηθεί και να ποσοτικοποιηθεί η οξεία κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ μετά από μία συνεδρία μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ), η μακροπρόθεσμη κινητοποίηση σε κατάσταση ηρεμίας σε συνδυασμό με δείκτες φλεγμονής και παράγοντες αγγειογένεσης και η οξεία απάντηση στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά την ολοκλήρωση ενός προγράμματος αποκατάστασης 36 συνεδριών σε ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ.

Δευτερεύων σκοπός ήταν να βρεθούν διαφορές στην κινητοποίηση των κυτταρικών αυτών πληθυσμών και των δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης ανάμεσα σε ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα της νόσου και ανάμεσα σε ομάδες με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης, την ομάδα της υψηλής έντασης αερόβιας διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training, HIIT) και την ομάδα υψηλής έντασης αερόβιας διαλειμματικής άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined, COM).

III. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 54 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα εξής κριτήρια εισαγωγής:

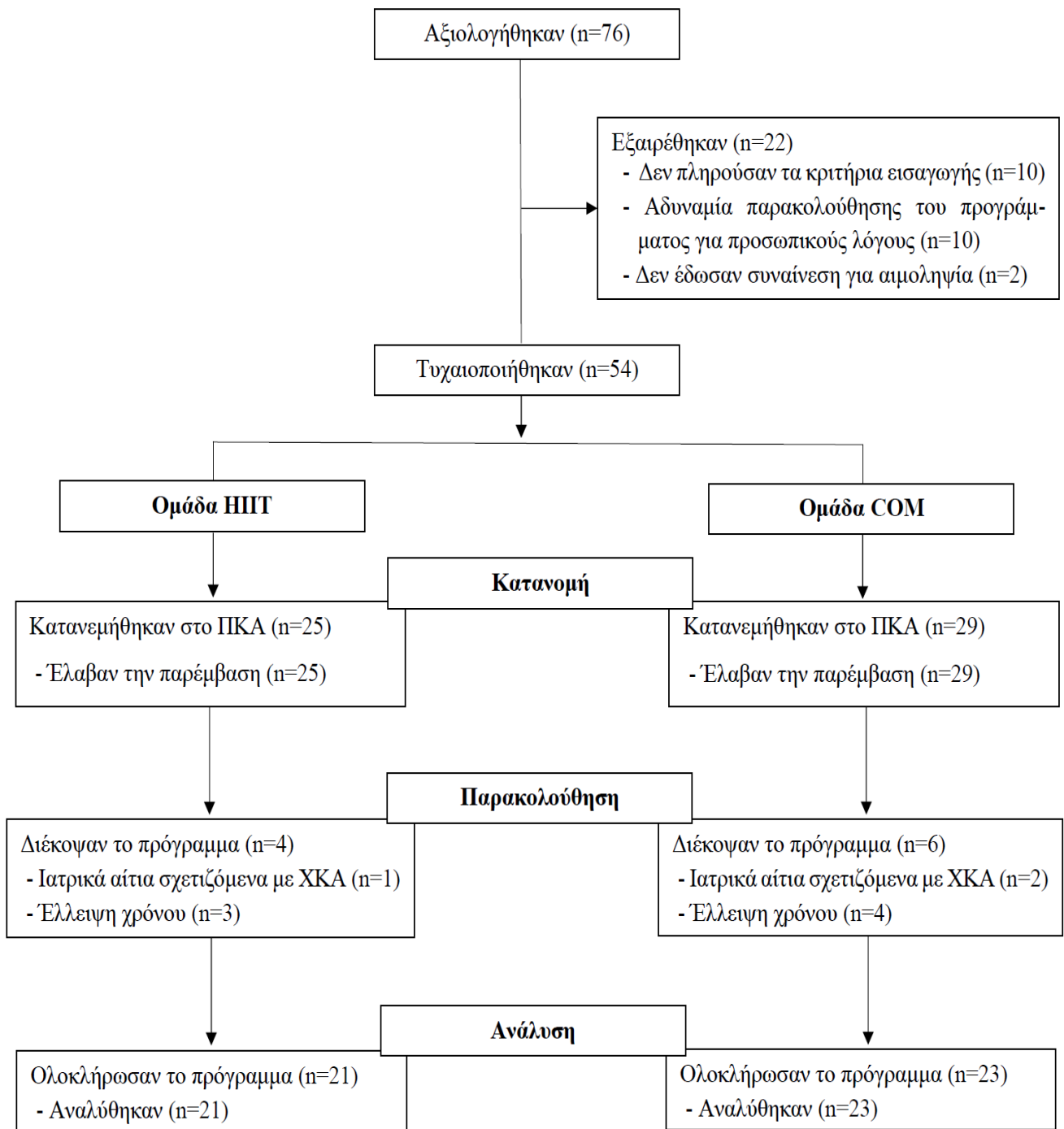
- i. σταθερή ΧΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή,
- ii. κλάσμα εξωθήσεως $\leq 49\%$ και
- iii. λειτουργική κατηγορία κατά NYHA \geq II.

Ως ένδειξη αποκλεισμού από το ερευνητικό πρωτόκολλο αποτελούσαν ασθενείς με:

- i. σοβαρή βαλβιδοπάθεια,
- ii. μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση,
- iii. σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,
- iv. σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια,
- v. νευρομυϊκά νοσήματα και
- vi. αντενδείξεις διενέργειας μέγιστης ΚΑΔΚ. (127)

Από τους 54 αυτούς ασθενείς, οι 44 κατάφεραν να ολοκληρώσουν με επιτυχία το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Οι υπόλοιποι 10, είτε για προσωπικούς λόγους είτε λόγω επιδείνωσης της κλινικής τους εικόνας και απορρύθμισης από τη φαρμακευτική αγωγή, αποχώρησαν πριν ολοκληρώσουν το πρόγραμμα (σχήμα 1).

Οι ασθενείς για τις ανάγκες της μελέτης μας χωρίστηκαν σε 2 διαφορετικές ομάδες ανά περίπτωση, είτε σε 2 ομάδες με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης είτε σε 2 ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου. Όσο αφορά τα διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης, προέκυψε μία ομάδα ασθενών που έκανε **υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (high-intensity interval training, HIIT)** και μία ομάδα ασθενών που έκανε **υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined, COM)**.



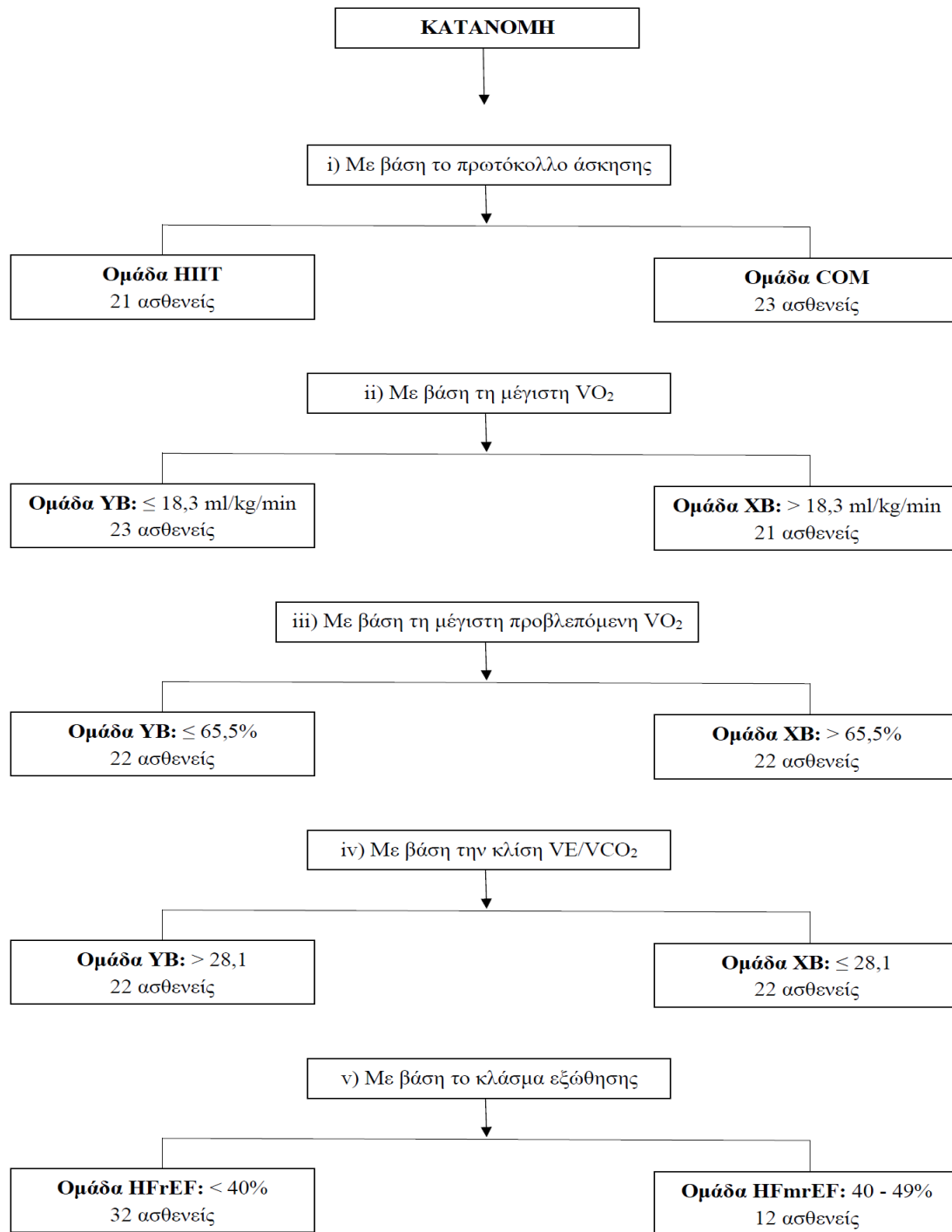
Σχήμα 1. Δενδροδιάγραμμα που απεικονίζει τον αριθμό των ασθενών κατά την αξιολόγηση, τυχαιοποίηση και κατανομή τους στη μελέτη καθώς και τον αριθμό των ασθενών που δεν αξιολογήθηκαν ανάμεσα στα 2 διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης.

ΗΠΤ: υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (high-intensity interval training), **COM:** υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined), **ΠΚΑ:** πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Για τη βαρύτητα της νόσου, χρησιμοποιήθηκαν λειτουργικοί δείκτες της αρχικής μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ) και ο διαχωρισμός των ασθενών στις ομάδες βασίστηκε στη διάμεσο τιμή της κάθε παραμέτρου εργοσπιρομετρίας του δείγματος της μελέτης μας. Με αυτό τον τρόπο, χωρίσαμε τους ασθενείς σε 2 ομάδες βαρύτητας σε καθεμία περίπτωση με βάση τη διάμεσο τιμή της μέγιστης VO_2 (18,3 ml/kg/min), της μέγιστης προβλεπόμενης VO_2 (65,5%) και του πηλίκου VE/VCO_2 (28,1) (σχήμα 2). Τέλος, χωρίσαμε τους ασθενείς μας σε 2 ομάδες με βάση το αρχικό τους κλάσμα εξώθησης (σχήμα 2). Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%) ενώ η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%).

Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή Δεοντολογίας και Βιοηθικής του ιδρύματος και ήταν απόλυτα σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Όλοι οι ασθενείς παραπέμπονταν από τακτικά εξωτερικά ιατρεία καρδιακής ανεπάρκειας μεγάλων νοσοκομείων της Αθήνας στα οποία λάμβαναν τακτικά παρακολούθηση, ενώ παράλληλα ενημερώνονταν και υπέγραφαν έντυπο συγκατάθεσης πριν συμμετάσχουν στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η διάγνωση της ΧΚΑ βασιζόταν στη λήψη ιατρικού ιστορικού, στην κλινική αξιολόγηση και στις εργαστηριακές εξετάσεις του καθενός.



Σχήμα 2. Δενδροδιάγραμμα που απεικονίζει τις ομάδες που χωρίστηκαν οι ασθενείς με βάση το πρωτόκολλο άσκησης και τους λειτουργικούς δείκτες εργοσπιρομετρίας.

HIIT: υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (high-intensity interval training), **COM:** υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined), **YB:** υψηλή βαρύτητα, **XB:** χαμηλή βαρύτητα, **HFrEF:** καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with reduced ejection fraction), **HFmrEF:** καρδιακή ανεπάρκεια με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with mid-ranged ejection fraction)

Μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ)

Ο ασθενής, τόσο πριν αρχίσει το πρόγραμμα αποκατάστασης όσο και μετά το πέρας του προγράμματος, υποβαλλόταν σε μέγιστη ΚΑΔΚ αυξανόμενης έντασης παραγωγής έργου (εικόνα 1) σε ηλεκτρομαγνητικό εργομετρικό ποδήλατο με φρένο (Ergoline 800; SensorMedics Corporation, Anaheim, California) σύμφωνα με τους αλγορίθμους των Hansen et al (128), έτσι ώστε η συνολική διάρκεια της μέγιστης ΚΑΔΚ να έφτανε τα 8 - 12 λεπτά. Με ένα ειδικό ρινοπίεστρο φρασσόταν η μύτη του ασθενή ώστε να αναπνέει μόνο από το στόμα και να καταγράφεται η ανταλλαγή αερίων καθόλη τη διάρκεια της διαγνωστικής δοκιμασίας. Η αναπνοή του και η καταγραφή ανταλλαγής των αερίων γινόταν με τη βοήθεια ενός οργάνου Vmax 229 (SensorMedics Corporation) το οποίο περιέχει μια μονόδρομη βαλβίδα χαμηλής αντίστασης και είναι βαθμονομημένο με ένα γνωστό μίγμα αερίων πριν από κάθε δοκιμασία. (129, 130) Με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονικού συστήματος με εξειδικευμένο λογισμικό (Vmax 229, Sensor Medics, Anaheim, California, USA), καταγράφονταν στην οθόνη του υπολογιστή χρήσιμες διαγνωστικές παράμετροι όπως η πρόσληψη οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και ο αερισμός του ασθενή (VE) σε κάθε αναπνοή. Η καταγραφή όλων των παραπάνω παραμέτρων γινόταν αρχικά στη φάση ηρεμίας για 2 λεπτά ώστε να καθοριστούν οι τιμές ηρεμίας (baseline values), κατά τη διάρκεια 2 λεπτών με απλό πετάλι χωρίς αντίσταση πριν από την έναρξη της δοκιμασίας, καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας και τα πρώτα 5 λεπτά της φάσης επαναφοράς ενώ η συχνότητα αερισμού καταγραφόταν μόνο κατά τη διάρκεια της άσκησης και κατά την φάση επαναφοράς. (129, 130)



Εικόνα 1. Δοκιμασία μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Άλλες εξίσου σημαντικές παράμετροι που καταγράφονταν ήταν η καρδιακή λειτουργία μέσω ενός ΗΚΓ συστήματος 12 απαγωγών που συνδεόταν στον ασθενή καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας και εμφανιζόταν το ΗΚΓ στην οθόνη (Marquette Max; Marquette Hellige GmbH, Freiburg, Germany), ο ιστικός κορεσμός οξυγόνου μέσω ενός παλμικού οξύμετρου συνδεδεμένου στο δάχτυλο του ασθενή και η μέτρηση της αρτηριακής του πίεσης πριν, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως και κατά τη φάση επαναφοράς, με συχνότητα μέτρησης κάθε 2 λεπτά. (129, 130) Με τη βοήθεια όλων των παραπάνω μετρήσεων είχαμε τη δυνατότητα να υπολογίσουμε ακριβέστερες και πιο διαγνωστικές παραμέτρους σχετικά με τη βαρύτητα και την πρόγνωση του συνδρόμου, όπως την κατανάλωση οξυγόνου στην ηρεμία (VO_2 rest) και στο μέγιστο της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας (VO_2 peak) καθώς και παραμέτρους όπως την κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου VE / VCO_2 , το προβλεπόμενο ποσοστό της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2 peak predicted) και το μέγιστο παραγόμενο έργο (WR peak). (129, 130)

Οι μέγιστες τιμές των παραμέτρων VO_2 , VCO_2 και VE υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων που έγιναν κατά την περίοδο των 20 δευτερολέπτων πριν από το τέλος της άσκησης. (131) Το μέγιστο παραγόμενο έργο (WR peak) ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή παραγόμενου έργου που επιτυγχάθηκε και διατηρήθηκε σε μια συχνότητα περιστροφής των πεταλιών που δεν ήταν μικρότερη από 65 στροφές ανά λεπτό. (130, 131) Η αναπνευστική απόκριση στην άσκηση υπολογίστηκε ως η κλίση, μέσω γραμμικής παλινδρόμησης, της VE έναντι της VCO_2 από την αρχή της άσκησης έως το αναερόβιο κατώφλι, όπου η σχέση ήταν γραμμική. (130, 131) Επιπλέον, όλα τα δεδομένα αναπαριστάνονταν και με πολύτιμες διαγνωστικά γραφικές παραστάσεις μέσω εξειδικευμένου λογισμικού. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως τερματιζόταν σε εμφάνιση διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (> 240 mmHg), σε αίσθημα κόπωσης των ποδιών του ασθενή λόγω μυϊκού κάματος ή σε αίσθημα δύσπνοιας.

Πρωτόκολλα άσκησης του προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης

Μετά από τις απαραίτητες δοκιμασίες αξιολόγησης, κάθε ασθενής, με κατά επίπεδα τυχαιοποίηση (stratified randomization) βάσει της ηλικίας (cut-off point: 50 χρόνια) και της μέγιστης VO_2 (cut-off point: 16 ml/kg/min), εντασσόταν σε μία ομάδα άσκησης, είτε στην ομάδα της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-

intensity interval training, HIIT) είτε στην ομάδα της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined, COM). Το πρόγραμμα είχε συνολική διάρκεια 3 μήνες και περιλάμβανε 36 συνεδρίες, με τον κάθε συμμετέχοντα να πραγματοποιεί 3 συνεδρίες την εβδομάδα. Όποια συνεδρία χανόταν, είτε λόγω δύσκολων καιρικών συνθηκών είτε για προσωπικούς λόγους των ασθενών, αναπληρωνόταν στο τέλος του προγράμματος.

Και στις δύο ομάδες άσκησης, πριν την έναρξη του κύριου προγράμματος άσκησης, προηγούταν μία φάση προθέρμανσης που περιλάμβανε άσκηση χαμηλής αντίστασης σε στατικό ποδήλατο (Ironman M3 Upright Cycle) με ένταση στο 45% της μέγιστης VO_2 ενώ ήταν απαραίτητες και οι διατάξεις για την αποφυγή τραυματισμών και ενοχλήσεων τόσο κατά την προθέρμανση όσο και κατά τη φάση αποθεραπείας. (52, 132)

Το πρωτόκολλο υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (HIIT) που εφαρμοζόταν στη μία ομάδα ασθενών, ήταν μια τροποποιημένη εκδοχή του πρωτοκόλλου των Wisløff et al (52). Οι ασθενείς ασκούνταν αρχικά σε στατικό ποδήλατο για 3 λεπτά, με ένταση στο 50% της μέγιστης VO_2 που κατέγραφαν στην αρχική ΚΑΔΚ. Στη συνέχεια ακολουθούσαν κύκλοι των 4 λεπτών αερόβιας άσκησης έντασης 80% της μέγιστης VO_2 που εναλλάσσονταν με 3 λεπτά άσκησης στο 50% της μέγιστης VO_2 . Η αύξηση στους κύκλους επαναλήψεων ήταν σταδιακή καθόλη τη διάρκεια των συνεδριών, ξεκινώντας από 2 κύκλους τις πρώτες 2 εβδομάδες και φτάνοντας τους 4 κύκλους την τέταρτη εβδομάδα. Μετά από αυτό, η ένταση του φόρτου εργασίας αυξήθηκε σταδιακά φτάνοντας το 25% μέχρι το τέλος των 3 μηνών. Η ομάδα HIIT, αντί για μυϊκή ενδυνάμωση, πραγματοποιούσε ασκήσεις ισορροπίας και συντονισμού όπως περπάτημα με πολύ μικρά και διαδοχικά βήματα σε ευθεία γραμμή προς τα εμπρός, προς τα πίσω και πλάγια βήματα και από τις 2 πλευρές. Η συνολική διάρκεια της συνεδρίας ήταν 31 λεπτά. (52, 132)

Η ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (COM), ακολουθούσε το ίδιο πρόγραμμα αερόβιας άσκησης, με τη διαφορά ότι είχε προστεθεί και το κομμάτι της μυϊκής ενδυνάμωσης. (52, 132) Συγκεκριμένα, συμπεριλαμβάνονταν ασκήσεις με βάρη για τους μύες του θώρακα (κάμψη ώμων, πιέσεις θώρακα), τον τετρακέφαλο (έκταση ποδιών) και τον δικέφαλο μηριαίο (κάμψη ποδιών). Το βάρος που επιλεγόταν, καθοριζόταν από τη δοκιμασία

μυικής αντίστασης μίας προσπάθειας (1 RM Test) που είναι η μέγιστη αντίσταση που μπορεί να αρθεί για την ολοκλήρωση μιας πλήρους και σωστής επανάληψης. Το βάρος καθοριζόταν στο 60% με 70% της μέγιστης αντίστασης (1 RM) ενώ οι επαναλήψεις καθορίζονταν στις 10-12 για κάθε κύκλο με μεσοδιαστήματα ανάπαυσης 30 δευτερολέπτων. Τόσο ο αριθμός των επαναλήψεων όσο και το βάρος αυξάνονταν σταδιακά μετά από κάποιο αριθμό συνεδριών. Ο συνολικός αριθμός των κύκλων ήταν 4 ενώ η διάρκεια άσκησης σε κάθε συνεδρία ήταν ίδια και για τις 2 ομάδες.

Κυτταρομετρία ροής

Στους ασθενείς γινόταν αιμοληψία πριν και μετά τη μέγιστη ΚΑΔΚ, τόσο πριν την έναρξη του προγράμματος αποκατάστασης όσο και μετά την ολοκλήρωσή του (εικόνα 2). Η λήψη του φλεβικού αίματος από κάθε ασθενή γινόταν σε φιαλίδια με αντιπηκτικό (EDTA) και ακολουθούσε μια συγκεκριμένη διαδικασία ανάλυσης που στηριζόταν στο πρωτόκολλο κυτταρομετρίας ροής των Duda et al. (94), για την φαινοτυπική ταυτοποίηση και απαρίθμηση κυτταρικών πληθυσμών του αγγειακού ενδοθηλίου με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων CD45-PerCP (BD Pharmingen, cat. no. 340665), CD34-APC (BD Pharmingen, cat. no. 340441), CD133-PE (Miltenyi Biotec, cat. no. 130-080-801) και VEGFR₂ (KDR)-PE (R&D Systems, cat. no. FAB 3578). Η ταυτοποίηση αυτή αφορούσε πέντε διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς (3 υποομάδες ΕΠΚ και 2 υποομάδες ΚΕΚ) με τους παρακάτω αντιγονικούς φαινότυπους: για τις υποομάδες των ΕΠΚ οι πληθυσμοί ορίζονταν ως CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺, CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂⁺ και CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂⁺ ενώ για οι υποομάδες των ΚΕΚ ορίζονταν ως CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂⁺.



Εικόνα 2. Αιμοληψία πριν και μετά από κάθε μέγιστη ΚΑΔΚ για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και των παραγόντων φλεγμονής και αγγειογένεσης

Η διαδικασία ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών έγινε στο «Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας» του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» και ήταν μια διαδικασία σύνθετη και χρονοβόρα. Τα βήματα ήταν τα εξής:

i. Αρχικά, τα φιαλίδια με το περιφερικό αίμα τοποθετούνταν αντιδιαμετρικά στο μηχάνημα φυγοκέντρησης του εργαστηρίου και υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση για 20 λεπτά, έχοντας ρυθμίσει τις παραμέτρους με βάση το πρωτόκολλο (700g, 4°C, χωρίς φρένο).

ii. Μετά τη φυγοκέντρηση (εικόνα 3), η ανώτερη φάση (πλάσμα) αφαιρέθηκε με προσοχή και αποθηκεύτηκε σε σωληνάρια σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης (-70°C). Η κατώτερη φάση που περιείχε τα κύτταρα του αίματος επανααιωρήθηκε με τη μέθοδο του στροβιλισμού (vortex) και προστέθηκαν 9 ml παγωμένου ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών (phosphate-buffered saline, PBS).



Εικόνα 3. Μηχάνημα φυγοκέντρησης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας

iii. Στη συνέχεια έγινε δεύτερη φυγοκέντρηση, μετά την οποία απορρίφθηκε η ανώτερη φάση, και επανααιωρήθηκε το κυτταρικό ίζημα με στροβιλισμό. Σε νέα σωληνάρια τοποθετήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα για την ταυτοποίηση των αντίστοιχων αντιγονικών επιτόπων και 500 µl αίματος από την κατώτερη φάση (εικόνα 4). Στην περίπτωσή μας, χρησιμοποιήσαμε 5 µl από το CD133-PE, 5µl από το VEGFR2-PE, 10µl από το CD45-PerCP και 3µl από το CD34-APC (εικόνα 4). Το διάλυμα αίματος και μονοκλωνικών αντισωμάτων επώαστηκε για 30 λεπτά στο σκοτάδι, στους 4°C.

iv. Μέχρι τη συμπλήρωση του απαραίτητου χρόνου επώασης, παρασκευάσαμε το διάλυμα λύσης των ερυθροκυττάρων το οποίο είχε αναλογία αποστειρωμένου νερού και συμπυκνωμένου διαλύματος λύσης 10:1. Ακολούθησε λύση των ερυθροκυττάρων

με την προσθήκη 9 ml FACS lysing (Ammonium-Chloride-Potassium, ACK) για 3 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).



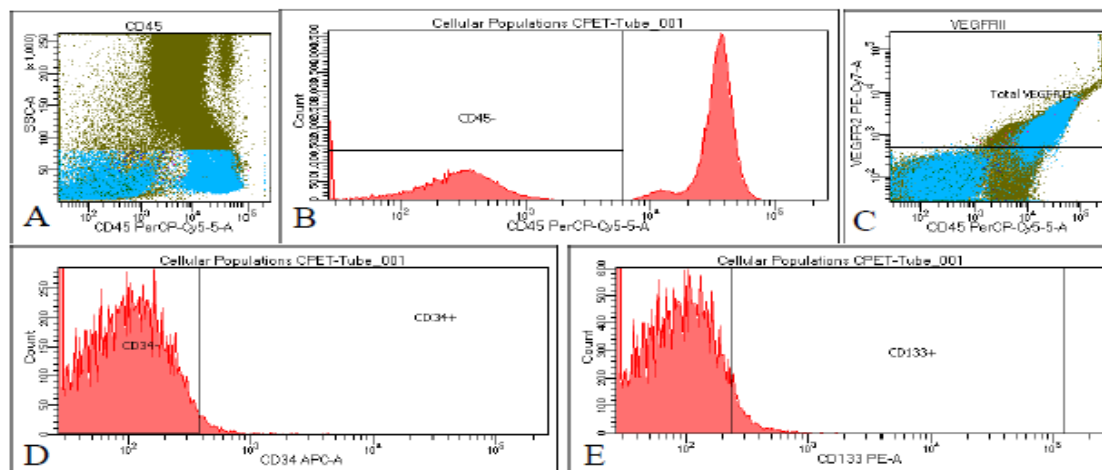
Εικόνα 4. Ρύθμιση ποσοτήτων μονοκλωνικών αντισωμάτων και αίματος στις κατάλληλες πιπέτες του εργαστηρίου

v. Πραγματοποιήθηκαν άλλες τρεις φυγοκεντρήσεις των 5 λεπτών (250g, 4°C, υψηλό φρένο) με δύο ενδιάμεσες πλύσεις με PBS. Το τελικό διάλυμα τοποθετήθηκε σε σωληνάριο BD Falcon των 5 ml και έγινε μέτρηση με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση του κυτταρομετρητή BD FACSCantoII (Becton–Dickinson) τεσσάρων χρωμάτων (εικόνα 5). Κάθε ανάλυση στον κυτταρομετρητή ροής περιλάμβανε 10^6 συμβάντα. Ο αριθμός των κυτταρικών πληθυσμών εκφράστηκε ως απόλυτος αριθμός κυττάρων ανά 10^6 απύρνηνα κύτταρα.



Εικόνα 5. Κυτταρομετρητής ροής BD FACSCantoII (Becton–Dickinson) που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας

vi. Η ανάλυση των δεδομένων και οι γραφικές παραστάσεις έγιναν με τη χρήση του κατάλληλου λογισμικού της BD Biosciences και τη βοήθεια ενός συμβατού ηλεκτρονικού υπολογιστή (σχήμα 3).



Σχήμα 3. Ανάλυση κυτταρομετρίας ροής για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων CD45 (A, B), VEGFR₂ (C), CD34 (D) και CD133 (E). Διεξήχθη ανάλυση Boolean. Σε όλα τα δείγματα, η έκφραση του CD34 ήταν ασθενής.

Για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, αποφεύγαμε να διατηρούμε τα δείγματα περιφερικού αίματος που λαμβάναμε από τους ασθενείς σε θερμοκρασία δωματίου για αρκετή ώρα λόγω του γεγονότος ότι επηρεάζεται η βιωσιμότητα των κυτταρικών στοιχείων και αλλοιώνεται ο φαινότυπός τους. Αντ’ αυτού τα διατηρούσαμε σε θερμοκρασία 4°C και πραγματοποιούσαμε τη μέτρηση εντός της πρώτης ώρας από τη λήψη τους.

Μέτρηση δεικτών φλεγμονής και αγγειογενετικών παραγόντων

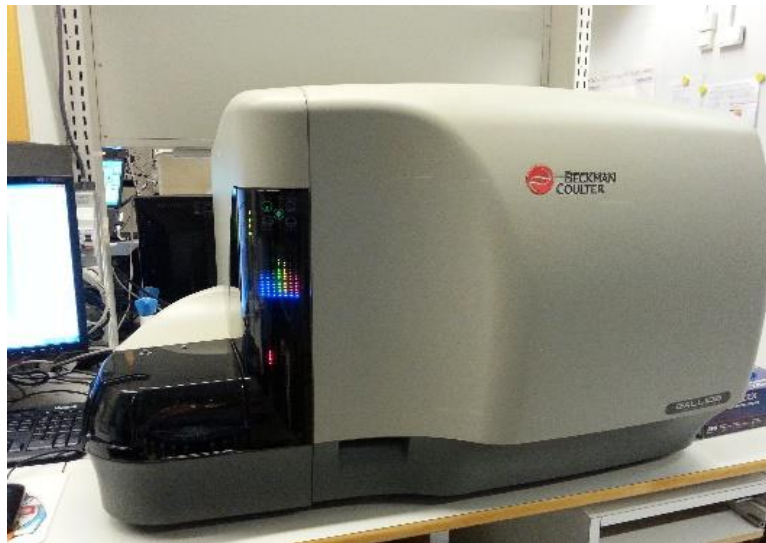
Η ανώτερη φάση του ολικού αίματος που προέκυψε μετά τη φυγοκέντρωση, το πλάσμα, αποθηκεύτηκε σε ειδικά σωληνάρια σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης (-70°C). Στο τέλος κάθε ακαδημαϊκής χρονιάς, συγκεντρώναμε τα δείγματα όλων των ασθενών και τα χρησιμοποιούσαμε για τη μέτρηση φλεγμονωδών δεικτών όπως της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C reactive protein, CRP) και παραγόντων νεοαγγειογένεσης όπως του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF).

Η CRP είναι δείκτης φλεγμονής και οποιαδήποτε νόσος, τραύμα, μόλυνση ή φλεγμονή αυξάνουν τα επίπεδά της. Για να αποφύγουμε αυτό το σφάλμα και να μην έχουμε ψευδώς αυξημένη εκτίμηση του κινδύνου, φροντίσαμε όλοι οι ασθενείς να μην έχουν κάτι από τα παραπάνω ή άλλες συννοσηρότητες, πλην της χρόνιας καρδιακής

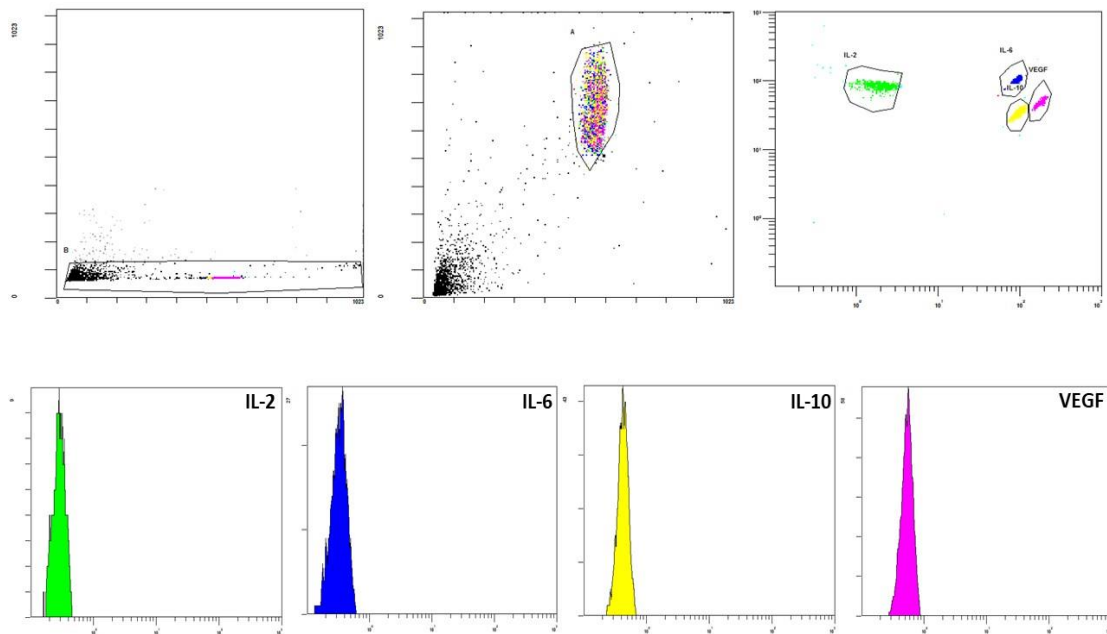
ανεπάρκειας, που αυξάνουν αυτόν το δείκτη την τελευταία εβδομάδα πριν από τη μέτρηση. Με αυτό τον τρόπο θα είχαμε αξιόπιστα αποτελέσματα.

Η μέτρηση της CRP πραγματοποιήθηκε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Ο προσδιορισμός της υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) έγινε με τη χρήση πλάσματος μετά από φυγοκέντρηση του ολικού αίματος και η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό καθορισμό της σε περιβάλλον δοκιμαστικού σωλήνα ήταν η ανοσορρυθμιστική δοκιμασία (immunoturbidimetric assay) που πραγματοποιήθηκε σε ειδικό μηχάνημα του εργαστηρίου (Roche/Hitachi cobas c system). Η αρχή της ανοσορρυθμιστικής δοκιμασίας βασίζεται στην κλασική αντίδραση αντιγόνου - αντισώματος όπου αυτά τα συμπλέγματα που σχηματίζονται είναι, ουσιαστικά, σωματίδια τα οποία ανιχνεύονται από ένα φωτόμετρο. Τα αποδεκτά δείγματα για την μέτρηση της CRP είναι είτε ορός είτε K2 ή K3 EDTA πλάσμα από ολικό αίμα που έχει φυγοκεντρηθεί. Το φυγοκεντρημένο πλάσμα ή ο ορός που προκύπτει, μπορεί να αποθηκευτεί έως 11 ημέρες σε θερμοκρασία 15 - 25°C, έως 2 μήνες σε θερμοκρασία 2 - 8°C και έως 3 χρόνια σε θερμοκρασίες μικρότερες των -15 °C. Η ελάχιστη ποσότητα CRP που μπορούσε να εντοπίσει το εργαστήριό μας στα δείγματα ήταν 0,3 mg/L. Τιμές κάτω από αυτό το ανιχνεύσιμο όριο θεωρούνταν ως μηδενικές.

Η ποσοτικοποίηση του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF πραγματοποιήθηκε στο «Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας» του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής. Έγινε χρήση του υπερκείμενου (πλάσματος) μετά από την αρχική φυγοκέντρηση του ολικού αίματος στις συνθήκες που είχαν καθορίσει οι Duda et al. (94) στο πρωτόκολλό τους (700g, 4°C, χωρίς φρένο). Για την εκτίμηση των επιπέδων του VEGF, χρησιμοποιήθηκε το BD™ CBA Human Soluble Protein Flex Set System και οι οδηγίες από το εγχειρίδιο της εταιρείας. (133) Οι αναλύσεις BD CBA παρέχουν μια μέθοδο σύλληψης ενός διαλυτού αναλυτή ή ενός συνόλου αναλυτών με σφαιρίδια γνωστού μεγέθους και φθορισμού, καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση συμπλεγμάτων «σάντουιτς» (σύλληψη σφαιριδίου + αναλυτής + αντιδραστήριο ανίχνευσης). Η κυτταρομετρία ροής τεσσάρων χρωμάτων πραγματοποιήθηκε με τον κυτταρομετρητή Navios (Beckman Coulter) (εικόνα 6). Οι τιμές του VEGF εκφράστηκαν ως διάμεσος (25° - 75° εκατοστημόριο) σε pg / ml.



Εικόνα 6. Κυτταρομετρητής ροής Navios X (Beckman Coulter) που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας για την ποσοτικοποίηση του VEG



Σχήμα 4. Ανάλυση κυτταρομετρίας ροής για την ποσοτικοποίηση των ιντερλευκινών 2, 6 και 10, καθώς και του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF.

IV. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Κατά την έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανάλυση ισχύος, βασισμένη σε προηγούμενη επιδημιολογική μελέτη που μελέτησε την κινητοποίηση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων μετά από πρόγραμμα άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. (114) Στην προαναφερθείσα μελέτη, το ποσοστό αύξησης των ΕΠΚ στους ασθενείς αυτούς μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης ήταν 69%. Υπολογίστηκε ότι απαιτούνταν 50 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου ενός ποσοστού της τάξεως του 20% ως απώλειες, ώστε να παρατηρηθεί μία αύξηση του αριθμού των ΕΠΚ της τάξεως του 69% μετά από το πρόγραμμα αποκατάστασης σε επίπεδο ισχύος 0,8 και σημαντικότητας μικρότερης από 0,05.

Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για δείγμα ίσο ή άνω των 50 ατόμων ή Shapiro-Wilk για δείγμα κάτω των 50 ατόμων. Τα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος και οι τιμές των εργοσπιρομετρικών δεικτών που τηρούσαν τις προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ενώ οι κυτταρικοί πληθυσμοί του αγγειακού ενδοθηλίου και οι δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης που δεν τηρούσαν τις προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής παρουσιάστηκαν ως διάμεσος τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο). Μονάδα μέτρησης των ΕΠΚ ήταν τα «κύτταρα/10⁶ απύρηνα κύτταρα».

Για τη σύγκριση της κινητοποίησης των κυτταρικών πληθυσμών, είτε στο σύνολο του δείγματος είτε μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης ή βαρύτητας της νόσου, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική ανάλυση Student's t test για δεδομένα με κανονική κατανομή και Wilcoxon signed rank test για μη παραμετρικά δεδομένα. Για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων διαφορετικής βαρύτητας και διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA 2X2X2 για 2 χρονικές στιγμές (μέγιστη άσκηση) και 2 διαφορετικές ομάδες πριν την έναρξη και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης (παρέμβαση). Η ποσοστιαία διαφορά των συνεχών μεταβλητών πριν και μετά την αποκατάσταση υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση: [(μέση τιμή μεταβλητής μετά το πρόγραμμα-μέση τιμή μεταβλητής πριν το πρόγραμμα) x 100 / μέση τιμή μεταβλητής πριν το πρόγραμμα].

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών έγιναν με τον συντελεστή Spearman r . Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05 ενώ όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό στατιστικής ανάλυσης IBM SPSS 25.

V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

Δημογραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο του δείγματος

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού αριθμού των ασθενών, όπως και της κάθε ομάδας διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης φαίνονται στον πίνακα 1. Στο συνολικό δείγμα 44 ασθενών, εκ των οποίων οι 35 ήταν άνδρες και οι 9 γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν τα 56 έτη, το μέσο ύψος τα 175 εκατοστά, το μέσο βάρος τα 89 κιλά ενώ η πλειοψηφία ήταν στάδιο II κατά NYHA (34 έναντι 10 οι οποίοι ήταν στάδιο III κατά NYHA). Όλοι οι ασθενείς κατά την παραπομπή τους στο εργαστήριο είχαν μειωμένο (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ή ημι-διατηρημένο (Heart failure with mid-ranged ejection fraction, HFmrEF) κλάσμα εξώθησης. Πάνω από τους μισούς (55%) είχαν παρουσιάσει καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας ενώ η πλειοψηφία λάμβανε β αναστολείς (98%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (73%), διουρητικά (66%) και αναστολείς MEA (50%). Όσο αφορά την αρχική λειτουργική τους κατάσταση, η μέση τιμή της μέγιστης VO_2 ήταν 18,4 ml/kg/min, η μέση τιμή της μέγιστης προβλεπόμενης VO_2 ήταν 64% ενώ το μέσο πηλίκο του αναπνευστικού ισοδυνάμου VE/VCO_2 ήταν 29.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ομάδων με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης

Η ομάδα ΗΠΤ συμπεριλάμβανε 21 ασθενείς, εκ των οποίων οι 17 ήταν άνδρες και οι 4 γυναίκες. Η μέση ηλικία τους ήταν τα 55 έτη, το μέσο ύψος τα 176 εκατοστά, το μέσο βάρος τα 92 κιλά ενώ η πλειοψηφία ήταν στάδιο II κατά NYHA (16 έναντι 5 οι οποίοι ήταν στάδιο III κατά NYHA). Το 52% είχε παρουσιάσει καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας ενώ η πλειοψηφία λάμβανε β αναστολείς (100%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (76%), διουρητικά (62%) και αναστολείς MEA (52%). Όσο αφορά την αρχική λειτουργική τους κατάσταση, η μέση τιμή της μέγιστης VO_2 ήταν 18,7 ml/kg/min, η μέση τιμή της μέγιστης προβλεπόμενης VO_2 ήταν 64% ενώ το μέσο πηλίκο του αναπνευστικού ισοδυνάμου VE/VCO_2 ήταν 28.

Η ομάδα COM συμπεριλάμβανε 23 ασθενείς, εκ των οποίων οι 18 ήταν άνδρες και οι 5 γυναίκες. Η μέση ηλικία τους ήταν τα 57 έτη, το μέσο ύψος τα 174 εκατοστά, το μέσο βάρος τα 86 κιλά ενώ η πλειοψηφία ήταν στάδιο II κατά NYHA (18 έναντι 5 οι οποίοι ήταν στάδιο III κατά NYHA). Το 57% είχε παρουσιάσει καρδιακή

ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας ενώ η πλεοψηφία λάμβανε β αναστολείς (96%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (70%), διουρητικά (70%) και αναστολείς ΜΕΑ (48%). Όσο αφορά την αρχική λειτουργική τους κατάσταση, η μέση τιμή της μέγιστης $\dot{V}O_2$ ήταν 18,2 ml/kg/min, η μέση τιμή της μέγιστης προβλεπόμενης $\dot{V}O_2$ ήταν 65% ενώ το μέσο πηλίκιο του αναπνευστικού ισοδυνάμου $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ήταν 30.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των 2 ομάδων διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους δείκτες ΚΑΔΚ όσο και μεταξύ της κάθε ομάδας με το συνολικό δείγμα ($p > 0,05$).

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ομάδων διαφορετικής βαρύτητας

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά λειτουργικής ικανότητας για άσκηση της κάθε ομάδας διαφορετικής βαρύτητας της νόσου με βάση τη μέγιστη $\dot{V}O_2$, τη μέγιστη προβλεπόμενη $\dot{V}O_2$ και την κλίση $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ φαίνονται στους πίνακες 2-4 αντίστοιχα.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ομάδων με διαφορετικό κλάσμα εξώθησης

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά λειτουργικής ικανότητας για άσκηση της ομάδας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και της ομάδας με ημι-διοατηρημένο κλάσμα εξώθησης φαίνονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν στο πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης και ομάδων διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης

| Δημογραφικά χαρακτηριστικά* | Σύνολο ασθενών | Ομάδα ΗΙΤ | Ομάδα COM |
|---|----------------|--------------|--------------|
| Αριθμός ασθενών (N) | 44 | 21 | 23 |
| Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες) | 35 / 9 | 17 / 4 | 18 / 5 |
| Ηλικία (χρόνια) ^a | 56 ± 10 | 55 ± 11 | 57 ± 9 |
| Ύψος (cm) ^a | 175 ± 10 | 176 ± 8 | 174 ± 11 |
| Βάρος (kg) ^a | 89 ± 23 | 92 ± 24 | 86 ± 23 |
| Στάδιο κατά NYHA (II/III) | 34 / 10 | 16 / 5 | 18 / 5 |
| ΚΕ προ αποκατάστασης (%) ^b | 30 (28 - 40) | 35 (30 - 43) | 30 (25 - 35) |
| Τύπος ΧΚΑ | | | |
| Διατατική μυοκαρδιοπάθεια [n (%)] | 12 (27%) | 5 (24%) | 7 (30%) |
| Ισχαιμικής αιτιολογίας [n (%)] | 24 (55%) | 11 (52%) | 13 (57%) |
| Άλλη αιτιολογία (βαλβιδοπάθεια, κλπ) [n (%)] | 8 (18%) | 5 (24%) | 3 (13%) |
| Φαρμακευτική αγωγή | | | |
| Διουρητικά [n (%)] | 29 (66%) | 13 (62%) | 16 (70%) |
| Αναστολείς ΜΕΑ [n (%)] | 22 (50%) | 11 (52%) | 11 (48%) |
| Αναστολείς ΥΑ II [n (%)] | 5 (11%) | 4 (19%) | 1 (4%) |
| B - αναστολείς [n (%)] | 43 (98%) | 21 (100%) | 22 (96%) |
| Ανταγωνιστές αλδοστερόνης [n (%)] | 32 (73%) | 16 (76%) | 16 (70%) |
| Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης προ αποκατάστασης* | | | |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) ^a | 4,7 ± 0,9 | 4,6 ± 0,8 | 4,7 ± 1,1 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) ^a | 18,4 ± 4,4 | 18,7 ± 5,0 | 18,2 ± 3,8 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) ^a | 64 ± 15 | 64 ± 19 | 65 ± 12 |
| VE/VCO ₂ slope ^a | 29 ± 5 | 28 ± 7 | 30 ± 3 |
| Ομάδα ΗΙΤ: ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training), Ομάδα COM: ομάδα ΗΙΤ συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση | | | |
| Συντομογραφίες NYHA: New York Heart Association, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, ΥΑ II: υποδοχείς αγγειοτασίνης II, VO ₂ : | | | |

κατανάλωση οξυγόνου, $\dot{V}CO_2$: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **ΚΑΔΚ**: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, **ΚΕ**: κλάσμα εξώθησης

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

***Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους δείκτες ΚΑΔΚ ($p > 0.05$)**

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών διαφορετικής βαρύτητας της νόσου με βάση τη μέγιστη VO₂

| Δημογραφικά χαρακτηριστικά | Ομάδα YB | Ομάδα XB | P Value |
|---|--------------|--------------|---------|
| Αριθμός ασθενών (N) | 23 | 21 | |
| Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες) | 17 / 6 | 18 / 3 | |
| Ηλικία (χρόνια) ^a | 57 ± 11 | 54 ± 9 | 0,334 |
| Ύψος (cm) ^a | 174 ± 11 | 176 ± 8 | 0,527 |
| Βάρος (kg) ^a | 90 ± 25 | 88 ± 22 | 0,836 |
| Στάδιο κατά NYHA (II/III) | 17 / 6 | 17 / 4 | |
| ΚΕ προ αποκατάστασης (%) ^b | 30 (25 - 40) | 35 (28 - 38) | 0,952 |
| Τύπος ΧΚΑ | | | |
| Διατατική μυοκαρδιοπάθεια [n (%)] | 7 (30%) | 5 (24%) | |
| Ισχαιμικής αιτιολογίας [n (%)] | 11 (48%) | 13 (62%) | |
| Άλλη αιτιολογία (βαλβιδοπάθεια, κλπ) [n (%)] | 5 (22%) | 3 (14%) | |
| Φαρμακευτική αγωγή | | | |
| Διουρητικά [n (%)] | 19 (83%) | 10 (48%) | |
| Αναστολείς ΜΕΑ [n (%)] | 11 (48%) | 11 (52%) | |
| Αναστολείς ΥΑ II [n (%)] | 3 (13%) | 2 (10%) | |
| B - αναστολείς[n (%)] | 23 (100%) | 20 (95%) | |
| Ανταγωνιστές αλδοστερόνης [n (%)] | 17 (74%) | 15 (71%) | |
| Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης προ αποκατάστασης | | | |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) ^a | 4,5 ± 0,8 | 4,8 ± 1,0 | 0,210 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) ^a | 15,1 ± 2,8 | 22,1 ± 2,3 | < 0,001 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) ^a | 55 ± 14 | 74 ± 11 | < 0,001 |
| VE/VCO ₂ slope ^a | 29 ± 6 | 29 ± 4 | 0,692 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18,3 ml/kg/min), **Ομάδα XB:** ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18,3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες NYHA: New York Heart Association, **ΧΚΑ:** χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, **ΜΕΑ:** μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, **ΥΑ II:** υποδοχείς αγγειοτασίνης II, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **ΚΑΔΚ:** καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, **ΚΕ:** κλάσμα εξώθησης

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών διαφορετικής βαρύτητας της νόσου με βάση τη μέγιστη προβλεπόμενη VO₂

| Δημογραφικά χαρακτηριστικά | Ομάδα YB | Ομάδα XB | P Value |
|---|--------------|--------------|-------------------|
| Αριθμός ασθενών (N) | 22 | 22 | |
| Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες) | 16 / 6 | 19 / 3 | |
| Ηλικία (χρόνια) ^a | 51 ± 10 | 61 ± 7 | 0,002 |
| Ύψος (cm) ^a | 176 ± 12 | 174 ± 8 | 0,472 |
| Βάρος (kg) ^a | 96 ± 29 | 82 ± 14 | 0,042 |
| Στάδιο κατά NYHA (II/III) | 17 / 5 | 17 / 5 | |
| ΚΕ προ αποκατάστασης (%) ^b | 30 (25 - 41) | 33 (30 - 35) | 0,943 |
| Τύπος ΧΚΑ | | | |
| Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια [n (%)] | 9 (41%) | 3 (14%) | |
| Ισχαιμικής αιτιολογίας [n (%)] | 8 (36%) | 16 (73%) | |
| Άλλη αιτιολογία (βαλβιδοπάθεια, κλπ) [n (%)] | 5 (23%) | 3 (14%) | |
| Φαρμακευτική αγωγή | | | |
| Διουρητικά [n (%)] | 18 (82%) | 11 (50%) | |
| Αναστολείς ΜΕΑ [n (%)] | 11 (50%) | 11 (50%) | |
| Αναστολείς ΥΑ II [n (%)] | 2 (9%) | 3 (14%) | |
| B - αναστολείς[n (%)] | 21 (96%) | 22 (100%) | |
| Ανταγωνιστές αλδοστερόνης [n (%)] | 16 (73%) | 16 (73%) | |
| Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης προ αποκατάστασης | | | |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) ^a | 4,6 ± 1,0 | 4,7 ± 0,9 | 0,524 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) ^a | 16,2 ± 4,4 | 20,6 ± 3,2 | < 0,001 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) ^a | 52 ± 9 | 77 ± 8 | < 0,001 |
| VE/VCO ₂ slope ^a | 28 ± 5 | 30 ± 5 | 0,317 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65,5%), **Ομάδα XB:** ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65,5%)

Συντομογραφίες NYHA: New York Heart Association, **ΧΚΑ:** χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, **ΜΕΑ:** μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, **ΥΑ II:** υποδοχείς αγγειοτασίνης II, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **ΚΑΔΚ:** καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, **ΚΕ:** κλάσμα εξώθησης

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών διαφορετικής βαρύτητας της νόσου με βάση το πηλίο VE/VCO_2

| Δημογραφικά χαρακτηριστικά | Ομάδα YB | Ομάδα XB | P Value |
|--|--------------|--------------|---------|
| Αριθμός ασθενών (N) | 22 | 22 | |
| Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες) | 17 / 5 | 18 / 4 | |
| Ηλικία (χρόνια) ^a | 58 ± 9 | 54 ± 11 | 0,110 |
| Ύψος (cm) ^a | 173 ± 11 | 177 ± 9 | 0,236 |
| Βάρος (kg) ^a | 85 ± 24 | 94 ± 23 | 0,195 |
| Στάδιο κατά NYHA (II/III) | 14 / 8 | 20 / 2 | |
| ΚΕ προ αποκατάστασης (%) ^b | 30 (25 - 39) | 33 (29 - 40) | 0,468 |
| Τύπος ΧΚΑ | | | |
| Διατατική μυοκαρδιοπάθεια [n (%)] | 3 (14%) | 9 (41%) | |
| Ισχαιμικής αιτιολογίας [n (%)] | 13 (59%) | 11 (50%) | |
| Άλλη αιτιολογία (βαλβιδοπάθεια, κλπ) [n (%)] | 6 (27%) | 2 (9%) | |
| Φαρμακευτική αγωγή | | | |
| Διουρητικά [n (%)] | 19 (86%) | 10 (46%) | |
| Αναστολείς ΜΕΑ [n (%)] | 11 (50%) | 11 (50%) | |
| Αναστολείς ΥΑ II [n (%)] | 1 (5%) | 4 (18%) | |
| B - αναστολείς [n (%)] | 22 (100%) | 21 (96%) | |
| Ανταγωνιστές αλδοστερόνης [n (%)] | 14 (64%) | 18 (82%) | |
| Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης προ αποκατάστασης | | | |
| VO_2 ηρεμίας (ml/kg/min) ^a | 4,6 ± 1,1 | 4,8 ± 0,8 | 0,504 |
| Μέγιστη VO_2 (ml/kg/min) ^a | 17,3 ± 4,2 | 19,5 ± 4,4 | 0,094 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 (%) ^a | 63 ± 16 | 66 ± 15 | 0,512 |
| VE/VCO_2 slope ^a | 33 ± 4 | 25 ± 3 | < 0,001 |
| Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση $VE/VCO_2 > 28,1$), Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση $VE/VCO_2 \leq 28,1$) | | | |
| Συντομογραφίες NYHA: New York Heart Association, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, ΥΑ II: υποδοχείς αγγειοτασίνης II, VO_2: κατανάλωση οξυγόνου, VCO_2: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης | | | |
| a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση | | | |
| b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25 ^ο – 75 ^ο εκατοστημόριο) | | | |

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με διαφορετικό κλάσμα εξώθησης

| Δημογραφικά χαρακτηριστικά | Ομάδα 1 | Ομάδα 2 | P Value |
|---|--------------|--------------|-------------------|
| Αριθμός ασθενών (N) | 32 | 12 | |
| Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες) | 26 / 6 | 9 / 3 | |
| Ηλικία (χρόνια) ^a | 56 ± 10 | 56 ± 10 | 0,938 |
| Ύψος (cm) ^a | 175 ± 10 | 175 ± 10 | 0,998 |
| Βάρος (kg) ^a | 86 ± 21 | 97 ± 29 | 0,165 |
| Στάδιο κατά NYHA (II/III) | 23 / 9 | 11 / 1 | |
| ΚΕ προ αποκατάστασης (%) ^b | 30 (25 - 35) | 44 (40 - 45) | < 0,001 |
| Τύπος ΧΚΑ | | | |
| Διατατική μυοκαρδιοπάθεια [n (%)] | 10 (31%) | 2 (17%) | |
| Ισχαιμικής αιτιολογίας [n (%)] | 19 (59%) | 5 (42%) | |
| Άλλη αιτιολογία (βαλβιδοπάθεια, κλπ) [n (%)] | 3 (9%) | 5 (42%) | |
| Φαρμακευτική αγωγή | | | |
| Διουρητικά [n (%)] | 21 (66%) | 8 (67%) | |
| Αναστολείς ΜΕΑ [n (%)] | 15 (47%) | 7 (58%) | |
| Αναστολείς ΥΑ II [n (%)] | 3 (9%) | 2 (17%) | |
| B - αναστολείς[n (%)] | 31 (97%) | 12 (100%) | |
| Ανταγωνιστές αλδοστερόνης [n (%)] | 24 (75%) | 8 (67%) | |
| Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης προ αποκατάστασης | | | |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) ^a | 4,8 ± 0,9 | 4,4 ± 1,0 | 0,243 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) ^a | 18,6 ± 4,3 | 17,9 ± 4,6 | 0,637 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) ^a | 65 ± 15 | 62 ± 18 | 0,641 |
| VE/VCO ₂ slope ^a | 29 ± 5 | 28 ± 5 | 0,363 |

Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%), **Ομάδα 2:** ομάδα ασθενών με ημιδιατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

Συντομογραφίες NYHA: New York Heart Association, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, ΥΑ II: υποδοχείς αγγειοτασίνης II, VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση

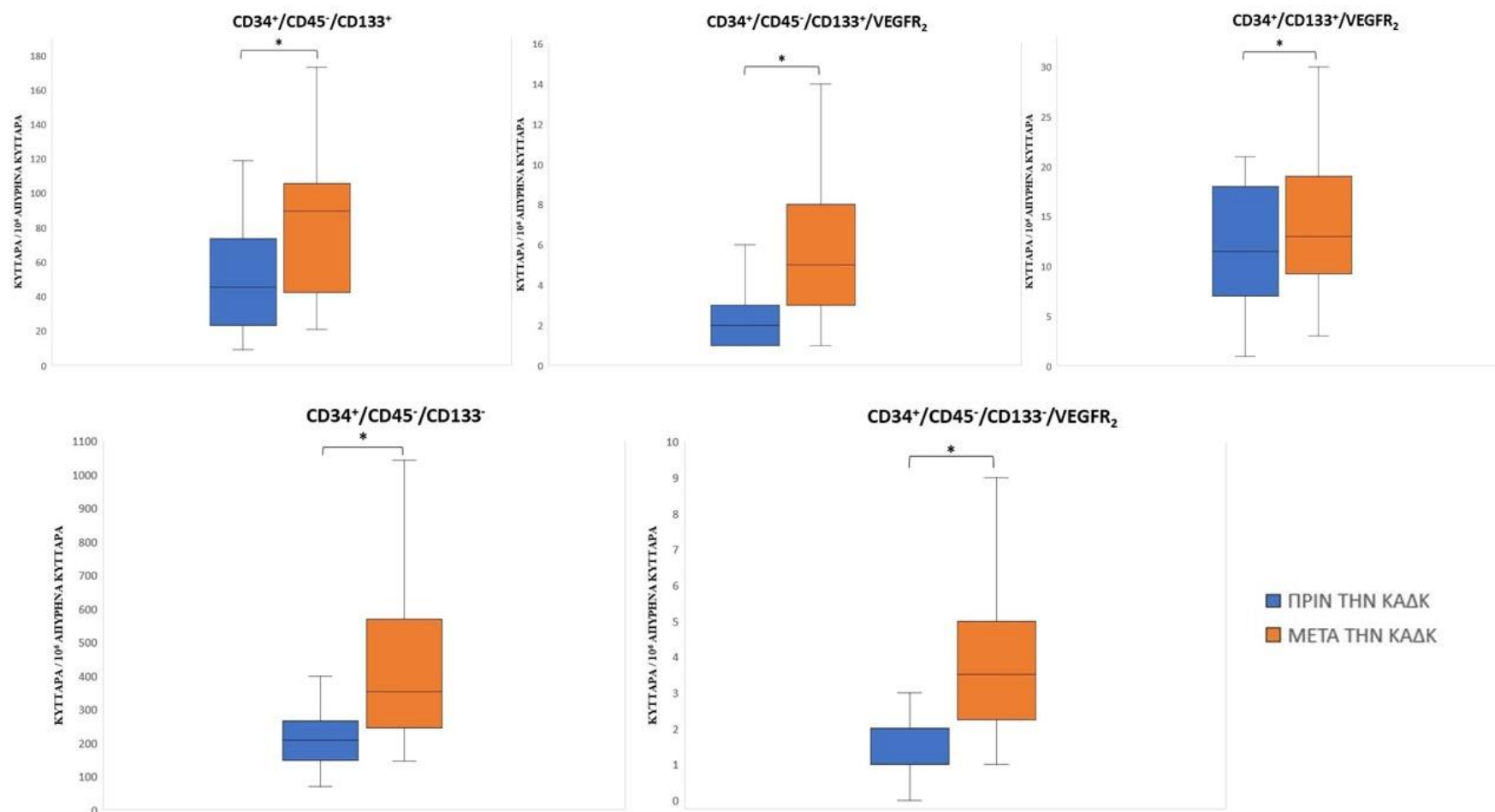
Στο σύνολο του δείγματος (44 ασθενείς), αυξήθηκε η οξεία κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ (πίνακας 6, σχήμα 5). Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 46 (23 - 74) σε 90 (42 - 106) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα (p < 0,001), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 3) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα (p < 0,001), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (7 - 18) σε 13 (9 - 19) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα (p = 0,019), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 208 (147 - 266) σε 352 (245 - 569) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα (p < 0,001) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 4 (2 - 5) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα (p < 0,001).

Πίνακας 6. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μία συνεδρία μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | P value |
|--|-----------------|-----------------|---------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 46 (23 - 74) | 90 (42 - 106) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 8) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 13 (9 - 19) | 0,019 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 208 (147 - 266) | 352 (245 - 569) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 5) | < 0,001 |

Συνομογραφίες ΚΑΔΚ: μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα»



Σχήμα 5. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την οξεία κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ στο σύνολο του δείγματος. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$).

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

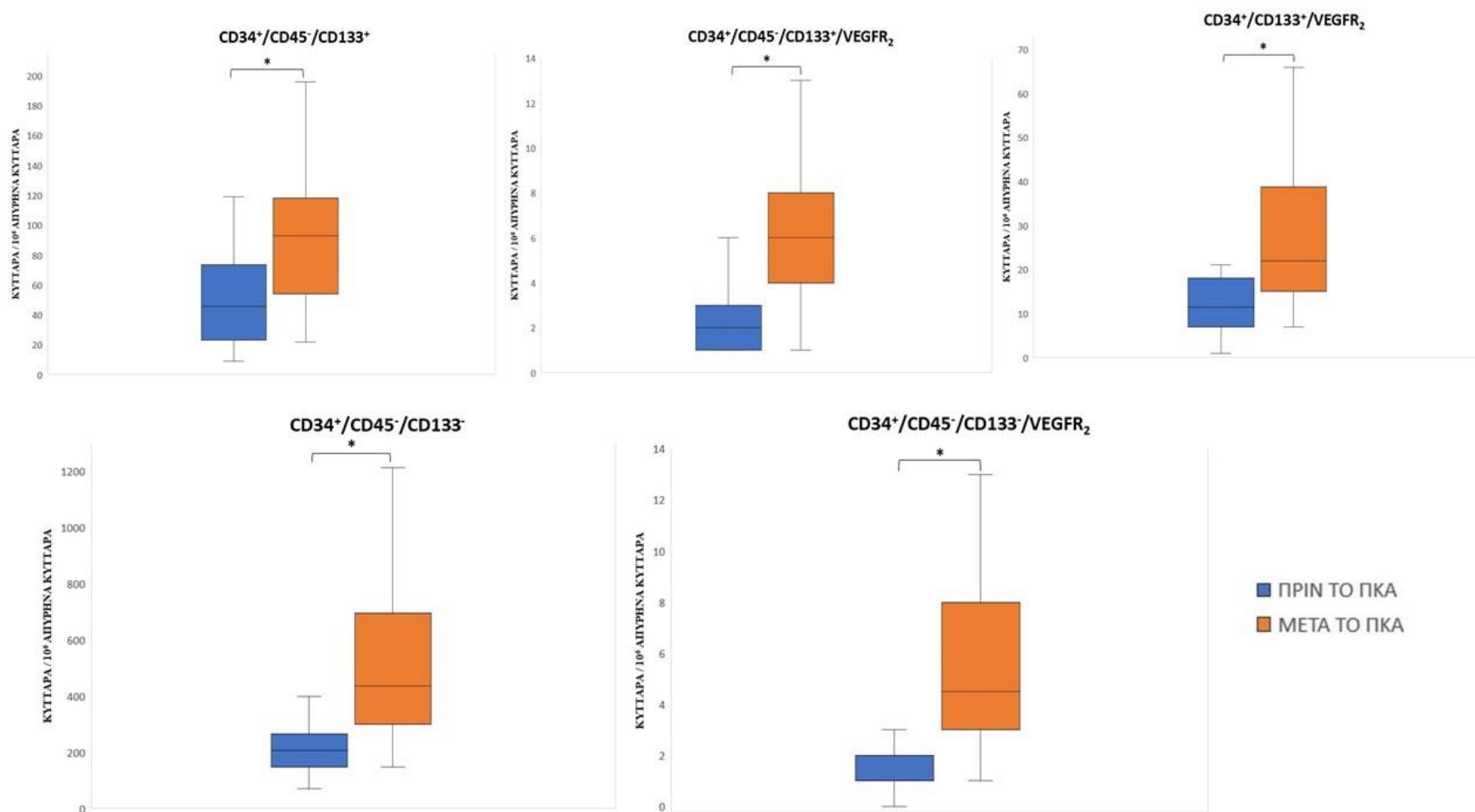
Στο σύνολο του δείγματος (44 ασθενείς), αυξήθηκε η μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 7, σχήμα 6). Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 46 (23 - 74) σε 93 (54 - 118) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα (p < 0,001), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 3) σε 6 (4 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα (p < 0,001), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (7 - 18) σε 22 (15 - 39) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα (p < 0,001), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 208 (147 - 266) σε 437 (302 - 695) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα (p < 0,001) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα (p < 0,001).

Πίνακας 7. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί^a | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | P value |
|--|-----------------|-----------------|----------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 46 (23 - 74) | 93 (54 - 118) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 6 (4 - 8) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 22 (15 - 39) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 208 (147 - 266) | 437 (302 - 695) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 5 (3 - 8) | < 0,001 |

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα»



Σχήμα 6. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στο σύνολο του δείγματος. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$)

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση των ασθενών και στη βελτίωση του βιοχημικού τους προφίλ. Οι δείκτες εργοσπιρομετρίας βελτιώθηκαν, η φλεγμονή μειώθηκε ενώ η αγγειογενετική τους ικανότητα αυξήθηκε (πίνακας 8). Συγκεκριμένα, η VO₂ ηρεμίας μειώθηκε από 4,7 ± 1,0 σε 4,3 ± 1,1 ml/kg/min (p = 0,021), η μέγιστη VO₂ αυξήθηκε από 18,4 ± 4,4 σε 20,7 ± 5,7 ml/kg/min (p = 0,002), η μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ αυξήθηκε από 64 ± 15 σε 73 ± 22 % (p < 0,001), η κλίση VE/VCO₂ μειώθηκε από 29 ± 5 σε 28 ± 5 (p = 0,044) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 101 ± 39 σε 121 ± 45 watts (p < 0,001). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 (28 - 40) σε 35 (30 - 45) % (p < 0,001), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,5) σε 0,1 (0 - 0,2) mg/dL (p < 0,001) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 14 (13 - 20) σε 23 (17 - 37) pg/ml (p < 0,001).

Πίνακας 8. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|-----------------|---------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,7 ± 1,0 | 4,3 ± 1,1 | 0,021 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 18,4 ± 4,4 | 20,7 ± 5,7 | 0,002 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 64 ± 15 | 73 ± 22 | < 0,001 |
| VE/VCO ₂ slope | 29 ± 5 | 28 ± 5 | 0,044 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 101 ± 39 | 121 ± 45 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (28 - 40) | 35 (30 - 45) | < 0,001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,1 (0 - 0,2) | < 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 14 (13 - 20) | 23 (17 - 37) | < 0,001 |

Συνοπτομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

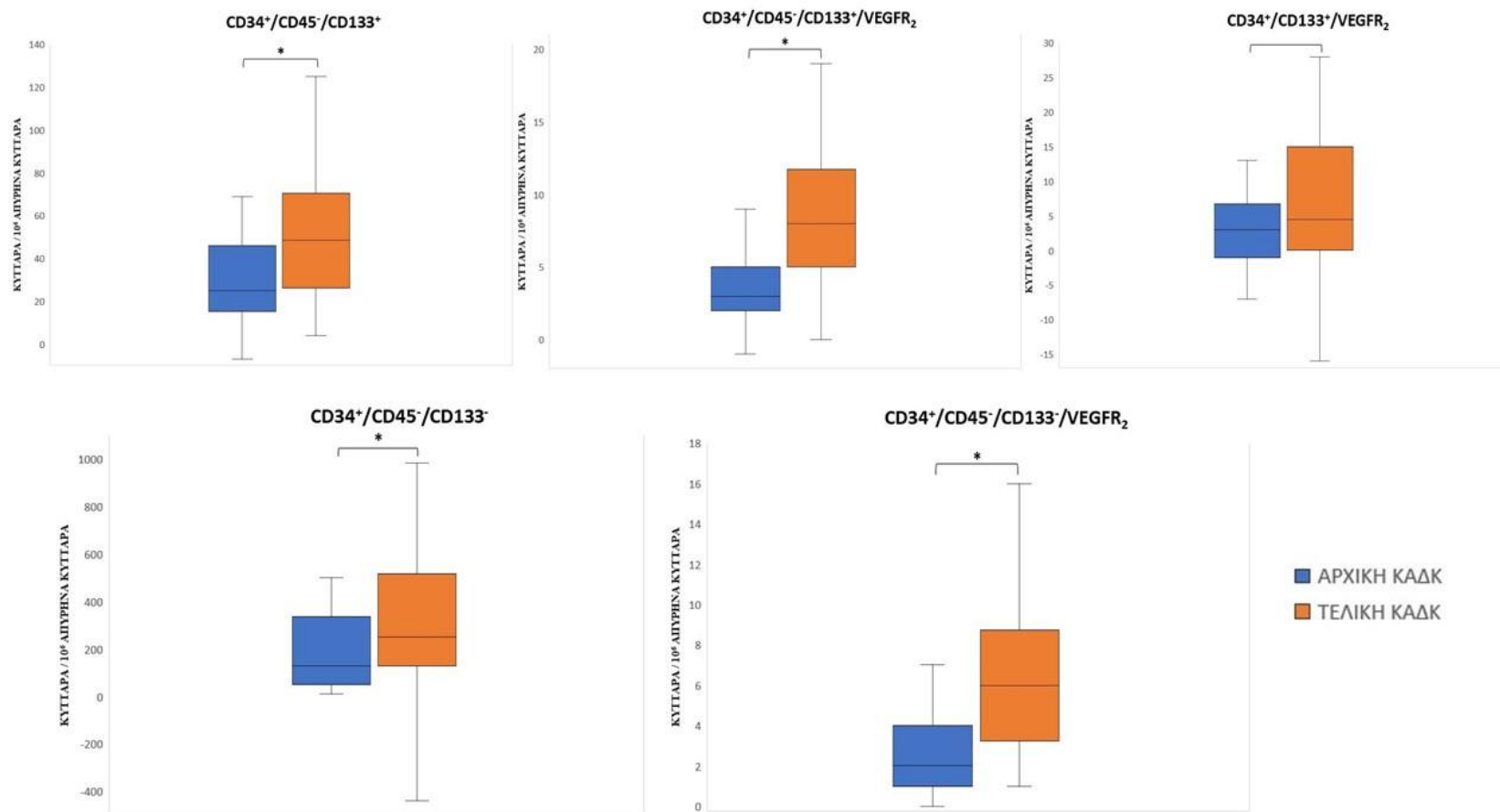
a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Στο σύνολο του δείγματος, παρατηρήθηκε αύξηση της οξείας απάντησης στην κινητοποίηση των 4 από τους 5 ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς μετά από μέγιστη άσκηση μετά την επίδραση του προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 9 και σχήμα 7). Συγκεκριμένα, η αριθμητική μεταβολή της οξείας κινητοποίησης μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε από την αρχική στην τελική ΚΑΔΚ στους πληθυσμούς CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 25 (15 - 46) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 49 (26 - 71) κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα, $p = 0,002$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (5 - 12) κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα, $p < 0,001$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 129 (52 - 338) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 250 (129 - 518) κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα, $p = 0,030$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (3 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα, $p < 0,001$]. Στον πληθυσμό CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αύξηση της κινητοποίησης μεταξύ των 2 εργοσπιρομετριών [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-1 - 7) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 5 (0 - 15) κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα, $p = 0,441$].

Όσο αφορά την ποσοστιαία μεταβολή της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή ανάμεσα στις 2 μέγιστες ΚΑΔΚ (σχήμα 8). Πιο αναλυτικά, στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 62 (34 - 136) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 55 (29 - 117) %, $p = 0,252$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 150 (62 - 300) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 159 (76 - 295) %, $p = 0,699$], CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 29 (-13 - 81) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 23 (0 - 58) %, $p = 0,443$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 70 (30 - 134) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 73 (25 - 129) %, $p = 0,802$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 100 (75 - 275) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 142 (70 - 267) %, $p = 0,973$] δεν παρατηρήθηκαν διαφορές πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης.



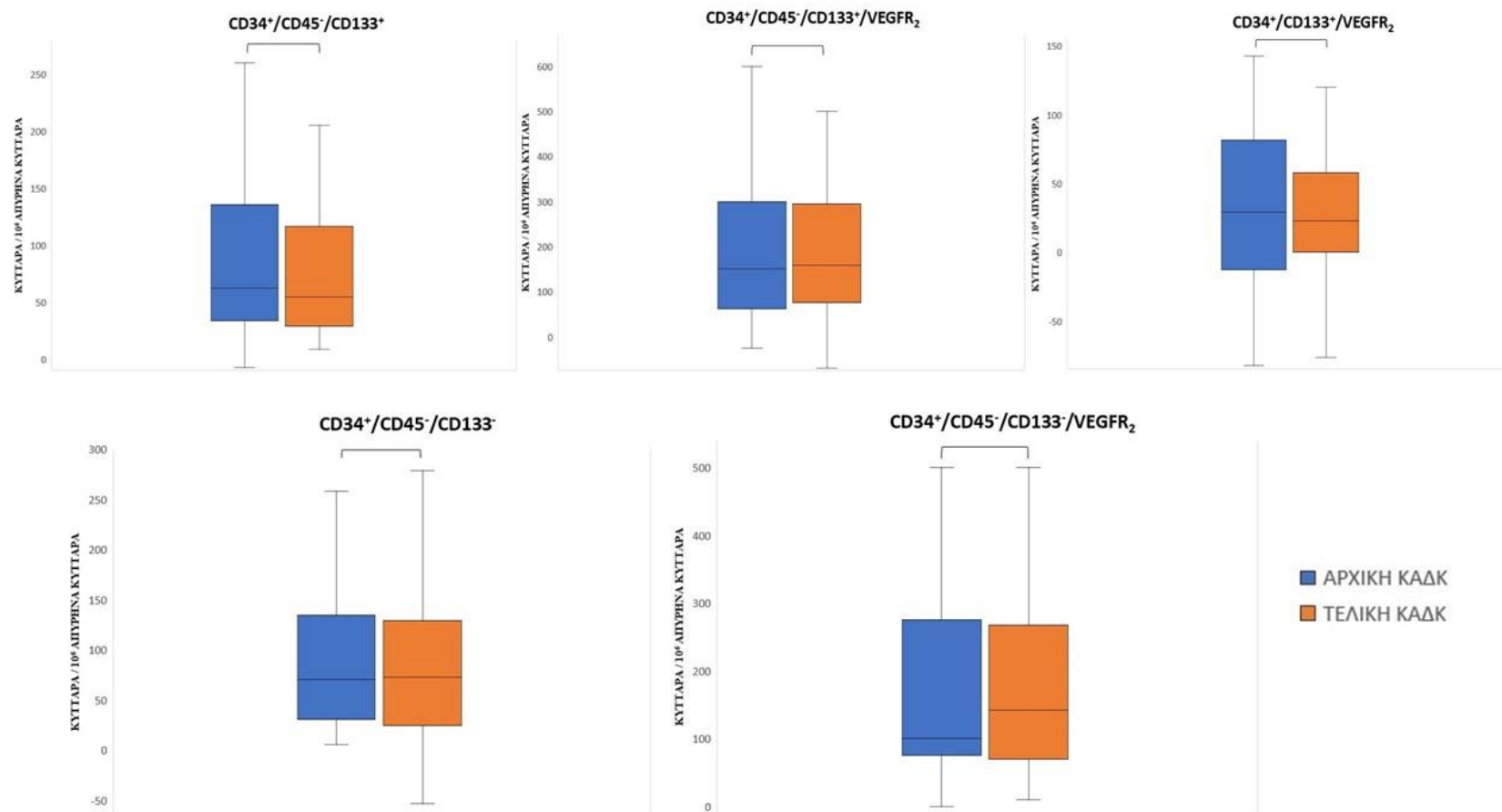
Σχήμα 7. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την οξεία απάντηση στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση στο σύνολο του δείγματος σε απόλυτες τιμές, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$).

Πίνακας 9. Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-------------------|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 46 (23 - 74) | 90 (42 - 106) | 93 (54 - 118) | 145 (102 - 192) | 0,002 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 8) | 6 (4 - 8) | 15 (10 - 19) | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 13 (9 - 19) | 22 (15 - 39) | 27 (17 - 49) | 0,441 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 208 (147 - 266) | 352 (245 - 569) | 437 (302 - 695) | 739 (525 - 976) | 0,030 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 5) | 5 (3 - 8) | 10 (9 - 15) | < 0,001 |

Συνοτομογραφίες ΚΑΔΚ: μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»



Σχήμα 8. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την οξεία απάντηση στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση στο σύνολο του δείγματος σε ποσοστιαίες τιμές, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα άσκησης (πίνακας 10).

Στην ομάδα ΗΙΠΤ, ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+$ αυξήθηκε από 52 (37 - 73) σε 98 (75 - 125) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p = 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ από 2 (1 - 2) σε 6 (5 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD133^+/VEGFR_2$ από 10 (7 - 16) σε 22 (14 - 39) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p = 0,033$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-$ από 231 (142 - 279) σε 406 (293 - 690) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p < 0,001$) και ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ από 1 (1 - 2) σε 4 (3 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p < 0,001$).

Στην ομάδα COM, ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+$ αυξήθηκε από 41 (21 - 75) σε 89 (46 - 102) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ από 2 (1 - 4) σε 4 (3 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD133^+/VEGFR_2$ από 14 (8 - 18) σε 24 (15 - 40) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p = 0,002$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-$ από 202 (148 - 248) σε 520 (356 - 701) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p = 0,003$) και ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ από 1 (1 - 3) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρνηνα κύτταρα ($p = 0,001$).

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες άσκησης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 10 και σχήμα 9).

Πίνακας 10. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε 2 ομάδες με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης

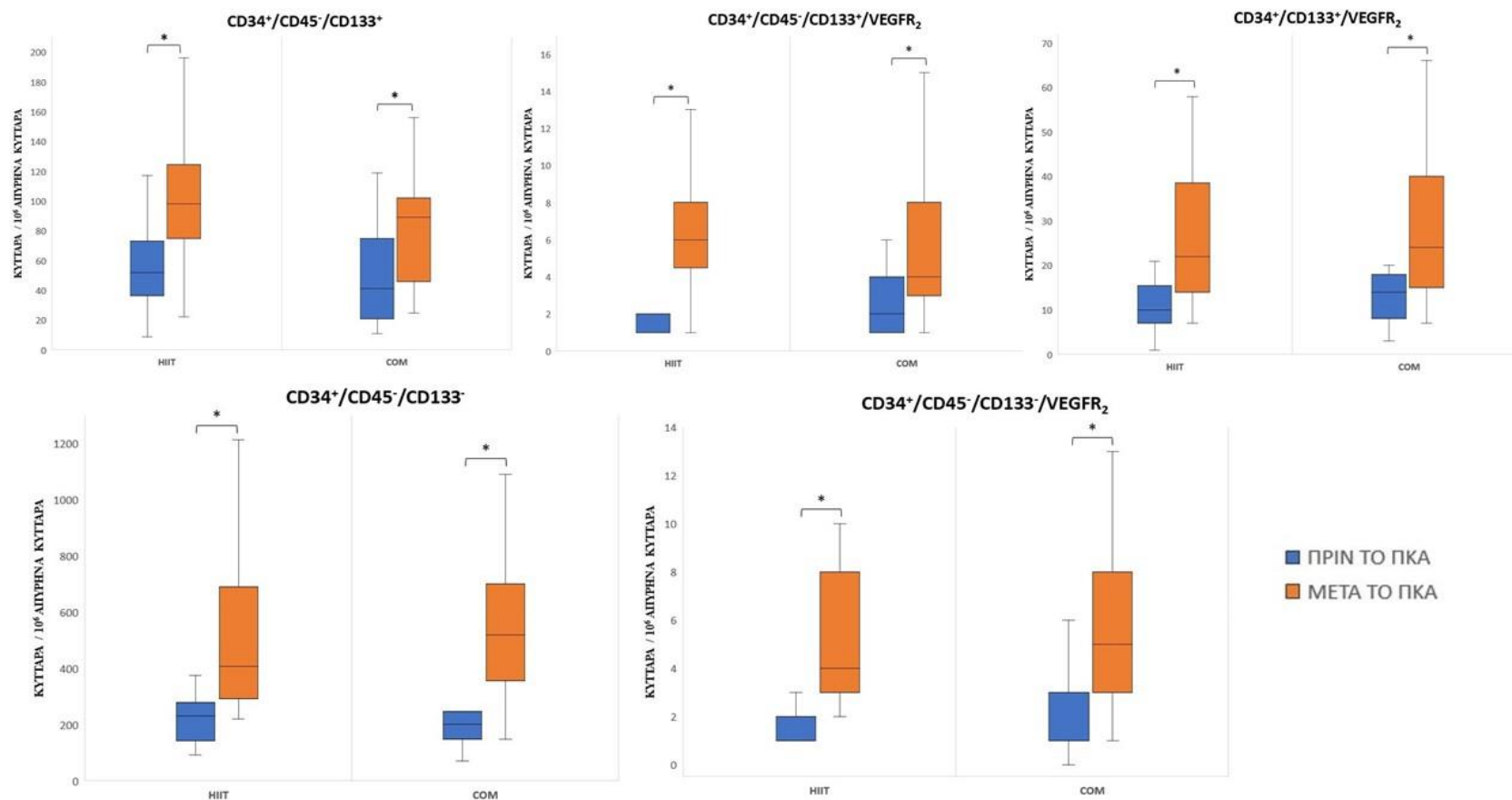
| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Ομάδα HIIT (21 ασθενείς) | | Ομάδα COM (23 ασθενείς) | | P value ανάμεσα στις 2 ομάδες |
|--|--------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 52 (37 - 73) | 98 (75 - 125)** | 41 (21 - 75) | 89 (46 - 102)* | 0,390 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 2) | 6 (5 - 8)* | 2 (1 - 4) | 4 (3 - 8)* | 0,439 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 10 (7 - 16) | 22 (14 - 39)*** | 14 (8 - 18) | 24 (15 - 40)** | 0,573 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 231 (142 - 279) | 406 (293 - 690)* | 202 (148 - 248) | 520 (356 - 701)** | 0,472 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (3 - 8)* | 1 (1 - 3) | 5 (3 - 8)** | 0,319 |

Ομάδα HIIT: ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training), **Ομάδα COM:** ομάδα HIIT συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μέσα σε κάθε ομάδα άσκησης μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**



Σχήμα 9. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στις ομάδες με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μέσα σε κάθε ομάδα άσκησης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες άσκησης ($p > 0,05$).

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

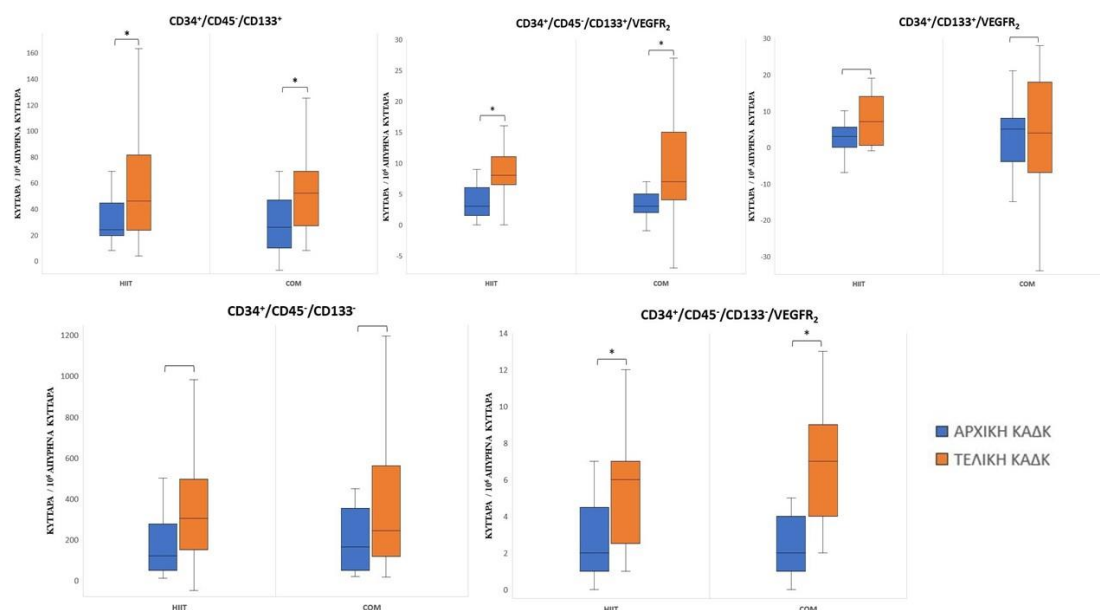
Παρατηρήθηκε αύξηση στην οξεία απάντηση της κινητοποίησης όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικού πρωτοκόλλου αποκατάστασης (πίνακες 11 και 12).

Στην ομάδα ΗΙΠΤ (πίνακας 11), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 24 (20 - 45) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 46 (24 - 82) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,026$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (7 - 11) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (3 - 7) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,004$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ενώ στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3(0 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (1 - 14) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,528$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 120 (50 - 278) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 305 (150 - 495) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,251$] δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στην ομάδα COM (πίνακας 12), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 26 (10 - 47) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 52 (27 - 69) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,027$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (4 - 15) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (4 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,003$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ενώ στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 5 (-4 - 8) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 4 (-7 - 18) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,641$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 165 (51 - 353) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 245 (118 - 560) κύτταρα/10⁶ απύρνηνα κύτταρα, $p = 0,068$] δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες άσκησης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία απάντηση μετά από μέγιστη άσκηση σε κανέναν ενδοθηλιακό

κυτταρικό πληθυσμό μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ούτε σε απόλυτες τιμές αλλά ούτε και σε ποσοστά (πίνακας 13 και σχήμα 10).



Σχήμα 10. Θηκόγραμμα που απεικονίζει τη διαφορά στην οξεία κινητοποίηση (οξεία απάντηση) των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση σε απόλυτες τιμές στις ομάδες με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μέσα σε κάθε ομάδα άσκησης. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες άσκησης ($p > 0,05$).

Πίνακας 11. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς της ομάδας ΗΠΤ

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 52 (37 - 73) | 90 (56 - 118)* | 98 (75 - 125) | 159 (120 - 252)* | 0,026 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 2) | 5 (3 - 8)* | 6 (5 - 8) | 15 (11 - 19)* | 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 10 (7 - 16) | 12 (8 - 17) | 22 (14 - 39) | 26 (15 - 60)** | 0,528 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 231 (142 - 279) | 308 (224 - 529)* | 406 (293 - 690) | 723 (496 - 915)** | 0,251 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 6)* | 4 (3 - 8) | 10 (9 - 15)* | 0,004 |

Ομάδα ΗΠΤ (21 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**

Πίνακας 12. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς της ομάδας COM

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 41 (21 - 75) | 85 (33 - 104)* | 89 (46 - 102) | 122 (97 - 162)* | 0,027 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 5 (3 - 9)* | 4 (3 - 8) | 14 (10 - 20)* | 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 14 (8 - 18) | 14 (10 - 25) | 24 (15 - 40) | 27 (18 - 49) | 0,641 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 202 (148 - 248) | 402 (251 - 698)* | 520 (356 - 701) | 746 (618 - 1139)* | 0,068 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 3) | 3 (3 - 5)* | 5 (3 - 8) | 10 (9 - 16)* | 0,003 |

Ομάδα COM (23 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρινα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**

Πίνακας 13. Διαφορές σε απόλυτες τιμές της οξείας κινητοποίησης ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών στις ομάδες ΗΙΤ και COM πριν και μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης | | | Μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης | | |
|--|---------------------------------|----------------|---------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Ομάδα ΗΙΤ | Ομάδα COM | P value | Ομάδα ΗΙΤ | Ομάδα COM | P value |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 24 (20 - 45) | 26 (10 - 47) | 0,647 | 46 (24 - 82) | 52 (27 - 69) | 0,716 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (2 - 6) | 3 (2 - 5) | 0,730 | 8 (7 - 11) | 7 (4 - 15) | 0,972 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (0 - 6) | 5 (-4 - 8) | 0,751 | 7 (1 - 14) | 4 (-7 - 18) | 0,580 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 120 (50 - 278) | 165 (51 - 353) | 0,541 | 305 (150 - 495) | 245 (118 - 560) | 0,823 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 5) | 2 (1 - 4) | 0,622 | 6 (3 - 7) | 7 (4 - 9) | 0,238 |

Ομάδα ΗΙΤ (21 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training)

Ομάδα COM (23 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηνα κύτταρα»

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και στη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Οι δείκτες εργοσπιρομετρίας βελτιώθηκαν, η φλεγμονή μειώθηκε ενώ η αγγειογενετική τους ικανότητα αυξήθηκε (πίνακες 14 και 15).

Στην ομάδα ΗΠΤ (πίνακας 14), η VO_2 ηρεμίας μειώθηκε από $4,6 \pm 0,8$ σε $4,1 \pm 1,0$ ml/kg/min ($p = 0,011$), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $18,7 \pm 5,0$ σε $21,8 \pm 7,1$ ml/kg/min ($p = 0,006$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 63 ± 19 σε 75 ± 27 % ($p = 0,003$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 106 ± 43 σε 125 ± 46 watts ($p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 35 ($30 - 43$) σε 35 ($30 - 45$) % ($p = 0,004$), η CRP μειώθηκε από $0,2$ ($0,1 - 0,4$) σε $0,1$ ($0 - 0,1$) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 14 ($13 - 19$) σε 22 ($16 - 45$) pg/ml ($p < 0,001$). Η κλίση VE/VCO_2 παρέμεινε αμετάβλητη [από 28 ± 7 σε 26 ± 5 ($p = 0,081$).

Στην ομάδα COM (πίνακας 15), η επίδραση του προγράμματος βελτίωσε κάποιες από τις παραμέτρους εργοσπιρομετρίας χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες. Συγκεκριμένα, η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 65 ± 12 σε 71 ± 16 % ($p = 0,046$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 96 ± 35 σε 116 ± 44 watts ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,7 \pm 1,1$ σε $4,5 \pm 1,2$ ml/kg/min ($p = 0,691$)], η μέγιστη VO_2 [από $18,2 \pm 3,8$ σε $19,8 \pm 4,1$ ml/kg/min ($p = 0,105$)] και η κλίση VE/VCO_2 [από 30 ± 3 σε 29 ± 5 ($p = 0,318$)] παρέμειναν αμετάβλητες. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 ($25 - 35$) σε 35 ($30 - 40$) % ($p = 0,001$), η CRP μειώθηκε από $0,2$ ($0,1 - 0,5$) σε $0,1$ ($0 - 0,3$) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 15 ($12 - 20$) σε 25 ($18 - 39$) pg/ml ($p < 0,001$).

Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης (πίνακας 16), δεν έδειξε καμία διαφορά σε παράμετρο εργοσπιρομετρίας, στο κλάσμα εξώθησης, σε δείκτη φλεγμονής ή σε παράγοντα αγγειογένεσης ούτε σε απόλυτη τιμή αλλά ούτε και ποσοστιαία ($p > 0,05$).

Πίνακας 14. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας ΗΠΤ

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|---------------------|---------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,6 ± 0,8 | 4,1 ± 1,0 | 0,011 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 18,7 ± 5,0 | 21,8 ± 7,1 | 0,006 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 63 ± 19 | 75 ± 27 | 0,003 |
| VE/VCO ₂ slope | 28 ± 7 | 26 ± 5 | 0,081 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 106 ± 43 | 125 ± 46 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 35 (30 - 43) | 35 (30 - 45) | 0,004 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,4) | 0,1 (0 - 0,1) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 14 (13 - 19) | 22 (16 - 45) | < 0,001 |

Ομάδα ΗΠΤ (21 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 15. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας COM

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|-----------------|---------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,7 ± 1,1 | 4,5 ± 1,2 | 0,691 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 18,2 ± 3,8 | 19,8 ± 4,1 | 0,105 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 65 ± 12 | 71 ± 16 | 0,046 |
| VE/VCO ₂ slope | 30 ± 3 | 29 ± 5 | 0,318 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 96 ± 35 | 116 ± 44 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (25 - 35) | 35 (30 - 40) | 0.001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,1 (0 - 0,3) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 15 (12 - 20) | 25 (18 - 39) | < 0,001 |

Ομάδα COM (23 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 16. Διαφορές σε απόλυτες τιμές και σε ποσοστά δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ομάδων ΗΠΤ και COM μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Διαφορές σε απόλυτες τιμές | | | Ποσοστιαίες διαφορές | | |
|--|----------------------------|-----------------|---------|----------------------|---------------------|---------|
| | Ομάδα ΗΠΤ | Ομάδα COM | P value | Ομάδα ΗΠΤ | Ομάδα COM | P value |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | -0,6 ± 0,9 | -0,1 ± 1,3 | 0,204 | -11,1 ± 20,8 | 0,4 ± 27,7 | 0,130 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 3,1 ± 4,6 | 1,6 ± 4,6 | 0,295 | 16,2 ± 24,3 | 12,3 ± 31,4 | 0,647 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 11 ± 15 | 7 ± 15 | 0,342 | 17,2 ± 23,9 | 12,9 ± 31,6 | 0,617 |
| VE/VCO ₂ slope | -2 ± 5 | -1 ± 4 | 0,395 | -4,6 ± 18,8 | -2,9 ± 12,6 | 0,719 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 19 ± 17 | 20 ± 21 | 0,839 | 22,4 ± 27,8 | 22,4 ± 24,1 | 1,000 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 0 (0 - 5) | 5 (0 - 6) | 0,244 | 0 (0 - 17,9) | 14,3 (0 - 25) | 0,230 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | | | | |
| CRP (mg/dL) | -0,1 (-0,3 - 0) | -0,1 (-0,2 - 0) | 0,912 | -60 (-100 - 0) | -28,6 (-93,3 - 0) | 0,491 |
| VEGF (pg/ml) | 8 (3 - 13) | 7 (3 - 15) | 0,833 | 49,6 (10,2 - 67,7) | 44,5 (12,4 - 118,2) | 0,916 |

Ομάδα ΗΠΤ (21 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training)

Ομάδα COM (23 ασθενείς): ομάδα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης συνδυασμένη με μυϊκή ενδυνάμωση

Συντομογραφίες VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΜΕΓΙΣΤΗ VO_2 ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας (πίνακας 17).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+$ αυξήθηκε από 54 (24 - 74) σε 98 (76 - 131) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ από 2 (1 - 4) σε 7 (4 - 9) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD133^+/VEGFR_2$ από 13 (9 - 16) σε 22 (17 - 36) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,004$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-$ από 231 (142 - 279) σε 431 (301 - 618) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$) και ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ από 1 (1 - 3) σε 4 (3 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$).

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+$ αυξήθηκε από 42 (20 - 71) σε 85 (50 - 112) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ από 2 (1 - 3) σε 5 (3 - 7) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD133^+/VEGFR_2$ από 10 (7 - 19) σε 23 (14 - 54) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,011$), ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-$ από 234 (164 - 259) σε 520 (297 - 866) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$) και ο πληθυσμός $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ από 1 (1 - 2) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/ 10^6 απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$).

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες βαρύτητας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 17 και σχήμα 11).

Πίνακας 17. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας με βάση τη μέγιστη VO₂

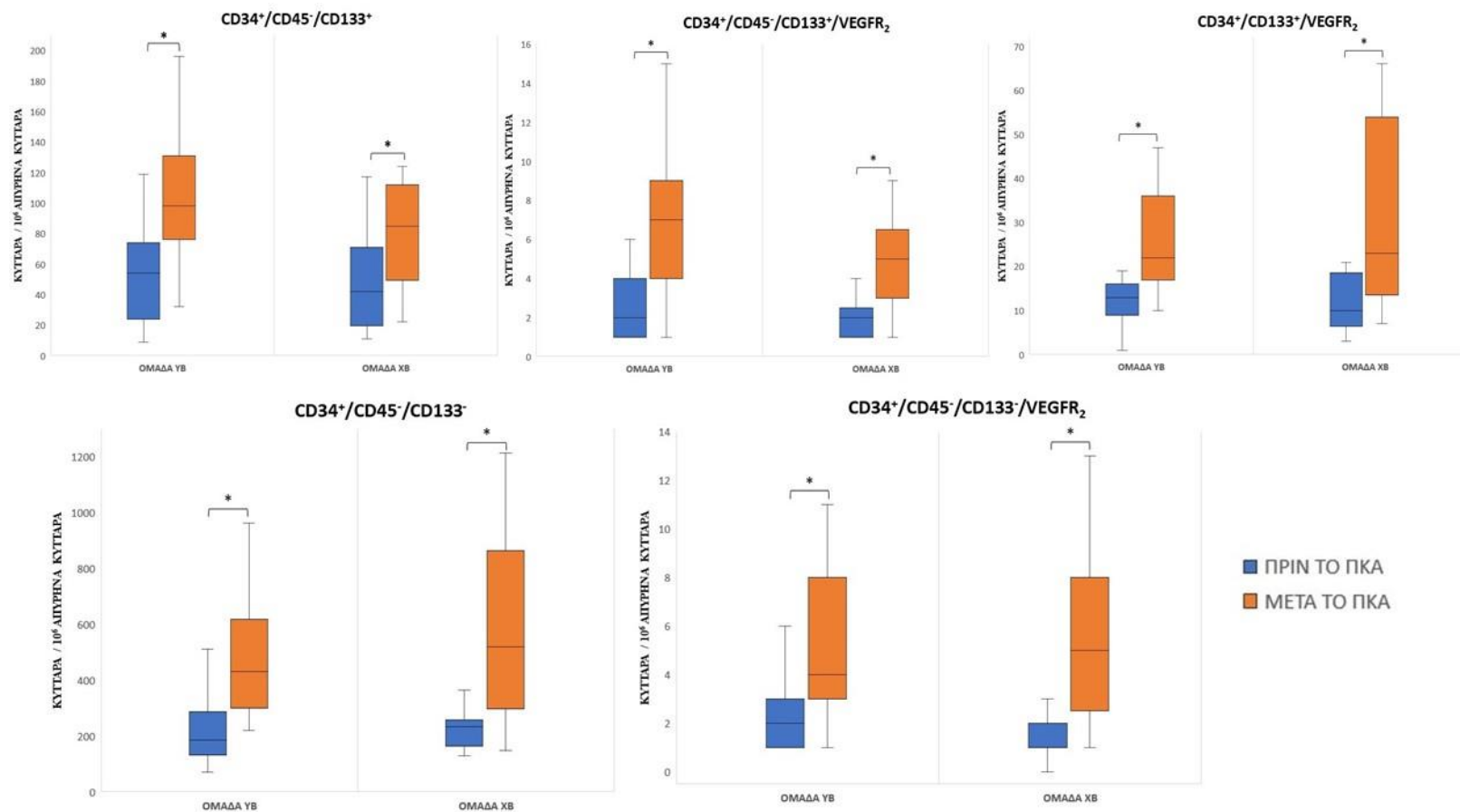
| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Ομάδα YB (23 ασθενείς) | | Ομάδα XB (21 ασθενείς) | | P value ανάμεσα στις 2 ομάδες |
|--|------------------------|-------------------|------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 54 (24 - 74) | 98 (76 - 131)* | 42 (20 - 71) | 85 (50 - 112)** | 0,213 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 7 (4 - 9)* | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 7)** | 0,055 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 13 (9 - 16) | 22 (17 - 36)** | 10 (7 - 19) | 23 (14 - 54)*** | 0,125 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 186 (131 - 287) | 431 (301 - 618)** | 234 (164 - 259) | 520 (297 - 866)* | 0,315 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 3) | 4 (3 - 8)** | 1 (1 - 2) | 5 (3 - 8)* | 0,163 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18.3 ml/kg/min), **Ομάδα XB:** ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**



Σχήμα 11. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση τη μέγιστη VO₂. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας (p > 0,05).

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

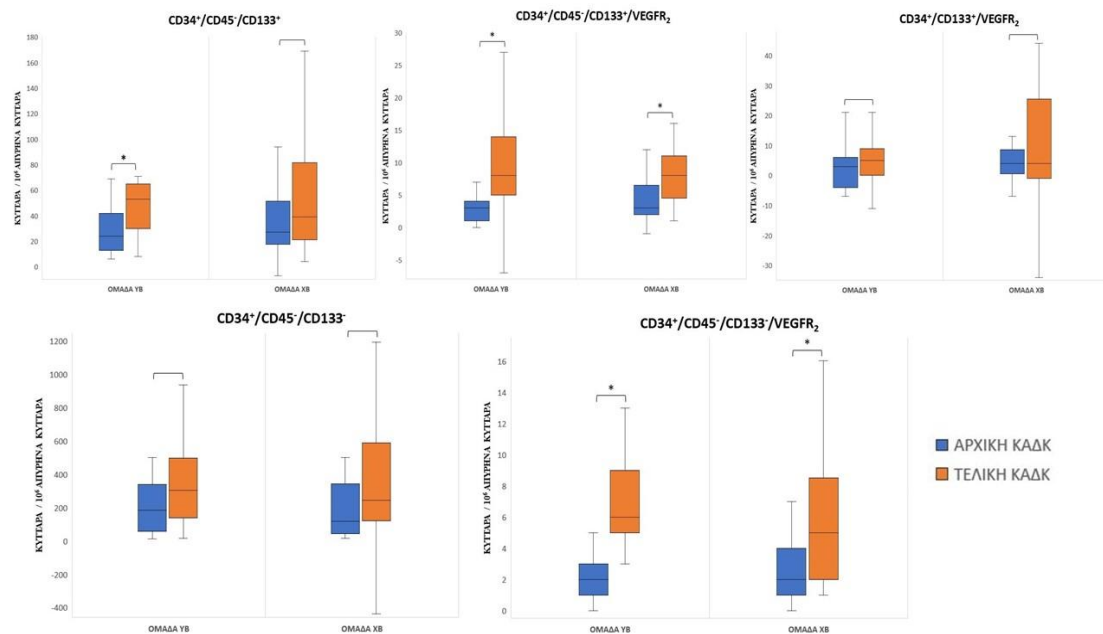
Παρατηρήθηκε αύξηση στην οξεία απάντηση της κινητοποίησης όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικής βαρύτητας (πίνακες 18 και 19).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 18), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 24 (13 - 42) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 53 (30 - 65) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,004$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (5 - 14) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 3) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (5 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,003$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-4 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 5 (0 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,165$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 185 (57 - 338) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 305 (140 - 498) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,073$] δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 19), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 7) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (5 - 11) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p < 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 5 (2 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,003$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ενώ στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 27 (18 - 52) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 39 (21 - 82) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,123$], CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 4 (1 - 9) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 4 (-1 - 26) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,836$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 119 (44 - 343) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 245 (122 - 590) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,231$] δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες βαρύτητας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία απάντηση μετά από μέγιστη άσκηση σε κανέναν ενδοθηλιακό

κυτταρικό πληθυσμό μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ούτε σε απόλυτες τιμές αλλά ούτε και σε ποσοστά (πίνακας 20 και σχήμα 12).



Σχήμα 12. Θηκόγραμμα που απεικονίζει τη διαφορά στην οξεία κινητοποίηση (οξεία απάντηση) των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση σε απόλυτες τιμές στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση τη μέγιστη VO₂, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας (p > 0,05).

Πίνακας 18. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με υψηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 54 (24 - 74) | 84 (52 - 102)* | 98 (76 - 131) | 154 (102 - 209)* | 0,004 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 5 (3 - 8)* | 7 (4 - 9) | 15 (10 - 20)* | 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 13 (9 - 16) | 13 (9 - 19) | 22 (17 - 36) | 27 (19 - 38)** | 0,165 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 186 (131 - 287) | 402 (204 - 544)* | 431 (301 - 618) | 738 (496 - 931)* | 0,073 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 3) | 3 (3 - 5)* | 4 (3 - 8) | 10 (9 - 15)* | 0,003 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρινα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,05)

Πίνακας 19. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 42 (20 - 71) | 90 (40 - 119)* | 85 (50 - 112) | 127 (95 - 179)* | 0,123 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 9)* | 5 (3 - 7) | 14 (9 - 17)* | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 10 (7 - 19) | 14 (10 - 19)*** | 23 (14 - 54) | 22 (16 - 73) | 0,836 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 234 (164 - 259) | 314 (263 - 637)* | 520 (297 - 866) | 740 (526 - 1194)** | 0,231 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 6)* | 5 (3 - 8) | 10 (8 - 12)* | 0,003 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**

Πίνακας 20. Διαφορές σε απόλυτες τιμές της οξείας κινητοποίησης ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών στις ομάδες υψηλής και χαμηλής βαρύτητας πριν και μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης | | | Μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης | | |
|--|---------------------------------|----------------|---------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 24 (13 - 42) | 27 (18 - 52) | 0,192 | 53 (30 - 65) | 39 (21 - 82) | 0,511 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (1 - 4) | 3 (2 - 7) | 0,432 | 8 (5 - 14) | 8 (5 - 11) | 0,851 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (-4 - 6) | 4 (1 - 9) | 0,306 | 5 (0 - 9) | 4 (-1 - 26) | 0,689 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 185 (57 - 338) | 119 (44 - 343) | 0,573 | 305 (140 - 498) | 245 (122 - 590) | 0,769 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 2 (1 - 4) | 0,493 | 6 (5 - 9) | 5 (2 - 9) | 0,125 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18.3 ml/kg/min)

Ομάδα ΧΒ: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18.3 ml/kg/min)

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και στη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Οι δείκτες εργοσπιρομετρίας βελτιώθηκαν κυρίως στους ασθενείς υψηλής βαρύτητας ενώ η φλεγμονή μειώθηκε και η αγγειογενετική ικανότητα αυξήθηκε και στις 2 ομάδες βαρύτητας (πίνακες 21 και 22).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας (πίνακας 21), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $15,1 \pm 2,8$ σε $18,4 \pm 5,1$ ml/kg/min ($p = 0,001$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 55 ± 14 σε 67 ± 21 % ($p = 0,001$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 82 ± 33 σε 102 ± 38 watts ($p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 (25 - 40) σε 35 (30 - 45) % ($p = 0,001$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,4) σε 0,1 (0,1 - 0,2) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 14 (12 - 21) σε 20 (15 - 45) pg/ml ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,5 \pm 0,8$ σε $4,2 \pm 1,1$ ml/kg/min ($p = 0,231$)] και η κλίση VE/VCO_2 [από 29 ± 6 σε 28 ± 6 ($p = 0,392$)] παρέμειναν αμετάβλητες.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας (πίνακας 22), η επίδραση του προγράμματος βελτίωσε λιγότερες παραμέτρους εργοσπιρομετρίας σε σχέση με τους ασθενείς υψηλής βαρύτητας. Συγκεκριμένα, η κλίση VE/VCO_2 μειώθηκε από 29 ± 4 σε 27 ± 5 ($p = 0,006$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 122 ± 33 σε 141 ± 43 watts ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,8 \pm 1,1$ σε $4,5 \pm 1,2$ ml/kg/min ($p = 0,181$)], η μέγιστη VO_2 [από $22,1 \pm 2,3$ σε $23,3 \pm 5,4$ ml/kg/min ($p = 0,265$)] και η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 [αυξήθηκε από 74 ± 11 σε 79 ± 21 % ($p = 0,116$)] παρέμειναν αμετάβλητες. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 35 (28 - 38) σε 39 (30 - 43) % ($p = 0,002$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,6) σε 0,1 (0 - 0,4) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 15 (13 - 19) σε 24 (20 - 35) pg/ml ($p < 0,001$).

Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 23), δεν έδειξε διαφορά στις περισσότερες παραμέτρους εργοσπιρομετρίας, στο κλάσμα εξώθησης, σε δείκτη φλεγμονής ή σε παράγοντα αγγειογένεσης ούτε σε απόλυτη τιμή αλλά ούτε και ποσοστιαία ($p > 0,05$). Η μόνη διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στην ποσοστιαία μεταβολή του μέγιστου έργου όπου οι ασθενείς υψηλής βαρύτητας βελτιώθηκαν περισσότερο από εκείνους χαμηλής βαρύτητας της νόσου μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ($p < 0,045$).

Πίνακας 21. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας υψηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,5 ± 0,8 | 4,2 ± 1,1 | 0,231 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 15,1 ± 2,8 | 18,4 ± 5,1 | 0,001 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 55 ± 14 | 67 ± 21 | 0,001 |
| VE/VCO ₂ slope | 29 ± 6 | 28 ± 6 | 0,392 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 82 ± 33 | 102 ± 38 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (25 - 40) | 35 (30 - 45) | 0.001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,4) | 0,1 (0,1 - 0,2) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 14 (12 - 21) | 20 (15 - 45) | < 0,001 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 22. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας χαμηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,8 ± 1,1 | 4,5 ± 1,2 | 0,181 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 22,1 ± 2,3 | 23,3 ± 5,4 | 0,265 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 74 ± 11 | 79 ± 21 | 0,116 |
| VE/VCO ₂ slope | 29 ± 4 | 27 ± 5 | 0,006 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 122 ± 33 | 141 ± 43 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 35 (28 - 38) | 39 (30 - 43) | 0.002 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,6) | 0,1 (0 - 0,4) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 15 (13 - 19) | 24 (20 - 35) | < 0,001 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

Πίνακας 23. Διαφορές σε απόλυτες τιμές και σε ποσοστά δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ομάδων υψηλής και χαμηλής βαρύτητας της νόσου μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Διαφορές σε απόλυτες τιμές | | | Ποσοστιαίες διαφορές | | |
|--|----------------------------|-----------------|---------|----------------------|-------------------|--------------|
| | Ομάδα YB | Ομάδα XB | P value | Ομάδα YB | Ομάδα XB | P value |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | -0,3 ± 1,2 | -0,3 ± 1,1 | 0,924 | -4,3 ± 29,7 | -6,0 ± 19,6 | 0,818 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 3,3 ± 4,1 | 1,2 ± 5,0 | 0,147 | 21,7 ± 30,7 | 5,8 ± 22,5 | 0,059 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 12 ± 14 | 6 ± 16 | 0,216 | 21,6 ± 31,4 | 7,7 ± 22,2 | 0,100 |
| VE/VCO ₂ slope | -1 ± 6 | -2 ± 3 | 0,566 | -1,5 ± 19,9 | -6,2 ± 9,0 | 0,312 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 20 ± 20 | 18 ± 19 | 0,731 | 29,6 ± 31,6 | 14,5 ± 13,8 | 0,045 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 0 (0 - 5) | 5 (0 - 6) | 0,802 | 12,2 (0 - 20) | 12,5 (0 - 22) | 0,797 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | | | | |
| CRP (mg/dL) | -0,1 (-0,2 - 0) | -0,1 (-0,2 - 0) | 0,798 | -50 (-80 - 0) | -33,3 (-100 - 0) | 0,629 |
| VEGF (pg/ml) | 7 (1 - 13) | 9 (4 - 14) | 0,235 | 36,4 (5,1 - 54,4) | 46,6 (27,7 - 117) | 0,136 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ ≤ 18.3 ml/kg/min)

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη VO₂ > 18.3 ml/kg/min)

Συντομογραφίες VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΜΕΓΙΣΤΗ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ VO₂ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας (πίνακας 24).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 50 (24 - 73) σε 97 (71 - 107) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 4) σε 6 (4 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 13 (8 - 16) σε 22 (15 - 41) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,030$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 218 (128 - 259) σε 423 (297 - 575) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 3) σε 4 (3 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$).

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 43 (22 - 85) σε 83 (48 - 120) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 3) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 11 (7 - 18) σε 24 (14 - 38) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 201 (151 - 366) σε 542 (306 - 738) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 5 (3 - 7) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$).

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες βαρύτητας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 24 και σχήμα 13).

Πίνακας 24. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας με βάση τη μέγιστη προβλεπόμενη VO₂

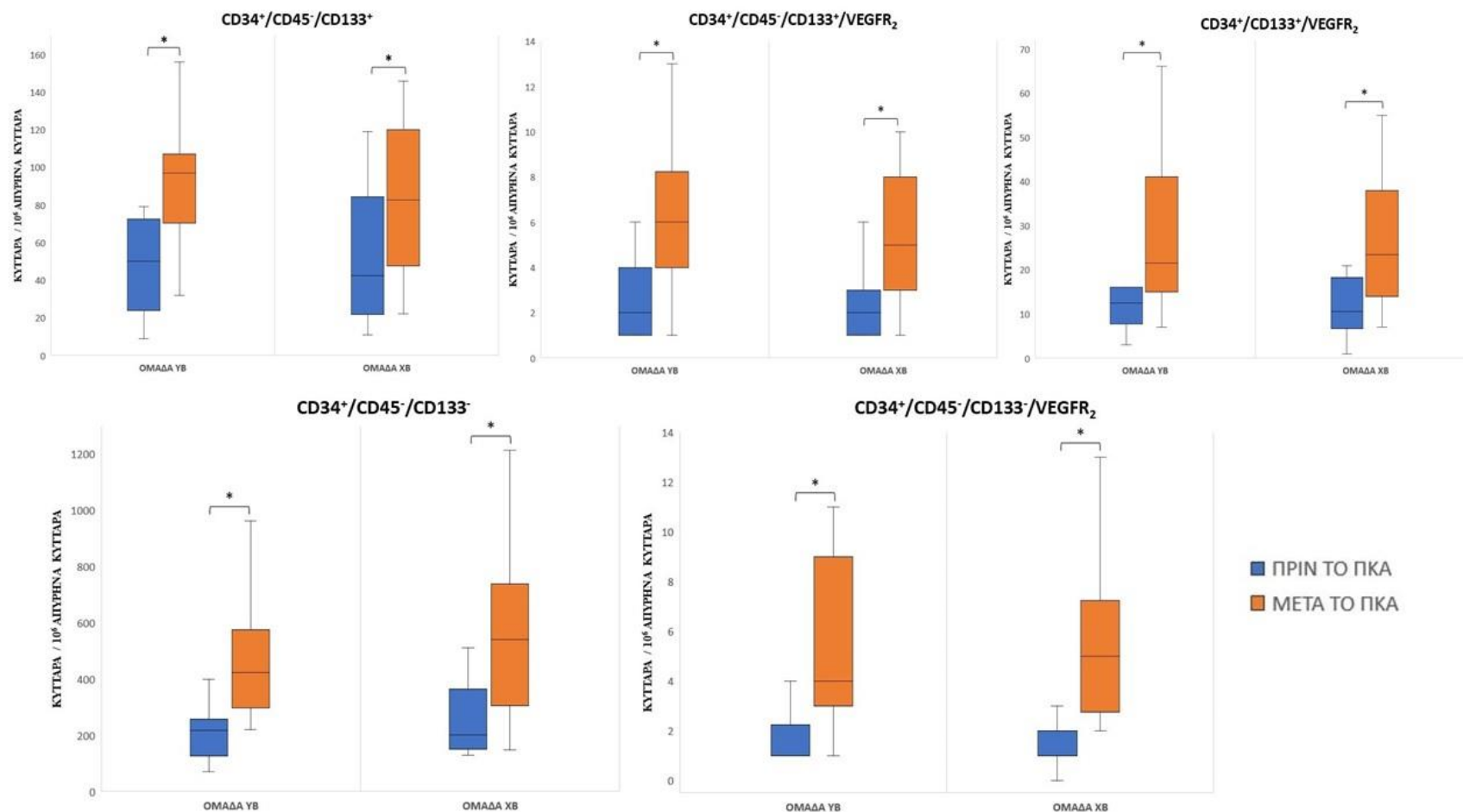
| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Ομάδα YB (22 ασθενείς) | | Ομάδα XB (22 ασθενείς) | | P value ανάμεσα στις 2 ομάδες |
|--|------------------------|-------------------|------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 50 (24 - 73) | 97 (71 - 107)* | 43 (22 - 85) | 83 (48 - 120)* | 0,624 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 6 (4 - 8)* | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 8)* | 0,368 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 13 (8 - 16) | 22 (15 - 41)*** | 11 (7 - 18) | 24 (14 - 38)** | 0,120 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 218 (128 - 259) | 423 (297 - 575)** | 201 (151 - 366) | 542 (306 - 738)* | 0,360 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 3) | 4 (3 - 9)** | 1 (1 - 2) | 5 (3 - 7)* | 0,375 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65.5%), **Ομάδα XB:** ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65.5%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**



Σχήμα 13. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση τη μέγιστη προβλεπόμενη VO₂. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας (p > 0,05).

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

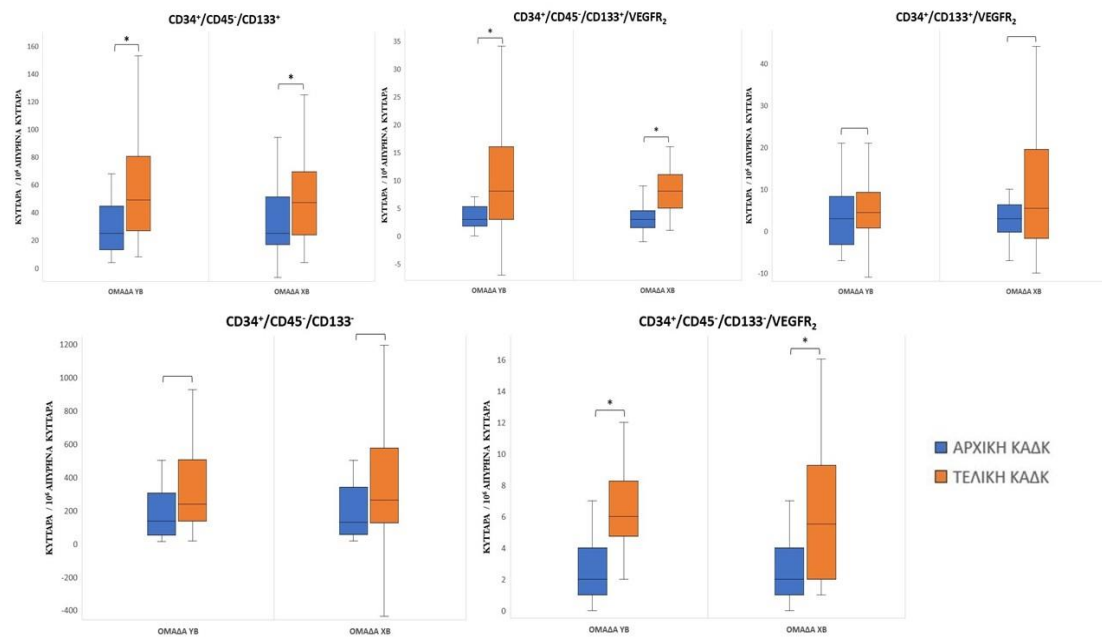
Παρατηρήθηκε αύξηση στην οξεία απάντηση της κινητοποίησης τουλάχιστον των 4 από τους 5 ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικής βαρύτητας (πίνακες 25 και 26).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 25), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 24 (13 - 42) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 49 (27 - 81) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,015$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (3 - 16) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,002$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (5 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,009$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-3 - 8) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 5 (1 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,802$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 135 (50 - 305) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 237 (134 - 505) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,067$] δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 26), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 25 (17 - 51) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 47 (24 - 70) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,048$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (5 - 11) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p < 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (2 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,002$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ενώ στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (0 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (-2 - 20) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,459$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 129 (53 - 339) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 263 (123 - 575) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,263$] δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες βαρύτητας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία απάντηση μετά από μέγιστη άσκηση σε κανέναν ενδοθηλιακό

κυτταρικό πληθυσμό μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ούτε σε απόλυτες τιμές αλλά ούτε και σε ποσοστά (πίνακας 27 και σχήμα 14).



Σχήμα 14. Θηκόγραμμα που απεικονίζει τη διαφορά στην οξεία κινητοποίηση (οξεία απάντηση) των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση σε απόλυτες τιμές στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση τη μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 , πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας ($p > 0,05$).

Πίνακας 25. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με υψηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 50 (24 - 73) | 82 (47 - 102)* | 97 (71 - 107) | 151 (110 - 219)* | 0,015 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 7 (3 - 8)* | 6 (4 - 8) | 14 (10 - 23)* | 0,002 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 13 (8 - 16) | 13 (11 - 21) | 22 (15 - 41) | 27 (15 - 48)** | 0,802 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 218 (128 - 259) | 380 (203 - 591)* | 423 (297 - 575) | 705 (489 - 924)* | 0,067 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 3) | 3 (3 - 8)* | 4 (3 - 9) | 12 (9 - 15)* | 0,009 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65.5%)

Συνομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,05)

Πίνακας 26. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 43 (22 - 85) | 90 (40 - 118)* | 83 (48 - 120) | 137 (95 - 183)* | 0,048 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 8)* | 5 (3 - 8) | 15 (10 - 18)* | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 11 (7 - 18) | 14 (7 - 19) | 24 (14 - 38) | 27 (19 - 60) | 0,459 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 201 (151 - 366) | 339 (265 - 621)* | 542 (306 - 738) | 753 (534 - 1166)** | 0,263 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 5)* | 5 (3 - 7) | 10 (8 - 14)* | 0,002 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65.5%)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,01)

Πίνακας 27. Διαφορές σε απόλυτες τιμές της οξείας κινητοποίησης ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών στις ομάδες υψηλής και χαμηλής βαρύτητας πριν και μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης | | | Μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης | | |
|--|---------------------------------|----------------|---------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 25 (13 - 45) | 25 (17 - 51) | 0,622 | 49 (27 - 81) | 47 (24 - 70) | 0,681 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (2 - 5) | 3 (2 - 5) | 0,712 | 8 (3 - 16) | 8 (5 - 11) | 0,588 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (-3 - 8) | 3 (0 - 6) | 0,925 | 5 (1 - 9) | 6 (-2 - 20) | 0,916 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 135 (50 - 305) | 129 (53 - 339) | 0,925 | 237 (134 - 505) | 263 (123 - 575) | 1,000 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 2 (1 - 4) | 0,829 | 6 (5 - 8) | 6 (2 - 9) | 0,409 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65.5%)

Ομάδα ΧΒ: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65.5%)

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και στη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Οι δείκτες εργοσπιρομετρίας βελτιώθηκαν, η φλεγμονή μειώθηκε και η αγγειογενετική ικανότητα αυξήθηκε εξίσου και στις 2 ομάδες βαρύτητας (πίνακες 28 και 29).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας (πίνακας 28), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $16,2 \pm 4,4$ σε $19,2 \pm 6,4$ ml/kg/min ($p = 0,010$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 52 ± 9 σε 60 ± 16 % ($p = 0,009$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 94 ± 41 σε 116 ± 49 watts ($p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 (25 - 41) σε 35 (30 - 44) % ($p = 0,001$), η CRP μειώθηκε από 0,4 (0,1 - 0,5) σε 0,1 (0,1 - 0,3) mg/dL ($p < 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 13 (12 - 19) σε 20 (15 - 27) pg/ml ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,6 \pm 1,0$ σε $4,4 \pm 1,3$ ml/kg/min ($p = 0,513$)] και η κλίση VE/VCO_2 [από 28 ± 5 σε 28 ± 6 ($p = 0,816$)] παρέμειναν αμετάβλητες.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας (πίνακας 29), η επίδραση του προγράμματος βελτίωσε διαφορετικές παραμέτρους εργοσπιρομετρίας σε σχέση με τους ασθενείς υψηλής βαρύτητας. Συγκεκριμένα, η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 77 ± 8 σε 85 ± 20 % ($p = 0,019$), η κλίση VE/VCO_2 μειώθηκε από 30 ± 5 σε 27 ± 5 ($p = 0,005$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 108 ± 36 σε 124 ± 41 watts ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,7 \pm 0,9$ σε $4,3 \pm 0,9$ ml/kg/min ($p = 0,062$)] και η μέγιστη VO_2 [από $20,6 \pm 3,2$ σε $22,3 \pm 4,6$ ml/kg/min ($p = 0,087$)] παρέμειναν αμετάβλητες. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 33 (30 - 35) σε 35 (30 - 45) % ($p = 0,002$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,4) σε 0 (0 - 0,2) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 15 (13 - 20) σε 27 (20 - 63) pg/ml ($p < 0,001$).

Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 30), δεν έδειξε καμία διαφορά στις παραμέτρους εργοσπιρομετρίας, στο κλάσμα εξώθησης, σε δείκτη φλεγμονής ή σε παράγοντα αγγειογένεσης ούτε σε απόλυτη τιμή αλλά ούτε και ποσοστιαία ($p > 0,05$).

Πίνακας 28. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας υψηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,6 ± 1,0 | 4,4 ± 1,3 | 0,513 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 16,2 ± 4,4 | 19,2 ± 6,4 | 0,010 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 52 ± 9 | 60 ± 16 | 0,009 |
| VE/VCO ₂ slope | 28 ± 5 | 28 ± 6 | 0,816 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 94 ± 41 | 116 ± 49 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (25 - 41) | 35 (30 - 44) | 0.001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,4 (0,1 - 0,5) | 0,1 (0,1 - 0,3) | < 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 13 (12 - 19) | 20 (15 - 27) | < 0,001 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65.5%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 29. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας χαμηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,7 ± 0,9 | 4,3 ± 0,9 | 0,062 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 20,6 ± 3,2 | 22,3 ± 4,6 | 0,087 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 77 ± 8 | 85 ± 20 | 0,019 |
| VE/VCO ₂ slope | 30 ± 5 | 27 ± 5 | 0,005 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 108 ± 36 | 124 ± 41 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 33 (30 - 35) | 35 (30 - 45) | 0.002 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,4) | 0 (0 - 0,2) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 15 (13 - 20) | 27 (20 - 63) | < 0,001 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65.5%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 30. Διαφορές σε απόλυτες τιμές και σε ποσοστά δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ομάδων υψηλής και χαμηλής βαρύτητας της νόσου μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Διαφορές σε απόλυτες τιμές | | | Ποσοστιαίες διαφορές | | |
|--|----------------------------|-----------------|---------|----------------------|-------------------|---------|
| | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | -0,2 ± 1,2 | -0,5 ± 1,2 | 0,368 | -1,4 ± 29,0 | -8,8 ± 20,5 | 0,329 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 3,0 ± 4,9 | 1,7 ± 4,3 | 0,360 | 19,1 ± 33,2 | 9,2 ± 21,2 | 0,245 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 9 ± 14 | 9 ± 16 | 0,977 | 18,9 ± 33,7 | 11,1 ± 20,8 | 0,359 |
| VE/VCO ₂ slope | 0 ± 5 | -3 ± 4 | 0,087 | 0,4 ± 18,7 | -7,9 ± 11,0 | 0,081 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 23 ± 22 | 16 ± 15 | 0,250 | 28,8 ± 31,4 | 16,0 ± 16,5 | 0,097 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 5 (0 - 5) | 5 (0 - 5) | 0,717 | 12,2 (0 - 20) | 12,0 (0 - 19,3) | 0,932 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | | | | |
| CRP (mg/dL) | -0,1 (-0,2 - 0) | -0,1 (-0,2 - 0) | 0,678 | -36,7 (-66,7 - 0) | -84,4 (-100 - 0) | 0,299 |
| VEGF (pg/ml) | 6 (1 - 11) | 9 (5 - 21) | 0,116 | 30,3 (8,2 - 66) | 51 (27,8 - 139,7) | 0,091 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ ≤ 65.5%)

Ομάδα ΧΒ: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (μέγιστη προβλεπόμενη VO₂ > 65.5%)

Συντομογραφίες VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΛΙΣΗ VE/VC₀₂ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας (πίνακας 31).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 41 (20 - 66) σε 88 (53 - 98) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 4) σε 7 (4 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (8 - 18) σε 23 (17 - 37) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,008$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 198 (144 - 380) σε 425 (284 - 768) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 6 (4 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,001$).

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 51 (30 - 85) σε 104 (54 - 127) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 2) σε 5 (3 - 7) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (7 - 17) σε 22 (14 - 45) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,006$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 218 (147 - 246) σε 452 (303 - 622) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 4 (2 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$).

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας της νόσου δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 31 και σχήμα 15).

Πίνακας 31. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας με βάση την κλίση VE/VCO₂

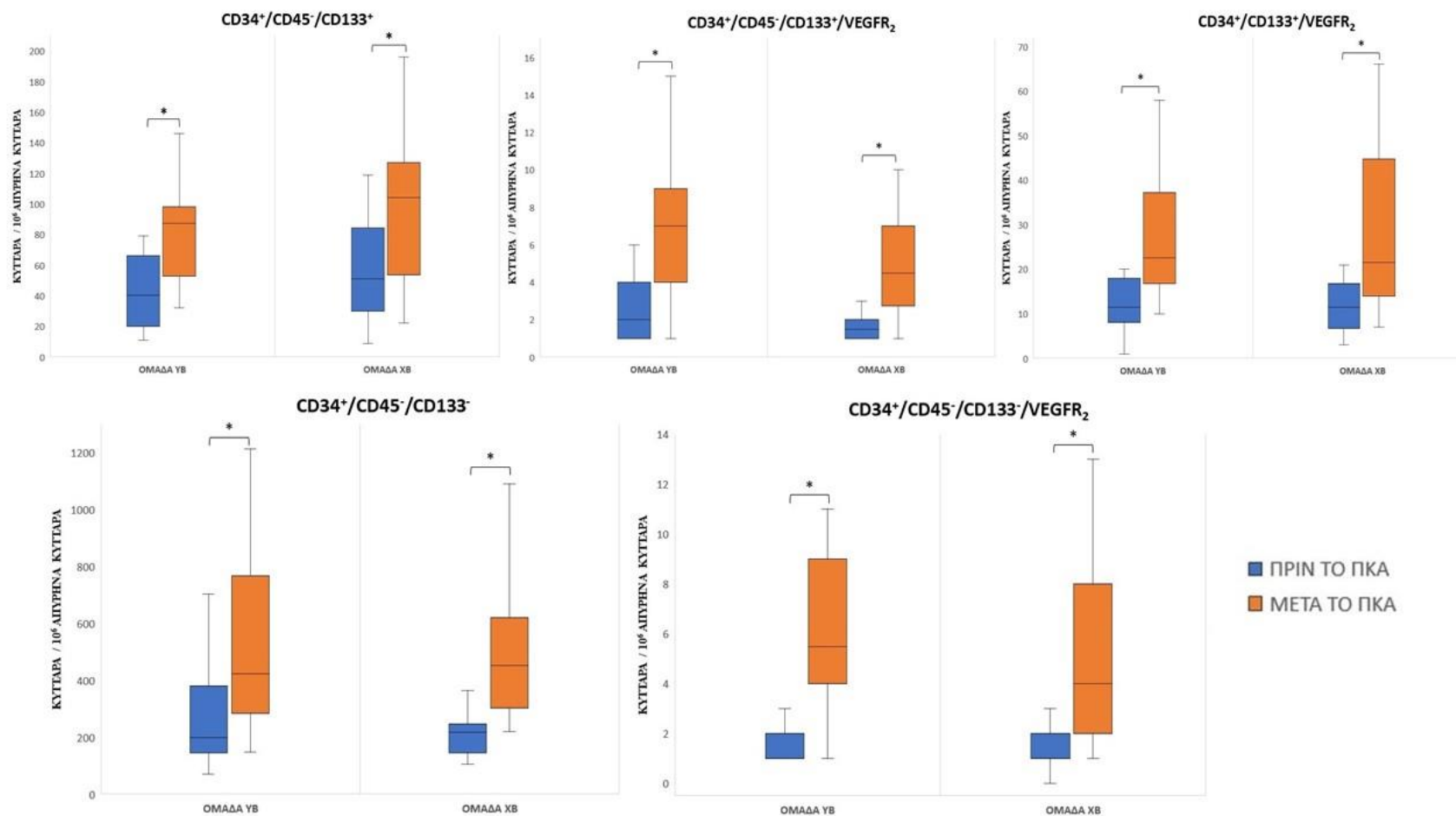
| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Ομάδα YB (22 ασθενείς) | | Ομάδα XB (22 ασθενείς) | | P value ανάμεσα στις 2 ομάδες |
|--|------------------------|-------------------|------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 41 (20 - 66) | 88 (53 - 98)* | 51 (30 - 85) | 104 (54 - 127)* | 0,354 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 7 (4 - 9)* | 2 (1 - 2) | 5 (3 - 7)* | 0,114 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (8 - 18) | 23 (17 - 37)** | 12 (7 - 17) | 22 (14 - 45)** | 0,760 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 198 (144 - 380) | 425 (284 - 768)** | 218 (147 - 246) | 452 (303 - 622)* | 0,903 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 6 (4 - 9)** | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 8)* | 0,740 |

Ομάδα YB: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ > 28.1), **Ομάδα XB:** ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ ≤ 28.1)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα (*p < 0,001 **p < 0,01)



Σχήμα 15. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση την κλίση VE/VCO₂. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας (p > 0,05).

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

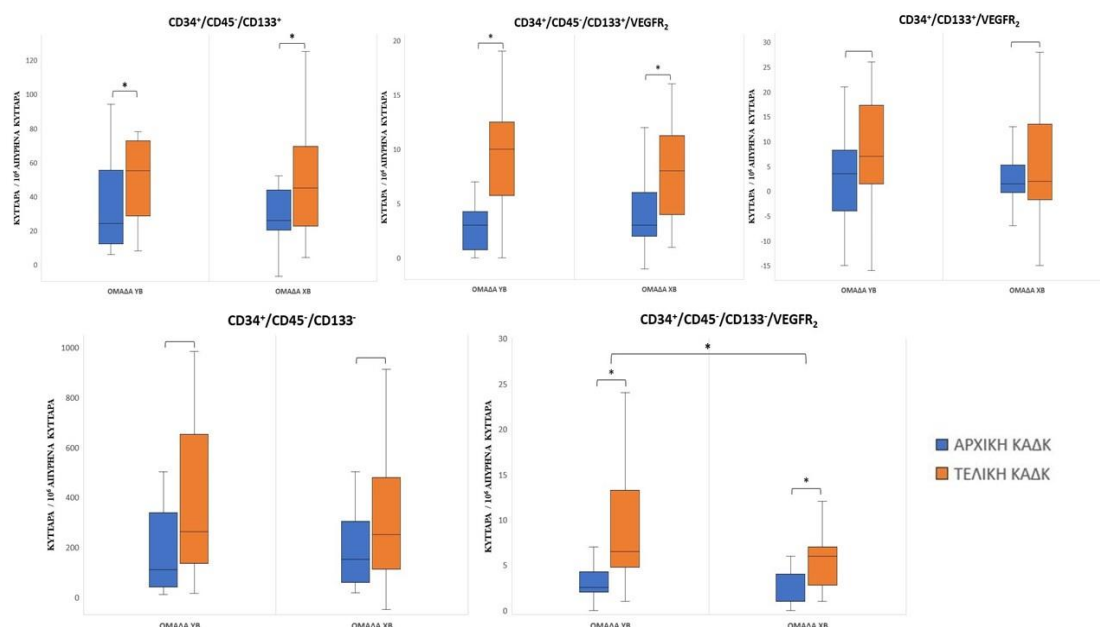
Παρατηρήθηκε αύξηση στην οξεία απάντηση της κινητοποίησης τουλάχιστον των 4 από τους 5 ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικής βαρύτητας (πίνακες 32 και 33).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 32), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 24 (12 - 55) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 55 (29 - 73) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,015], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 10 (6 - 13) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,001] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (5 - 13) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,003] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-3 - 8) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (2 - 17) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,321] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 112 (41 - 339) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 262 (136 - 652) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,090] δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 33), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 26 (20 - 44) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 45 (23 - 70) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,048], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (4 - 11) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,001] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 1 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (3 - 7) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,001] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ενώ στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (0 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 2 (-2 - 14) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,940] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 152 (61 - 304) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 250 (114 - 479) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, p = 0,144] δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας της νόσου έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή της οξείας απάντησης μετά από μέγιστη άσκηση στον ενδοθηλιακό κυτταρικό πληθυσμό CD34⁺/CD45⁻

/CD133⁺/VEGFR₂ πριν το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης όπου η ομάδα χαμηλής βαρύτητας αύξησε σε μεγαλύτερο ποσοστό την κινητοποίηση του πληθυσμού αυτού σε σχέση με την ομάδα υψηλής βαρύτητας μετά από μέγιστη άσκηση [200 (100 - 313) έναντι 113 (45 - 200) % αντίστοιχα, p = 0,029] όπως επίσης και στην απόλυτη διαφορά του κυτταρικού πληθυσμού CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης όπου η ομάδα υψηλής βαρύτητας αύξησε σε μεγαλύτερο βαθμό την κινητοποίηση του πληθυσμού αυτού σε σχέση με την ομάδα χαμηλής βαρύτητας μετά από μέγιστη άσκηση [3 (2 - 4) έναντι 1 (1 - 4) κύτταρα/10⁶ απύρηνια κύτταρα αντίστοιχα, p = 0,049]. Δεν παρατηρήθηκε άλλη απόλυτη ή ποσοστιαία μεταβολή σε κάποιον κυτταρικό πλυθυσμό (πίνακας 34 και σχήμα 16).



Σχήμα 16. Θηκόγραμμα που απεικονίζει τη διαφορά στην οξεία κινητοποίηση (οξεία απάντηση) των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση σε απόλυτες τιμές στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση την κλίση VE/VCO₂, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στον κυτταρικό πληθυσμό CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας (p < 0,05).

Πίνακας 32. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με υψηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 41 (20 - 66) | 83 (33 - 104)* | 88 (53 - 98) | 131 (101 - 176)* | 0,015 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 6 (3 - 8)* | 7 (4 - 9) | 16 (12 - 20)* | 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (8 - 18) | 14 (9 - 26) | 23 (17 - 37) | 27 (19 - 51)*** | 0,321 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 198 (144 - 380) | 367 (217 - 794)* | 425 (284 - 768) | 731 (489 - 1147)** | 0,090 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 5 (3 - 7)* | 6 (4 - 9) | 14 (9 - 20)* | 0,003 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ > 28.1)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05)**

Πίνακας 33. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα της νόσου

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 51 (30 - 85) | 90 (51 - 118)* | 104 (54 - 127) | 156 (103 - 218)* | 0,048 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 2) | 5 (3 - 8)* | 5 (3 - 7) | 13 (9 - 18)* | 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 17) | 13 (10 - 17) | 22 (14 - 45) | 22 (15 - 48) | 0,940 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 218 (147 - 246) | 352 (269 - 545)* | 452 (303 - 622) | 743 (526 - 954)* | 0,144 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 3 (2 - 5)* | 4 (2 - 8) | 10 (9 - 12)* | 0,001 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ ≤ 28.1)

Συνομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001)

Πίνακας 34. Διαφορές σε απόλυτες τιμές της οξείας κινητοποίησης ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών στις ομάδες υψηλής και χαμηλής βαρύτητας πριν και μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης | | | Μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης | | |
|--|---------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 24 (12 - 55) | 26 (20 - 44) | 0,860 | 55 (29 - 73) | 45 (23 - 70) | 0,360 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (1 - 4) | 3 (2 - 6) | 0,544 | 10 (6 - 13) | 8 (4 - 11) | 0,518 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (-3 - 8) | 2 (0 - 5) | 0,510 | 7 (2 - 17) | 2 (-2 - 14) | 0,226 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 112 (41 - 339) | 152 (61 - 304) | 0,581 | 262 (136 - 652) | 250 (114 - 479) | 0,606 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 3 (2 - 4) | 1 (1 - 4) | 0,049 | 7 (5 - 13) | 6 (3 - 7) | 0,085 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ > 28.1)

Ομάδα ΧΒ: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ ≤ 28.1)

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και στη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Οι ασθενείς χαμηλής βαρύτητας φαίνεται να ωφελήθηκαν περισσότερο στη βελτίωση των δεικτών εργοσπιρομετρίας, ενώ η φλεγμονή μειώθηκε και η αγγειογενετική ικανότητα αυξήθηκε εξίσου και στις 2 ομάδες βαρύτητας (πίνακες 35 και 36).

Στην ομάδα υψηλής βαρύτητας (πίνακας 35), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 63 ± 16 σε 72 ± 20 % ($p = 0,015$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 90 ± 38 σε 108 ± 41 watts ($p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 (25 - 40) σε 35 (29 - 44) % ($p = 0,007$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,4) σε 0,1 (0 - 0,2) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 15 (13 - 21) σε 27 (18 - 70) pg/ml ($p < 0,001$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,6 \pm 1,1$ σε $4,3 \pm 1,1$ ml/kg/min ($p = 0,393$)], η μέγιστη VO_2 [από $17,3 \pm 4,2$ σε $19,5 \pm 5,1$ ml/kg/min ($p = 0,051$)] και η κλίση VE/VCO_2 [από 33 ± 4 σε 31 ± 5 ($p = 0,106$)] παρέμειναν αμετάβλητες.

Στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας (πίνακας 36), η επίδραση του προγράμματος βελτίωσε περισσότερες παραμέτρους εργοσπιρομετρίας σε σχέση με τους ασθενείς υψηλής βαρύτητας. Συγκεκριμένα, Η VO_2 ηρεμίας μειώθηκε από $4,8 \pm 0,8$ σε $4,4 \pm 1,2$ ml/kg/min ($p = 0,044$), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $19,5 \pm 4,4$ σε $22,0 \pm 6,2$ ml/kg/min ($p = 0,016$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 66 ± 15 σε 74 ± 24 % ($p = 0,012$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 112 ± 36 σε 133 ± 46 watts ($p < 0,001$). Η κλίση VE/VCO_2 [από 25 ± 3 σε 24 ± 3 , ($p = 0,249$)] παρέμεινε αμετάβλητη. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 35 (30 - 40) σε 40 (34 - 45) % ($p < 0,001$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,5) σε 0,1 (0 - 0,2) mg/dL ($p = 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 14 (12 - 18) σε 21 (17 - 27) pg/ml ($p < 0,001$).

Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικής βαρύτητας της νόσου (πίνακας 37), δεν έδειξε καμία διαφορά στις παραμέτρους εργοσπιρομετρίας, στο κλάσμα εξώθησης, σε δείκτη φλεγμονής ή σε παράγοντα αγγειογένεσης ούτε σε απόλυτη τιμή αλλά ούτε και ποσοστιαία ($p > 0,05$).

Πίνακας 35. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας υψηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,6 ± 1,1 | 4,3 ± 1,1 | 0,393 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 17,3 ± 4,2 | 19,5 ± 5,1 | 0,051 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 63 ± 16 | 72 ± 20 | 0,015 |
| VE/VCO ₂ slope | 33 ± 4 | 31 ± 5 | 0,106 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 90 ± 38 | 108 ± 41 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (25 - 40) | 35 (29 - 44) | 0.007 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,4) | 0,1 (0 - 0,2) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 15 (13 - 21) | 27 (18 - 70) | < 0,001 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ > 28.1)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 36. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς της ομάδας χαμηλής βαρύτητας της νόσου

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,8 ± 0,8 | 4,4 ± 1,2 | 0,044 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 19,5 ± 4,4 | 22,0 ± 6,2 | 0,016 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 66 ± 15 | 74 ± 24 | 0,012 |
| VE/VCO ₂ slope | 25 ± 3 | 24 ± 3 | 0,249 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 112 ± 36 | 133 ± 46 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 35 (30 - 40) | 40 (34 - 45) | < 0,001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,1 (0 - 0,2) | 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 14 (12 - 18) | 21 (17 - 27) | < 0,001 |

Ομάδα XB: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ ≤ 28.1)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

Πίνακας 37. Διαφορές σε απόλυτες τιμές και σε ποσοστά δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ομάδων υψηλής και χαμηλής βαρύτητας της νόσου μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Διαφορές σε απόλυτες τιμές | | | Ποσοστιαίες διαφορές | | |
|--|----------------------------|-----------------|---------|----------------------|-------------------|---------|
| | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value | Ομάδα ΥΒ | Ομάδα ΧΒ | P value |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | -0,3 ± 1,4 | -0,4 ± 0,9 | 0,733 | -1,8 ± 30,9 | -8,4 ± 17,7 | 0,393 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 2,2 ± 5,0 | 2,4 ± 4,3 | 0,880 | 15,5 ± 33,6 | 12,7 ± 21,7 | 0,742 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 9 ± 16 | 8 ± 14 | 0,853 | 17,5 ± 33,4 | 12,5 ± 21,7 | 0,559 |
| VE/VCO ₂ slope | -2 ± 5 | -1 ± 4 | 0,498 | -5,2 ± 15,2 | -2,3 ± 16,4 | 0,543 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 18 ± 18 | 21 ± 21 | 0,668 | 23,7 ± 22,8 | 21,0 ± 28,7 | 0,727 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 0 (0 - 5) | 5 (0 - 5) | 0,165 | 0 (0 - 19,3) | 14,3 (0 - 20) | 0,155 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | | | | |
| CRP (mg/dL) | -0,1 (-0,2 - 0) | -0,1 (-0,3 - 0) | 0,961 | -45 (-100 - 0) | -41,7 (-91,7 - 0) | 0,790 |
| VEGF (pg/ml) | 9 (2 - 24) | 6 (3 - 12) | 0,275 | 50,3 (7,4 - 128,4) | 44,2 (18 - 71,8) | 0,573 |

Ομάδα ΥΒ: ομάδα υψηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ > 28.1)

Ομάδα ΧΒ: ομάδα χαμηλής βαρύτητας της νόσου (κλίση VE/VCO₂ ≤ 28.1)

Συντομογραφίες VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας (πίνακας 38).

Στην ομάδα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 45 (22 - 75) σε 88 (47 - 118) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 3) σε 5 (3 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (7 - 18) σε 22 (14 - 37) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,005$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 201 (149 - 266) σε 437 (302 - 666) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 5 (3 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p < 0,001$).

Στην ομάδα με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ αυξήθηκε από 53 (38 - 71) σε 100 (79 - 118) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,002$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ από 2 (1 - 4) σε 7 (4 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,005$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ από 12 (7 - 18) σε 31 (20 - 45) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,007$), ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ από 227 (135 - 334) σε 471 (253 - 772) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,004$) και ο πληθυσμός CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ από 1 (1 - 2) σε 4 (4 - 8) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα ($p = 0,002$).

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες διαφορετικού κλάσματος εξώθησης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (πίνακας 38 και σχήμα 17).

Πίνακας 38. Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε 2 ομάδες διαφορετικής βαρύτητας με βάση το κλάσμα εξώθησης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Ομάδα 1 (32 ασθενείς) | | Ομάδα 2 (12 ασθενείς) | | P value ανάμεσα στις 2 ομάδες |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|
| | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | Πριν ΠΚΑ | Μετά ΠΚΑ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 45 (22 - 75) | 88 (47 - 118)* | 53 (38 - 71) | 100 (79 - 118)** | 0,618 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 5 (3 - 8)* | 2 (1 - 4) | 7 (4 - 8)** | 0,743 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 22 (14 - 37)** | 12 (7 - 18) | 31 (20 - 45)** | 0,773 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 201 (149 - 266) | 437 (302 - 666)* | 227 (135 - 334) | 471 (253 - 772)** | 0,858 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 5 (3 - 9)* | 1 (1 - 2) | 4 (4 - 8)** | 0,596 |

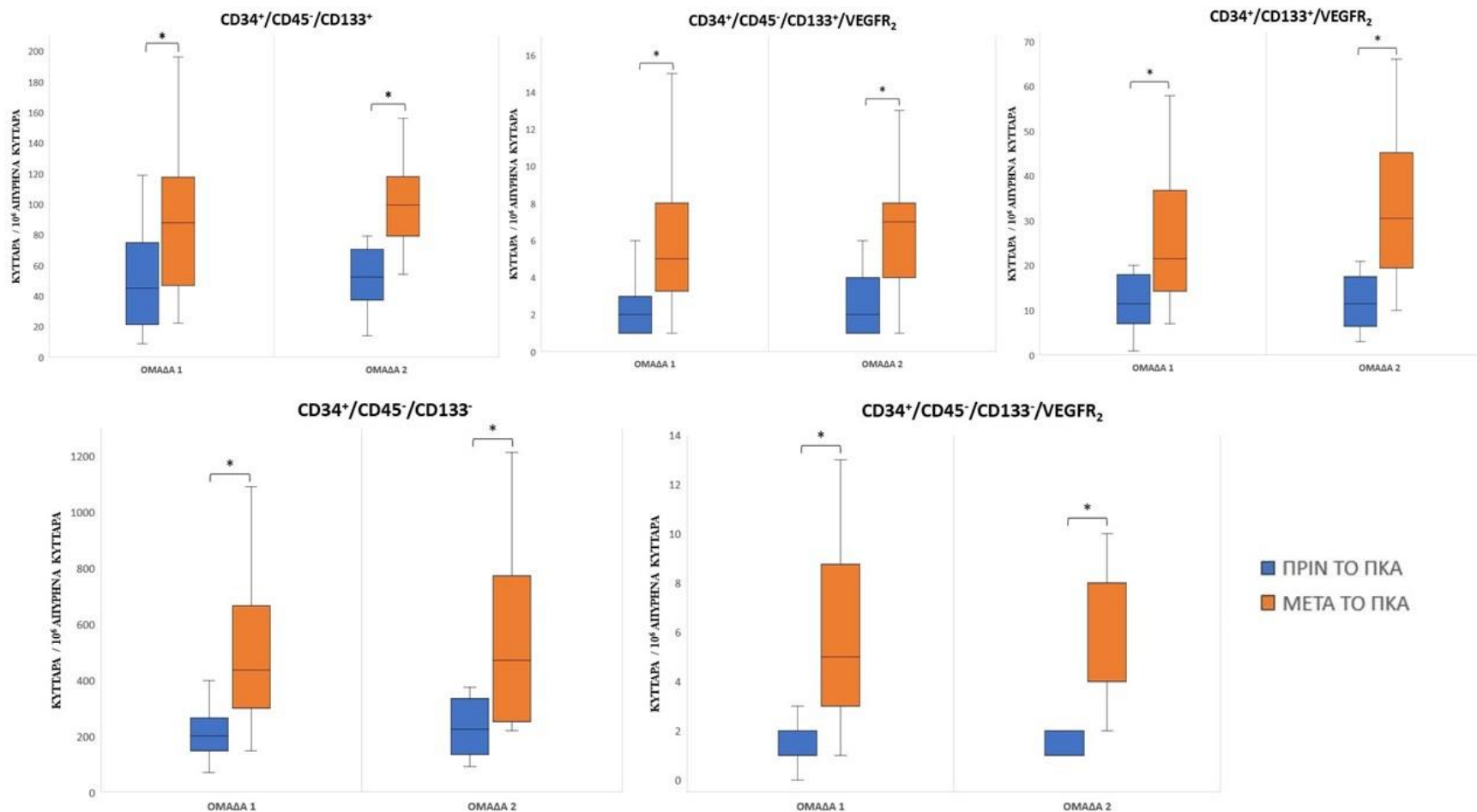
Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%)

Ομάδα 2: ομάδα ασθενών με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρρινα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα (*p < 0,001 **p < 0,01)



Σχήμα 17. Θηκόγραμμα που απεικονίζει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση το κλάσμα εξώθησης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας ($p > 0,05$).

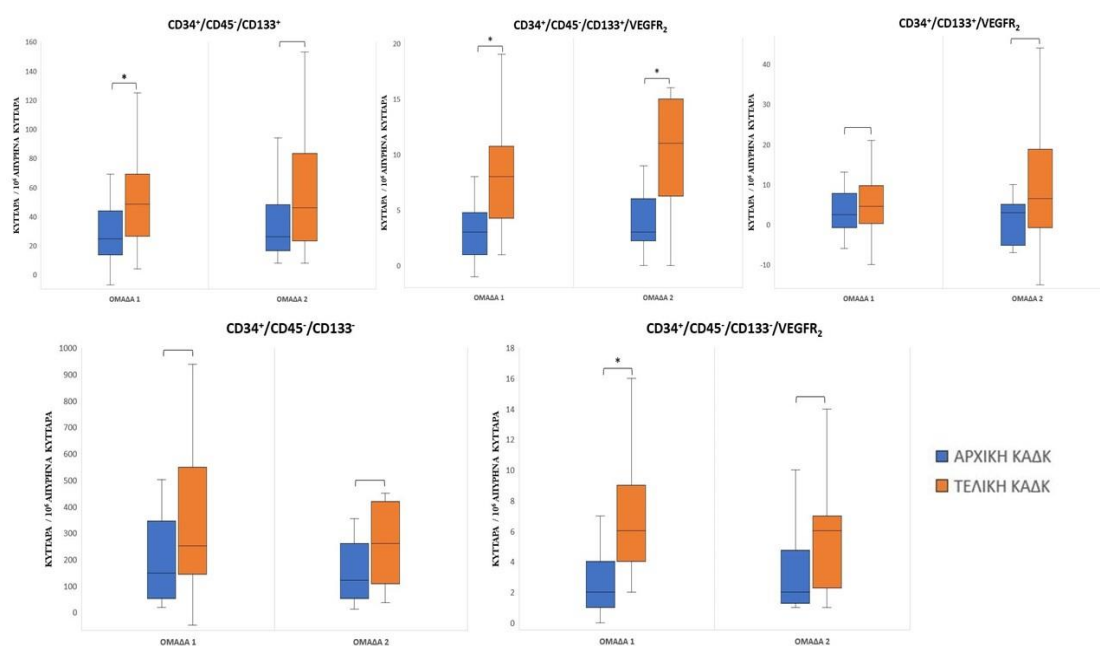
Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Παρατηρήθηκε αύξηση στην οξεία απάντηση της κινητοποίησης τουλάχιστον των 4 από τους 5 ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μέσα σε κάθε ομάδα με διαφορετικό κλάσμα εξώθησης (πίνακες 39 και 40).

Στην ομάδα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (πίνακας 39), η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) των κυτταρικών πληθυσμών CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 25 (14 - 44) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 49 (26 - 69) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,005$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (1 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 8 (4 - 11) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p < 0,001$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 4) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (4 - 9) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p < 0,001$] μετά από μέγιστη άσκηση αυξήθηκε μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Στους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-1 - 8) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 5 (0 - 10) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,771$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 149 (53 - 346) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 250 (143 - 548) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,064$] δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στην ομάδα με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (πίνακας 40), μόνο η οξεία απάντηση (διαφορά της οξείας κινητοποίησης) του κυτταρικού πληθυσμού CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (2 - 6) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 11 (6 - 15) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,019$] αυξήθηκε μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Στους υπόλοιπους κυτταρικούς πληθυσμούς CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺ [αρχική ΚΑΔΚ: 26 (17 - 48) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 46 (23 - 83) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,171$], CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 3 (-5 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 7 (-1 - 19) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,129$], CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ [αρχική ΚΑΔΚ: 121 (52 - 259) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 260 (108 - 420) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,221$] και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ [αρχική ΚΑΔΚ: 2 (1 - 5) έναντι τελικής ΚΑΔΚ: 6 (2 - 7) κύτταρα/10⁶ απύρρηνα κύτταρα, $p = 0,084$] η οξεία απάντηση μετά από μέγιστη άσκηση μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Η σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες με διαφορετικό κλάσμα εξώθησης δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε απόλυτη ή ποσοστιαία μεταβολή της οξείας απάντησης μετά από μέγιστη άσκηση υπό την επίδραση του προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε κάποιον κυτταρικό πλυθυσμό (πίνακας 41 και σχήμα 18).



Σχήμα 18. Θηκόγραμμα που απεικονίζει τη διαφορά στην οξεία κινητοποίηση (οξεία απάντηση) των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση σε απόλυτες τιμές στις ομάδες με διαφορετική βαρύτητα της νόσου με βάση το κλάσμα εξώθησης, πριν (αρχική ΚΑΔΚ) και μετά (τελική ΚΑΔΚ) από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μέσα σε κάθε ομάδα βαρύτητας. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες βαρύτητας ($p > 0,05$).

Πίνακας 39. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 45 (22 - 75) | 90 (35 - 115)* | 88 (47 - 118) | 137 (101 - 177)* | 0,005 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 3) | 4 (3 - 8)* | 5 (3 - 8) | 14 (9 - 18)* | < 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 14 (9 - 20)** | 22 (14 - 37) | 27 (16 - 43)** | 0,771 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 201 (149 - 266) | 387 (251 - 661)* | 437 (302 - 666) | 742 (550 - 1013)* | 0,064 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (2 - 5)* | 5 (3 - 9) | 10 (9 - 15)* | < 0,001 |

Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηννα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,001 **p < 0,05)

Πίνακας 40. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν την αποκατάσταση | | Μετά την αποκατάσταση | | P value της οξείας απάντησης μεταξύ των 2 ΚΑΔΚ |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--|
| | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | Πριν ΚΑΔΚ | Μετά ΚΑΔΚ | |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 53 (38 - 71) | 87 (62 - 102)* | 100 (79 - 118) | 158 (115 - 206)* | 0,171 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 8 (4 - 8)* | 7 (4 - 8) | 17 (12 - 20)* | 0,019 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 12 (7 - 18) | 12 (9 - 15) | 31 (20 - 45) | 27 (20 - 69) | 0,129 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 227 (135 - 334) | 336 (214 - 536)* | 471 (253 - 772) | 732 (460 - 912)** | 0,221 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 1 (1 - 2) | 4 (3 - 6)* | 4 (4 - 8) | 11 (8 - 15)* | 0,084 |

Ομάδα 2: ομάδα ασθενών με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

Συντομογραφίες ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηνα κύτταρα»

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (*p < 0,01 **p < 0,05)

Πίνακας 41. Διαφορές σε απόλυτες τιμές της οξείας κινητοποίησης ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών στις ομάδες μειωμένου και ημι-διατηρημένου κλάσματος εξώθησης πριν και μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Ενδοθηλιακοί κυτταρικοί πληθυσμοί ^a | Πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης | | | Μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης | | |
|--|---------------------------------|----------------|---------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Ομάδα 1 | Ομάδα 2 | P value | Ομάδα 1 | Ομάδα 2 | P value |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 25 (14 - 44) | 26 (17 - 48) | 0,594 | 49 (26 - 69) | 46 (23 - 83) | 0,969 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (1 - 5) | 3 (2 - 6) | 0,354 | 8 (4 - 11) | 11 (6 - 15) | 0,328 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 3 (-1 - 8) | 3 (-5 - 5) | 0,474 | 5 (0 - 10) | 7 (-1 - 19) | 0,765 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 149 (53 - 346) | 121 (52 - 259) | 0,382 | 250 (143 - 548) | 260 (108 - 420) | 0,576 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 2 (1 - 4) | 2 (1 - 5) | 0,382 | 6 (4 - 9) | 6 (2 - 7) | 0,341 |

Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%)

Ομάδα 2: ομάδα ασθενών με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

a Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο) σε «κύτταρα/10⁶ απύρηντα κύτταρα»

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται ότι είχε θετική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και στη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Οι δείκτες εργοσπιρομετρίας βελτιώθηκαν, η φλεγμονή μειώθηκε και η αγγειογενετική ικανότητα αυξήθηκε εξίσου και στις 2 ομάδες βαρύτητας (πίνακες 42 και 43).

Στην ομάδα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (πίνακας 42), η VO_2 ηρεμίας μειώθηκε από $4,8 \pm 0,9$ σε $4,2 \pm 1,0$ ml/kg/min ($p = 0,009$), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $18,6 \pm 4,3$ σε $20,6 \pm 5,8$ ml/kg/min ($p = 0,030$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 65 ± 15 σε 72 ± 21 % ($p = 0,012$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 100 ± 39 σε 120 ± 44 watts ($p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 30 (25 - 35) σε 35 (30 - 35) % ($p < 0,001$), η CRP μειώθηκε από 0,2 (0,1 - 0,5) σε 0,1 (0 - 0,2) mg/dL ($p < 0,001$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 14 (13 - 20) σε 22 (17 - 37) pg/ml ($p < 0,001$). Η κλίση VE/VCO_2 [από 29 ± 5 σε 28 ± 6 ($p = 0,129$)] παρέμεινε αμετάβλητη.

Στην ομάδα με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (πίνακας 43), η μέγιστη VO_2 αυξήθηκε από $17,9 \pm 4,6$ σε $21,1 \pm 5,9$ ml/kg/min ($p = 0,012$), η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 αυξήθηκε από 62 ± 18 σε 74 ± 23 % ($p = 0,006$) και το μέγιστο έργο αυξήθηκε από 104 ± 39 σε 121 ± 47 watts ($p = 0,026$). Η VO_2 ηρεμίας [από $4,4 \pm 1,0$ σε $4,6 \pm 1,4$ ml/kg/min ($p = 0,539$)] και η κλίση VE/VCO_2 [από 28 ± 5 σε 26 ± 5 , ($p = 0,135$)] παρέμειναν αμετάβλητες. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 44 (40 - 45) σε 45 (44 - 50) % ($p = 0,026$), η CRP μειώθηκε από 0,1 (0,1 - 0,4) σε 0,1 (0 - 0,3) mg/dL ($p = 0,005$) ενώ ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF αυξήθηκε από 15 (12 - 19) σε 24 (16 - 65) pg/ml ($p = 0,002$).

Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικού πρωτοκόλλου άσκησης (πίνακας 44), δεν έδειξε καμία διαφορά στις παραμέτρους εργοσπιρομετρίας, στο κλάσμα εξώθησης, σε δείκτη φλεγμονής ή σε παράγοντα αγγειογένεσης ούτε σε απόλυτη τιμή αλλά ούτε και ποσοστιαία ($p > 0,05$).

Πίνακας 42. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,8 ± 0,9 | 4,2 ± 1,0 | 0,009 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 18,6 ± 4,3 | 20,6 ± 5,8 | 0,030 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 65 ± 15 | 72 ± 21 | 0,012 |
| VE/VCO ₂ slope | 29 ± 5 | 28 ± 6 | 0,129 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 100 ± 39 | 120 ± 44 | < 0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 30 (25 - 35) | 35 (30 - 35) | < 0,001 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,1 (0 - 0,2) | < 0,001 |
| VEGF (pg/ml) | 14 (13 - 20) | 22 (17 - 37) | < 0,001 |

Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 43. Η επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε δείκτες εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης σε ασθενείς με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας^a | Πριν το ΠΚΑ | Μετά το ΠΚΑ | P value |
|--|--------------------|--------------------|----------------|
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | 4,4 ± 1,0 | 4,6 ± 1,4 | 0,539 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 17,9 ± 4,6 | 21,1 ± 5,9 | 0,012 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 62 ± 18 | 74 ± 23 | 0,006 |
| VE/VCO ₂ slope | 28 ± 5 | 26 ± 5 | 0,135 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 104 ± 39 | 121 ± 47 | 0,016 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 44 (40 - 45) | 45 (44 - 50) | 0,026 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | |
| CRP (mg/dL) | 0,1 (0,1 - 0,4) | 0,1 (0 - 0,3) | 0,005 |
| VEGF (pg/ml) | 15 (12 - 19) | 24 (16 - 65) | 0,002 |

Ομάδα 2: ομάδα ασθενών με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

Συντομογραφίες ΠΚΑ: πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, **VO₂:** κατανάλωση οξυγόνου, **VCO₂:** αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, **CRP:** C αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25^ο – 75^ο εκατοστημόριο)

Πίνακας 44. Διαφορές σε απόλυτες τιμές και σε ποσοστά δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ομάδων μειωμένου και ημι-διατηρημένου κλάσματος εξώθησης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Δείκτες εργοσπιρομετρίας ^a | Διαφορές σε απόλυτες τιμές | | | Ποσοστιαίες διαφορές | | |
|--|----------------------------|-----------------|---------|----------------------|--------------------|---------|
| | Ομάδα 1 | Ομάδα 2 | P value | Ομάδα 1 | Ομάδα 2 | P value |
| VO ₂ ηρεμίας (ml/kg/min) | -0,5 ± 1,1 | 0,2 ± 1,2 | 0,054 | -9,5 ± 22,5 | 6,6 ± 28,8 | 0,057 |
| Μέγιστη VO ₂ (ml/kg/min) | 2,0 ± 4,9 | 3,2 ± 3,6 | 0,459 | 12,3 ± 29,4 | 18,9 ± 24,2 | 0,494 |
| Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ (%) | 8 ± 16 | 12 ± 12 | 0,422 | 13,1 ± 29,9 | 19,9 ± 22,5 | 0,480 |
| VE/VCO ₂ slope | -1 ± 5 | -2 ± 3 | 0,906 | -3,4 ± 16,8 | -4,7 ± 12,7 | 0,805 |
| Μέγιστο έργο (watts) | 20 ± 19 | 17 ± 21 | 0,647 | 23,7 ± 27,2 | 18,7 ± 21,5 | 0,569 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)^b | 0 (0 - 5) | 3 (0 - 6) | 0,726 | 14,3 (0 - 23,8) | 5,6 (0 - 12,4) | 0,100 |
| Δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης^b | | | | | | |
| CRP (mg/dL) | -0,1 (-0,2 - 0) | -0,1 (-0,1 - 0) | 0,706 | -45 (-86,7 - 0) | -50 (-100 - -4,2) | 0,458 |
| VEGF (pg/ml) | 7 (2 - 15) | 7 (3 - 13) | 0,886 | 46,1 (12,6 - 98,4) | 40,2 (11,5 - 65,1) | 0,825 |

Ομάδα 1: ομάδα ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%)

Ομάδα 2: ομάδα ασθενών με ημι-διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (40 - 49%)

Συντομογραφίες VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, VCO₂: αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

a Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

b Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος (25° – 75° εκατοστημόριο)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και άλλων παραγόντων στην οξεία μέγιστη άσκηση

Όσο αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση και των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (πίνακες 45 και 46), παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αριθμητικής διαφοράς της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ και της κλίσης VE/VCO_2 ($R = 0,369$, $p = 0,014$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας διαφοράς της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ και της μέγιστης VO_2 ($R = 0,445$, $p = 0,002$), αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας διαφοράς της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ και της κλίσης VE/VCO_2 ($R = -0,374$, $p = 0,012$) και θετική συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας διαφοράς της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ και του μέγιστου έργου ($R = 0,471$, $p = 0,001$).

Από την άλλη, η μόνη συσχέτιση μεταξύ της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση και των δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης (πίνακες 47 και 48) ήταν η θετική συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας διαφοράς του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ και της μεταβολής του VEGF μετά από μέγιστη άσκηση ($R = 0,309$, $p = 0,041$).

Η συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας διαφοράς της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ και των δεικτών εργοσπιρομετρίας μας οδήγησε σε περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ικανότητας των ασθενών μας για αερόβια άσκηση. Έτσι, ορίσαμε νέες ομάδες ασθενών σύμφωνα με τη διάμεση τιμή της ποσοστιαίας αύξησης της κινητοποίησης για κάθε ενδοθηλιακό κυτταρικό πληθυσμό. Από τις αναλύσεις, προέκυψε ότι η ομάδα ασθενών που είχε μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση των κυττάρων $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ είχαν πιο βελτιωμένους δείκτες εργοσπιρομετρίας και επομένως καλύτερη λειτουργική ικανότητα για άσκηση σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν μικρότερη ποσοστιαία αύξηση των ίδιων κυττάρων. Επομένως, τα ΕΠΚ $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ πιθανώς σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΧΚΑ και την κατάσταση του αγγειακού ενδοθηλίου σε οξεία φάση.

Πίνακας 45. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση και των δεικτών της αρχικής μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|--|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,120 (CC) p = 0,439 | 0,057 (CC) p = 0,715 | 0,078 (CC) p = 0,616 | 0,009 (CC) p = 0,951 | 0,109 (CC) p = 0,482 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,254 (CC) p = 0,096 | 0,091 (CC) p = 0,558 | -0,179 (CC) p = 0,246 | 0,176 (CC) p = 0,254 | 0,222 (CC) p = 0,148 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,201 (CC) p = 0,191 | 0,141 (CC) p = 0,362 | 0,124 (CC) p = 0,422 | -0,050 (CC) p = 0,748 | 0,221 (CC) p = 0,149 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,058 (CC) p = 0,710 | 0,052 (CC) p = 0,735 | 0,012 (CC) p = 0,937 | 0,058 (CC) p = 0,709 | -0,100 (CC) p = 0,520 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,023 (CC) p = 0,882 | 0,017 (CC) p = 0,912 | 0,369 (CC) p = 0,014 | 0,104 (CC) p = 0,502 | 0,104 (CC) p = 0,501 |

CC: συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 46. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση και των δεικτών της αρχικής μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|--|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,054 (CC) p = 0,726 | -0,010 (CC) p = 0,950 | 0,210 (CC) p = 0,171 | -0,167 (CC) p = 0,280 | 0,079 (CC) p = 0,610 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,445 (CC) p = 0,002 | 0,236 (CC) p = 0,123 | -0,374 (CC) p = 0,012 | 0,091 (CC) p = 0,555 | 0,471 (CC) p = 0,001 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,190 (CC) p = 0,217 | 0,141 (CC) p = 0,362 | 0,091 (CC) p = 0,556 | 0,055 (CC) p = 0,721 | 0,221 (CC) p = 0,149 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,078 (CC) p = 0,616 | -0,015 (CC) p = 0,921 | -0,040 (CC) p = 0,796 | 0,077 (CC) p = 0,618 | -0,078 (CC) p = 0,615 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,142 (CC) p = 0,358 | 0,129 (CC) p = 0,405 | 0,244 (CC) p = 0,110 | 0,242 (CC) p = 0,114 | 0,216 (CC) p = 0,160 |

CC: συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 47. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της αριθμητικής μεταβολής της CRP και του VEGF μετά από μέγιστη άσκηση

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | -0,221 (CC) p = 0,149 | -0,045 (CC) p = 0,770 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,082 (CC) p = 0,595 | -0,055 (CC) p = 0,723 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,023 (CC) p = 0,883 | 0,037 (CC) p = 0,814 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,232 (CC) p = 0,130 | 0,233 (CC) p = 0,128 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,085 (CC) p = 0,583 | -0,119 (CC) p = 0,441 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Πίνακας 48. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ποσοστιαίας μεταβολής της CRP και του VEGF μετά από μέγιστη άσκηση

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | -0,182 (CC) p = 0,236 | -0,236 (CC) p = 0,123 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,018 (CC) p = 0,907 | -0,017 (CC) p = 0,915 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,106 (CC) p = 0,494 | 0,012 (CC) p = 0,940 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,279 (CC) p = 0,067 | 0,309 (CC) p = 0,041 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,221 (CC) p = 0,149 | -0,039 (CC) p = 0,803 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 49. Διαφορές δημογραφικών χαρακτηριστικών και δεικτών καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μεταξύ ομάδων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τη διάμεσο τιμή της ποσοστιαίας μεταβολής της οξείας κινητοποίησης του κάθε ενδοθηλιακού κυτταρικού πληθυσμού μετά από μέγιστη άσκηση

| Μεταβλητές ↓ Διάμεσος τιμή → | ΕΠΚ ₁ (62,4 %) | ΕΠΚ ₂ (150 %) | ΕΠΚ ₃ (29,3 %) | ΚΕΚ ₁ (70,4 %) | ΚΕΚ ₂ (100 %) |
|---|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Ηλικία (p value) | 0,941 | 0,004 | 0,825 | 0,848 | 0,892 |
| Ομάδα 1 | 56 ± 11 | 60 ± 8 | 56 ± 11 | 56 ± 10 | 56 ± 11 |
| Ομάδα 2 | 56 ± 9 | 51 ± 11 | 56 ± 10 | 56 ± 11 | 56 ± 9 |
| Ύψος (p value) | 0,334 | 0,379 | 0,190 | 0,572 | 0,306 |
| Ομάδα 1 | 174 ± 10 | 174 ± 10 | 173 ± 8 | 174 ± 10 | 177 ± 9 |
| Ομάδα 2 | 177 ± 9 | 177 ± 10 | 177 ± 11 | 176 ± 10 | 174 ± 10 |
| Βάρος (p value) | 0,306 | 0,149 | 0,044 | 0,399 | 0,777 |
| Ομάδα 1 | 85 ± 25 | 84 ± 21 | 82 ± 19 | 86 ± 21 | 90 ± 20 |
| Ομάδα 2 | 93 ± 22 | 94 ± 26 | 96 ± 26 | 92 ± 25 | 88 ± 27 |
| Μέγιστη VO₂ (p value) | 0,860 | 0,002 | 0,568 | 0,802 | 0,906 |
| Ομάδα 1 | 18,6 ± 4,3 | 16,6 ± 3,9 | 18,1 ± 4,1 | 18,3 ± 5,0 | 18,4 ± 4,4 |
| Ομάδα 2 | 18,3 ± 4,6 | 20,5 ± 4,0 | 18,8 ± 4,7 | 18,6 ± 3,8 | 18,5 ± 4,4 |
| Μέγιστη % VO₂ (p value) | 0,923 | 0,166 | 0,729 | 0,923 | 0,862 |
| Group 1 | 64 ± 14 | 61 ± 14 | 63 ± 17 | 64 ± 17 | 64 ± 16 |
| Group 2 | 64 ± 17 | 67 ± 16 | 65 ± 14 | 64 ± 14 | 64 ± 15 |
| Κλίση VE/VCO₂ (p value) | 0,331 | 0,008 | 0,898 | 0,854 | 0,045 |
| Ομάδα 1 | 28 ± 5 | 31 ± 5 | 29 ± 5 | 29 ± 6 | 28 ± 5 |
| Ομάδα 2 | 30 ± 6 | 27 ± 4 | 29 ± 5 | 29 ± 4 | 31 ± 5 |
| Κλάσμα εξώθησης (p value) | 0,295 | 0,943 | 0,468 | 0,915 | 0,581 |
| Ομάδα 1 | 35 (30-40) | 30 (25-40) | 30 (25-36) | 33 (25-40) | 30 (25-35) |
| Ομάδα 2 | 30 (25-40) | 30 (29-38) | 33 (28-42) | 30 (30-36) | 35 (30-43) |
| Μέγιστο έργο (p value) | 0,954 | 0,001 | 0,238 | 0,525 | 0,851 |
| Ομάδα 1 | 101 ± 41 | 84 ± 31 | 94 ± 30 | 97 ± 37 | 102 ± 39 |
| Ομάδα 2 | 101 ± 37 | 120 ± 38 | 108 ± 45 | 105 ± 40 | 100 ± 39 |

Ομάδα 1: ασθενείς με αύξηση μικρότερη της διαμέσου, **Ομάδα 2:** ασθενείς με αύξηση μεγαλύτερη της διαμέσου

VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, **ΕΠΚ₁:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺, **ΕΠΚ₂:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂, **ΕΠΚ₃:** CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂, **ΚΕΚ₁:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻, **ΚΕΚ₂:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂

Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και άλλων παραγόντων σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Όσο αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ της μακροπρόθεσμης κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης και των δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης (πίνακες 50 και 51), παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αριθμητικής διαφοράς του πληθυσμού CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ και της μεταβολής του VEGF μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (R = -0,309, p = 0,041). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις (p > 0,05).

Πίνακας 50. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της μακροπρόθεσμης κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της αριθμητικής μεταβολής της CRP και του VEGF σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,002 (CC) p = 0,991 | 0,100 (CC) p = 0,518 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,090 (CC) p = 0,561 | 0,029 (CC) p = 0,851 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,284 (CC) p = 0,061 | -0,115 (CC) p = 0,455 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,059 (CC) p = 0,705 | -0,309 (CC) p = 0,041 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,288 (CC) p = 0,058 | 0,120 (CC) p = 0,436 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 51. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της μακροπορόθεσμης κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ποσοστιαίας μεταβολής της CRP και του VEGF σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | -0,030 (CC) p = 0,849 | 0,273 (CC) p = 0,073 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,085 (CC) p = 0,583 | 0,046 (CC) p = 0,766 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,161 (CC) p = 0,296 | -0,162 (CC) p = 0,293 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 0,044 (CC) p = 0,774 | -0,261 (CC) p = 0,088 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,073 (CC) p = 0,638 | 0,139 (CC) p = 0,369 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Όσο αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ της μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από κάθε μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης και της μεταβολής των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (πίνακες 52 και 53), δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των αριθμητικών μεταβολών τους. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ και της ποσοστιαίας μεταβολής δεικτών λειτουργικής ικανότητας για άσκηση όπως της μέγιστης VO_2 ($R = 0,402$, $p = 0,007$), της μέγιστης προβλεπόμενης VO_2 ($R = 0,379$, $p = 0,011$) και του μέγιστου έργου ($R = 0,333$, $p = 0,027$).

Η συσχέτιση μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της οξείας κινητοποίησης του πληθυσμού $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ και των δεικτών εργοσπιρομετρίας μας οδήγησε σε περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της οξείας κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ικανότητας των ασθενών μας για αερόβια άσκηση. Έτσι, ορίσαμε νέες ομάδες ασθενών σύμφωνα με τη διάμεση τιμή της ποσοστιαίας μεταβολής της κινητοποίησης για κάθε ενδοθηλιακό κυτταρικό πληθυσμό. Διαπιστώσαμε ότι η ομάδα ασθενών με τη μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση των κυττάρων $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ είχε αντίστοιχα μεγαλύτερη αριθμητική ποσοστιαία αύξηση των δεικτών εργοσπιρομετρίας, με τις 2 ομάδες να μην παρουσιάζουν διαφορές ως προς τους αρχικούς δείκτες μέγιστης ΚΑΔΚ και να έχουν κοινές τιμές αναφοράς. Επομένως, τα ΚΕΚ $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$ φαίνεται να σχετίζονται ανάλογα με την λειτουργική ικανότητα για άσκηση και επομένως τη βαρύτητα της ΧΚΑ και την κατάσταση του αγγειακού ενδοθηλίου σε οξεία φάση.

Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της μεταβολής της CRP και του VEGF μετά από κάθε μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, τόσο αριθμητικά όσο και ποσοστιαία (πίνακες 55 και 56, $p > 0,05$).

Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις ανάμεσα σε αριθμητικές μεταβολές της CRP και του VEGF μετά από κάθε μέγιστη ΚΑΔΚ πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης και σε αριθμητικές μεταβολές δεικτών μέγιστης ΚΑΔΚ

(πίνακας 57, $p > 0,05$). Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ποσοσטיαίας μεταβολής του VEGF και της μέγιστης VO_2 ($R = -0,301$, $p = 0,047$), όπως φαίνεται και στον πίνακα 58.

Πίνακας 52. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της αριθμητικής μεταβολής των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|--|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,063 (CC) p = 0,686 | 0,042 (CC) p = 0,786 | 0,038 (CC) p = 0,807 | 0,096 (CC) p = 0,536 | -0,008 (CC) p = 0,957 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,273 (CC) p = 0,073 | -0,237 (CC) p = 0,121 | -0,007 (CC) p = 0,967 | -0,297 (CC) p = 0,051 | -0,165 (CC) p = 0,284 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,167 (CC) p = 0,280 | -0,196 (CC) p = 0,203 | 0,007 (CC) p = 0,962 | 0,134 (CC) p = 0,388 | -0,059 (CC) p = 0,702 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,047 (CC) p = 0,761 | -0,012 (CC) p = 0,938 | 0,170 (CC) p = 0,270 | 0,096 (CC) p = 0,537 | 0,085 (CC) p = 0,584 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,244 (CC) p = 0,111 | 0,271 (CC) p = 0,075 | -0,018 (CC) p = 0,906 | 0,152 (CC) p = 0,324 | 0,251 (CC) p = 0,101 |

CC: συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 53. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ποσοστιαίας μεταβολής των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|--|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | -0,018 (CC) p = 0,906 | -0,057 (CC) p = 0,716 | 0,263 (CC) p = 0,084 | 0,002 (CC) p = 0,988 | -0,020 (CC) p = 0,898 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,177 (CC) p = 0,250 | -0,148 (CC) p = 0,338 | 0,105 (CC) p = 0,496 | -0,208 (CC) p = 0,175 | 0,041 (CC) p = 0,791 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,255 (CC) p = 0,095 | 0,242 (CC) p = 0,113 | -0,042 (CC) p = 0,784 | 0,145 (CC) p = 0,347 | 0,168 (CC) p = 0,276 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | -0,136 (CC) p = 0,378 | -0,103 (CC) p = 0,506 | 0,197 (CC) p = 0,200 | 0,068 (CC) p = 0,662 | 0,010 (CC) p = 0,951 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | 0,402 (CC) p = 0,007 | 0,379 (CC) p = 0,011 | -0,017 (CC) p = 0,914 | 0,220 (CC) p = 0,152 | 0,333 (CC) p = 0,027 |

CC: συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 54. Διαφορές δημογραφικών χαρακτηριστικών και ποσοστιαίας μεταβολής δεικτών καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μεταξύ ομάδων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τη διάμεσο τιμή της ποσοστιαίας μεταβολής της κινητοποίησης του κάθε ενδοθηλιακού κυτταρικού πληθυσμού μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| Μεταβλητές ↓ Διάμεσος τιμή → | ΕΠΚ ₁ (43,6 %) | ΕΠΚ ₂ (162,5 %) | ΕΠΚ ₃ (-43,7 %) | ΚΕΚ ₁ (114,5 %) | ΚΕΚ ₂ (165 %) |
|---|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Ηλικία (p value) | 0,691 | 0,417 | 0,280 | 0,400 | 0,606 |
| Ομάδα 1 | 57 ± 9 | 55 ± 10 | 54 ± 9 | 57 ± 11 | 55 ± 10 |
| Ομάδα 2 | 55 ± 11 | 57 ± 10 | 58 ± 11 | 55 ± 9 | 57 ± 10 |
| Ύψος (p value) | 0,417 | 0,658 | 0,453 | 0,772 | 0,010 |
| Ομάδα 1 | 176 ± 8 | 176 ± 10 | 176 ± 9 | 175 ± 10 | 171 ± 10 |
| Ομάδα 2 | 174 ± 11 | 175 ± 10 | 174 ± 10 | 176 ± 10 | 179 ± 9 |
| Βάρος (p value) | 0,591 | 0,539 | 0,139 | 0,617 | 0,139 |
| Ομάδα 1 | 87 ± 21 | 91 ± 23 | 94 ± 26 | 87 ± 20 | 84 ± 25 |
| Ομάδα 2 | 91 ± 26 | 87 ± 24 | 84 ± 20 | 91 ± 27 | 94 ± 21 |
| Μέγιστη VO₂ (p value) | 0,538 | 0,186 | 0,052 | 0,190 | 0,029 |
| Ομάδα 1 | 17 ± 31 | 20 ± 33 | 6 ± 22 | 20 ± 24 | 5 ± 25 |
| Ομάδα 2 | 11 ± 25 | 9 ± 22 | 22 ± 32 | 9 ± 31 | 23 ± 28 |
| Μέγιστη % VO₂ (p value) | 0,406 | 0,304 | 0,055 | 0,267 | 0,034 |
| Group 1 | 19 ± 31 | 19 ± 33 | 7 ± 21 | 20 ± 24 | 6 ± 25 |
| Group 2 | 11 ± 25 | 11 ± 22 | 23 ± 32 | 10 ± 31 | 24 ± 29 |
| Κλίση VE/VCO₂ (p value) | 0,286 | 0,801 | 0,778 | 0,275 | 0,913 |
| Ομάδα 1 | -6 ± 16 | -4 ± 16 | -3 ± 13 | -6 ± 14 | -4 ± 13 |
| Ομάδα 2 | -1 ± 16 | -3 ± 16 | -4 ± 18 | -1 ± 17 | -3 ± 18 |
| Κλάσμα εξώθησης (p value) | 0,598 | 0,170 | 0,339 | 0,470 | 0,163 |
| Ομάδα 1 | 13 (0-19) | 14 (0-18) | 11 (0-17) | 6 (0-18) | 6 (0-15) |
| Ομάδα 2 | 6 (0-20) | 0 (0-21) | 14 (0-20) | 13 (0-20) | 15 (0-21) |
| Μέγιστο έργο (p value) | 0,592 | 0,272 | 0,056 | 0,959 | 0,033 |
| Ομάδα 1 | 24 ± 32 | 27 ± 31 | 15 ± 17 | 22 ± 21 | 14 ± 16 |
| Ομάδα 2 | 20 ± 17 | 18 ± 19 | 30 ± 31 | 23 ± 30 | 31 ± 31 |

Ομάδα 1: ασθενείς με αύξηση μικρότερη της διαμέσου, **Ομάδα 2:** ασθενείς με αύξηση μεγαλύτερη της διαμέσου

VO₂: κατανάλωση οξυγόνου, **ΕΠΚ₁:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺, **ΕΠΚ₂:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂, **ΕΠΚ₃:** CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂, **ΚΕΚ₁:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻, **ΚΕΚ₂:** CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂

Πίνακας 55. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της αριθμητικής μεταβολής της CRP και του VEGF μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,105 (CC) p = 0,499 | -0,098 (CC) p = 0,527 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,027 (CC) p = 0,863 | -0,146 (CC) p = 0,343 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | 0,134 (CC) p = 0,386 | -0,195 (CC) p = 0,204 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 0,008 (CC) p = 0,957 | -0,032 (CC) p = 0,838 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | -0,108 (CC) p = 0,486 | 0,013 (CC) p = 0,933 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Πίνακας 56. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών και της ποσοστιαίας μεταβολής της CRP και του VEGF μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | CRP | VEGF |
|--|--------------------------|--------------------------|
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ | 0,043 (CC) p = 0,780 | -0,113 (CC) p = 0,464 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,043 (CC) p = 0,781 | 0,049 (CC) p = 0,752 |
| CD34 ⁺ /CD133 ⁺ /VEGFR ₂ | -0,166 (CC) p = 0,281 | -0,164 (CC) p = 0,289 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ | 0,166 (CC) p = 0,280 | -0,042 (CC) p = 0,788 |
| CD34 ⁺ /CD45 ⁻ /CD133 ⁻ /VEGFR ₂ | -0,040 (CC) p = 0,796 | -0,194 (CC) p = 0,206 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Πίνακας 57. Συσχετίσεις μεταξύ της αριθμητικής μεταβολής της CRP και του VEGF και της αριθμητικής μεταβολής των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| CRP | 0,232 (CC) p = 0,130 | 0,243 (CC) p = 0,112 | -0,132 (CC) p = 0,393 | 0,261 (CC) p = 0,087 | 0,088 (CC) p = 0,570 |
| VEGF | -0,121 (CC) p = 0,435 | -0,170 (CC) p = 0,271 | 0,170 (CC) p = 0,269 | 0,003 (CC) p = 0,983 | -0,010 (CC) p = 0,950 |

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

Πίνακας 58. Συσχετίσεις μεταξύ της ποσοστιαίας μεταβολής της CRP και του VEGF και της ποσοστιαίας μεταβολής των δεικτών μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

| | Μέγιστη VO ₂ | Μέγιστη προβλεπόμενη VO ₂ | Κλίση VE/VCO ₂ | Κλάσμα εξώθησης | Μέγιστο έργο |
|------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CRP | 0,018 (CC) p = 0,905 | -0,033 (CC) p = 0,834 | -0,032 (CC) p = 0,836 | -0,249 (CC) p = 0,103 | 0,137 (CC) p = 0,374 |
| VEGF | -0,301 (CC) p = 0,047 | -0,284 (CC) p = 0,062 | 0,164 (CC) p = 0,288 | -0,175 (CC) p = 0,257 | -0,283 (CC) p = 0,062 |

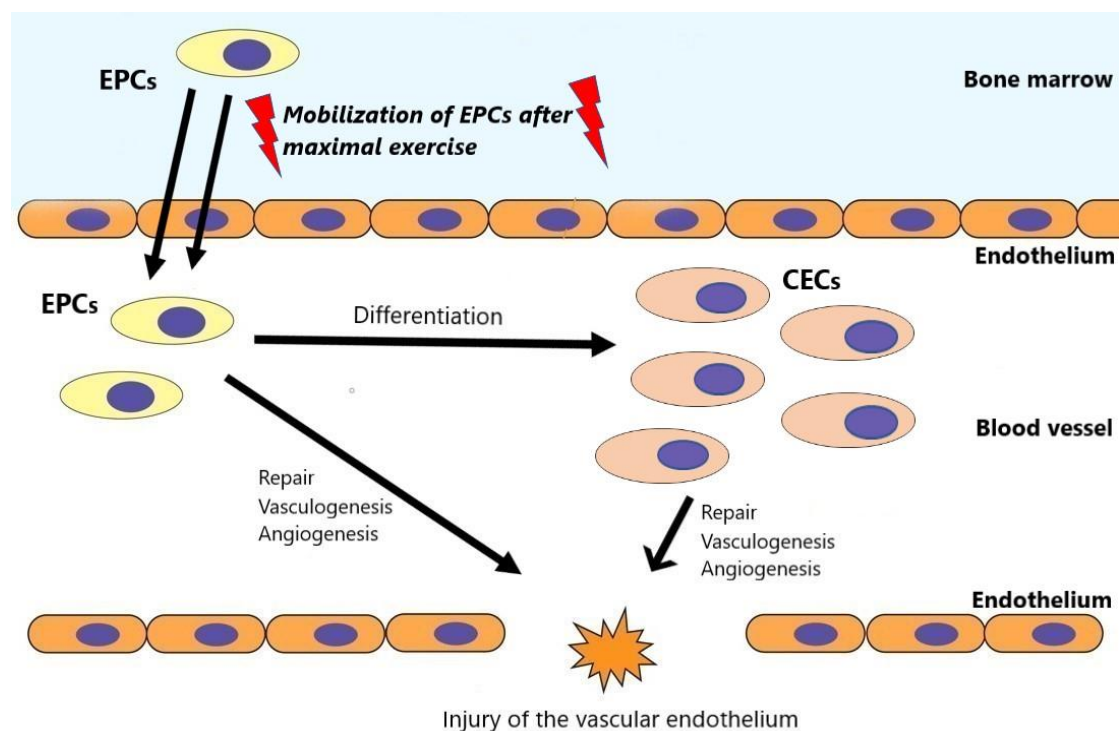
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **VEGF:** αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, **CC:** συντελεστής συσχέτισης correlation coefficient

Με κόκκινο χρώμα επισημαίνεται η αρνητική συσχέτιση [R(-)] ενώ με πράσινο η θετική συσχέτιση [R(+)] μεταξύ των μεταβλητών.

VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση - Σύγκριση ασθενών διαφορετικής βαρύτητας του συνδρόμου

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μια συνεδρία μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης διεγείρει την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών και των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (εικόνα 7). Η αύξηση στην οξεία κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ μετά από μέγιστη άσκηση ήταν παρόμοια μεταξύ ομάδων με διαφορετική βαρύτητα της νόσου. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα χρησιμοποιούνται ως δείκτες αποκατάστασης του ενδοθηλίου και αντικατοπτρίζουν την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. (90, 134)



Εικόνα 7. Οξεία κινητοποίηση ενδοθηλιακών προγονικών και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από μία συνεδρία μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Μόνο μία μεμονωμένη μελέτη σχετικά με την οξεία επίδραση της μέγιστης άσκησης στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία, και πιο συγκεκριμένα στην ποσοτικοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών, σε ασθενείς με ΧΚΑ έχει διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτή ήταν η μελέτη των Van Craenenbroeck E. et al.(135), οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση μιας συνεδρίας μέγιστης ΚΑΔΚ στην αντιστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΧΚΑ. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ήπιας και σοβαρής ΧΚΑ, σύμφωνα με τα επίπεδα NT-proBNP. Στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μέγιστη ΚΑΔΚ και δύο πληθυσμοί ΕΠΚ ποσοτικοποιήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Παρόλο που στη συγκεκριμένη μελέτη (135) οι συγγραφείς έδειξαν σημαντική βελτίωση στην μεταναστευτική ικανότητα των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κινητοποίηση των ΕΠΚ, ούτε στους ασθενείς με ήπια ούτε σε εκείνους με σοβαρή ΧΚΑ. Με την παρούσα έρευνα επεκτείνουμε τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, δείχνοντας ότι υπάρχει σημαντική κινητοποίηση των ΕΠΚ μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ, χωρίς ωστόσο να σημειώνεται σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδων διαφορετικής βαρύτητας της νόσου. Ένας πιθανός λόγος εξήγησης αυτών των διαφορών μεταξύ των δύο μελετών είναι το γεγονός ότι χρησιμοποιήσαμε διαφορετικά κριτήρια ένταξης των ασθενών και διαφορετικές παραμέτρους για το διαχωρισμό των ομάδων βαρύτητας. Σε αντίθεση με τους Van Craenenbroeck E. et al.(135), οι οποίοι χώρισαν τους ασθενείς σύμφωνα με τα επίπεδα NT-proBNP των βιοχημικών τους εξετάσεων, στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε λειτουργικούς δείκτες της αρχικής τους εργοσπιρομετρίας ως κριτήρια βαρύτητας όπως τη μέγιστη VO_2 , τη μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 , την κλίση VE/VCO_2 και το κλάσμα εξώθησης. Ένα επιπλέον κριτήριο που οδήγησε σε διαφορετικά συμπεράσματα ήταν ότι υπήρξαν αξιοσημείωτες διαφορές στη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη και ειδικότερα στην ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των ΕΠΚ. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε ένας αναλυτικότερος ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των ΕΠΚ με 5 ενδοθηλιακούς πληθυσμούς που ορίστηκαν με τη χρήση τεσσάρων μονοκλωνικών αντισωμάτων, σε αντίθεση με τους Van Craenenbroeck E. et al.(135) οι οποίοι χρησιμοποίησαν δύο πληθυσμούς ενδοθηλιακών κυττάρων με συνδυασμό 3 μονοκλωνικών αντισωμάτων (ορίστηκαν ως $CD34^+/KDR^+/CD3^-$ και $CD34^+/CD3^-$ προγονικά κύτταρα).

Σε μια προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας, οι Stefanou et al.(136), ταυτοποίησαν και ποσοτικοποίησαν 3 πληθυσμούς ΕΠΚ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με σηψαιμία συμπεριλαμβανομένων των CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺, CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂ και CD34⁺/CD45⁻/VEGFR₂. Στη μελέτη αυτή εφαρμόστηκε ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός (HNME) στους ασθενείς αυτούς, ο οποίος θεωρείται ως μια εναλλακτική μορφή άσκησης, δείχνοντας ότι μπορεί να διεγείρει την κινητοποίηση όλων των προαναφερθέντων ΕΠΚ. Τα συμπεράσματα των Stefanou et al.(136), είναι σε συμφωνία με τα ευρήματά μας καθώς και εμείς παρατηρήσαμε κινητοποίηση όλων των κυτταρικών πληθυσμών μετά από μία συνεδρία μέγιστης άσκησης.

Μακροπρόθεσμη κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας μετά από πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης - Σύγκριση ασθενών με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης και ασθενών διαφορετικής βαρύτητας του συνδρόμου

Ένα αξιολογικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η μακροπρόθεσμη αύξηση της κινητοποίησης των ΕΠΚ και ΚΕΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ σε κατάσταση ηρεμίας μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης 36 συνεδριών. Η σύγκριση μεταξύ 2 διαφορετικών πρωτοκόλλων άσκησης, της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (high-intensity interval training, HIIT) και της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (combined, COM), έδειξε ότι η θετική επίδραση του προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης στη λειτουργία του ενδοθηλίου είναι παρόμοια για τους ασθενείς και των δύο πρωτοκόλλων. Επιπλέον, η σύγκριση μεταξύ ομάδων ασθενών διαφορετικής βαρύτητας της νόσου με βάση λειτουργικούς δείκτες εργοσπιρομετρίας, έδειξε ότι η θετική επίδραση του προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης είναι παρόμοια στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως βαρύτητας. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την επίδραση της τακτικής αερόβιας άσκησης στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου σε ασθενείς με ΧΚΑ, και συγκεκριμένα στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών, είναι περιορισμένες. (110, 112-114)

Όλες αυτές οι μελέτες (110, 112-114) διερεύνησαν την επίδραση ενός προγράμματος άσκησης πολλαπλών συνεδριών στην αντιστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΧΚΑ, δείχνοντας σημαντική βελτίωση στη λειτουργία,

τον αριθμό ή το ποσοστό των ΕΠΚ. Οι Van Craenenbroeck et al (110), διερεύνησαν την επίδραση ενός προγράμματος άσκησης 6 μηνών (3 φορές / εβδομάδα) στην αντιστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΧΚΑ. Παρόλο που οι Van Craenenbroeck et al (110) έδειξαν σημαντική βελτίωση στα κύτταρα CD34⁺/CD3⁻ μετά από αποκατάσταση, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των κυττάρων CD34⁺/KDR⁺/CD3⁻. Μία άλλη αξιολογη μελέτη για την επίδραση της άσκησης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ, μετά από πρόγραμμα άσκησης αρκετών συνεδριών, ήταν η μελέτη των Sandri M. et al (114). Στη συγκεκριμένη μελέτη, 60 ασθενείς με ΧΚΑ παρακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης 4 εβδομάδων (4 φορές / εβδομάδα, 4 φορές / ημερησίως). Σε αυτούς ταυτοποιήθηκαν δύο πληθυσμοί ΕΠΚ (CD34⁺/KDR⁺ και CD133⁺/KDR⁺). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η άσκηση ήταν ικανή να βελτιώσει τόσο τον αριθμό όσο και τη λειτουργικότητα των ΕΠΚ, ανεξαρτήτως της ηλικίας των ασθενών. Οι Eleuteri et al (112), ταυτοποίησαν και ποσοτικοποίησαν τον κυτταρικό πληθυσμό CD45^{dim}/CD34⁺/KDR⁺ μετά από πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 3 μηνών (5 φορές / εβδομάδα) και διαπίστωσε σημαντική αύξηση στο ποσοστό τους σε ασθενείς με ΧΚΑ. Τέλος, οι Mezzani et al (113) παρατήρησαν αύξηση στην κινητοποίηση των κυττάρων CD45^{dim}/CD34⁺/KDR⁺ τόσο σε αριθμό όσο και σε ποσοστό σε ασθενείς με ΧΚΑ μετά από ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 3 μηνών (5 φορές / εβδομάδα). Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν ομάδες ελέγχου αποτελούμενες από ασθενείς με ΧΚΑ που δεν πραγματοποίησαν άσκηση και από υγιή άτομα που είτε συμμετείχαν σε πρόγραμμα άσκησης είτε δεν συμμετείχαν. Οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές ΕΠΚ σε κατάσταση ηρεμίας σε αριθμό και ποσοστό σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κινητοποίηση των ΕΠΚ των ομάδων ελέγχου υγιών πληθυσμών πριν και μετά από πρόγραμμα άσκησης ή στις ομάδες ελέγχου ασθενών με ΧΚΑ που δεν έκαναν άσκηση.

Τα ευρήματα όλων των παραπάνω μελετών (110, 112-114), βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, καθώς παρατηρήσαμε αύξηση της μακροπρόθεσμης κινητοποίησης σε όλους τους κυτταρικούς πληθυσμούς των ασθενών μας με ΧΚΑ, σε κατάσταση ηρεμίας, μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Ωστόσο, είναι η πρώτη φορά που μια μελέτη δείχνει κινητοποίηση σε έναν τόσο μεγάλο αριθμό διαφορετικών πληθυσμών ΕΠΚ και ΚΕΚ, μετά από πρόγραμμα άσκησης 36 συνεδριών σε ασθενείς με ΧΚΑ. Όπως προαναφέρθηκε, το γεγονός ότι υπήρξαν αξιολογες

διαφορές στη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, ιδιαίτερα για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των ΕΠΚ, πιθανώς να εξηγεί τα ευρήματά μας. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε ένας αναλυτικότερος ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των ΕΠΚ με 5 ενδοθηλιακούς πληθυσμούς που ορίστηκαν με τη χρήση τεσσάρων μονοκλωνικών αντισωμάτων, ενώ όλες οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν τους δύο κυριότερους πληθυσμούς ΕΠΚ με λιγότερους συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων για τον προσδιορισμό τους (συνήθως CD45^{dim}/CD34⁺/KDR⁺ και CD34⁺/KDR⁺ ΕΠΚ).

Μια καινοτομία της μελέτης μας, σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες, είναι η σύγκριση 2 διαφορετικών πρωτοκόλλων άσκησης, της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (HIIT) και της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (COM), στην επίδραση των ενδοθηλιακών προγονικών και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση έχει αποδειχθεί πως έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και διεγείρει την κινητοποίηση των ΕΠΚ από το μυελό των οστών, έχοντας θετική επίδραση τόσο στον αριθμό όσο και στις λειτουργικές τους ιδιότητες. (137) Ωστόσο, δεν ήταν γνωστό μέχρι στιγμής εάν η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης στο αερόβιο πρόγραμμα HIIT έχει καλύτερη επίδραση στους κυτταρικούς αυτούς πληθυσμούς. Μέσω της παρούσας μελέτης, αποδείξαμε ότι η κινητοποίηση αυτών των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών αυξήθηκε και στις δύο ομάδες άσκησης. Συμπερασματικά, η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης στο πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης δεν είχε κανένα επιπλέον όφελος σε σχέση με το πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης χωρίς μυϊκή ενδυνάμωση, όσο αφορά στους ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς.

Μια επιπρόσθετη καινοτομία της μελέτης μας είναι η καλύτερη ταυτοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών. Σε ερευνητικό επίπεδο, υπάρχει σύγχυση όσον αφορά τη διαφοροποίηση μεταξύ ΕΠΚ και ΚΕΚ λόγω δύο βασικών γεγονότων. Το πρώτο γεγονός είναι ότι η διεθνής βιβλιογραφία στερείται ευρέως αποδεκτών μεθόδων για τον ποιοτικό προσδιορισμό των φαινοτύπων των ΕΠΚ και καθιερωμένων πρωτοκόλλων εκλογής για τον ποσοτικό τους προσδιορισμό με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής. (138, 139) Το δεύτερο γεγονός είναι ότι υπάρχουν πολλές περιγραφόμενες ποσοτικές προσεγγίσεις με κυτταρομετρία ροής, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνεται σύγκλιση μεταξύ των αποτελεσμάτων τους. (139) Με άλλα λόγια, έξι

διαφορετικά πρωτόκολλα ποσοτικοποίησης ΕΠΚ με κυτταρομετρία ροής, μπορούν να καταλήξουν σε διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ τους για τον ίδιο κυτταρικό πληθυσμό χωρίς όμως να θεωρείται αναξιόπιστο κάποιο από τα πρωτόκολλα. Παρά τα δύο αυτά γεγονότα και βασισμένοι στα πλέον εγκεκριμένα πρωτόκολλα φαινοτύπων ΕΠΚ (94, 95), πραγματοποιήσαμε μια αναλυτικότερη ταυτοποίηση 5 διαφορετικών ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών συνδυάζοντας 4 μονοκλωνικά αντισώματα ενώ όλες οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν κυρίως δύο πληθυσμούς ενδοθηλιακών κυττάρων με συνδυασμούς λιγότερων μονοκλωνικών αντισωμάτων για τον προσδιορισμό τους (ορίστηκαν ως $CD45^{dim}/CD34^{+}/KDR^{+}$ ή $CD34^{+}/KDR^{+}$ ΕΠΚ).

Ένα άλλο αξιοσημείωτο στοιχείο της μελέτης, είναι η πρωτοπορία στη διερεύνηση για πιθανή ύπαρξη διαφορών στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μεταξύ ασθενών με διαφορετική βαρύτητα του συνδρόμου και διαφορετική ικανότητα για άσκηση, που καθορίστηκαν από εργοσπιρομετρικές παραμέτρους όπως η μέγιστη VO_2 , η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 και η κλίση VE/VCO_2 . Η άσκηση φάνηκε να κινητοποιεί παρόμοια τα ΕΠΚ σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως της βαρύτητάς τους, έχοντας παρόμοιο όφελος για όλους όσους παρακολούθησαν το πρόγραμμα αποκατάστασης. Δεν εντοπίστηκαν μελέτες με παρόμοια μεθοδολογία, στις οποίες να χρησιμοποιούν δείκτες εργοσπιρομετρίας για να χωρίσουν ομάδες διαφορετικής βαρύτητας και να εξετάζουν την επίδραση της άσκησης στην κινητοποίηση των ΕΠΚ. Κάποιες προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν δείκτες φλεγμονής, βιοχημικούς δείκτες ή ακόμα και δημογραφικά στοιχεία για να χωρίσουν τους ασθενείς τους σε ομάδες χωρίς ωστόσο να μελετούν την επίδραση της άσκησης στα ΕΠΚ.

Οξεία απάντηση στην κινητοποίηση ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση υπό την επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης

Η μεγαλύτερη πρωτοτυπία της μελέτης μας, πέρα των υπολοίπων που προαναφέρθηκαν, ήταν η διερεύνηση της οξείας απάντησης των ασθενών στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ μετά από μέγιστη άσκηση, έχοντας παρακολουθήσει το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης 36 συνεδριών. Με λίγα λόγια, θέλαμε να διαπιστώσουμε αν η οξεία κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών των ασθενών με ΧΚΑ μετά από μέγιστη άσκηση μετά την ολοκλήρωση του

προγράμματος αποκατάστασης (τελική μέγιστη ΚΑΔΚ) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την οξεία κινητοποίηση μετά από μέγιστη άσκηση πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης (αρχική μέγιστη ΚΑΔΚ), τόσο σε απόλυτες τιμές όσο και ποσοστιαία. Πράγματι, διαπιστώσαμε ότι στο σύνολο του δείγματος η οξεία απάντηση στη μέγιστη άσκηση μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης παρουσίασε μεγαλύτερες απόλυτες τιμές σε 3 από τους 5 ενδοθηλιακούς κυτταρικούς πληθυσμούς σε σύγκριση με την οξεία απάντηση στη μέγιστη άσκηση πριν το πρόγραμμα. Οι ποσοστιαίες διαφορές της οξείας απάντησης παρόλα αυτά παρέμειναν αμετάβλητες πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης.

Ένα επιπρόσθετο στοιχείο που εξαγάγαμε από τη μελέτη μας, ήταν το γεγονός ότι το πρωτόκολλο άσκησης ή η βαρύτητα του συνδρόμου δεν φάνηκε να παίζει ρόλο στις μεταβολές της οξείας απάντησης της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση καθώς δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ούτε μεταξύ των ομάδων με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης ούτε μεταξύ των ομάδων διαφορετικής βαρύτητας.

Αναζητώντας παρόμοιες συγκρίσεις σε προηγούμενες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, διαπιστώσαμε ότι είναι η πρώτη φορά που γίνεται διερεύνηση της οξείας απάντησης στη μέγιστη άσκηση μετά την επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με ΧΚΑ. Γι' αυτό το λόγο, δεν μπορέσαμε να συγκρίνουμε τα ευρήματά μας με τα ευρήματα άλλων μελετών για να βρούμε ομοιότητες ή διαφορές.

Μεταβολή παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης

Ένα σημαντικό στοιχείο της έρευνάς μας ήταν η σχέση της κινητοποίησης των ΕΠΚ με την κλινική σημασία σε λειτουργικούς δείκτες ασθενείς με ΧΚΑ. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η κινητοποίηση των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών πληθυσμών μετά από ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης έχει θετικό αντίκτυπο στην ανοχή των ασθενών για άσκηση και στη βελτίωση δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης.

Πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης σε δείκτες φλεγμονής όπως η CRP ή στον αγγειογενετικό παράγοντα VEGF. (112, 114, 140-142) Οι περισσότερες από αυτές δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη

μεταβολή της CRP μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης σε ασθενείς με ΧΚΑ. (112, 140) Η μελέτη μας κατέδειξε την ευεργετική επίδραση της τακτικής αερόβιας άσκησης στη φλεγμονώδη διαδικασία της καρδιακής ανεπάρκειας, μειώνοντας τη CRP στους ασθενείς αυτούς. Μόνο οι de Meirelles et al (141) συμφωνούν με τα ευρήματά μας σχετικά με τη CRP. Μελέτες που εξέτασαν τον VEGF (114, 142) έδειξαν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα αυτού μετά από άσκηση, γεγονός που επίσης επιβεβαιώσαμε στη μελέτη μας.

Η ανοχή στην άσκηση και η λειτουργική ικανότητα είναι κρίσιμοι παράγοντες για την πρόγνωση των ασθενών με ΧΚΑ. Η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται από την επίδρασή του στους παράγοντες αυτούς και η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να στοχεύει στη βελτίωση τους. Αρκετές μελέτες διερεύνησαν τη διαφορά στην ανοχή για άσκηση μετά από αποκατάσταση και συγκεκριμένα δεικτών ΚΑΔΚ όπως η μέγιστη VO_2 , η μέγιστη προβλεπόμενη VO_2 , η κλίση VE/VCO_2 και το μέγιστο έργο. (110, 112, 113, 141, 143-146) Στη μελέτη μας δείξαμε ότι όλες οι προαναφερόμενες παράμετροι βελτιώθηκαν μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Τα αποτελέσματά μας κινήθηκαν στην ίδια κατεύθυνση με τις περισσότερες μελέτες σχετικά με την αύξηση της μέγιστης VO_2 (112, 113, 141, 143-145) και του μέγιστου παραγόμενου έργου. (110, 113, 144, 146) Ωστόσο, επεκτείνουμε τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα δείχνοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κλίση VE/VCO_2 και στο κλάσμα εξώθησης μετά το τέλος του προγράμματος αποκατάστασης σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου η κλίση VE/VCO_2 (144) ή το κλάσμα εξώθησης (110, 112, 146) παρέμειναν αμετάβλητα.

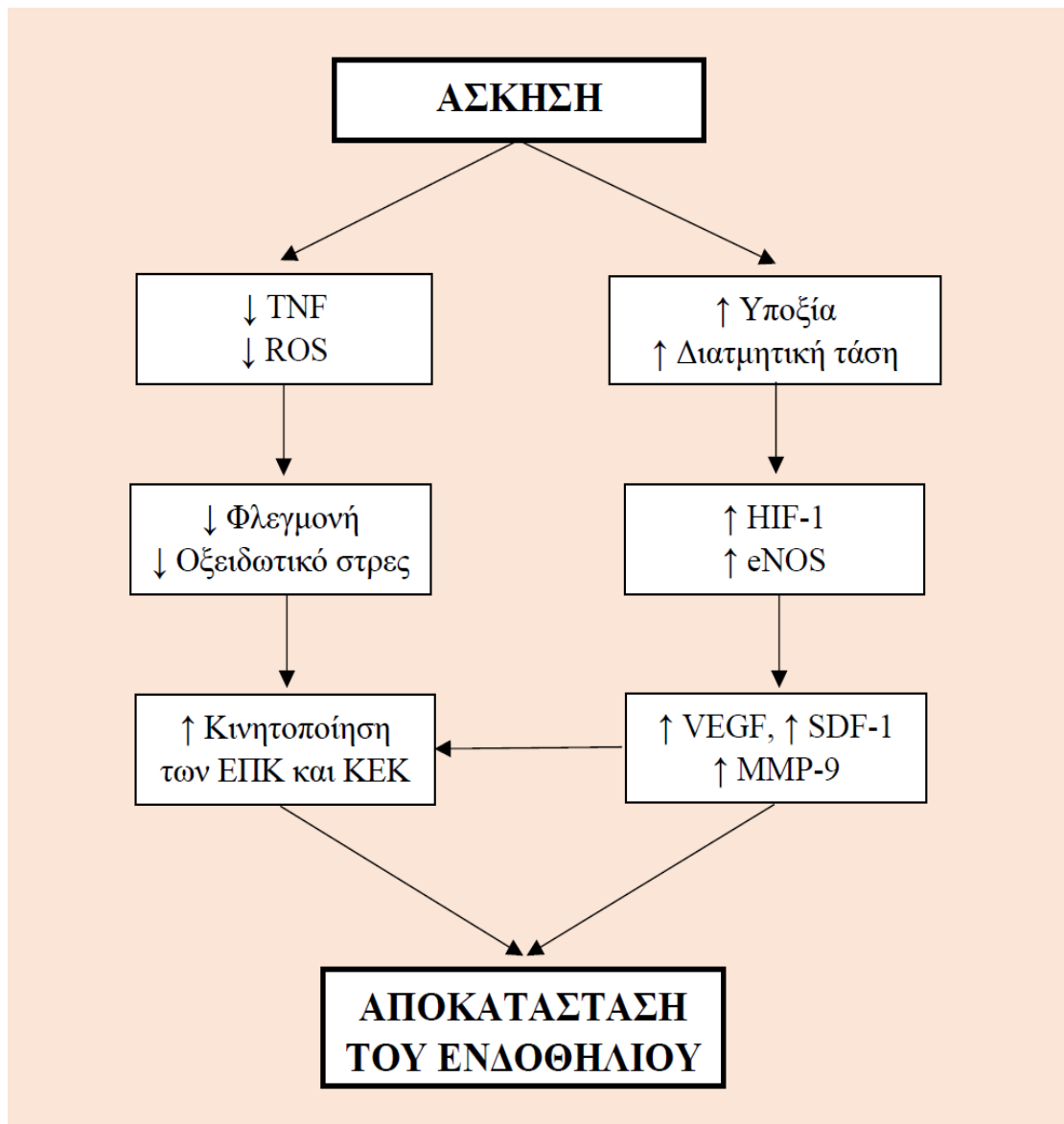
Παθοφυσιολογικά στοιχεία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και μηχανισμοί κινητοποίησης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, αποτελούμενη από ένα συνδυασμό λειτουργικών, ανατομικών, ιστολογικών και μοριακών αλλοιώσεων τόσο σε καρδιακό όσο και σε κυκλοφορικό επίπεδο που περιλαμβάνει μια ποικιλία διαφορετικών μηχανισμών οι οποίοι κυμαίνονται από ανασύνθεση της αριστερής κοιλίας και αιμοδυναμικές διαταραχές μέχρι νευροορμονικές προσαρμογές και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. (147) Η ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από νευροορμονική ενεργοποίηση, διαταραγμένη διατημητική τάση, αυξημένο οξειδωτικό στρες και μειωμένη παραγωγή και βιοδιαθεσιμότητα NO,

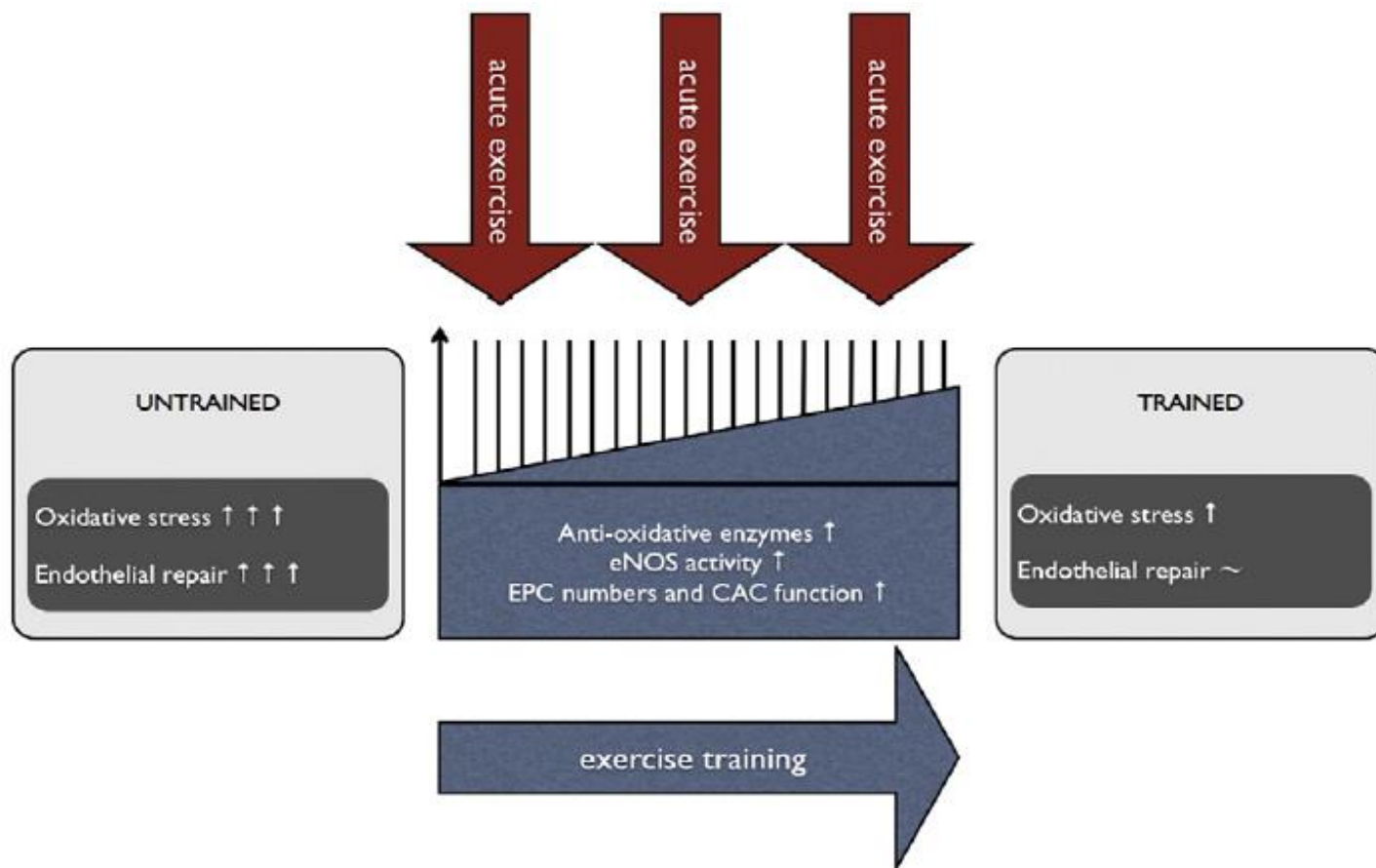
οδηγώντας σε αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μειωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα. (119, 124, 148, 149) Η αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η διαταραγμένη μικροκυκλοφορία εμπλέκονται καθοριστικά στην εξέλιξη του συνδρόμου και σχετίζονται με αρνητική έκβαση των ασθενών και κακή πρόγνωση. (17, 124, 129, 148)

Η φλεγμονή που συνυπάρχει στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παίζει καθοριστικό ρόλο στη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών. (150) Η μειωμένη αγγειοδιαστολή (εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο) και η επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία είναι κύριοι παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη ικανότητα για άσκηση, περιορίζοντας την ανοχή στην άσκηση, αυξάνοντας το μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας και μειώνοντας τη μέγιστη αερόβια ικανότητα. (129, 148, 151) Η μειωμένη παραγωγή και βιοδιαθεσιμότητα του NO και η φλεγμονή επηρεάζουν επίσης τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, προκαλώντας έτσι διαταραχή στην αποκατάσταση και στην αναγέννηση του βεβλαμμένου ενδοθηλίου. (122, 123)

Έχει αποδειχθεί, μέσα από πολλές μελέτες, ότι η άσκηση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος και της διατημητικής πίεσης, προκαλώντας έτσι αύξηση της ενδοθηλιακής δραστηριότητας του NOS και της παραγωγής του NO και οδηγώντας σε μείωση της φλεγμονής (σχήμα 19). (152, 153) Η θεραπεία που στοχεύει στην αντιστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θα αποτελούσε έναν επαναστατικό τρόπο αντιμετώπισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας καθώς η ενδοθηλιακή λειτουργία αναγνωρίζεται ως ένας κρίσιμος παράγοντας της ΧΚΑ. Η προτεινόμενη υπόθεση λοιπόν είναι ότι πολλαπλές συνεδρίες τακτικής αερόβιας άσκησης, οργανωμένη ως πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, έχει αντιφλεγμονώδη επίδραση μέσω της μείωσης των επιπέδων της CRP (εικόνα 8). (154) Τα υψηλά επίπεδα CRP αναστέλλουν άμεσα τη διαφοροποίηση, την επιβίωση και τη λειτουργία των ΕΠΚ μέσω της μείωσης της έκφρασης του eNOS που παράγεται και αλληλεπιδρά με τα ΕΠΚ. (155) Τα αρχικά επίπεδα CRP των ασθενών μας σε κατάσταση ηρεμίας ήταν χαμηλά με αποτέλεσμα να μην επηρεαστεί η κινητική ή η επιβίωση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών τους, αποφεύγοντας έτσι οποιοδήποτε συστηματικό σφάλμα θα προκαλούταν στη μελέτη μας.



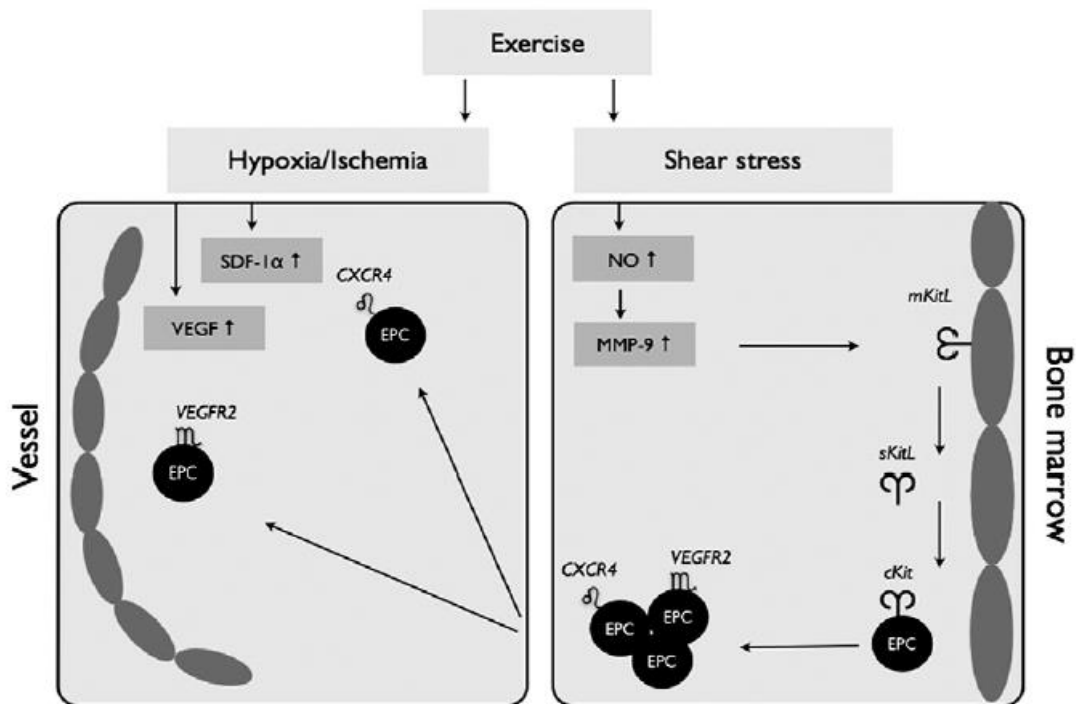
Σχήμα 19. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης της άσκησης στη λειτουργία και αποκατάσταση του αγγειακού ενδοθηλίου. Διακρίνονται 2 μονοπάτια επίδρασης στο αγγειακό ενδοθήλιο, το ένα μέσω της μείωσης παραγόντων φλεγμονής και το άλλο μέσω του υποξικού ερεθίσματος και της διατμητικής τάσης.



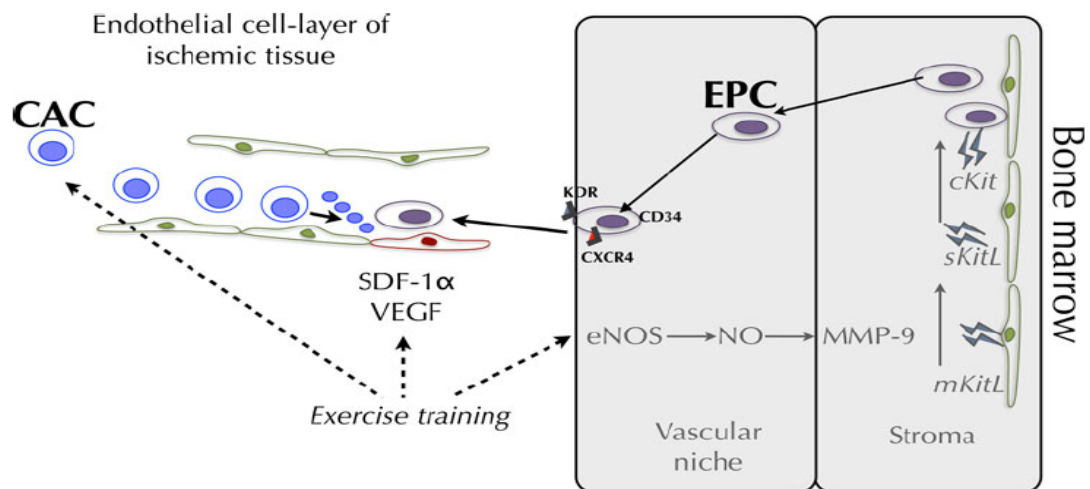
Εικόνα 8. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός επίδρασης πολλαπλών συνεδριών άσκησης στη λειτουργία ενζύμων του αγγειακού ενδοθηλίου και στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η επικρατούσα θεωρία είναι ότι πολλαπλές συνεδρίες άσκησης, συγκεντρωμένες σε ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, έχουν αθροιστικό αποτέλεσμα στην αύξηση παραγόντων όπως τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, η ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. Η επίδραση της άσκησης φαίνεται να είναι ευεργετική τόσο σε ασθενείς με καλή όσο και σε ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση.

Όσο αφορά τους πιθανούς μηχανισμούς κινητοποίησης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, η τάση διάτμησης θα μπορούσε να προταθεί ως παράγοντας ενεργοποίησης για την απελευθέρωσή τους μετά από άσκηση (εικόνες 9 και 10). Η τάση διάτμησης φαίνεται να ρυθμίζει εκ των προτέρων την δραστηριότητα της συνθετάσης του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου και να αυξάνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). (156, 157) Επιπλέον, η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στη διατμητική τάση φαίνεται να ενεργοποιεί διαύλους ιόντων, διαύλων κατιόντων και ευαίσθητους στην τάση διαύλους και να προκαλεί παροδική αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} . (156, 157) Όλες αυτές οι ενδοθηλιακές λειτουργίες φαίνεται να συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό του αριθμού και της ενεργοποίησης των ΕΠΚ και να διαδραματίζουν έναν καθοριστικό ρόλο στη σηματοδότηση του κυττάρου που βρίσκεται σε συνθήκες διατμητικής τάσης, προκαλώντας έτσι απόκριση στο ερέθισμα. (156, 157)

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που θα μπορούσε να προταθεί είναι το ισχαιμικό / υποξικό ερέθισμα. Το ισχαιμικό / υποξικό ερέθισμα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον αριθμό των ΕΠΚ σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους. (106) Τα ΕΠΚ έχουν επίσης φανεί να αυξάνονται σε αριθμό ως απόκριση σε οξεία ισχαιμική διέγερση που προκαλείται από άσκηση σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή απόφραξη. (102) Η άσκηση έχει τη δυνατότητα να προκαλεί υποξικά ερεθίσματα, όπως υποδηλώνεται από μεταβολές σε δείκτες μικροκυκλοφορίας μετά από συνεδρίες άσκησης σε υγιείς πληθυσμούς και σε ασθενείς με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. (129, 158, 159) Αυτοί οι μηχανισμοί πιθανώς σχετίζονται με την αύξηση της ρύθμισης μεταγραφικών παραγόντων, όπως μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), του στρωματικού κυτταρικού παράγοντα 1 (SDF-1) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), οι οποίοι μεσολαβούν σε διαδικασίες για την προαγωγή του πολλαπλασιασμού και των μεταναστευτικών ικανοτήτων των ΕΠΚ (εικόνες 9 και 10). (102, 135, 160)



Εικόνα 10



Εικόνες 9 και 10. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης της άσκησης στην κινητοποίηση και λειτουργία των ενδοθηλιακών προγονικών και των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων. Διακρίνονται 2 μονοπάτια επίδρασης στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. Το πρώτο σχετίζεται με την επίδραση της διαμητικής τάσης που προκαλεί η άσκηση με αποτέλεσμα να αυξάνεται το NO και οι MMP-9 και να προκαλούν «σπάσιμο» των δεσμών των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων από το μυελό των οστών. Το άλλο μονοπάτι, σχετίζεται με την επίδραση του υποξικού ερεθίσματος σε παράγοντες αγγειογένεσης όπως του VEGF και του SDF-1 οι οποίοι συνδέονται με τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και τα οδηγούν στις περιοχές βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου.

Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς τους οποίους πρέπει να αναφέρουμε. Αρχικά, ένα δείγμα μεγαλύτερο από αυτό των 44 ασθενών ίσως οδηγούσε σε ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση ασθενών με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης ή διαφορετική βαρύτητα του συνδρόμου. Ο μικρός αριθμός του δείγματός μας, ίσως οδήγησε σε συγκρίσεις μειωμένης ισχύς όσο αφορά δευτερεύοντες παράγοντες μεταξύ των ομάδων. Επιπρόσθετα, η έλλειψη ομάδας ελέγχου αποτελούμενη από υγιή άτομα που πραγματοποίησαν άσκηση ή από ασθενείς με ΧΚΑ που δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα αποκατάστασης, δεν μας επέτρεψε να συγκρίνουμε τις τιμές ηρεμίας και τις μεταβολές της κινητοποίησης των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών, παραμέτρων εργοσπιρομετρίας, δεικτών φλεγμονής και αγγειογένεσης μεταξύ των ασθενών που αποτελούσαν το δείγμα μας και της ομάδας ελέγχου.

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφέρουμε και κάποιους περιορισμούς όχι τόσο της έρευνάς μας όσο της διεθνούς βιβλιογραφίας που ίσως επηρεάζει κάθε μελέτη με παρόμοια μεθοδολογία και προκαλεί δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους. Τέτοιοι παράγοντες είναι η έλλειψη ασφαλούς γνώσης σχετικά με τις μεθόδους/κριτήρια ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης συγκεκριμένων κυτταρικών πληθυσμών καθώς και της επίδρασής τους στο αγγειακό ενδοθήλιο. (138, 139)

Πεδία για μελλοντική έρευνα

Η μελέτη μας παράλληλα ανοίγει το δρόμο σε μια πληθώρα πεδίων για μελλοντική έρευνα ώστε να απαντηθούν ερωτήματα στα οποία υπάρχει ακόμα έλλειψη γνώσης και δεδομένων. Ορισμένα πεδία μελλοντικής έρευνας είναι:

- η διερεύνηση του ρόλου και της λειτουργίας του κάθε κυτταρικού πληθυσμού στο αγγειακό ενδοθήλιο,
- η διερεύνηση για ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών με κυτταροκίνες ή άλλους παράγοντες του αγγειακού ενδοθηλίου πέρα των παραγόντων που μελετήθηκαν και
- η διερεύνηση για ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της κινητοποίησης των ΕΠΚ και της μεταβολής της μικροκυκλοφορίας, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και μετά από κάποια παρέμβαση (πχ άσκηση), μέσω μιας μη παρεμβατικής μεθόδου αξιολόγησης της μικροκυκλοφορίας όπως το NIRS (near-infrared spectroscopy).

Τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών θα μας παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες που θα συμβάλλουν στη διεύρυνση των οριζόντων του κάθε ερευνητή πάνω στον τομέα των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων

VII. ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, εξέτασε την επίδραση της άσκησης στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, ενός δείκτη που έχει αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια ότι αντανακλά την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, έχοντας παράλληλα μεγάλη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση για τους ασθενείς. Κύριο παθοφυσιολογικό της χαρακτηριστικό είναι η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα είναι μια κατηγορία κυττάρων που παράγονται από το μυελό των οστών και έχουν καταλυτικό ρόλο στην αποκατάσταση του ενδοθηλίου, στην προαγωγή της νεο-αγγειογένεσης και στην ομοίωση των αγγείων. Από την άλλη, η άσκηση έχει αποδειχθεί πως προάγει την αγγειοδιαστολή, μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή και έχει θετική επίδραση στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα σε υγιείς πληθυσμούς ή πληθυσμούς με συννοσηρότητες, χωρίς ωστόσο να έχουν μελετηθεί εκτενώς τα οφέλη της στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Αρχικά, εξετάσαμε την επίδραση της μέγιστης άσκησης, μέσω μιας συνεδρίας μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης, στα ενδοθηλιακά προγονικά και κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Διαπιστώσαμε ότι μια συνεδρία μέγιστης ΚΑΔΚ διεγείρει την οξεία κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ, με το όφελος να είναι παρόμοιο ανάμεσα σε ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα του συνδρόμου, χωρισμένους με βάση λειτουργικούς δείκτες εργοσπιρομετρίας.

Στη συνέχεια, εξετάσαμε την επίδραση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης 36 συνεδριών στα ενδοθηλιακά προγονικά και κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα στους ίδιους ασθενείς. Διαπιστώσαμε ότι το πρόγραμμα αποκατάστασης είχε θετική επίδραση στην μακροπρόθεσμη κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών σε κατάσταση ηρεμίας καθώς και στην οξεία απάντηση των περισσότερων ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση μετά την επίδραση του προγράμματος. Σημαντικό στοιχείο, ήταν το γεγονός ότι το πρωτόκολλο άσκησης και η βαρύτητα του συνδρόμου δεν φάνηκε να επηρεάζουν

την κινητοποίηση των κυττάρων αυτών καθώς δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων άσκησης ή βαρύτητας.

Τέλος, εξετάσαμε την επίδραση του προγράμματος σε λειτουργικούς δείκτες άσκησης και σε δείκτες φλεγμονής και αγγειογένεσης θέλοντας με αυτόν τον τρόπο να αποτυπώσουμε και την κλινική σημασία των ευρημάτων μας. Παρατηρήσαμε λοιπόν βελτίωση όλων των δεικτών εργοσπιρομετρίας, φλεγμονής και αγγειογένεσης στους ασθενείς μας, χωρίς να βρούμε αξιόλογες διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης ή διαφορετική βαρύτητα της νόσου.

Συμπερασματικά, η άσκηση έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών κινητοποίησης και των λειτουργιών του κάθε ενδοθηλιακού κυτταρικού πληθυσμού.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο και είναι μία κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας με σημαντική οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Χαρακτηριστικό παθοφυσιολογικό γνώρισμα του συνδρόμου αποτελεί η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΕΠΚ) εμπλέκονται στη θωράκιση της αγγειακής προστασίας του ενδοθηλίου, στην αποκατάσταση του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου, στην προαγωγή της αγγειογένεσης και στη ρύθμιση της ομοιόστασης των αγγείων. Η άσκηση έχει ευεργετικό ρόλο στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και ενισχύει την κινητοποίηση των ΕΠΚ από το μυελό των οστών, έχοντας θετική επίδραση τόσο στον αριθμό των ΕΠΚ όσο και στις λειτουργικές τους ιδιότητες. Υποθέσαμε ότι η άσκηση διεγείρει την κινητοποίηση των ΕΠΚ, τόσο σε οξεία όσο και σε μακροπρόθεσμη φάση, σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Πρωτεύων σκοπός της προτεινόμενης μελέτης ήταν να αξιολογηθεί και να ποσοτικοποιηθεί η οξεία κινητοποίηση των ΕΠΚ και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων (ΚΕΚ) μετά από μέγιστη άσκηση, η μακροπρόθεσμη κινητοποίηση σε κατάσταση ηρεμίας μετά την ολοκλήρωση ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης (ΚΑ) και η οξεία απάντηση στην κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ μετά από μέγιστη άσκηση υπό την επίδραση του προγράμματος σε ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ. Δευτερεύων σκοπός ήταν να βρεθούν διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα της νόσου και ανάμεσα σε διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης.

Μεθοδολογία: Σαράντα τέσσερις ασθενείς (35 άνδρες) με σταθεροποιημένη ΧΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, εντάχθηκαν σε πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης 36 συνεδριών και τυχαιοποιήθηκαν κατά στρώματα (με βάση την ηλικία και τη μέγιστη VO_2) σε ένα πρωτόκολλο άσκησης, είτε σε αυτό της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης (ΗΠΤ) είτε στο ΗΠΤ σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση (COM). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) σε εργομετρικό ποδήλατο πριν και μετά το πρόγραμμα ΚΑ και έγινε λήψη φλεβικού αίματος πριν και μετά από κάθε μέγιστη ΚΑΔΚ. Πέντε διαφορετικοί πληθυσμοί ενδοθηλιακών κυττάρων ταυτοποιήθηκαν με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και ποσοτικοποιήθηκαν με κυτταρομετρία ροής: 3 πληθυσμοί ΕΠΚ ($CD34^+/CD45^-$

/CD133⁺, CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂, CD34⁺/CD133⁺/VEGFR₂) και 2 πληθυσμοί ΚΕΚ (CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂). Οι τιμές των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών εκφράστηκαν ως διάμεσος (25^ο - 75^ο εκατοστημόριο) σε κύτταρα/10⁶ απύρηνα κύτταρα. Επιπλέον, έγινε αξιολόγηση δεικτών λειτουργικής κατάστασης και ποσοτικοποιήθηκαν η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες βαρύτητας με βάση τη διάμεσο τιμή δεικτών ΚΑΔΚ όπως της μέγιστης VO₂, της μέγιστης προβλεπόμενης VO₂, της κλίσης VE/VCO₂ και του κλάσματος εξώθησης.

Αποτελέσματα: Στο σύνολο του δείγματος, παρατηρήθηκε αύξηση στην κινητοποίηση όλων των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών τόσο σε οξεία φάση μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ όσο και σε μακροπρόθεσμη σε κατάσταση ηρεμίας μετά από το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης ($p < 0,05$). Μετά από το πρόγραμμα ΚΑ, η οξεία απάντηση στην κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυτταρικών πληθυσμών μετά από μέγιστη άσκηση ήταν υψηλότερη στην τελική ΚΑΔΚ σε σχέση με την αρχική ΚΑΔΚ στους πληθυσμούς CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺, CD34⁺/CD45⁻/CD133⁺/VEGFR₂, CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻ και CD34⁺/CD45⁻/CD133⁻/VEGFR₂ ($p < 0,05$). Το πρόγραμμα ΚΑ βελτίωσε λειτουργικούς δείκτες όπως τη μέγιστη VO₂, τη μέγιστη προβλεπόμενη VO₂, την κλίση VE/VCO₂ και το μέγιστο έργο ενώ μείωσε τη CRP και αύξησε τον VEGF ($p < 0,05$). Παρόλο που παρατηρήθηκε βελτίωση μέσα σε κάθε ομάδα διαφορετικής βαρύτητας της νόσου και μέσα σε κάθε ομάδα με διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης σε όλες τις παραπάνω μεταβλητές ($p < 0,05$), δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ($p > 0,05$).

Συμπεράσματα: Μία συνεδρία μέγιστης ΚΑΔΚ διεγείρει την οξεία κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ. Ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης 36 συνεδριών αυξάνει την μακροπρόθεσμη κινητοποίηση των ΕΠΚ και ΚΕΚ σε κατάσταση ηρεμίας και την οξεία απάντηση μετά από μέγιστη άσκηση σε ασθενείς με ΧΚΑ. Επιπλέον, βελτιώνει λειτουργικούς δείκτες ικανότητας για άσκηση, μειώνει τη CRP και αυξάνει τον VEGF. Το όφελος από την άσκηση φαίνεται να είναι παρόμοιο τόσο για ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα του συνδρόμου όσο και για ασθενείς διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

ABSTRACT

The effect of exercise on the vascular endothelial function in patients with chronic heart failure

Introduction: Chronic heart failure (CHF) is a multifactorial clinical syndrome and remains a significant cause of morbidity and mortality with social and economic burden. Vascular endothelial dysfunction is an underlying pathophysiological feature of CHF. Endothelial progenitor cells (EPCs) have been proven to be involved in the shielding of the vascular protection, the restoring of the dysfunctional endothelium, the promotion of angiogenesis and the regulation of the vascular homeostasis. Exercise has a beneficial effect in the function of the vascular endothelium and enhances the mobilization of EPCs from the bone marrow by having a positive effect on both the number of EPCs and their functional properties. We hypothesized that exercise stimulates the mobilization of EPCs, both in acute and long-term phase, in patients with CHF.

The main aim of this study was to assess and quantify the acute mobilization of EPCs and circulating endothelial cells (CECs) after maximal exercise, the long-term mobilization at rest after a cardiac rehabilitation (CR) program and the acute response of EPCs and CECs after maximal exercise under the effect of the CR program in patients with CHF. The secondary aim was to investigate whether there were differences between patients of different CHF severity and different exercise training protocols.

Methods: Forty-four patients (35 males) with stable CHF enrolled in a 36-session CR program and were randomized by stratification (based on age and peak VO_2) in one training protocol; either high-intensity interval training (HIIT) or HIIT combined with muscle strength (COM). All patients underwent maximum cardiopulmonary exercise testing (CPET) before and after the CR program and venous blood was drawn before and after each CPET. Five circulating endothelial populations were quantified by flow cytometry: 3 subgroups of EPCs ($CD34^+/CD45^-/CD133^+$, $CD34^+/CD45^-/CD133^+/VEGFR_2$ and $CD34^+/CD133^+/VEGFR_2$) and 2 subgroups of CECs ($CD34^+/CD45^-/CD133^-$ and $CD34^+/CD45^-/CD133^-/VEGFR_2$). EPCs values are expressed in median (25th - 75th percentiles) as cells/ 10^6 enucleated cells. In addition, CPET indexes were

assessed while C reactive protein (CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were quantified. Patients were divided in two groups of severity according to peak VO_2 , predicted peak VO_2 , VE/VCO_2 slope and ejection fraction (EF).

Results: In total sample, an increase in both the acute mobilization after maximal CPET and the long-term mobilization of all endothelial cellular populations at rest after the cardiac rehabilitation program was observed ($p < 0.05$). After the CR program, the acute response of endothelial cellular populations' mobilization after maximal exercise was higher in the final CPET compared to the initial CPET in $\text{CD34}^+/\text{CD45}^-/\text{CD133}^+$, $\text{CD34}^+/\text{CD45}^-/\text{CD133}^+/\text{VEGFR}_2$, $\text{CD34}^+/\text{CD45}^-/\text{CD133}^-$ and $\text{CD34}^+/\text{CD45}^-/\text{CD133}^-/\text{VEGFR}_2$ ($p < 0.05$). The CR program improved CPET indexes such as peak VO_2 , predicted peak VO_2 , VE/VCO_2 slope and peak work rate while it reduced CRP and increased VEGF ($p < 0.05$).

Although there was improvement in all of the above variables within each severity group and each group of different exercise protocol ($p < 0.05$), no differences were observed in the comparison between groups ($p > 0.05$).

Conclusions: A single session of a symptom-limited maximal CPET stimulates the acute mobilization of EPCs and CECs in patients with CHF. A 36-session cardiac rehabilitation program increases the long-term mobilization of EPCs and CECs at rest and the acute response after maximal exercise in patients with CHF. Moreover, it improves aerobic exercise capacity, reduces CRP and increases VEGF. The benefits of exercise appear to be similar for patients of different CHF severity and patients with different exercise training protocols. However, further investigation for better understanding of the pathophysiological mechanisms is required.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
3. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2004;25(18):1614-9.
5. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(9):1137-46.
6. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure*. 2014;16(7):772-7.
7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA internal medicine*. 2015;175(6):996-1004.
8. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *European heart journal*. 2014;35(39):2714-21.

9. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *European journal of heart failure*. 2014;16(10):1049-55.
10. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808-17.
11. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European heart journal*. 2013;34(19):1404-13.
12. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(5):1092-102.
13. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(6):1174-9.
14. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111(3):310-4.
15. Nanas S, Gerovasili V, Renieris P, Angelopoulos E, Poriazi M, Kritikos K, et al. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2009;37(5):733-9.
16. Siafaka A, Angelopoulos E, Kritikos K, Poriazi M, Basios N, Gerovasili V, et al. Acute effects of smoking on skeletal muscle microcirculation monitored by near-infrared spectroscopy. *Chest*. 2007;131(5):1479-85.
17. Manetos C, Dimopoulos S, Tzanis G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, et al. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(12):1403-8.
18. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of

symptoms, signs, and additional tests. *European journal of heart failure*. 2011;13(5):518-27.

19. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuithoff NP, Liem AH, et al. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *European journal of heart failure*. 2015;17(2):187-95.

20. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure*. 2009;11(2):130-9.

21. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(20):1845-54.

22. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h910.

23. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(32):1-207, iii.

24. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(9):1031-41.

25. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(2):147-53.

26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European

Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.

27. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, et al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European heart journal*. 2014;35(48):3417-25.

28. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11.

29. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, Cheriya P, Wert Y. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013 - 2014 epidemiological follow-up study. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2017;7(1):15-20.

30. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Naylor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2018;20(4):651-9.

31. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA cardiology*. 2018;3(8):693-702.

32. van der Ende MY, Hartman MH, Hagemeyer Y, Meems LM, de Vries HS, Stolk RP, et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *International journal of cardiology*. 2017;228:495-500.

33. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1365-72.

34. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circulation Heart failure*. 2016;9(6).

35. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(3):568-75.

36. Suthahar N, Meijers WC, Brouwers FP, Heerspink HJL, Gansevoort RT, van der Harst P, et al. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *International journal of cardiology*. 2018;250:188-94.
37. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European heart journal*. 2008;29(11):1377-85.
38. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *European heart journal*. 2003;24(5):464-74.
39. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989;80(4):769-81.
40. Shiotani I, Sato H, Sato H, Yokoyama H, Ohnishi Y, Hishida E, et al. Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002;92(4):1647-54.
41. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(1):28-35.
42. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(1):25-39.
43. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):443-52.
44. Cuoco L, Vescovo G, Castaman R, Ravara B, Cammarota G, Angelini A, et al. Skeletal muscle wastage in Crohn's disease: a pathway shared with heart failure? *International journal of cardiology*. 2008;127(2):219-27.

45. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
46. Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):208-12.
47. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation research*. 2015;116(7):1254-68.
48. Muth IE, Zschüntzsch J, Kleinschnitz K, Wrede A, Gerhardt E, Balcarek P, et al. HMGB1 and RAGE in skeletal muscle inflammation: Implications for protein accumulation in inclusion body myositis. *Experimental neurology*. 2015;271:189-97.
49. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-76.
50. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(8):1436-42.
51. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, Gjerde L, Myklebust G, Walderhaug L, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2012;26(1):33-44.
52. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
53. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognum Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54.
54. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2008;115(9):283-93.

55. Bækkerud FH, Solberg F, Leinan IM, Wisløff U, Karlsen T, Rognmo Ø. Comparison of Three Popular Exercise Modalities on V̇O₂max in Overweight and Obese. *Medicine and science in sports and exercise*. 2016;48(3):491-8.
56. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-14.
57. Klonizakis M, Moss J, Gilbert S, Broom D, Foster J, Tew GA. Low-volume high-intensity interval training rapidly improves cardiopulmonary function in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(10):1099-105.
58. Humphreys RE, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH, Dawson EA. Low-flow mediated constriction: the yin to FMD's yang? *Expert review of cardiovascular therapy*. 2014;12(5):557-64.
59. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2016;121(1):279-88.
60. Buscemi S, Canino B, Batsis JA, Buscemi C, Calandrino V, Mattina A, et al. Relationships between maximal oxygen uptake and endothelial function in healthy male adults: a preliminary study. *Acta diabetologica*. 2013;50(2):135-41.
61. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2014;48(16):1227-34.
62. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):344-51.
63. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Medicine and science in sports and exercise*. 2002;34(12):1996-2001.
64. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(6):1468-74.

65. Dimmeler S. Regulation of bone marrow-derived vascular progenitor cell mobilization and maintenance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(6):1088-93.
66. Jo EA, Cho KI, Park JJ, Im DS, Choi JH, Kim BJ. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Epicardial Fat Thickness and Endothelial Function in Hypertensive Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2020;18(2):96-102.
67. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2004;26(7-8):637-44.
68. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DH. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Experimental physiology*. 2011;96(2):57-70.
69. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of physiology*. 2004;561(Pt 1):1-25.
70. Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Nitrite and nitrate measurement by Griess reagent in human plasma: evaluation of interferences and standardization. *Methods in enzymology*. 2008;440:361-80.
71. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;55(2):312-8.
72. Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, Karolkiewicz J, Ratajczak M, Kryściak J, et al. Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity. *Obesity facts*. 2015;8(3):175-87.
73. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1563-9.
74. Ratajczak M, Skrypnik D, Bogdanski P, Madry E, Walkowiak J, Szulinska M, et al. Effects of Endurance and Endurance-Strength Training on Endothelial Function in Women with Obesity: A Randomized Trial. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(21).

75. McAllister RM, Jasperse JL, Laughlin MH. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilation in rat skeletal muscle. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2005;98(2):753-61.
76. McAllister RM, Newcomer SC, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(1):173-8.
77. Wasserman SM, Topper JN. Adaptation of the endothelium to fluid flow: in vitro analyses of gene expression and in vivo implications. *Vascular medicine (London, England)*. 2004;9(1):35-45.
78. Gielen S, Sandri M, Erbs S, Adams V. Exercise-induced modulation of endothelial nitric oxide production. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011;12(9):1375-84.
79. Lee PS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World journal of stem cells*. 2014;6(3):355-66.
80. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science (New York, NY)*. 1997;275(5302):964-7.
81. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, et al. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006;114(20):2163-9.
82. Koller L, Hohensinner P, Sulzgruber P, Blum S, Maurer G, Wojta J, et al. Prognostic relevance of circulating endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(2):309-16.
83. Yoder MC. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(7):a006692.
84. Ingram DA, Caplice NM, Yoder MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood*. 2005;106(5):1525-31.
85. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):10-7.

86. Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-based therapy of myocardial infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(2):208-16.
87. Wang Y, Johnsen HE, Mortensen S, Bindslev L, Ripa RS, Haack-Sørensen M, et al. Changes in circulating mesenchymal stem cells, stem cell homing factor, and vascular growth factors in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(6):768-74.
88. Mouquet F, Pfister O, Jain M, Oikonomopoulos A, Ngoy S, Summer R, et al. Restoration of cardiac progenitor cells after myocardial infarction by self-proliferation and selective homing of bone marrow-derived stem cells. *Circulation research*. 2005;97(11):1090-2.
89. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Säwén P, Röhl W, Hescheler J, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nature medicine*. 2004;10(5):494-501.
90. Morrone D, Felice F, Scatena C, De Martino A, Picoi MLE, Mancini N, et al. Role of circulating endothelial progenitor cells in the reparative mechanisms of stable ischemic myocardium. *International journal of cardiology*. 2018;257:243-6.
91. Kissel CK, Lehmann R, Assmus B, Aicher A, Honold J, Fischer-Rasokat U, et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(24):2341-9.
92. Hayek SS, MacNamara J, Tahhan AS, Awad M, Yadalam A, Ko YA, et al. Circulating Progenitor Cells Identify Peripheral Arterial Disease in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation research*. 2016;119(4):564-71.
93. Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, et al. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circulation research*. 2015;116(2):289-97.
94. Duda DG, Cohen KS, Scadden DT, Jain RK. A protocol for phenotypic detection and enumeration of circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in human blood. *Nature protocols*. 2007;2(4):805-10.
95. Huizer K, Mustafa DAM, Spelt JC, Kros JM, Sacchetti A. Improving the characterization of endothelial progenitor cell subsets by an optimized FACS protocol. *PloS one*. 2017;12(9):e0184895.

96. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP, Jr. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2005;64(1):1-8.
97. Smythe J, Fox A, Fisher N, Frith E, Harris AL, Watt SM. Measuring angiogenic cytokines, circulating endothelial cells, and endothelial progenitor cells in peripheral blood and cord blood: VEGF and CXCL12 correlate with the number of circulating endothelial progenitor cells in peripheral blood. *Tissue engineering Part C, Methods*. 2008;14(1):59-67.
98. Tung JW, Heydari K, Tirouvanziam R, Sahaf B, Parks DR, Herzenberg LA, et al. Modern flow cytometry: a practical approach. *Clinics in laboratory medicine*. 2007;27(3):453-68, v.
99. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, do Céu Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2013;92(11):1020-30.
100. Witkowski S, Lockard MM, Jenkins NT, Obisesan TO, Spangenburg EE, Hagberg JM. Relationship between circulating progenitor cells, vascular function and oxidative stress with long-term training and short-term detraining in older men. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2010;118(4):303-11.
101. Van Craenenbroeck EM, Bruyndonckx L, Van Berckelaer C, Hoymans VY, Vrints CJ, Conraads VM. The effect of acute exercise on endothelial progenitor cells is attenuated in chronic heart failure. *European journal of applied physiology*. 2011;111(9):2375-9.
102. Sandri M, Beck EB, Adams V, Gielen S, Lenk K, Hollriegel R, et al. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(1):55-64.
103. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakaguchi A, Kawamura M, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *American journal of hypertension*. 2007;20(8):825-30.

104. Cubbon RM, Murgatroyd SR, Ferguson C, Bowen TS, Rakobowchuk M, Baliga V, et al. Human exercise-induced circulating progenitor cell mobilization is nitric oxide-dependent and is blunted in South Asian men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(4):878-84.
105. Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(4):684-90.
106. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation*. 2005;111(25):3391-9.
107. Krüger K, Pilat C, Schild M, Lindner N, Frech T, Muders K, et al. Progenitor cell mobilization after exercise is related to systemic levels of G-CSF and muscle damage. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2015;25(3):e283-91.
108. Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F, Merlo L, Tuzzato G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(9):701-8.
109. Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circulation Heart failure*. 2010;3(4):486-94.
110. Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Paelinck BP, et al. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic research in cardiology*. 2010;105(5):665-76.
111. Gatta L, Armani A, Iellamo F, Consoli C, Molinari F, Caminiti G, et al. Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2012;155(3):409-13.
112. Eleuteri E, Mezzani A, Di Stefano A, Vallese D, Gnemmi I, Delle Donne L, et al. Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart

failure: a preliminary report. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2013;18(5):418-24.

113. Mezzani A, Grassi B, Jones AM, Giordano A, Corra U, Porcelli S, et al. Speeding of pulmonary VO₂ on-kinetics by light-to-moderate-intensity aerobic exercise training in chronic heart failure: clinical and pathophysiological correlates. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2189-95.

114. Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Hollriegel R, et al. Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(4):349-58.

115. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.

116. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FD. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *European journal of heart failure*. 2012;14(2):176-84.

117. C S. *Heart failure: Heart Diseases*. Athens: Paschalidis Medical Publications; 2005.

118. Kovacic S, Plazonic Z, Batinac T, Miletic D, Ruzic A. Endothelial dysfunction as assessed with magnetic resonance imaging - A major determinant in chronic heart failure. *Medical hypotheses*. 2016;90:76-8.

119. MacIver DH, Dayer MJ, Harrison AJ. A general theory of acute and chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2013;165(1):25-34.

120. Donato AJ, Uberoi A, Bailey DM, Wray DW, Richardson RS. Exercise-induced brachial artery vasodilation: effects of antioxidants and exercise training in elderly men. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2010;298(2):H671-8.

121. Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, Banasiak W, Ponikowski P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2014;5(4):287-96.

122. Chan KH, Simpson PJ, Yong AS, Dunn LL, Chawantanpipat C, Hsu C, et al. The relationship between endothelial progenitor cell populations and epicardial and microvascular coronary disease-a cellular, angiographic and physiologic study. *PLoS one*. 2014;9(4):e93980.
123. Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, Berezina TA, Gromenko EA. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles in chronic heart failure patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *EBioMedicine*. 2016;4:86-94.
124. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Akiyama E, Sugamura K, Matsubara J, et al. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(12):2623-31.
125. Chen YC, Ho CW, Tsai HH, Wang JS. Interval and continuous exercise regimens suppress neutrophil-derived microparticle formation and neutrophil-promoted thrombin generation under hypoxic stress. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2015;128(7):425-36.
126. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World journal of cardiology*. 2012;4(12):312-26.
127. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.
128. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *The American review of respiratory disease*. 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
129. Tzani G, Manetos C, Dimopoulos S, Vasileiadis I, Malliaras K, Kaldara E, et al. Attenuated Microcirculatory Response to Maximal Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2016;36(1):33-7.
130. Gerovasili V, Drakos S, Kravari M, Malliaras K, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2009;29(6):385-91.
131. Nanas S, Anastasiou-Nana M, Dimopoulos S, Sakellariou D, Alexopoulos G, Kapsimalakou S, et al. Early heart rate recovery after exercise predicts mortality in

patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2006;110(3):393-400.

132. Tzanis G, Philippou A, Karatzanos E, Dimopoulos S, Kaldara E, Nana E, et al. Effects of High-Intensity Interval Exercise Training on Skeletal Myopathy of Chronic Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(1):36-46.

133. Biosciences B. BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Soluble Protein Master Buffer Kit Instruction Manual. Becton, Dickinson and Company BD Biosciences.

134. Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Schiegl T, Kosiol S, Link A, et al. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. *Basic research in cardiology*. 2007;102(6):565-71.

135. Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Frederix G, Hoymans VY, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. *European heart journal*. 2010;31(15):1924-34.

136. Stefanou C, Karatzanos E, Mitsiou G, Psarra K, Angelopoulos E, Dimopoulos S, et al. Neuromuscular electrical stimulation acutely mobilizes endothelial progenitor cells in critically ill patients with sepsis. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):21.

137. Tsai HH, Lin CP, Lin YH, Hsu CC, Wang JS. High-intensity Interval training enhances mobilization/functionality of endothelial progenitor cells and depressed shedding of vascular endothelial cells undergoing hypoxia. *European journal of applied physiology*. 2016;116(11-12):2375-88.

138. Djohan AH, Sia CH, Lee PS, Poh KK. Endothelial Progenitor Cells in Heart Failure: an Authentic Expectation for Potential Future Use and a Lack of Universal Definition. *Journal of cardiovascular translational research*. 2018;11(5):393-402.

139. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Van Bockstaele DR, Haine SE, Vermeulen K, Van Tendeloo VF, et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells: a methodological comparison of six flow cytometric approaches. *Journal of immunological methods*. 2008;332(1-2):31-40.

140. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(1):36-46.

141. de Meirelles LR, Matsuura C, Resende Ade C, Salgado AA, Pereira NR, Coscarelli PG, et al. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(10):1225-32.
142. Gao M, Lu X, Chen W, Xiao GH, Zhang Y, Yu R, et al. Randomized clinical trial of physiological ischemic training for patients with coronary heart disease complicated with heart failure: Safety of training, VEGF of peripheral blood and quality of life. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(1):260-4.
143. Fernandes-Silva MM, Guimaraes GV, Rigaud VO, Lofrano-Alves MS, Castro RE, de Barros Cruz LG, et al. Inflammatory biomarkers and effect of exercise on functional capacity in patients with heart failure: Insights from a randomized clinical trial. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(8):808-17.
144. Georgantas A, Dimopoulos S, Tasoulis A, Karatzanos E, Pantsios C, Agapitou V, et al. Beneficial effects of combined exercise training on early recovery cardiopulmonary exercise testing indices in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2014;34(6):378-85.
145. Chen YW, Wang CY, Lai YH, Liao YC, Wen YK, Chang ST, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine*. 2018;97(4):e9629.
146. Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, et al. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *International journal of cardiology*. 2015;179:269-74.
147. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart failure*. 2013;1(1):1-20.
148. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(6):27.
149. Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1455-69.
150. Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart failure reviews*. 2017;22(2):179-89.
151. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic

- heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study. *Circulation*. 2012;125(22):2716-27.
152. Nosarev AV, Smagliy LV, Anfinogenova Y, Popov SV, Kapilevich LV. Exercise and NO production: relevance and implications in the cardiopulmonary system. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2014;2:73.
153. Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology research and practice*. 2017;2017:2450202.
154. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005;98(4):1154-62.
155. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(17):2058-67.
156. Tao J, Yang Z, Wang JM, Tu C, Pan SR. Effects of fluid shear stress on eNOS mRNA expression and NO production in human endothelial progenitor cells. *Cardiology*. 2006;106(2):82-8.
157. Yang Z, Wang JM, Chen L, Luo CF, Tang AL, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Journal of human hypertension*. 2007;21(6):452-60.
158. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, Mitsiou G, Stefanou C, Patsaki I, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Annals of intensive care*. 2013;3(1):39.
159. Muthalib M, Jubeau M, Millet GY, Maffiuletti NA, Nosaka K. Comparison between electrically evoked and voluntary isometric contractions for biceps brachii muscle oxidative metabolism using near-infrared spectroscopy. *European journal of applied physiology*. 2009;107(2):235-41.
160. Ross MD, Wekesa AL, Phelan JP, Harrison M. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(1):16-23.