

## Η αντιαθηρωματική δράση της άσκησης

Γ.Χ. Αντωνακούδης, Χ.Γ. Αντωνακούδης

Καρδιολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας, Αθήνα

Η καθιστική ζωή ή η έλλειψη άσκησης είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της αθηροθρομβωτικής στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), ενώ δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου (ΠΚ) είναι οι γνωστές δυσλιποπρωτεϊναιμίες που καθορίζουν το αθηρωματικό προφίλ (αυξημένη LDL, μειωμένη HDL, αυξημένα τριγλυκερίδια). Το αναμενόμενο όφελος από την άσκηση αποδίδεται κυρίως στην αντιαθηρωματική δράση η οποία μπορεί να είναι είτε άμεση με τη δράση στο ενδοθήλιο είτε έμμεση διά της επίδρασης στους παράγοντες κινδύνου. Η συστηματική άσκηση βελτιώνει τη φυσική κατάσταση των ατόμων αλλά βελτιώνει παράλληλα και το αθηρωματογόνο λιπιδαιμικό προφίλ αφού μειώνει την ολική χοληστερόλη και ιδιαίτερα την LDL<sub>c</sub>, μειώνει τα τριγλυκερίδια (ΤΡΛ) και αυξάνει την HDL. Ιδιαίτερα ευνοϊκά φαίνεται να επηρεάζονται το κατεχοχίν αθηρωματογόνο κλάσμα LDL<sub>c</sub> και το κατεχοχίν καρδιοπροστατευτικό κλάσμα HDL<sub>2</sub>. Ευνοϊκή είναι η επίδραση της άσκησης και στις απολιποπρωτεΐνες. Με σειρά επιδημιολογικών και κλινικών μελετών έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα η άσκηση πάνω στα λιπίδια. Το μυϊκό σύστημα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των

λιπών και με μυϊκές βιοψίες έχει αποδειχτεί ότι κατά την άσκηση συμβαίνουν σημαντικές μεταβολές στη δραστηριότητα ενζύμων που συμμετέχουν στις μεταβολικές διεργασίες. Με την άσκηση αυξάνει η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και της λεκιθίνο-χοληστερόλο-ακέτυλο-τρανσφεράσης (LCAT), ενώ μειώνεται η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης (HL). Πέρα από την επίδραση στα λιπίδια η άσκηση δρα ευνοϊκά και σε όλους σχεδόν τους λουπούς ΠΚ όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), το στρες, η φλεγμονώδης αντίδραση, η θρομβογένεση. Σε όλες αυτές τις μεταβολές αποδίδεται η έμμεση ευεργετική δράση της άσκησης. Όμως σήμερα έχει αποδειχθεί και η άμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης που αποδίδεται στην απευθείας δράση της στη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Τα οφέλη από την άσκηση είναι σημαντικότερα στην πρωτογενή πρόληψη και ιδιαίτερα στη λεγόμενη Primordial Prevention, δηλαδή στην πρόληψη των παραγόντων κινδύνου και είναι εφικτά με μέτριας μόνο έντασης άσκηση. Στη δευτερογενή πρόληψη η άσκηση είναι απαραίτητη παράλληλα όμως με την ενδεδειγμένη κατά περίπτωση φαρμακευτική αγωγή. *Ιπποκράτεια 2003, 7(1): 3-11*

Η στεφανιαία νόσος είναι συνεχής αθηροθρομβωτική διεργασία, που αρχίζει πολύ νωρίς, από την παιδική ηλικία. Η εξέλιξή της, ατυχώς, δεν είναι γραμμική αφού η διαδρομή της πολλές φορές διακόπτεται από αιφνίδια και απρόβλεπτα κλινικά συμβάντα ακόμη και αιφνίδιο θάνατο. Άτομα με ΠΚ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσου αλλά και μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπευτική παρέμβαση, αφού σήμερα η σημασία των ΠΚ τόσο στην παθολογία της αθηροσκλήρωσης όσο και στην εκδήλωση οξέων κλινικών συμβαμάτων είναι γνωστή και καλά τεκμηριωμένη.

Η καθιστική ζωή ή η έλλειψη άσκησης είναι ένας

από τους πιο σημαντικούς ΠΚ, ενώ η φυσική συστηματική άσκηση μειώνει σημαντικά την επίπτωση και την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Σήμερα, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα νοσήματα αυτά ευθύνονται για 1 στους 3 θανάτους παγκοσμίως. Όπως υπολογίζεται το 2020 αναμένονται 25.000.000 θάνατοι ενώ το 1999 ήταν 17.000.000. Το 80% των θανάτων αυτών συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες του τρίτου κόσμου και στα κατώτερα κοινωνικά στρώματα. Σε παγκόσμιο επίπεδο συμβαίνει μία καρδιακή προσβολή κάθε 4 δευτερόλεπτα και ένα εγκεφαλικό επεισόδιο κάθε 5 δευτερόλεπτα. Ακόμη υπολογίζε-

ται ότι η ΣΝ θα εξακολουθήσει να είναι η πρώτη αιτία θανάτου έως το 2020.

Η καθιστική ζωή είναι ΠΚ, που μάλλον υποτιμάται από τους αρμόδιους φορείς, και πρέπει να θεωρείται τουλάχιστον ίσης βαρύτητας με την υπερλιπιδαιμία, την ΑΥ και το κάπνισμα. Σήμερα 2.000.000 θάνατοι το χρόνο οφείλονται στην καθιστική ζωή. Η καθιστική ζωή βρίσκεται μέσα στις 10 πρώτες αιτίες θανάτου και εδώ πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι αποτελεί όνειδος για την ανθρωπότητα το γεγονός ότι πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως εξακολουθεί να είναι ο υποσιτισμός. Με συστηματική άσκηση μπορεί να μειωθεί κατά 30% η πιθανότητα ΣΝ, κατά 30% η θνητότητα από ΣΝ ενώ το ποσοστό αυτό φθάνει το 50% στους ηλικιωμένους.

Σήμερα πιστεύεται ότι ακόμα και μέτριας έντασης και διάρκειας άσκηση είναι αρκετή στον τομέα της πρόληψης. Τα αναμενόμενα οφέλη από την άσκηση αποδίδονται στην αντιαθηρωματική, αντισπασμική, αντιθρομβωτική, αντιαρρυθμική και άλλες δράσεις της. Η άμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης δεν αμφισβητείται αλλά θεωρείται πολύ σημαντική η επίδρασή της στους ΠΚ και ιδιαίτερα στα λιπίδια τα οποία χωρίς αμφιβολία είναι ο σημαντικότερος ΠΚ<sup>1,2</sup> (Σχ. 1).

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η επίδραση της άσκησης στις διάφορες λιπιδαιμικές παραμέτρους, με έμφαση στους μηχανισμούς δράσης οι οποίοι σήμερα έχουν γίνει απόλυτα κατανοητοί με σειρά κλινικών μελετών, η επίδραση στους άλλους ΠΚ και η άμεση αντιαθηρωματική της δράση μέσω της επίδρασης στο ενδοθήλιο.

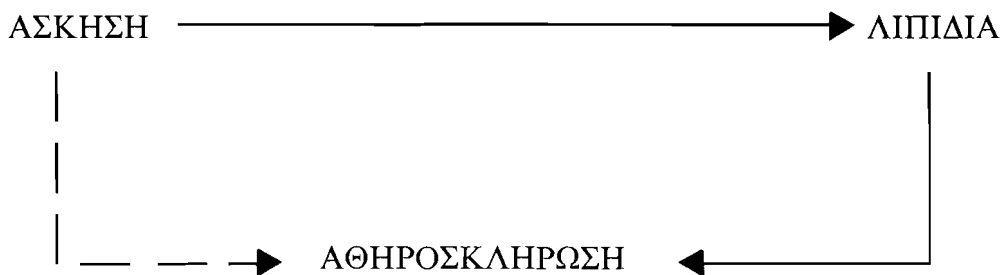
### Άμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης

Η ισχυρή αναστροφή συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και επίπτωσης ΣΝ (μειωμένη φυσική δραστηριότητα – αυξημένη επίπτωση, αυξημένη φυσική δραστηριότητα – μειωμένη επίπτωση) όπως αυτή αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μελέτες είναι πειστική και όχι η μόνη απόδειξη που έχουμε σήμερα ότι η φυσική άσκηση μειώνει την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης. Πράγματι είναι αρκετές οι

σχετικές επιδημιολογικές μελέτες όπως οι μελέτες των Morris και συν<sup>3</sup>, Palenbarger και συν<sup>4</sup> καθώς και η μελέτη Framingham<sup>5</sup>. Χαρακτηριστικά είναι τα συμπεράσματα μεταανάλυσης 43 μελετών από τους Powel και συν. που κατέδειξαν ότι πράγματι η φυσική δραστηριότητα συνδέεται ανάστροφα αλλά και αιτιολογικά με τη ΣΝ<sup>6</sup>. Κατά τους P. Wood και M. Stefanick οι μηχανισμοί με τους οποίους θα μπορούσε να εξηγηθεί η άμεση αντιαθηρωματική δράση είναι κυρίως η επίδραση της άσκησης στο ενδοθήλιο, στα αιμοπετάλια, την πηκτικότητα, την ινωδολυτική ικανότητα ενώ σημαντική είναι και η παρατήρηση ότι η αναμενόμενη αύξηση του μεγέθους των στεφανιαίων αρτηριών οδηγεί σε αυξημένη ροή. Καταστάσεις χρόνιας ή επαναλαμβανόμενης αυξημένης αιματικής ροής οδηγούν σε αυξημένη ενδοθηλιακή διατμητική τάση ( shear stress ) με αποτέλεσμα βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, η οποία αναστέλλει την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης και διευκολύνει την υποστροφή<sup>2</sup>. Υπάρχουν όμως και οι πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν τη συσχέτιση αυτή. Η τυχαίοποιημένη μελέτη σε πιθήκους υπό άσκηση ή όχι επί τρία χρόνια των Kreamsch και συν. έδειξε ευεργετική επίδραση της άσκησης στον καρδιακό όγκο, καρδιακή μάζα, διάμετρο στεφανιαίων αρτηριών καθώς και μειωμένη, προκλητή με αθηρογενή διατροφή, πειραματική αθηροσκλήρωση<sup>7</sup>. Ωστόσο παρέμενε ερώτημα αν τα συμπεράσματα αυτά μπορεί να μεταφερθούν και στον άνθρωπο όπου είναι αδύνατη η πραγματοποίηση μεγάλης τυχαίοποιημένης προοπτικής μελέτης αφού προϋποθέτει την ακινητοποίηση χιλιάδων ανθρώπων επί πολλά χρόνια.

Σήμερα όμως υπάρχει τεράστιο επιστημονικό ενδιαφέρον για τη σημασία του ενδοθηλίου σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, σε βαθμό που ορισμένοι προτείνουν οι Καρδιολόγοι να λέγονται Ενδοθηλιολόγοι ! Η καλή λειτουργία του ενδοθηλίου είναι προγνωστικός δείκτης αλλά και θεραπευτικός στόχος.

Σημαντικά δεδομένα υπάρχουν σήμερα για την επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Το ενδοθήλιο ελέγχει τον τόνο των αγγείων,



Σχ.1. Η αντιαθηρωματική δράση της άσκησης

την τοπική αιμόσταση και τις διηθητικές διαδικασίες. Για τον έλεγχο αυτών των διαδικασιών το ενδοθήλιο εκκρίνει σειρά ουσιών μεταξύ των οποίων σημαντικότερος θεωρείται το νιτρικό οξείδιο (NO). Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση αυξάνει τη συγκέντρωση NO στο ενδοθήλιο με δύο μηχανισμούς. Έχει διαπιστωθεί, τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, ότι υπάρχει αυξημένη ενδογενής παραγωγή στο αγγειακό τοίχωμα λόγω αυξημένης αγγειακής έκφρασης του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση (eNOS). Μία ακόμη πρόσφατα ανακαλυφθείσα προσαρμογή στην άσκηση είναι η αυξημένη έκφραση του ενζύμου της εξωκυτάριας διασποράς του υπεροξειδίου (ecSOD). Το ένζυμο αυτό μετατρέπει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες ανταγωνίζονται το NO, σε υπεροξειδίου του οξυγόνου με τελικό αποτέλεσμα να υπερισχύει το NO στο αγγειακό τοίχωμα<sup>8,9</sup>.

Ακόμη έχει βρεθεί ότι με την άσκηση αυξάνονται τα επίπεδα ορισμένων κυτταροκινών με αυξητικές ιδιότητες, όπως η VEGF (vascular growth factor) και ο bFGF (basic fibroblast growth factor), οι οποίες όπως και οι στατίνες αυξάνουν την παραγωγή των EPCs (endothelial progenitor cells) και προάγουν έτσι την αγγειογένεση και την ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας. Σημαντική τέλος θεωρείται η σημασία της καθιστικής ζωής στην αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης αφού έχει αποδειχθεί ότι αυξάνονται τα επίπεδα φλεγμονωδών παραμέτρων όπως η CRP, IL-6 και το ινωδογόνο τα οποία και μειώνονται με την άσκηση<sup>10</sup>.

Έτσι σήμερα πιστεύεται ότι μέχρι να βρεθεί η κατάλληλη γονιδιακή θεραπεία για τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, η άσκηση μαζί με τις στατίνες και τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης θα είναι οι μόνοι παράγοντες που αποδεδειγμένα βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης και της υποστρόφης της αθηροσκληρώσεως, η γνωστή μελέτη SCRIP (Stanford Coronary Risk Intervention Project) έδειξε ότι συστηματική και πολυπαραγοντική παρέμβαση (φάρμακα, δίαιτα, άσκηση) μειώνει κλινικά συμβάμματα και την πρόοδο της αθηροσκληρώσεως<sup>11</sup>. Είναι όμως ελάχιστα τα δεδομένα για τη μεμονωμένη επίδραση της άσκησης<sup>12</sup>. Στην εργασία των Niebauer και συν βρέθηκε σημαντική καθυστέρηση της πρόοδου της αθηροσκληρώσεως μετά από έξι χρόνια πολυπαραγοντικής παρέμβασης. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στη συστηματική χρόνια άσκηση και ότι η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που κατέδειξε το ρόλο της άσκησης ανεξάρτητα από τις

άλλες παρεμβάσεις, παρόλο που η ευεργετική αυτή επίδραση συνοδεύεται από βελτίωση του λιποπρωτεϊνικού προφίλ<sup>13</sup>.

## Έμμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης

### Επίδραση της άσκησης στα λιπίδια και λιποπρωτεΐνες

Τα διαγνωστικά κριτήρια της δυσλιποπρωτεϊναιμίας αλλάζουν συνεχώς και τα “φυσιολογικά” επίπεδα διαρκώς μειώνονται. Σύμφωνα με τις τελευταίες επίσημες οδηγίες αθηρωματικό προφίλ θεωρείται η αύξηση της χοληστερόλης, κυρίως της LDL<sub>c</sub>, η μείωση της HDL και η αύξηση των TPA. Αγγειογραφικές μελέτες έχουν αποδείξει τη σχέση του προφίλ αυτού με την έκταση και την πρόοδο της αθηροσκληρώσεως καθώς και με τα κλινικά συμβάμματα. Υπάρχει άμεση και βεβαία θετική συσχέτιση μεταξύ LDL και πρόοδου της νόσου καθώς και άμεση και βεβαία αρνητική συσχέτιση της HDL με την πρόοδο της νόσου. Η άσκηση έχει ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους αυτές και σήμερα έχουν διευκρινιστεί όλοι οι υπεύθυνοι για τη δράση αυτή μηχανισμοί. Στο κείμενο που ακολουθεί περιγράφονται οι μηχανισμοί επίδρασης, τα αναμενόμενα οφέλη και τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα στον τομέα της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης (Πιν.1).

#### • Μεταβολές τριγλυκεριδίων και HDL

Συστηματική μακροχρόνια και αερόβια άσκηση ή ακόμη και μία μεμονωμένη συνεδρία άσκησης επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των λιπών<sup>11-14</sup>. Από την αύξηση του αερόβιου ενεργειακού μεταβολισμού και της πρόσληψης O<sub>2</sub> από τους μυς, που απαιτείται λόγω της αυξημένης ακόμη και μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, ενεργοποιούνται οι υψηλής οξειδωτικής ικανότητας μυϊκές ίνες τύπου -I, μειώνονται τα επίπεδα NADH και αυξάνεται η δραστηριότητα της ενδοκυττάριας LPL<sup>13-16</sup>. Η αύξηση της HDL συνδέεται στενά με τον καταβολισμό λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε TPA για αυτό και η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αυξημένη με την άσκηση δραστηριότητα της LPL που είναι το βασικό ένζυμο στην υδρόλυση των TPA. Η LPL που ευθύνεται για τη λιπόλυση συντίθεται στα λιπώδη και μυϊκά κύτταρα και στη συνέχεια απελευθερώνεται και μεταφέρεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών όπου προσκολλάται στην επιφάνεια του αυλού. Κατά την άσκηση η αυξημένη ανάγκη σε λιπαρά οξέα ως ενεργειακό υπόστρωμα ικανοποιείται από την αυξημένη λιπόλυση των TPA ή λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε TPA. Όταν κινητοποιούνται οι μυϊ-

**Πίν. 1.** Άσκηση και λιπίδια. Μηχανισμοί δράσης και αναμενόμενα οφέλη.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	ΟΦΕΛΗ
↑ activity LPL	↓ TG
↑ " LCAT	↓ LDL (LDL <sub>6</sub> )
↓ " HL	↑ HDL
	↑ ApoA-I
	↓ ApoA-II
	↓ ApoB
	- Lp(a)

LPL: Lipoprotein Lipase,  
LCAT: Lecithin-cholesterol-acyl-transferase,  
HL: Hepatic Lipase

κές αποθήκες ΤΡΑ η σύνθεση και η δραστηριότητα της LPL αυξάνεται και οδηγεί σε αυξημένο καταβολισμό ΤΡΑ<sup>13-15,17</sup>. Η αυξημένη λιπόλυση επιφέρει μεταβολές στη σύνθεση μικρών κλασμάτων HDL όπως είναι η HDL<sub>3</sub>. Στην HDL<sub>3</sub> δρα κατά προτίμηση το ένζυμο LCAT και την μετατρέπει σε HDL<sub>2</sub>. Η δραστηριότητα LCAT αυξάνεται σημαντικά με την άσκηση και είναι ένας βασικός μηχανισμός της αύξησης της HDL<sub>2</sub> με την άσκηση<sup>16-18</sup>.

Αντίθετα με την προκαλούμενη αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας LPL και LCAT με την άσκηση η δραστηριότητα ενός άλλου ενζύμου της HL μειώνεται. Η HL καταλύει τη μετατροπή των μεγαλομοριακών HDL σε μικρότερα (HDL<sub>3</sub>) με αποτέλεσμα μείωση της HDL<sub>2</sub>. Η μειωμένη όμως δραστηριότητα των ενζύμων αυτών με την άσκηση έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένο καταβολισμό της HDL<sub>2</sub> με τελικό αποτέλεσμα αύξηση της HDL στους ασκούμενους<sup>16,17</sup>.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι με την άσκηση μειώνονται τα ΤΡΑ και αυξάνεται η HDL και ιδίως η HDL<sub>2</sub> και αυτό οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων LPL και LCAT και τη μειωμένη δραστηριότητα της HL<sup>18,19</sup>. Οι μεταβολές αυτές της ενζυμικής δραστηριότητας έχουν αποδειχθεί με μυϊκές βιοψίες πριν και μετά από προγράμματα άσκησης<sup>11</sup>. Η αύξηση της HDL<sub>2</sub> με την άσκηση είναι ση-

μαντική αφού είναι γνωστό ότι υψηλά επίπεδα HDL<sub>2</sub> δρουν προστατευτικά έναντι της αθηροσκλήρωσης και της ΣΝ. Η αερόβια άσκηση φαίνεται να έχει το καλύτερο αποτέλεσμα ενώ η ωφελιμότητα της αναερόβιας άσκησης αμφισβητείται. Ο συνδυασμός των δύο φαίνεται να δρα ευνοικά. Άλλοι παράγοντες εκτός από το είδος της άσκησης όπως φύλο, ηλικία, διατροφή, κάπνισμα, σωματικό βάρος, φυσική κατάσταση και επίπεδα πριν την παρέμβαση φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα των μεταβολών της HDL με την άσκηση. Θεραπευτικά για την βελτίωση του περιφερικού λιποπρωτεϊνικού προφίλ χρειάζεται αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας τουλάχιστον κατά 1000 kcal/week ενώ στον τομέα της πρόληψης για μείωση της επίπτωσης ΣΝ απαιτείται επιπλέον κατανάλωση 1000-1500 kcal/week. Για το στόχο αυτό χρειάζεται συστηματική μέτριας έντασης άσκηση 4 φορές την εβδομάδα με κατανάλωση ενέργειας > 300-400 kcal ανά συνεδρία<sup>16,18</sup>.

#### • *Μεταβολές LDL*

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα LDL είναι μειωμένα σε ασκούμενα συγκριτικά με μη ασκούμενα άτομα<sup>20</sup>. Οι υπεύθυνοι για αυτό μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως όμως έχει παρατηρηθεί ότι αναμένεται μεγαλύτερη μείωση της LDL όταν παράλληλα υπάρχει μείωση του σωματικού βάρους. Άρα αντίθετα με την HDL η μείωση της LDL συνήθως έχει σχέση με το σωματικό βάρος παρά με την μέγιστη αερόβια ικανότητα. Πάντως φαίνεται ότι και η άσκηση αυτή καθαυτή μειώνει τα επίπεδα της LDL με τους ακόλουθους μηχανισμούς<sup>17,20-23</sup>.

- την αυξημένη δραστηριότητα της LPL, που οδηγεί σε αυξημένο καταβολισμό VLDL που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια
- την αυξημένη με την άσκηση δραστηριότητα των υποδοχέων LDL
- τη μειωμένη σύνθεση αποB λιποπρωτεϊνών και
- τη μειωμένη δραστηριότητα της HL (που μαζί με την αυξημένη δραστηριότητα της LPL) οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή του πλέον αθηρωματογόνου κλάσματος LDL<sub>6</sub> από τα λιγότερο αθηρωματογόνα κλάσματα LDL<sub>1</sub>-LDL<sub>5</sub><sup>19,23,24</sup>.

#### • *Μεταβολές απολιποπρωτεϊνών*

Το κύριο πρωτεϊνικό κλάσμα της HDL είναι οι αποπρωτεΐνες apoA-I και apoA-II. Ασκούμενα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα apoA-I και παρόμοια ή μειωμένα επίπεδα apoA-II συγκριτικά με μη ασκούμενα άτομα. Η μείωση της apoA-II έχει ιδιαίτερο θεραπευτικό ενδιαφέρον για δύο λόγους. Πρώτον η apoA-II είναι ενεργοποιητής της HL (της οποί-

ας η σημασία για τις μεταβολές HDL και LDL με την άσκηση τονίσθηκε προηγουμένως) και δεύτερον επειδή φαίνεται ότι συμβάλλει στην κυτταρική πρόσληψη της χοληστερόλης. Επίσης και το κύριο πρωτεϊνικό κλάσμα της LDL η αποπρωτεΐνη apoB είναι μειωμένη σε ασκούμενα άτομα<sup>20,24</sup>.

#### • **Μεταβολές Lp(a)**

Η Lp(a) είναι μια LDL στην οποία έχει συνδεθεί η γλυκοπρωτεΐνη απολιποπρωτεΐνη(α) και σήμερα πιστεύεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο αθηρωματογόνο παράγοντα κινδύνου<sup>25,26</sup>. Η Lp(a) συμβάλλει στην εναπόθεση χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα ενώ παράλληλα φαίνεται ότι έχει και θρομβογόνο δράση αφού η γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει επηρεάζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες και το μεταβολισμό της LDL αλλά φαίνεται ότι επηρεάζει και την ινωδολύση. Πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων πάντως δείχνουν ότι τα επίπεδα της Lp(a) δεν φαίνονται να επηρεάζονται με την άσκηση<sup>11,23,25</sup>.

#### • **Μεταβολές συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου**

Πέρα από την γνωστή χρόνια αθηρωματογόνο δράση των δυσλιποπρωτεϊναιμιών είναι σημαντικό ότι πολλές φορές συνυπάρχουν σοβαρές αιμορρολογικές διαταραχές. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές ινωδογόνου, παράγοντα VII, α<sub>2</sub>-αντιπλασμίνης και PAI-1, αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων και μειωμένα επίπεδα t-PA. Η ισορροπία μεταξύ πηκτικού και ινωδολυτικού μηχανισμού είναι σημαντικά επηρεασμένη στις δυσλιποπρωτεϊναιμίες και ιδίως σε υπερτριγλυκεριδαίμια. Η χρόνια άσκηση επηρεάζει ευνοϊκά την σχέση πήξης-ινωδολύσης. Οξεία και έντονη άσκηση σε μη ασκούμενα ή σποραδικά ασκούμενα άτομα ενέχει δυνητικά τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου. Ακόμη πρέπει να τονισθεί ότι μειωμένη φυσική ικανότητα συνοδεύεται από παχυσαρκία και μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ινωδολύση λόγω της ινσουλινοαντίστασης η οποία επίσης επηρεάζεται ευνοϊκά από την άσκηση με αποτέλεσμα μείωση ινωδογόνου, PAI-1 και παράγοντα VII<sup>27-29</sup>.

#### **Επίδραση της άσκησης στους άλλους ΠΚ**

*Άσκηση - κάπνισμα.* Η άσκηση από μόνη της δεν συμβάλλει στη διακοπή του καπνίσματος, αφού η διακοπή του απαιτεί ειδικές στρατηγικές. Είναι όμως σημαντική η συμβολή της στην πρόληψη διάδοσης του καπνίσματος μεταξύ των νέων.

*Άσκηση - θρομβογένεση.* Αιμορρολογικοί και συναφείς παράγοντες θεωρούνται σήμερα ως οι νε-

ώτεροι ΠΚ. Με την άσκηση μειώνεται η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο, ο PAI-1 και ο παράγων VII, ενώ βελτιώνεται η ινωδολυτική ικανότητα. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η επίδραση σε ασθενείς με αυξημένα TPA όπου οι διαταραχές αυτές είναι εντονότερες.

*Άσκηση - Υπέρταση.* Με τη συστηματική άσκηση αναμένεται μείωση 7-9% συστολικής και διαστολικής πίεσης, μειώνονται οι υπερτασικές κρίσεις μετά από 6 μήνες, ενώ είναι σημαντικό ότι σε νέα άτομα καθυστερεί η εμφάνιση υπέρτασης. Άτομα με καρδιακή ζωή έχουν 35% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν υπέρταση. Μεταξύ των μηχανισμών δράσης της άσκησης οι σημαντικότεροι είναι η μείωση του τόνου του συμπαθητικού, η επίδραση στους α και β υποδοχείς, η αύξηση των ενδομυϊκών τριχοειδών αγγείων, ορμονικές προσαρμογές και κυρίως η ευεργετική επίδραση στο ενδοθήλιο.

*Άσκηση - Παχυσαρκία.* Μείωση σωματικού βάρους δεν μπορεί να συμβεί μόνο με την άσκηση. Συμβάλλει όμως η άσκηση στη διατήρηση του σωματικού βάρους, στην κατανομή του λίπους αλλά κυρίως στην πρόληψη ανάπτυξης της παχυσαρκίας. Συστηματική μακροχρόνια άσκηση έχει ανορεκτική επίδραση ενώ πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα η ευεργετική επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοαντίσταση.

*Άσκηση - Σακχαρώδης διαβήτης.* Η άσκηση συμβάλλει και στη σωστή ρύθμιση του σακχάρου μειώνοντας την ινσουλινοαντίσταση, με τη σωστή χρήση υδατανθράκων / λιπών, ενώ σε άτομα υψηλού κινδύνου, όπως τα παιδιά διαβητικών, μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση διαβήτη. Στους διαβητικούς πάντως συνιστάται μέτρια άσκηση και απαιτείται σωστή εκπαίδευση για σωστή διατροφή και χρήση ινσουλίνης.

*Άσκηση-Στρες.* Συστηματική άσκηση από την παιδική ηλικία συμβάλλει στην αποφυγή διαμόρφωσης προσωπικότητας τύπου A. Σε ενήλικες συμβάλλει στη μείωση του άγχους και του επαγγελματικού στρες. Μεγάλες επιχειρήσεις και βιομηχανίες πρέπει να αναπτύξουν προγράμματα άσκησης στους χώρους εργασίας. Ανάμεσα στους μηχανισμούς δράσης της άσκησης πρέπει να τονισθεί η ευεργετική επίδραση στη θρομβογένεση και σε φλεγμονώδεις παραμέτρους.

Τα οφέλη από την άσκηση αφορούν τόσο την πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή πρόληψη. Στη διεθνή βιβλιογραφία τελευταία ιδιαίτερα τονίζεται η επίδραση της άσκησης όχι στην πρόληψη της ΣΝ αλλά στην ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (Primordial Prevention)<sup>30,31</sup>. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της άσκησης στον τομέ-

α αυτόν δηλαδή την πρόληψη ανάπτυξης υπερχοληστερολαιμίας. Πράγματι η επίδραση αυτή τεκμηριώνεται από σειρά μελετών σε νέα υγιή άτομα ή αθλητές που εξετάστηκαν προκειμένου να αρχίσουν πρόγραμμα άσκησης όπου τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων φαίνεται ότι συνδέονται απόλυτα με το επίπεδο της φυσικής ικανότητας. Ολική χοληστερόλη, LDL και TPA πάντα είναι χαμηλότερα και η HDL υψηλότερη ανάλογα με το επίπεδο άσκησης και φυσικής ικανότητας.

Από το πλήθος των σχετικών μελετών που υπάρχουν αξίζει να αναφερθούμε στην μελέτη των Berg και συν<sup>19</sup> (Πίν. 2). Οι ερευνητές μελέτησαν τα επίπεδα και τις μεταβολές λιπιδαιμικών παραμέτρων σε ομάδες νέων ατόμων, μέσης ηλικίας  $26,5 \pm 5$  ετών, ανάλογα με τη φυσική τους κατάσταση όπως αυτή εκτιμήθηκε μετρώντας τη μέγιστη κατανάλωση  $O_2$  ( $\dot{V}O_{2max}$ ). Άτομα με μειωμένη φυσική ικανότητα ή μη ασκούμενα άτομα έχουν υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, TPA, LDL, apoB και χαμηλότερα επίπεδα HDL, apoA συγκριτικά με φυσιολογικά ή καλά ασκούμενα άτομα με καλύτερη φυσική ικανότητα. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι διαφορές στο κατεξοχήν αθηρωματογόνο κλάσμα  $LDL_6$  που ήταν μέχρι 70% υψηλότερο στα αγύμναστα άτομα και το κατεξοχήν καρδιοπροστατευτικό κλάσμα  $HDL_2$  που ήταν μέχρι 30% χαμηλότερο στα αγύμναστα άτομα. Σημαντική είναι η παρατήρηση από την μελέτη αυτή ότι σε επίπεδα  $VO_{2max}$  πάνω από 50 ml/kg/min δεν παρατηρείται περαιτέρω βελτίωση στα λιπίδια. Το γεγονός αυτό δείχνει γιατί σήμερα πιστεύεται ότι ακόμη και μέτριας έντασης άσκηση είναι αρκετή για πρόληψη και δεν χρειάζεται έντονη άσκηση. Παρόμοια είναι τα ευρήματα και στην μελέτη των P. Williams και συν. η οποία όμως αξίζει να αναφερθεί επειδή οι ερευνητές εκτός από τα λιπίδια μετέτρεψαν

τη δραστηριότητα των ενζύμων LPL και HL με μυϊκές βιοψίες σε ασκούμενα και μη ασκούμενα άτομα. Η δραστηριότητα της LPL ήταν πολύ χαμηλότερη ( $3,6 \pm 1,2$  vs  $5,0 \pm 1,8$  mEq fatty acid /ml/h, p: 0,04) και δραστηριότητα της HL πολύ υψηλότερη ( $6,5 \pm 2,6$  vs  $4,1 \pm 2,1$  mEq fatty acid /ml/h, p: 0,02) στα μη ασκούμενα άτομα<sup>22</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της συστηματικής άσκησης στη μείωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε άτομα υψηλού κινδύνου και τη δευτερογενή πρόληψη είναι γνωστή. Όμως σήμερα στον τομέα αυτόν ο στόχος μείωσης των λιπιδίων έχει τεθεί πολύ χαμηλά και ασφαλώς δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την άσκηση. Οι μελέτες πάνω στο θέμα είναι πολλές. Οι A. Berg και συν. σε πρόσφατη ανασκόπηση στην οποία συμπεριλαμβάνονταν πολλές σημαντικές σχετικές μελέτες ακόμη και η μελέτη Lifestyle του D. Ornish υπολογίζουν ότι το ανώτερο αθηρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης με άσκηση μπορεί να είναι μείωση της ολικής χοληστερόλης έως 9%, της LDL έως 13%, των TPA 10% και της HDL αύξηση έως 4%<sup>19</sup>. Παρόλα αυτά ποτέ δεν πρέπει στην ομάδα αυτή των ασθενών να συνιστάται φαρμακευτική μόνο αντιμετώπιση χωρίς την παράλληλη αυστηρή διαίτα και άσκηση<sup>32-35</sup>.

Η άσκηση αποτελεί βασική παράμετρο στα προγράμματα αποκατάστασης στεφανιαίων ασθενών<sup>36,37</sup>. Ένα από τα αναμενόμενα οφέλη από τα προγράμματα αυτά είναι και η βελτίωση των λιπιδίων σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες τόσο της Αμερικανικής Ομάδας Εργασίας Αποκατάστασης όσο και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Αποκατάστασης. Βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων όμως έχει παρατηρηθεί μόνο με τη συμμετοχή των ασθενών σε πολυπαραγοντικά προγράμματα άσκησης. Έτσι σύμφωνα με τις τελευταίες συστά-

Πίν. 2. Φυσική κατάσταση και επίπεδα λιπιδίων σε υγιείς

n	15	82	63	34	14
$\dot{V}O_{2max}$	59±9	56±8	52±9	46±7	33±4
Chol	195±55	203±65	206±35	219±46	267±67
TG	73±23	97±44	97±47	158±98	355±141
HDL-C	51±13	51±13	53±12	47±10	38±13
HDL <sub>2</sub> -C	31±18	32±11	32±11	26±8	18±6
LDL-C	119±52	118±55	119±31	130±37	133±31
LDL <sub>6</sub> -C	15±5	14±7	15±6	21±12	36±18
	γ υ μ ν α σ μ έ ν ο ι f i t			φυσιολογικοί normal	αγύμναστοι unlt

σεις από τις ΗΠΑ, εκπαίδευση, ενημέρωση, άσκηση, δίαιτα και ανάλογη φαρμακευτική αντιμετώπιση συνιστώνται στα Προγράμματα Αποκατάστασης. Αντίθετα, προγράμματα άσκησης σαν μεμονωμένη παρέμβαση δε συνιστώνται αφού δεν μπορούν να οδηγήσουν σε άριστη αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών. Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι το όφελος που επιτυγχάνεται με την άσκηση χάνεται πολύ γρήγορα μετά τη διακοπή της άσκησης<sup>38-46</sup>.

Συμπερασματικά σήμερα μπορούμε να πούμε ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου καθώς και τα επίπεδα των αθηροματογόνων λιπιδαιμικών παραμέτρων. Το γεγονός αυτό έχει αποδειχθεί από σειρά κλινικών και επιδημιολογικών μελετών. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνονται οι μεταβολές αυτές με την άσκηση έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί και αφορούν τις μεταβολές ενζυμικής δραστηριότητας των εργαζόμενων μυών. Τα αναμενόμενα οφέλη από την άσκηση είναι ιδιαίτερα σημαντικά στον τομέα της πρόληψης - ανάπτυξης δυσλιπιδαιμιών αλλά και σε άτομα με πολλούς ΠΚ και τη δευτερογενή πρόληψη πάντα μαζί με δίαιτα και την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αντιμετώπιση.

## ABSTRACT

**Antonakoudis G.H, Antonakoudis H.G. Antia-theromatic action of exercise. Dept. of Cardiology, Asclepeion Voulas Hospital. Hippokratia 2003, 7(1): 3-11**

Sedentary life is a very important coronary risk factor while there is no doubt that dislipoproteinemia consists the most important factor. Physical activity and exercise training not only improves physical performance but also improves endothelial function and modifies almost all coronary risk factors. Especially it improves all three components of atherogenic lipid profile as LDL (especially the most atherogenic LDL<sub>c</sub> subfraction) decreases, triglyceride decreases and HDL increases, especially the most atherogenic subfraction HDL<sub>2</sub>. The mechanisms leading to these exercise induced lipid changes have been proved and well documented by muscle biopsies and their description is the main target of this article. Working muscle plays a central role on the control of lipid metabolism. Increased physical activity induces a number of positive changes on lipid metabolism. The exercise induced increased activity of lecithincholesterol-acyltransferase and lipoprotein lipase and decreased activity of hepatic lipase lead to LDL reduction, triglycerides' reduction and HDL increase. All these enzymatic changes have been documented by muscle biopsies.

Exercise induced lipid changes are much more prominent in the era of primary prevention and especially in, so called, primordial prevention which means the prevention of risk factor development. In the era of secondary prevention, where the target of lipid levels are much more lower, the contribution of exercise is also significant but aggressive drug therapy must be suggested in parallel to exercise and diet.

Recently significant importance is given to direct antiatheromatic effect of exercise, as significant beneficial effect on endothelial function has been proved, both in animal and human studies.

According to recent guidelines on Cardiac Rehabilitation multifactorial intervention (exercise, diet, education, counseling with or without lipid lowering drug therapy) result in a significant improvement in blood lipid levels and are strongly recommended as components of cardiac rehabilitation. On the other hand, cardiac rehabilitation exercise training is not recommended as a sole intervention for lipid modification. Optimal lipid management requires specifically directed dietary and a medically indicated pharmacological management in addition to exercise training.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berg A, Halle M. Körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Mortalität : Von der Epidemiologie zur medizinischen Praxis, Die Medizinische Welt 1999, 50: 359-362
2. Wood PD, Stefanick ML. Health 2nd edition, Human Kinetics Books ,Campain , Illinois 1990, pp 409-430
3. Morris JN, Everitt MG, Pollard RA and Chave SP. Vigorous exercise in leisure-time. Protection against coronary heart disease. Lancet 1980, 2:1207-1210
4. Palenberger RS, Hyde RT, Wing AL and Steinmetz CH. A natural history of athleticism and cardiovascular health. JAMA 1984, 252:491-495
5. Kannel WB, Balanger A, D'Agostino R and Israel I. Physical activity and physical demand on the job and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. Am Heart J 1986, 112:820-825
6. Powel KE, Thomson PD, Caspersen CJ and Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. Ann Rev Public Health 1987, 8:253-287
7. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kleimendahl T and Hodd WB. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Engl J Med 1981, 305: 1483-1489
8. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000, 342: 454-460
9. Koida G, Cheng Y, Burchfield J, Harrison DG.

- Dysfunctional regulation of eNOS expression in response to exercise in Mice. *Circulation* 2001, 103: 2839-2844
10. Fukai G, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Koida G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000, 105:1631-1639
  11. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford coronary risk intervention project (SCRIP). *Circulation* 1994, 89: 975-990
  12. Anonymous. The Multiple Risk factor intervention trial research group: Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial. *Circulation* 1996, 94:946-951
  13. Nießauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after six years of multifactorial risk intervention. Role of physical exercise. *Circulation* 1997, 96:2534-2541
  14. Williams PT, Krauss RM, Wood PD, Lindgren PT, Giotas C. Lipoprotein subfraction of runners and sedentary men. *Metabolism* 1986, 35:45-52
  15. Dufany B, Assmann G, Hollmann W. Plasma lipoprotein and physical activity: a review. *Inter J Sports Med* 1982, 3:123-136
  16. Berg A, Frey I, Baumstark M, Halle M and Keul J. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med* 1994, 17: 6-21
  17. Oscar L, Palmer W. Muscle lipolysis during exercise: an update. *Sports Med* 1998, 6:23-28
  18. Lamou-Fara S, McNamara JR, Farber HW, Hill NS, Schaefer EJ. Acute changes in lipid, lipoprotein, apolipoprotein and low density lipoprotein particle size after endurance triathlon. *Metabolism* 1989, 38: 921-925
  19. Frey I, Baumstark MW, Berg A, Keul J. Influence of acute exercise on lecithin: cholesterol acyltransferase activity in healthy adults. *Eur J Appl Physiology* 1991, 62:31-35
  20. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, et al. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 1991, 84:140-152
  21. Fruchart JC, Aithand G. Recent progress in the study of apoA-I containing lipoprotein particles. *Progress in Lipid Research* 1992, 30: 145-150
  22. Berg A, Halle M, Franz I, Keul J. Physical activity and lipoprotein metabolism, Epidemiological evidence and clinical trials. *Eur J Med Res* 1997, 2:259-264
  23. Laka TA, Salonen JT. Physical activity and serum lipids-a cross sectional population study in eastern Finnish men. *Am J Epidemiol* 1992, 136:806-818
  24. Tran V, Weltman A. Differential effects of exercise on lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. *JAMA* 1985, 254:919-924
  25. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Albert JJ, Terry RB. Effects of exercise induced weight loss on low density lipoprotein subfractions in healthy men. *Atherosclerosis* 1989, 9:623-632
  26. Kantor MA, Cullicane EM, Herbert PN, Thompson PD. Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. *Metabolism* 1984, 33:454-457
  27. Halle M, Berg A, Baustark M, Keul J. Association of physical Fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *Int J Sports Med* 1999, 20:464-467
  28. Loscalzo J. Lipoprotein (a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* 1990, 10: 672-679
  29. Scan A, Lawn R, Berg K. Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Annals of internal medicine* 1991, 115:209-218
  30. Gris JC, Schved JF, Feugeas O, Aquilou P, Arnaud A. Impact of smoking, physical training and weight reduction on FVII, PAI-1 and hemostatic markers in sedentary men. *Thrombosis and Hemostasis* 1990, 64: 516-520
  31. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984, 311:874-877
  32. Kahn SE, Larson VG, Beard JC, Cain KC, Fellingham GW. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance and insulin secretion in aging. *Am J Physiol* 1990, 358:E 937-E 943
  33. Blair SN, Kohl HW, Barlow C, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause mortality. *JAMA* 1995, 273:1093-1098
  34. Labaztbe DR. Prevention of cardiovascular risk factors: an idea whose time has come. *J Intern Soc and Fed of Cardiol* 1996, 3:5-7
  35. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990, 336:129-133
  36. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat-diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992, 86:1-11
  37. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al: Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:468-477
  38. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet with or without exercise in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991, 325: 461-466
  39. Tsoukas A, Antonakoudis H, Christakos S. Short term exercise training effect after myocardial infarction on myocardial oxygen consumption indices and ischemic threshold. *Arch Phys Med Rehabil* 1996, 76:262-265
  40. Parmley WW. Position report on cardiac rehabilitation: recommendations of the American College of Cardiology on cardiovascular rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:451-453
  41. Cardiac Rehabilitation-Clinical Practice Guideline edited by US. Dep/t of Health and Human Services. AH CPR publication, October 1995, pp 53-64



42. National cholesterol Education program. The second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood cholesterol in adults: NIH publication no 93-3095. Bethesda (MD): NIH, NHLBI Sept 1993
43. van Daele P, Antonakoudis H, Beckers P, et al: The Carinex Survey: Current Guidelines and Practices in cardiac rehabilitation within Europe. Acco Leuven,Amersfoort, 1st edition 1999
44. De Busk RF, Houston N, Superko HR, et al: A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infraction. Ann Intern Med 1994, 120:721-729
45. Tokmakides S, Volaklis K, Antonakoudis H, Panagiotidou A. Effects of strength plus aerobic training on atherogenic profile in coronary artery disease patients. Annual Meeting of ESC WG 1, Bergen, May 3-5, 2001 (abstct)
46. Volaklis K, Spasis A, Volakli E, Panagiotidou

A, Antonakoudis H, Koutsogianis O. Effects of detraining on body composition, cardiorespiratory adaptations and muscular strength in patients with coronary artery disease. Annual Meeting of ESC WG 1, Leipzig, May 2-4, 2002 (Moderated Posters).

*Αλληλογραφία:*

Χ.Γ. Αντωνακούδης  
 Αγ. Ιωάννου 14  
 163 41 Αθήνα  
 τηλ. 010-9921975

*Corresponding author:*

Antonakoudis HG  
 14 Ag Ioannou str  
 16341 Athens  
 phone 210-9921975