

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια Ο ρόλος της άσκησης στη μυοπάθεια και στην αγγειογένεση του σκελετικού μυός

Η περιφερική μυοπάθεια (ΠΜ) χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ατροφία στους σκελετικούς μυς, η οποία οδηγεί σε αδυναμία και δυσλειτουργία τους. Εμφανίζεται ως έμμεση συνέπεια της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ), ενώ πολλά από τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΚΑ, όπως είναι η δύσπνοια, ο έντονος μυϊκός κόπιατος και η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση, οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην ΠΜ. Ειδικότερα, η ΠΜ στους ασθενείς με ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από ποικίλες ανατομικές-μορφολογικές, μεταβολικές, λειτουργικές και μοριακές αλλαγές στον σκελετικό μυ, ενώ μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών έχει, επίσης, παρατηρηθεί στους μυς αυτών των ασθενών. Επί πλέον, μελέτες αναφέρουν αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών στους σκελετικούς μυς των ασθενών με ΧΚΑ, οι οποίες φαίνεται να επιτείνουν έναν φαύλο κύκλο μυϊκής ατροφίας. Ωστόσο, ευρήματα άλλων μελετών υποδηλώνουν ότι μια ελεγχόμενη φλεγμονώδης διεργασία μπορεί να συμβάλλει στην αγγειογένεση και στην υπερτροφία του πάσχοντος μυός. Η άσκηση επάγει την αγγειογενετική δραστηριότητα στον σκελετικό μυ, ενώ μπορεί, επίσης, να πυροδοτήσει την έκφραση τόσο φλεγμονωδών όσο και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών στον ασκούμενο μυ. Έτσι, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση του πιθανού ρόλου της άσκησης στην ΠΜ ασθενών με ΧΚΑ, περιγράφοντας ειδικότερα πιθανούς ασκησιογενείς μηχανισμούς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ μοριακών παραγόντων και ενδοκυττάρων μονοπατιών που επάγουν την αγγειογένεση στον σκελετικό μυ των εν λόγω ασθενών.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) ορίζεται η πάθηση κατά την οποία παρατηρείται αδυναμία της καρδιάς να προωθήσει (επαρκώς) το οξυγονωμένο αίμα στους ιστούς του σώματος,<sup>1</sup> με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία τόσο ζωτικών οργάνων όσο και περιφερικών ιστών.<sup>2</sup> Οι σκελετικοί μύες αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα περιφερειακών ιστών που δυσλειτουργούν ως επακόλουθο της εξέλιξης της νόσου, συνιστώντας τη λεγόμενη «μυϊκή υπόθεση» της ΧΚΑ (εικ. 1). Οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν περιορισμένη αντοχή στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης – εμφάνιση δύσπνοιας και έντονου μυϊκού κόπιατος σε σχετικά πολύ χαμηλή ένταση άσκησης.<sup>3</sup> Επί πλέον, παρουσιάζουν γενικευμένη μυϊκή ατροφία, περιλαμβανομένης και της ελαττωμένης τριχοειδικής αιμάτωσης των σκελετικών μυών, με μείωση τόσο του αριθμού των

τριχοειδών ανά εγκάρσια επιφάνεια σκελετικού μυός όσο και της αναλογίας τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα.<sup>4,5</sup>

Η αγγειογένεση αφορά στη δημιουργία νέων τριχοειδών αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα.<sup>6</sup> Επίσης, είναι τεκμηριωμένο ότι η ιστική υποξία αποτελεί ερέθισμα που πυροδοτεί την αγγειογένεση.<sup>7</sup> Η άσκηση είναι γνωστό ότι προκαλεί υποξία στους ασκούμενους μυς, λόγω ανεπαρκούς παροχής οξυγόνου συγκριτικά με τις αυξημένες ανάγκες κατά την παραγωγή έντονου μυϊκού έργου. Κατ' αυτόν τον τρόπο φαίνεται να συνδέεται η άσκηση με τις διεργασίες της αγγειογένεσης. Η συστηματική άσκηση αποτρέπει τη μυϊκή ατροφία μέσω της μείωσης της τοπικής φλεγμονής του μυός, της βελτίωσης της οξειδωτικής του ικανότητας και της αύξησης της πυκνότητας των τριχοειδών του.<sup>8</sup> Ως εκ τούτου, η ασκησιογενής αγγειογένεση αποτελεί σημαντική συνιστώσα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(3):313-321  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(3):313-321

Α. Τρύφωνος,<sup>1</sup>  
Α. Φιλίππου,<sup>1</sup>  
Ε. Καρατζάνος,<sup>2</sup>  
Σ. Νανάς<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>2</sup>Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

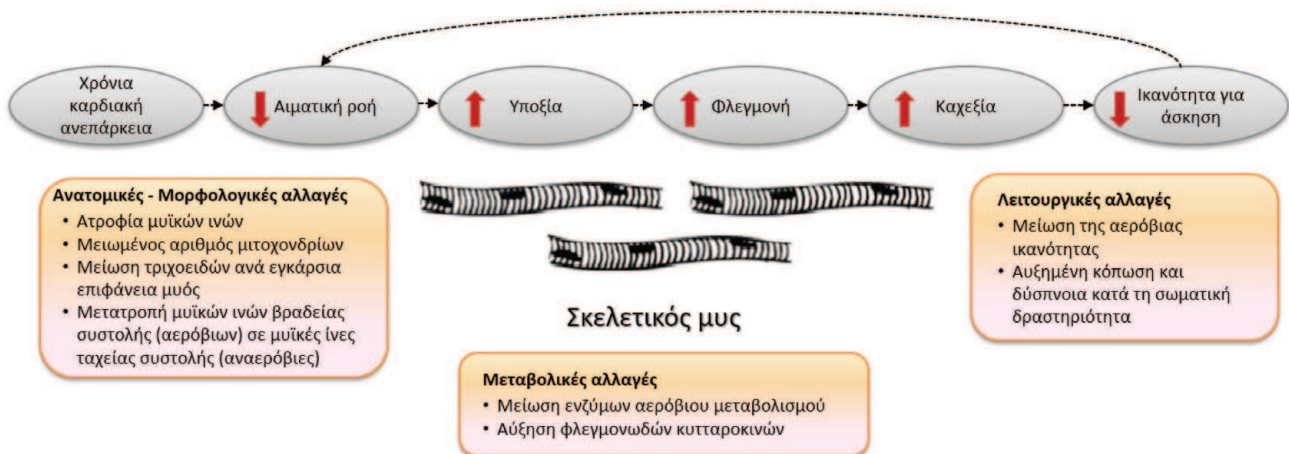
Chronic heart failure: The role of exercise in the associated myopathy and angiogenesis of skeletal muscle

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειογένεση  
Άσκηση  
Περιφερική μυοπάθεια  
Φλεγμονή  
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Υποβλήθηκε 2.4.2017  
Εγκρίθηκε 11.6.2017



**Εικόνα 1.** Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) χαρακτηρίζεται από μειωμένη αιματική ροή στον σκελετικό μυ, που οδηγεί σε ιστική υποξία, φλεγμονή και ατροφία του μυός και, τελικά, σε περιορισμένη ικανότητα για άσκηση. Οι σκελετικοί μύες των ασθενών με ΧΚΑ παρουσιάζουν μεταβολικές, ανατομικές-μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως περιφερική μυοπάθεια και συνιστά τη λεγόμενη «μυϊκή υπόθεση» της ΧΚΑ.

με ΧΚΑ. Έτσι, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τον ρόλο της άσκησης στην αντιμετώπιση της περιφερικής μυοπάθειας (ΠΜ) ασθενών με ΧΚΑ. Ειδικότερα, έμφαση δόθηκε στη διερεύνηση του ρόλου της άσκησης στη μυοπάθεια, υπό το πρίσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ μοριακών παραγόντων και ενδοκυττάρων μονοπατιών αγγειογένεσης που επάγονται στον ασκούμενο σκελετικό μυ.

## 2. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ ΑΠΟΤΟΚΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Οι σκελετικοί μύες των ασθενών με ΧΚΑ χαρακτηρίζονται από μειωμένη λειτουργικότητα, η οποία συνδέεται με την εμφάνιση πρόωρου μυϊκού κάματος, δύσπνοιας και περιορισμένης ικανότητας για άσκηση. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως ΠΜ και αποτελεί έναν «αντιρροπιστικό» μηχανισμό της νόσου, ώστε να εξασφαλίσει την αιματική ροή στα ζωτικά όργανα, υποβαθμίζοντας, κατά έναν τρόπο, την αιματική ροή στους σκελετικούς μύς.<sup>9</sup> Η μυοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά ως μεμονωμένη δυσλειτουργία του μυϊκού ιστού, ενώ με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί σε μια γενικευμένη έκπτωση του οργανισμού (καχεξία). Μάλιστα, μεγάλη κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΚΑ κατέδειξε την αδυναμία συσχέτισης του κλάσματος εξώθησης των ασθενών και της ικανότητάς τους για άσκηση ( $VO_{2peak}$ ), ενισχύοντας περαιτέρω την υπόθεση ότι η μειωμένη ικανότητα για άσκηση που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΧΚΑ δεν έγκειται στην περιορισμένη καρδιακή παροχή αλλά σε περιφερικές δυσλειτουργίες του σκελετικού μυός.<sup>10</sup> Έκτοτε, νέα ώθηση δόθηκε στη διερεύνηση της ΧΚΑ και

του βαθμού συσχέτισής της με την ικανότητα των εν λόγω ασθενών για άσκηση.

Η ΠΜ ως απότοκος της ΧΚΑ συνοδεύεται από ανατομικές-μορφολογικές, μεταβολικές και λειτουργικές αλλαγές του σκελετικού μυός.<sup>11</sup> Ίσως η σημαντικότερη από αυτές είναι η μυϊκή ατροφία, η οποία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα τόσο της γενικευμένης δυσλειτουργίας πολλών μυϊκών ινών,<sup>12</sup> όσο και της μείωσης του αριθμού και του μεγέθους τους.<sup>4,12</sup> Επίσης, φαίνεται να επισυμβαίνει και μια ανακατανομή των τύπων των μυϊκών ινών σε αυτούς τους μύς. Συγκεκριμένα, αναφέρεται μείωση του αριθμού των οξειδωτικών (αερόβιων) και αύξηση των γλυκολυτικών (αναερόβιων) μυϊκών ινών,<sup>4,12</sup> ενώ άλλη μελέτη έχει δείξει μείωση του μεγέθους όλων των τύπων μυϊκών ινών στους ασθενείς με ΧΚΑ συγκριτικά με τις μυϊκές ίνες υγιών ατόμων.<sup>13</sup> Εξ άλλου, φαίνεται ότι με την εξέλιξη της ΧΚΑ και της συνακόλουθης μυοπάθειας παρατηρείται αυξημένη απόπτωση των μυϊκών κυττάρων. Μάλιστα, ο δείκτης απόπτωσης καθώς και η συχνότητα απόπτωσης των μυϊκών ινών έχουν συσχετιστεί με τη μειωμένη ικανότητα των συγκεκριμένων ασθενών για άσκηση.<sup>14</sup>

Επί πλέον, παρατηρείται μείωση του αριθμού και της πυκνότητας των μιτοχονδρίων των σκελετικών μυών, καθώς και ελάττωση των οξειδωτικών τους ενζύμων.<sup>4,15</sup> Η μειωμένη πυκνότητα και η λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία παραγωγής ενέργειας μέσω του αερόβιου μεταβολισμού στον σκελετικό μυ, οδηγώντας σε αυξημένη αναερόβια γλυκόλυση και μεγαλύτερη μεταβολική οξέωση, η οποία μεταφράζεται σε πρόωρο μυϊκό κάματο και μειωμένη αντοχή στην άσκηση.<sup>15</sup> Επίσης, η μειωμένη τριχοειδική πυκνότητα των σκελετικών μυών στα άτομα με

ΧΚΑ έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη αιμάτωσή τους, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στον πρόωρο μυϊκό κάματο και στη μειωμένη αντοχή στην άσκηση.

Εκτός, όμως, από τις ανατομικές-μορφολογικές αλλαγές που υφίσταται ο σκελετικός μυς, παρατηρούνται, επίσης, και μεταβολικές διαταραχές του. Η κυριότερη είναι η αύξηση του λόγου ανόργανων φωσφορικών ιόντων/φωσφοκρεατίνης (Pi/PCr). Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει ταχεία αποδόμηση της φωσφοκρεατίνης, εξ αιτίας των μειωμένων ενεργειακών αποθεμάτων, με επακόλουθο τη σχετικά πρόωρη εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης των σκελετικών μυών κατά την άσκηση.<sup>16</sup> Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν μείωση των ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού και, κατά συνέπεια, ο σκελετικός μυς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αναερόβιο μεταβολισμό.<sup>12</sup> Παράλληλα, έχει αναφερθεί αυξημένη ενεργοποίηση του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος, καθώς και υπερέκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως των TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκων α) και TGF-β (μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β), που συμβάλλουν στην περαιτέρω ατροφία του μυϊκού ιστού.<sup>17</sup>

Εξ άλλου, φαίνεται ότι οι παραπάνω αλλοιώσεις που υφίσταται ο σκελετικός μυς των ασθενών με ΧΚΑ επιτείνουν τη μειωμένη λειτουργικότητα του μυϊκού τους συστήματος, η οποία μεταφράζεται σε δύσπνοια και περιορισμένη ικανότητα για άσκηση,<sup>4</sup> καθώς και σε μειωμένη μυϊκή δύναμη και πρόωρο μυϊκό κάματο συγκριτικά με τους υγιείς.<sup>18</sup>

### 3. ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΑΣΚΗΣΗΣ

Μέχρι τη δεκαετία του 1990, στους ασθενείς με ΧΚΑ προτεινόταν να απέχουν πλήρως από οποιαδήποτε έντονη σωματική δραστηριότητα, καθώς δεν ήταν γνωστό εάν η άσκηση θα μπορούσε να επιδεινώσει την ήδη σοβαρή κατάστασή τους. Έκτοτε, ορισμένες μελέτες εφάρμοσαν προγράμματα άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ και αφού πρώτα επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια εφαρμογής της στους εν λόγω ασθενείς, στη συνέχεια άρχισαν να τεκμηριώνονται τα πολλαπλά οφέλη που παρέχει η άσκηση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των εν λόγω ασθενών.

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών, ως απότοκος της ΧΚΑ, έχει προταθεί η εφαρμογή πρωτοκόλλων άσκησης, καθώς και η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής και φαρμακευτικών ουσιών.<sup>19,20</sup> Βασικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό που εμφανίζουν τα άτομα με ΧΚΑ όταν ασκούνται είναι η ελαττωμένη καρδιακή παροχή σε σχέση με τις ανάγκες του αυξημένου έργου. Ωστόσο, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα άτομα

με ΧΚΑ διακόπτουν την άσκηση κυρίως λόγω κόπωσης των κάτω άκρων παρά εξ αιτίας δύσπνοιας. Κατά ένα μέρος, αυτό οφείλεται στη μειωμένη παροχή και κατανάλωση οξυγόνου, καθώς και στη συσσώρευση καματογόνων μεταβολιτών, όπως είναι το γαλακτικό οξύ, στους ασκούμενους μυς των συγκεκριμένων ασθενών.<sup>3</sup>

Είναι γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΚΑ, εξ αιτίας του πρόωρου μυϊκού κάματος και της δύσπνοιας που αντιμετωπίζουν, τείνουν να αποφεύγουν την άσκηση και συνεπώς η ποιότητα ζωής τους επιδεινώνεται. Ωστόσο, ευρήματα ποικίλων κλινικών ερευνών συγκλίνουν στο ότι η αερόβια άσκηση αυξάνει την αερόβια ικανότητα των ασθενών, ενώ φαίνεται να συμβάλλει στην επιβράδυνση της ενεργοποίησης του αναερόβιου μεταβολισμού και, κατ' επέκταση, στην καθυστέρηση εμφάνισης μυϊκού κάματος.<sup>21,22</sup> Ειδικότερα, ασθενείς με ΧΚΑ οι οποίοι ακολούθησαν αερόβια άσκηση μέτριας έντασης για 14 μήνες βελτίωσαν την καρδιοαναπνευστική τους ικανότητα συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που δεν ασκήθηκαν, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασκούμενοι ασθενείς σημείωσαν, επίσης, καλύτερους δείκτες στο ερωτηματολόγιο αποτύπωσης της ποιότητας ζωής τους.<sup>23</sup> Η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΚΑ που ακολούθησαν το πρόγραμμα αερόβιας άσκησης μείωσαν τους παράγοντες κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπρόσθετα, δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΚΑ που ασκούνταν μείωσαν τον χρόνο νοσοκομειακής τους φροντίδας, ενώ αυξήθηκε και ο χρόνος επιβίωσής τους συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ασκούνταν.<sup>24,25</sup> Τέλος, πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει ότι η εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης είναι ασφαλής για τους ασθενείς με διαγνωσμένη ΧΚΑ.<sup>26</sup> Η άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση στους ασθενείς με ΧΚΑ, κυρίως μέσω της βελτίωσης των περιφερικών μυϊκών δυσλειτουργιών, χωρίς απαραίτητα να προκαλεί οποιαδήποτε βελτίωση στην κεντρική αιμοδυναμική λειτουργία. Το συγκεκριμένο παράδοξο της «αιμοδυναμικής λειτουργίας» φαίνεται να αποδεικνύει ότι η ΠΜ διαδραματίζει έναν ανεξάρτητο, αλλά εξ ίσου σημαντικό ρόλο στον «φαύλο κύκλο» των συμπτωμάτων της νόσου.<sup>20,25</sup>

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση ενδέχεται να παρατείνει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με ΧΚΑ δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένοι. Εικάζεται ότι με την άσκηση επιτυγχάνεται καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου και βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ λαμβάνουν χώρα και διεργασίες τοπικής αναδόμησης και αγγειογένεσης των σκελετικών μυών, βελτιώνοντας έτσι τη γενική κατάσταση των ασθενών.<sup>27</sup> Επίσης, ανεξάρτητα από την αιτία εμφάνισης της ΧΚΑ, είναι κοινά αποδεκτό ότι η άσκηση βελτιώνει τη νευροορμονική και τη μυοσκελετική λειτουργία των ασθενών. Τέλος, έχει δειχθεί ότι, παρ' όλο

που τα προγράμματα άσκησης διαρκούν για μια ορισμένη περίοδο, μετά το τέλος του εκάστοτε προγράμματος οι ασθενείς είναι πρόθυμοι να ακολουθούν γενικότερα έναν πιο δραστήριο τρόπο ζωής.<sup>24</sup>

#### 4. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Αγγειογένεση είναι η φυσιολογική διεργασία, η οποία περιλαμβάνει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα.<sup>6</sup> Διαφέρει από την αγγειοποίηση, η οποία αποτελεί την εκ νέου (*de novo*) δημιουργία αγγείων από προγονικά κύτταρα, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΠΜ, ως απόρροια της ΧΚΑ, χαρακτηρίζεται από μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών στον σκελετικό μυ. Επομένως, η αύξηση της αγγειογένεσης στον πάσχοντα σκελετικό μυ ενδεχομένως να συμβάλλει αποτελεσματικά στη βελτίωση της ΠΜ, μειώνοντας τα συμπτώματά της στους ασθενείς με ΧΚΑ, όπως είναι ο πρόωρος μυϊκός κάματος και η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση.

Μετά την εμβρυϊκή περίοδο του οργανισμού, ένας από τους βασικότερους μηχανισμούς που πυροδοτεί διεργασίες της αγγειογένεσης στους διάφορους ιστούς είναι η υποξία.<sup>28,29</sup> Η επαγόμενη αγγειογένεση του σκελετικού μύος περιγράφεται συνοπτικά σε τρία στάδια. Αρχικά, η χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου (υποξία) εντείνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), καθώς και την ενεργοποίηση του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1α). Στη συνέχεια, ο HIF-1α επάγει την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο οποίος αποτελεί κομβικό παράγοντα στις διεργασίες της αγγειογένεσης. Ειδικότερα, η αύξηση του NO οδηγεί στη διαστολή των αγγείων, ενώ, παράλληλα, ο VEGF διαταράσσει τις συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Στη φάση αυτή, όπου παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, εμπλέκονται άλλοι αγγειορυθμιστικοί παράγοντες, όπως είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases, MMPs), οι αγγειοποιητίνες και ο υποδοχέας τους (Ang-1, Ang-2, Tie-2), καθώς και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου του τύπου της ουροκινάσης (uPA) με τον υποδοχέα του (uPAR), οι οποίοι συνεισφέρουν στην αποσταθεροποίηση της βασικής μεμβράνης του ενδοθηλίου. Η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και η διάρρηξη της βασικής μεμβράνης επιτρέπουν τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, συνδράμοντας στη δημιουργία νέων αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα. Ακολουθεί η φάση της εκβλάστησης, κατά την οποία τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πλέον ελεύθερα έξω από τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου και, καθοδηγόμε-

να από τον VEGF και άλλους αγγειογενετικούς παράγοντες, δημιουργούν το νέο αγγείο. Τέλος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα με τη βοήθεια μορίων προσκόλλησης, όπως είναι οι ιντεγκρίνες, σχηματίζουν τις λεγόμενες «θηλιές» και, τελικά, διαμορφώνουν τον αυλό του νέου αιμοφόρου αγγείου.<sup>28</sup>

#### 5. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Είναι γνωστό ότι κατά την άσκηση ο ασκούμενος σκελετικός μυς μπορεί να εμφανίζει μειωμένη οξυγόνωση, λόγω του περιορισμού της παροχής οξυγόνου σε αυτόν σε σχέση με τις αυξημένες ανάγκες του για την παραγωγή έργου. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια μέτριας έως έντονης άσκησης, η τριχοειδική μερική πίεση οξυγόνου στον ασκούμενο μυ μειώνεται από 30 mmHg περίπου, που είναι στην ηρεμία, σε περίπου 3–4 mmHg.<sup>30</sup> Η υποξία που προκαλείται από την άσκηση αποτελεί ερέθισμα για την επαγωγή ποικίλων προσαρμογών στον σκελετικό μυ, όπως είναι η αύξηση των οξειδωτικών ενζύμων, του αριθμού των μιτοχονδρίων, καθώς και της πυκνότητας των τριχοειδών.<sup>31</sup>

Η αυξημένη πυκνότητα των τριχοειδών στον σκελετικό μυ ενισχύει την παροχή θρεπτικών συστατικών, μειώνει την απόσταση διάχυσης του οξυγόνου και, σε συνδυασμό με τον αυξημένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενισχύει τη σωματική απόδοση.<sup>28</sup> Επίσης, η αυξημένη τριχοειδική πυκνότητα βελτιώνει γενικότερα τη λειτουργία του σκελετικού μύος, ενώ η αυξημένη αναλογία τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα φαίνεται να είναι η σημαντικότερη παράμετρος που συνδέει την αγγειογένεση με τη σωματική απόδοση.<sup>32</sup>

Από παλαιότερες μελέτες έχει δειχθεί ότι η χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων αγγείων, ενώ, αντίθετα, κανονική ή υψηλότερη μερική πίεση οξυγόνου μειώνει την έκφραση του VEGF στα εν λόγω κύτταρα και, επομένως, την αγγειογένεση.<sup>33</sup> Η έκφραση του VEGF και η νεο-αγγειογένεση παρατηρήθηκε αρχικά *in vitro*,<sup>34</sup> ενώ ακολούθως επιβεβαιώθηκε και *in vivo*, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.<sup>32,33,35</sup>

Μελέτες σε κλινικούς πληθυσμούς, και ειδικότερα σε ασθενείς με ΧΚΑ, επιβεβαίωσαν την υπερέκφραση του VEGF στον σκελετικό μυ των εν λόγω ασθενών μετά από άσκηση.<sup>36</sup> Επίσης, μετά από άσκηση παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του HIF-1α, τόσο σε mRNA όσο και σε πρωτεϊνικό επίπεδο, ενώ η αυξημένη αυτή έκφραση αναμένεται να επάγει την έκφραση του VEGF.<sup>37</sup> Άλλη μελέτη, η οποία συνέκρινε την έκφραση του VEGF σε φυσιολογικά και σε διαγονιδιακά ποντίκια (με ανεπαρκή έκφραση του VEGF) μετά από αερόβια άσκηση, έδειξε ότι τα φυσιολογικά πο-

ντίκια παρουσίασαν σημαντική αγγειογενετική απόκριση μετά την άσκηση συγκριτικά με τα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι τα διαγονιδιακά ποντίκια δεν παρουσίασαν κάποια βελτίωση στην ικανότητά τους για άσκηση.<sup>38</sup> Τα εν λόγω ερευνητικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η αγγειογενετική δραστηριότητα στον σκελετικό μυ επάγεται με την άσκηση και συνδέεται άμεσα με την ίδια την ικανότητα για άσκηση. Γενικότερα, έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα της mRNA έκφρασης του VEGF είναι αυξημένα αμέσως μετά από αερόβια άσκηση, κορυφώνονται 2–4 ώρες στη συνέχεια και επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα 24 ώρες μετά το τέλος της άσκησης.<sup>35,39</sup>

Αναφορικά με τον τύπο της άσκησης, τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αγγειογένεση συνδέεται κυριότερα με την αερόβια άσκηση.<sup>39,40</sup> Η αγγειογενετική δραστηριότητα του μυός αυξάνεται τόσο μετά από συστηματική όσο και μετά από μία μεμονωμένη συνεδρία άσκησης.<sup>35,41,42</sup> Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης όσο και η συνεχόμενη άσκηση χαμηλής έντασης έχουν εξ ίσου θετικό αποτέλεσμα στην επαγωγή της αγγειογένεσης.<sup>43</sup> Μάλιστα, η αύξηση της mRNA έκφρασης του VEGF φαίνεται να συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της έκφρασής του σε πρωτεϊνικό επίπεδο, υποδηλώνοντας τον λειτουργικό ρόλο του συγκεκριμένου αγγειογενετικού παράγοντα μετά από άσκηση.<sup>41</sup> Ωστόσο, η ίδια μελέτη αναφέρει ότι η αύξηση της mRNA έκφρασης του VEGF που παρατηρείται μετά από την εκτέλεση μιας μεμονωμένης συνεδρίας άσκησης δεν διατηρείται τις επόμενες ημέρες.

Εκτός από την αύξηση της έκφρασης του VEGF, η αερόβια άσκηση έχει δειχθεί ότι αυξάνει και τα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων του (VEGFR-1 και VEGFR-2).<sup>44–46</sup> Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η προπόνηση αντοχής αυξάνει τη δραστηριότητα των εν λόγω αγγειορυθμιστικών παραγόντων, δηλαδή του VEGF και του υποδοχέα του (VEGFR-2), καθώς και των MMPs.<sup>45</sup> Ειδικότερα, η έκφραση του VEGFR-2 μετά από άσκηση παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την αύξηση των τριχοειδών αγγείων στον σκελετικό μυ, ενισχύοντας την υπόθεση για τον σημαντικό ρόλο του VEGFR-2 στην αγγειογενετική δραστηριότητα του μυός.<sup>46</sup> Επίσης, άλλοι αγγειορυθμιστικοί παράγοντες, όπως είναι οι MMPs, οι αγγειοποιητίνες (Ang-1, Ang-2) και ο υποδοχέας τους (Tie-2), καθώς και το σύστημα uPA/uPA-R, συμβάλλουν εξ ίσου στα διάφορα στάδια της αγγειογένεσης του σκελετικού μυός (π.χ., κατά την αποσταθεροποίηση της βασικής μεμβράνης του ενδοθηλίου). Παρ' όλα αυτά, η αποσταθεροποίηση της βασικής μεμβράνης θα πρέπει να είναι ελεγχόμενη, γιατί η υπερβολική αποδιοργάνωσή της μπορεί να προκαλέσει απώλεια της δομικής ακεραιότητάς της με απότοκο την αναστολή των αγγειογενετικών διεργασιών.<sup>28</sup>

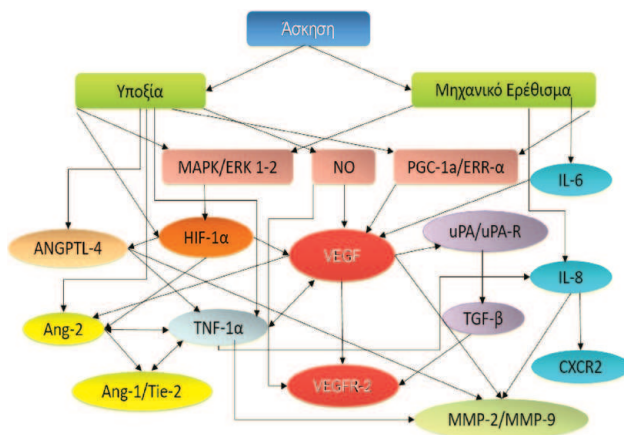
Εκτός από την αερόβια άσκηση, φαίνεται ότι και η άσκηση με αντιστάσεις αποτελεί ερέθισμα για ποικίλες προσαρμογές στον μυϊκό ιστό, όπως είναι η αύξηση της μυϊκής δύναμης και ισχύος, η υπερτροφία του και η αλλαγή του τύπου των μυϊκών ινών στον ασκούμενο μυ, ενώ, επίσης, φαίνεται να πυροδοτεί και την αγγειογένεση.<sup>47–49</sup> Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της mRNA έκφρασης του VEGF στον σκελετικό μυ κατά 2,9 φορές πάνω από τα επίπεδα ηρεμίας, έως και 24 ώρες μετά το τέλος μίας συνεδρίας άσκησης με αντιστάσεις, τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους άνδρες.<sup>48</sup> Παρόμοια, μια προπόνηση με αντιστάσεις σε σχετικά υψηλή ένταση (60–80% της 1 μέγιστης επανάληψης, 1RM) αυξάνει την έκφραση του VEGF στον ασκηθέντα σκελετικό μυ.<sup>49</sup> Επίσης, η εφαρμογή άσκησης με αντιστάσεις υπό συνθήκες συστηματικής υποξίας μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη αύξηση της έκφρασης του VEGF, καθώς και της πυκνότητας των τριχοειδών αγγείων ανά μυϊκή ίνα στους ασκούμενους σκελετικούς μυς.<sup>50</sup>

Ωστόσο, δεν είναι σαφές κατά πόσο η έκφραση του VEGF είναι καθυστερημένη μετά από άσκηση με αντιστάσεις συγκριτικά με την αερόβια άσκηση, δεδομένου ότι με την άσκηση αντιστάσεων τα επίπεδα έκφρασης του VEGF παραμένουν αυξημένα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την αερόβια άσκηση.<sup>37</sup> Έτσι, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των μηχανισμών που επάγουν την αγγειογενετική δραστηριότητα του σκελετικού μυός, ειδικότερα μετά από άσκηση με αντιστάσεις.

Πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι υπάρχουν μελέτες οι οποίες αμφισβητούν τον ρόλο της υποξίας στην ασκησιογενή αγγειογένεση. Συγκεκριμένα, μελέτες που διερεύνησαν την αγγειογένεση μετά από άσκηση σε συνθήκες υποξίας και νορμοξίας έδειξαν ότι η υποξία αυτή καθ' εαυτή δεν ενισχύει περαιτέρω την αγγειογένεση στον ασκούμενο μυ.<sup>32,37</sup> Τα σχετικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι ενδεχομένως να υφίστανται και άλλοι μηχανισμοί, ανεξάρτητοι από την υποξία, που πυροδοτούν την ασκησιογενή αγγειογένεση.

## 6. ΠΙΘΑΝΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε, η άσκηση επάγει την αγγειογένεση στον σκελετικό μυ κυρίως μέσω της υποξίας που υφίσταται ο ασκούμενος μυς κατά την άσκηση, ενώ πιθανολογείται ότι το μηχανικό ερέθισμα αυτό καθ' εαυτό συμβάλλει, επίσης, στις αγγειογενετικές διεργασίες του μυός, είτε συνεργικά με την υποξία είτε ανεξάρτητα από αυτή (εικ. 2). Σε πρώτο στάδιο, η υποξία κατά την άσκηση οδηγεί στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα HIF-1α, ο οποίος με τη σειρά του επάγει την έκφραση του VEGF. Η ενεργοποίηση



**Εικόνα 2.** Πιθανοί ασκησιογενείς μηχανισμοί και αλληλεπιδράσεις μεταξύ μοριακών παραγόντων που συνδέονται με την αγγειογένεση. Η μηχανική φόρτιση του σκελετικού μύος καθ' εαυτή, όσο και η υποξία που επέρχεται κατά την άσκηση, αποτελούν ερεθίσματα πυροδότησης ποικίλων κυτταρικών και μοριακών διεργασιών. NO: Μονοξείδιο του αζώτου, VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, VEGFR-2: Υποδοχέας 2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, MMP-2/MMP-9: Μεταλλοπρωτεϊνάση 2/μεταλλοπρωτεϊνάση 9, IL-8: Ιντερλευκίνη 8, IL-6: Ιντερλευκίνη 6, TGF-β: Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων α, uPA/uPA-R: Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης/υποδοχέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης, Ang-2: Αγγειοποιητίνη 2, Ang-1/Tie-2: Αγγειοποιητίνη 1/υποδοχέας της, ANGPTL-4: Αγγειοποιητινομιμητική πρωτεΐνη 4, HIF-1α: Επαγόμενος από την υποξία παράγοντας α, CXCR2: Υποδοχέας χημειοκινών 2, MAPK/ERK 1-2: Πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα/κινάσες ρυθμιζόμενες από εξωκυττάρια σήματα 1-2, PGC-1α/ERR-α: Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από πολλαπλασιαστή του υπεροξειδωμάτος-1α/υποδοχέας σχετιζόμενος με τα οιστρογόνα-α.

του VEGF από τον HIF-1α μπορεί να γίνει απ' ευθείας, μέσω των στοιχείων απόκρισης στην υποξία (hypoxia response elements, HREs), που λειτουργούν ως υποκινητές του γονιδίου του VEGF, επάγοντας τη μεταγραφή του. Ωστόσο, η υποξία πιθανόν να μην ενεργοποιεί άμεσα τον HIF-1α αλλά δευτερογενώς, μέσω των ενδοκυττάρων μονοπατιών MAPK/ERK1-2 και PI3K/Akt, τα οποία ρυθμίζονται από την υποξία.<sup>51</sup>

Όμως, το σηματοδοτικό μονοπάτι των MAPK/ERK1-2 δεν ενεργοποιείται μόνο από την υποξία αλλά και από το μηχανικό ερέθισμα καθ' εαυτό. Ειδικότερα, φαίνεται είτε να οδηγεί, μέσω φωσφορυλιώσεων, στην ενεργοποίηση του HIF-1α, είτε να αλληλεπιδρά με το 3'UTR άκρο του mRNA του VEGF, συμβάλλοντας στη σταθεροποίηση των mRNA αντιγράφων του VEGF. Πιο συγκεκριμένα, έχει δείχθει ότι στο 3' UTR άκρο του mRNA του VEGF υπάρχουν στοιχεία (adenylate-uridylylate-rich elements, ARE) που προάγουν την αποδόμησή του, με αποτέλεσμα να μην ολοκληρώνεται η διαδικασία της μετάφρασης και η παραγωγή της πρωτεΐνης VEGF.<sup>51</sup> Συνεπώς, η άσκηση, είτε μέσω της υποξίας είτε μέσω μηχανικών ερεθισμάτων, επάγει αγγειογενετικές διεργασίες στους σκελετικούς μύς, αφ' ενός ενεργοποιώντας την

mRNA έκφραση του VEGF και αφ' ετέρου συμβάλλοντας στη σταθεροποίησή του, ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η μετάφρασή του σε πρωτεΐνη. Φαίνεται δε ότι η ρύθμιση της έκφρασης του VEGF γίνεται κυρίως στο στάδιο της μεταγραφής και της σταθεροποίησης του mRNA του και λιγότερο σε μετα-μεταγραφικό στάδιο.<sup>52</sup>

Επί πλέον, η ενεργοποίηση του VEGF μπορεί να επιτευχθεί και μέσω του υποδοχέα του ενεργοποιούμενου από πολλαπλασιαστή του υπεροξειδωμάτος-1α (PGC-1α), που, επίσης, εκφράζεται κατά την άσκηση. Ειδικότερα, η παραγωγή κατά την άσκηση διαφόρων μορίων, όπως  $Ca^{2+}$ , cAMP και AMPK, μπορεί να ενεργοποιήσει την έκφραση του PGC-1α, ο οποίος λειτουργεί συνεργικά με τον υποδοχέα τον σχετιζόμενο με τα οιστρογόνα-α (ERR-α) για την επαγωγή της έκφρασης του VEGF, ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση του HIF-1α, ενώ το σύστημα PGC-1α/ERR-α μπορεί να ενεργοποιηθεί είτε μέσω της ισχαιμίας που προκαλείται κατά την άσκηση είτε μέσω των ασκησιογενών μηχανικών ερεθισμάτων.<sup>53</sup>

Εξ άλλου, αρκετές μελέτες αναφέρουν τη σχέση μεταξύ του NO και της έκφρασης του VEGF. Το NO παράγεται ως αποτέλεσμα της δράσης του ενζύμου ενδοθηλιακής συνθέσεως του NO (eNOS).<sup>52</sup> Μελέτες που διερεύνησαν τον ρόλο του NO στην ασκησιογενή αγγειογένεση έδειξαν ότι η αναστολή του ενζύμου eNOS συσχετίζεται με την εξασθένηση της έκφρασης του VEGF και του υποδοχέα του (VEGFR-1), μετά από μία συνεδρία άσκησης.<sup>44</sup> Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μελέτης η οποία εφάρμοσε ηλεκτρομυϊκό ερεθισμό, προκαλώντας συγχρόνως αναστολή της σύνθεσης του NO, και έδειξε περιορισμένη αύξηση στην mRNA έκφραση των VEGF, VEGFR-1 και VEGFR-2.<sup>54</sup>

Επιπρόσθετα, ένα άλλο πιθανό σηματοδοτικό μονοπάτι που οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης του VEGF είναι αυτό της Akt (αλλιώς protein kinase B, PKB). Μηχανική φόρτιση σε μυοβλάστες C2C12 αποκάλυψε ότι η ενεργοποίηση της Akt εμφάνισε θετική συσχέτιση με την αύξηση της έκφρασης του VEGF.<sup>55</sup>

Τέλος, είναι γνωστό ότι η άσκηση ενεργοποιεί ποικίλα σηματοδοτικά μονοπάτια, περιλαμβανομένων των ασβεστιοεξαρτώμενων, τα οποία φαίνεται να συνδέονται με σημαντικές λειτουργίες του σκελετικού μύος, όπως είναι ο μεταβολισμός και η αγγειογένεση. Ειδικότερα, οι σχετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα κατιόντα  $Ca^{2+}$  διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης του VEGF στον σκελετικό μυ. Έτσι, *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινους μυοσωληνίσκους έδειξε ότι η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  αύξησε τα επίπεδα έκφρασης του VEGF.<sup>52</sup> Ανάλογα είναι και τα ευρήματα άλλης μελέτης, η οποία χρησιμοποιώντας φαρμακολογικές επιδράσεις έδειξε ότι η

ενεργοποίηση του μονοπατιού της καλσινευρίνης επέφερε αύξηση της έκφρασης του VEGF στον σκελετικό μυ.<sup>56</sup> Ωστόσο, απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών προκειμένου να περιγραφούν με σαφήνεια οι μηχανισμοί ενεργοποίησης αγγειογενετικών διεργασιών στον σκελετικό μυ μέσω των ασβεστιοεξαρτώμενων μονοπατιών σηματοδότησης.

## 7. ΣΥΝΟΨΗ

Η άσκηση, κυρίως μέσω της υποξίας, που προκαλεί πρόσκαιρα στον σκελετικό μυ, αλλά και μέσω της μηχανικής επιβάρυνσής του, επάγει αγγειογενετικές διεργασίες, οι οποίες διαμεσολαβούνται κυρίως από τον VEGF. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι η εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης πυροδοτεί την έκφραση και άλλων αγγειογενετικών παραγόντων, που ρυθμίζουν άμεσα ή έμμεσα την αγγειογένεση και την αναδιαμόρφωση του μυϊκού ιστού (εικ. 2).

Οι ασθενείς με ΧΚΑ εμφανίζουν μια μορφή μυοπάθειας των σκελετικών τους μυών, ως απότοκου της νόσου, και οι σχετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι αυτή αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης του πρόωρου μυϊκού κάματος, της δύσπνοιας, αλλά και της περιορισμένης ικανότητας των

ασθενών για άσκηση. Η αγγειογένεση η οποία προκαλείται στον σκελετικό μυ μέσω της άσκησης μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στη βελτίωση της ΠΜ των συγκεκριμένων ασθενών, μειώνοντας τον κάματο και τη δύσπνοια και βελτιώνοντας την ικανότητά τους για άσκηση, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα καλής πρόγνωσης και επιβίωσης των ασθενών με ΧΚΑ. Οι σχετικές μελέτες αναφέρουν κυρίως την ευεργετική επίδραση της αερόβιας άσκησης για τη βελτίωση της ΠΜ στους ασθενείς με ΧΚΑ, ενώ λιγότερα είναι τα ερευνητικά δεδομένα για τα οφέλη της συνδυασμένης άσκησης (αερόβιας και μυϊκής ενδυνάμωσης) στους εν λόγω ασθενείς. Συνεπώς, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες στον ειδικό αυτόν πληθυσμό, προκειμένου να τεκμηριωθεί η θετική επίδραση της μυϊκής ενδυνάμωσης στη βελτίωση της μυϊκής ατροφίας που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΧΚΑ. Επίσης, παρ' ότι έχει δειχθεί, τόσο σε μοντέλα πειραματοζώων όσο και σε υγιή πληθυσμό, ότι η επαγόμενη από την άσκηση πρόσκαιρη ιστική υποξία αυξάνει την έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων, εν τούτοις απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της έκφρασης αγγειορυθμιστικών γονιδίων, ειδικότερα στον μυϊκό ιστό των ασθενών με ΧΚΑ.

## ABSTRACT

### Chronic heart failure: The role of exercise in the associated myopathy and angiogenesis of skeletal muscle

A. TRYFONOS,<sup>1</sup> A. PHILIPPOU,<sup>1</sup> E. KARATZANOS,<sup>2</sup> S. NANAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

<sup>2</sup>Cardiopulmonary Exercise Testing and Laboratory of Rehabilitation, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(3):313–321*

The pathophysiology of chronic heart failure (CHF) involves peripheral myopathy (PM), and skeletal muscle atrophy plays an important role in the muscle dysfunction and limited exercise capacity of patients with CHF. PM appears to be the determining factor of a variety of their symptoms, including dyspnea, severe muscle fatigue and decreased aerobic capacity. PM is associated with multiple functional, histological and molecular alterations in skeletal muscle, and decreased capillary density and activation of inflammation-related factors are observed in the skeletal muscle of patients with CHF. It is widely accepted that exercise induces angiogenesis and can promote the expression of both pro- and anti-inflammatory cytokines in skeletal muscle. Inflammation has been shown to have beneficial effects on skeletal muscle remodeling, by activating angiogenic and hypertrophic pathways in muscle tissue. This is a review of the potential role of exercise in CHF-induced peripheral myopathy. The pathogenetic mechanisms in PM are described, and the molecular interactions are delineated between the various factors and signaling pathways involved in the angiogenesis process and induced by exercise in the skeletal muscle of patients with CHF.

**Key words:** Angiogenesis, Chronic heart failure, Exercise, Inflammation, Peripheral myopathy

## Βιβλιογραφία

- McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS SD, ANKER S, 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. *Eur J Heart Fail* 2012, 14:803–869
- PACKER M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992, 340:88–92
- 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. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30:1403–1408
- DREXLER H, RIEDE U, MÜNZEL T, KÖNIG H, FUNKE E, JUST H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992, 85:1751–1759
- SCHAUFELBERGER M, ERIKSSON BO, GRIMBY G, HELD P, SWEDBERG K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997, 18:971–980
- FLAMME I, FRÖLICH T, RISAU W. Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 1997, 173:206–210
- MOELLER BJ, CAO Y, VUJASKOVIC Z, LI CY, HAROON ZA, DEWHIRST MW. The relationship between hypoxia and angiogenesis. *Semin Radiat Oncol* 2004, 14:215–221
- ADAMOPOULOS S, COATS AJ, BRUNOTTE F, ARNOLDA L, MEYER T, THOMPSON CH ET AL. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:1101–1106
- PIEPLI MF, COATS AJ. The “skeletal muscle hypothesis in heart failure” revised. *Eur Heart J* 2013, 34:486–488
- COATS A. Heart failure: What causes the symptoms of heart failure? *Heart* 2001, 86:574–578
- TZANIS G, DIMOPOULOS S, AGAPITOU V, NANAS S. Exercise intolerance in chronic heart failure: The role of cortisol and the catabolic state. *Curr Heart Fail Rep* 2014, 11:70–79
- SULLIVAN MJ, GREEN HJ, COBB FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990, 81:518–527
- MANCINI DM, COYLE E, COGGAN A, BELTZ J, FERRARO N, MONTAIN S ET AL. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to <sup>31</sup>P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989, 80:1338–1346
- ADAMS V, JIANG H, YU J, MÖBIUS-WINKLER S, FIEHN E, LINKE A ET AL. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:959–965
- MASSIE BM, SIMONINI A, SAHGAL P, WELLS L, DUDLEY GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:140–145
- OKITA K, YONEZAWA K, NISHIJIMA H, HANADA A, NAGAI T, MURAKAMI T ET AL. Muscle high-energy metabolites and metabolic capacity in patients with heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:442–448
- ANKER SD, PONIKOWSKI PP, CLARK AL, LEYVA F, RAUCHHAUS M, KEMP M ET AL. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999, 20:683–693
- TYNI-LENNÉ R, JANSSON E, SYLVÉN C. Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training. *Cardiovasc Res* 1999, 42:99–103
- LAOUTARIS ID, ADAMOPOULOS S, MANGINAS A, PANAGIOTAKOS DB, KALLISTRATOS MS, DOULAPTIS C ET AL. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol* 2013, 167:1967–1972
- GEORGIADOU P, ADAMOPOULOS S. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012, 9:128–132
- SULLIVAN MJ, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988, 78:506–515
- SULLIVAN MJ, HAWTHORNE MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995, 38:1–22
- BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, PURCARO A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999, 99:1173–1182
- PIEPLI MF, DAVOS C, FRANCIS DP, COATS AA; ExTraMATCH COLLABORATIVE. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Br Med J* 2004, 328:189
- SMART N, MARWICK TH. Exercise training for patients with heart failure: A systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004, 116:693–706
- O’CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL, KETEYIAN SJ, COOPER LS, ELLIS SJ ET AL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009, 301:1439–1450
- LAUGHLIN MH, McALLISTER RM. Exercise training-induced coronary vascular adaptation. *J Appl Physiol (1985)* 1992, 73:2209–2225
- BLOOR CM. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis* 2005, 8:263–271
- CARMELIET P, JAIN RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000, 407:249–257
- RICHARDSON RS, DUTEIL S, WARY C, WRAY DW, HOFF J, CARLIER PG. Human skeletal muscle intracellular oxygenation: The impact of ambient oxygen availability. *J Physiol* 2006, 571:415–424
- WAGNER PD. Skeletal muscle angiogenesis. A possible role for hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2001, 502:21–38
- RICHARDSON RS, WAGNER H, MUDALIAR SR, HENRY R, NOYSZEWSKI EA, WAGNER PD. Human VEGF gene expression in skeletal muscle: Effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol* 1999, 277:H2247–H2252
- SHWEIKI D, ITIN A, SOFFER D, KESHET E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated



- tiated angiogenesis. *Nature* 1992, 359:843–845
34. PEPPER MS, FERRARA N, ORCI L, MONTESANO R. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 189:824–831
35. BREEN EC, JOHNSON EC, WAGNER H, TSENG HM, SUNG LA, WAGNER PD. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1996, 81:355–361
36. GUSTAFSSON T, BODIN K, SYLVÉN C, GORDON A, TYNI-LENNE R, JANSSON E. Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2001, 31:362–366
37. GUSTAFSSON T, PUNTSCHART A, KAIJSER L, JANSSON E, SUNDBERG CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999, 276:H679–H685
38. OLFERT IM, HOWLETT RA, WAGNER PD, BREEN EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010, 299:R1059–R1067
39. WAGNER PD. The critical role of VEGF in skeletal muscle angiogenesis and blood flow. *Biochem Soc Trans* 2011, 39:1556–1559
40. BRODAL P, INGJER F, HERMANSEN L. Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. *Am J Physiol* 1977, 232:H705–H712
41. GAVIN TP, ROBINSON CB, YEAGER RC, ENGLAND JA, NIFONG LW, HICKNER RC. Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)* 2004, 96:19–24
42. AMARAL SL, PAPANEK PE, GREENE AS. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 281:H1163–H1169
43. COCKS M, SHAW CS, SHEPHERD SO, FISHER JP, RANASINGHE AM, BARKER TA ET AL. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol* 2013, 591:641–656
44. GAVIN TP, WAGNER PD. Attenuation of the exercise-induced increase in skeletal muscle Flt-1 mRNA by nitric oxide synthase inhibition. *Acta Physiol Scand* 2002, 175:201–209
45. GUSTAFSSON T, AMELN H, FISCHER H, SUNDBERG CJ, TIMMONS JA, JANSSON E. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2005, 98:2137–2146
46. MILKIEWICZ M, HUDLICKA O, VERHAEG J, EGGINTON S, BROWN MD. Differential expression of Flk-1 and Flt-1 in rat skeletal muscle in response to chronic ischaemia: Favourable effect of muscle activity. *Clin Sci (Lond)* 2003, 105:473–482
47. MCCALL GE, BYRNES WC, DICKINSON A, PATTANY PM, FLECK SJ. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. *J Appl Physiol (1985)* 1996, 81:2004–2012
48. JOZSI AC, DUPONT-VERSTEEGDEN EE, TAYLOR-JONES JM, EVANS WJ, TRAPPE TA, CAMPBELL WW ET AL. Aged human muscle demonstrates an altered gene expression profile consistent with an impaired response to exercise. *Mech Ageing Dev* 2000, 120:45–56
49. GAVIN TP, DREW JL, KUBIK CJ, POFAHL WE, HICKNER RC. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol (Oxf)* 2007, 191:139–146
50. KON M, OHIWA N, HONDA A, MATSUBAYASHI T, IKEDA T, AKIMOTO T ET AL. Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. *Physiol Rep* 2014, 2:pii:e12033
51. FLÜCK M, HOPPELER H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity – from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003, 146:159–216
52. GAVIN TP. Basal and exercise-induced regulation of skeletal muscle capillarization. *Exerc Sport Sci Rev* 2009, 37:86–92
53. ARANY Z, FOO SY, MA Y, RUAS JL, BOMMI-REDDY A, GIRNUN G ET AL. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 alpha. *Nature* 2008, 451:1008–1012
54. MILKIEWICZ M, HUDLICKA O, BROWN MD, SILGRAM H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: Interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 289:H336–H343
55. TAKAHASHI A, KUREISHI Y, YANG J, LUO Z, GUO K, MUKHOPADHYAY D ET AL. Myogenic Akt signaling regulates blood vessel recruitment during myofiber growth. *Mol Cell Biol* 2002, 22:4803–4814
56. GAUDEL C, SCHWARTZ C, GIORDANO C, ABUMRAD NA, GRIMALDI PA. Pharmacological activation of PPARbeta promotes rapid and calcineurin-dependent fiber remodeling and angiogenesis in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 295:E297–E304

*Corresponding author:*

A. Philippou, Laboratory of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Micras Asias street, 115 27 Athens, Greece  
e-mail: tfilipou@med.uoa.gr