

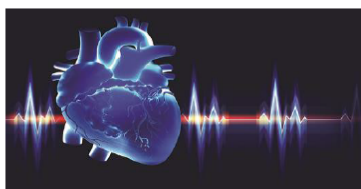


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Δυνητικές δυσμενείς επιδράσεις της υπέρ-άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα

υπό

Κυριακού Γρ. Γιάγκου

Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

Απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή Ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2023

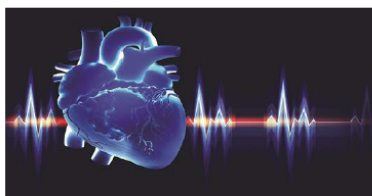


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Possible adverse effects of hyper-exercise to the cardiovascular system

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας»

Υπογραφή:

ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΓΡ. ΓΙΑΓΚΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ Κ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

2. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (επιβλέπων)
3. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Λέκτορας Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Possible adverse effects of hyper-exercise to the cardiovascular system

Ευχαριστίες

Η συμμετοχή μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιακή Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά τον πρώτο χρόνο εφαρμογής του αποτέλεσε για μένα μια ξεχωριστή εμπειρία πρωτίστως σε επιστημονική βάση.

Η πανεπιστημιακή καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, αποτελεί σημείο αναφοράς για την μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας, όχι μόνο στον ελλαδικό αλλά και στο διεθνή χώρο. Το κλινικό, ακαδημαϊκό και ερευνητικό της έργο είναι τεράστιο και αποτελεί παρακαταθήκη για όλους όσοι ασχολούνται με την καρδιακή ανεπάρκεια.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους καθηγητές Τρυποσκιάδη, Σκουλαρίγκη και Γιαμούζη πρωτίστως για τη δυνατότητα που μου παρείχαν να συμμετάσχω σε αυτό το ΠΤΜΣ και δευτερευόντως για τη θέρμη και το πάθος με τα οποία μετέδωσαν τα πολλά αντικείμενα του προγράμματος. Επιπλέον τους ευχαριστώ που με τιμούν με τη φιλία τους και τη συνεργασία τους.

Πολλά ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την κατανόησή της στις ώρες της μελέτης μου.

Αφιερώνω τη δουλειά μου, στην ιερή μνήμη του πατέρα μου Γρηγόρη. Προσπαθώ να τον κάνω κάθε μέρα περήφανο...

Κυριακός Γρ. Γιαγκου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

EDUCATION

Medical Degree:	University of Athens – Greece (1996-2002)
Pre-Registration:	Internal Medicine / General Surgery - Larnaca General Hospital (2003-2004)
Specialty in Cardiology:	Cardiology Department – Nicosia General Hospital (2004-2010)
Subspecialty in Echocardiography:	Tzanio General Hospital of Piraeus – Greece (2009-2010)
MSc in Sports Cardiology:	St. George's University of London 2017-2018 (Prof Sanjay Sharma and Ass. Prof Michael Papadakis)

MEDICAL – ACADEMIC TITLES

Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) since 2011

Fellow of the American College of Cardiology (FACC) since 2020

Fellow of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) since 2019

Scientific Associate of Cardiology Department of Tzanio General Hospital since 2012

Accredited in adult transthoracic echocardiography – EACVI 2013-2018 and 2019-2024

LEADERSHIP POSITIONS

Local

President, WG of Echocardiography, Cyprus Society of Cardiology 2012-2016

President, WG of Heart Failure, Cyprus Society of Cardiology, 2020-2022

Secretary of the Board, Cyprus Society of Cardiology 2016-2018

President of the Board, Cyprus Society of Cardiology 2018-2019

Board Member, Cyprus Medical Association 2021-2024

International

Deputy Chair, Industry Round Table (IRT) of the EACVI 2020-2022

EACVI Representative, Accreditation Section of the ESC Council on Standards of Education and Accreditation 2021-2023

Member, International Communities and Membership Committee of the EACVI 2014-2020

Member, Certification and Accreditation Committee of the EACVI 2014-2022

Nucleus Member, Council for Cardiology Practice of the ESC (2018-2022)

Scientific Programme Committee as scientific **Committee Advisor** of the EuroEcho Imaging Congress 2016-2020

AUTHORSHIP – CONGRESS PARTICIPATION – RESEARCH EXPERIENCE

Abstract reviewer in ESC congress 2017-2019, in Euroecho Imaging Congress 2015-2020

Reviewer in various peer review international cardiology journals (EHJ-CVI, International JC, Cardiology, Heart Failure Reviews)

Invited speaker at national and international congresses more than 100 times, **Co-author** of 1 chapter in ESC textbook of cardiovascular imaging 3rd edition (to be published), more than 70 abstracts in national and international congresses.

Author/co-author or participant of 16 pubmed indexed publications

National Co-Ordinator, Cardiac Oncology Toxicity Trial (COT) / EACVI – EORP

National Co-Ordinator, Euro-Endo Trial / EACVI - EORP

Περίληψη

Είναι καλά γνωστό ότι η συστηματική άσκηση έχει ευεργετικές επιπτώσεις για τον οργανισμό αφού μειώνει σημαντικά, εκτός των ευμενών επιδράσεων σε άλλα συστήματα, διάφορους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια, αναφύονται δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η άσκηση πέρα από κάποια όρια ενδεχομένως να προκαλεί τοξικές επιδράσεις στην καρδιά μέσω μηχανισμών επαγόμενης αθηροσκλήρωσης και επασβέστωσης, μυοκαρδιακής ίνωσης, μυοκαρδιακής ζημιάς και συνεπακόλουθης αύξησης του κακοήθους αρρυθμολογικού φορτίου της. Η κατανόηση των μηχανισμών μέσα από τους οποίους προκαλούνται οι εν λόγω δυσμενείς καρδιαγγειακές επιδράσεις καθώς και η αναζήτηση της χρυσής τομής μεταξύ της βέλτιστης ποσότητας και έντασης της σωματικής δραστηριότητας και της αποκόμισης του μέγιστου καρδιαγγειακού οφέλους και της μεγαλύτερης δυνατής καρδιαγγειακής προστασίας αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση και ένα πεδίο της έρευνας, το οποίο έχει ακόμα πολλά σημεία ανεξερεύνητα.

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση της συναφούς βιβλιογραφίας και μια καταγραφή των προαναφερθέντων δυνητικών τοξικών μηχανισμών.

Λέξεις – Κλειδιά: exercise, adverse, cardiac, extreme

Abstract

It is well known over a long time ago that regular physical training has beneficial effect to the body since it reduces, beyond the favorable effects to various other systems, a bunch of cardiovascular risk factors that are related with cardiovascular morbidity and mortality. Recently, some studies raised the concern on whether extreme exercise could possibly cause deleterious effects on the cardiovascular system through various mechanisms of accelerated atherosclerosis, myocardial fibrosis, myocardial damage and consequent increase of the arrhythmic burden. Deep knowledge of the pathophysiological pathways via which all of the aforementioned adverse situations take place and the identification of the point where the amount and intensity of exercise meets the most of the cardiovascular benefit, both still create a huge challenge and a field of research that has plenty of parts that need to be enlightened.

In the present work, a bibliographic review focusing on the center of this controversy and a recording of the toxic adverse cardiac effects that extreme exercise causes to the heart are presented.

Key Words: exercise, adverse, cardiac, extreme

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	5
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα	6-7
Περίληψη	8
Abstract	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 1 – Γενικά	13
1.1 Προσδιορισμός του προβλήματος και η σημασία του	
1.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας	14
1.3 Συνοπτική περιγραφή προσέγγισης του θέματος	14-15
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία έρευνας	16
2.1 Στόχος μελέτης	16
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	16
2.3 Συντομογραφίες	16
Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα / Συζήτηση	17
3.1 Δεξιά κοιλία	17-19
3.2 Καρδιακοί βιοδείκτες	19
3.2.1 Τροπονίνη	19-21
3.2.2 Νατριουρητικά πεπτίδια	21-22

3.3	Αρρυθμίες	22
3.3.1	Κολπική μαρμαρυγή	22-24
3.3.2	Κοιλιακές αρρυθμίες	24-25
3.4	Αθηροσκλήρωση – Επασβέστωση στεφανιαίων	25-27
3.5	Μυοκαρδιακή ίνωση	27-28

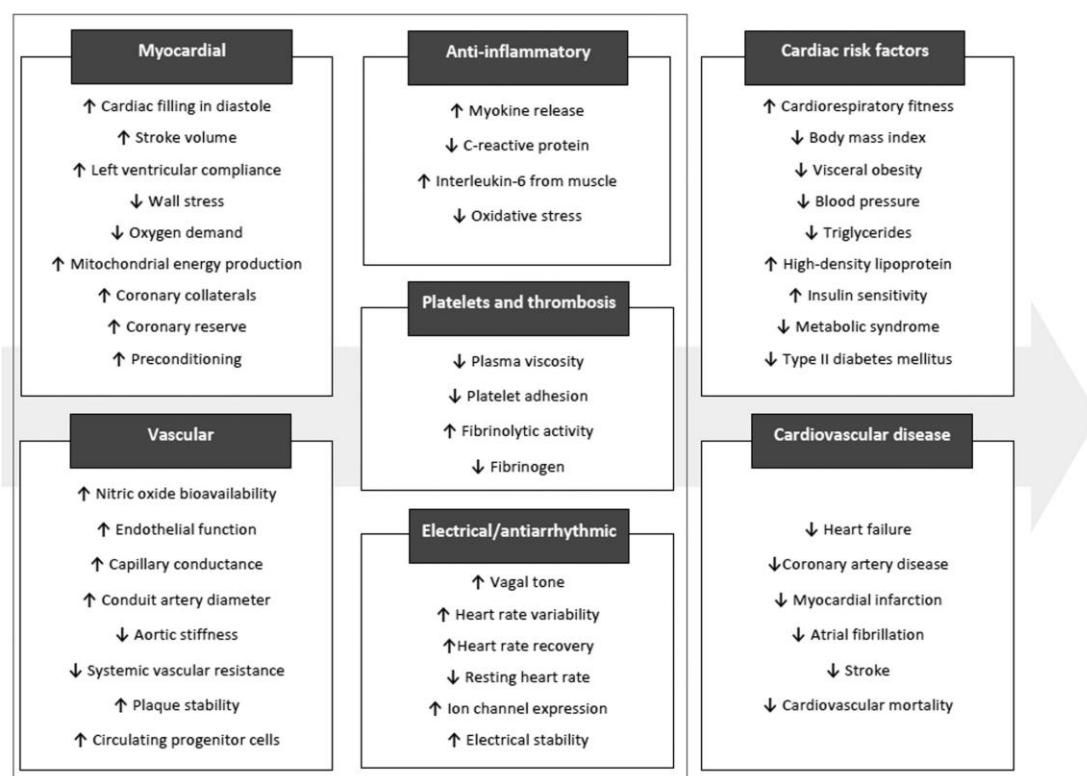
Κεφάλαιο 4 – Συμπεράσματα	28-29
----------------------------------	--------------

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης είναι από παλιά γνωστές. Οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους η άσκηση βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία είναι πολυπαραγοντικοί και πρωτίστως προκύπτουν μέσα από την τροποποίηση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας και της παχυσαρκίας μέσω της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της κοιλιακής συσταλτικότητας και της καρδιακής παροχής. Ποσοστό πέραν των δύο τρίτων από την αναμενόμενη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την άσκηση θεωρείται ότι προκύπτει από την τροποποίηση αυτών των παραγόντων. Επιπρόσθετοι μηχανισμοί που αφορούν στην τροποποίηση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της αντιφλεγμονώδους προστασίας συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση. (Σχ 1)



Σχ 1 Επιδράσεις της άσκησης σε διάφορες παραμέτρους του καρδιαγγειακού συστήματος

Kasiakogias A et al. Clin Cardiol 2020;43:817–826

Αρχικά υπήρχε η πεποίθηση ότι η σχέση της ποσότητας της άσκησης με την καρδιαγγειακή υγεία ήταν γραμμική και ότι ολοένα και μεγαλύτερες ποσότητες άσκησης συνέβαλλαν στην περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα τελευταία χρόνια όμως, προέκυψαν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η υπερβολική άσκηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μακράς διάρκειας και μεγάλης έντασης και όγκου δραστηριότητα, μπορεί, σε κάποια άτομα, να προκαλεί τοξική καρδιαγγειακή επίδραση. Η γνώση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προκαλούν σε κάποιους αυτή την παθολογική ανταπόκριση καθώς και η ταυτοποίηση των ατόμων αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο, ούτως ώστε να προστατευτούν, αποτελεί ουσιώδη ανάγκη.

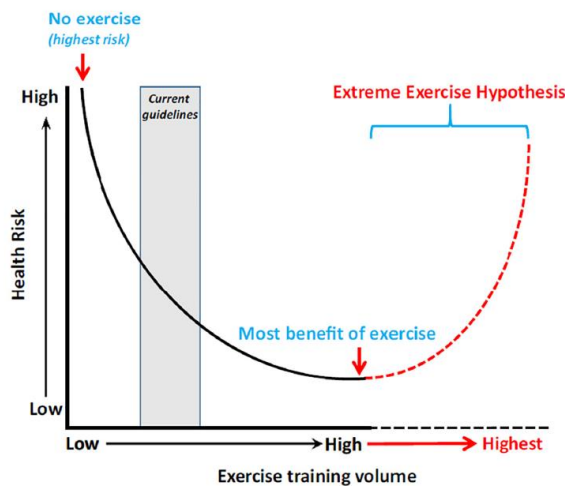
Κεφάλαιο 1 – Γενικά

1.1 Προσδιορισμός του προβλήματος και η σημασία του

Τα καρδιαγγειακά οφέλη της άσκησης είναι σημαντικά και αναντίλεκτα, εφόσον είναι γνωστό ότι η συστηματική σωματική δραστηριότητα μειώνει σημαντικά διάφορους παράγοντες κινδύνου και ότι άτομα που ασκούνται έχουν μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Πληθώρα δεδομένων εδώ και πολλά χρόνια έχει καταδείξει ότι η διατήρηση ή η βελτίωση της φυσικής κατάστασης ενός ατόμου συνδέεται με μειωμένα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρδιαγγειακών θανάτων ενώ αντίθετα χαμηλά επίπεδα άσκησης έχουν συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά καρδιοπαθειών, καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακών θανάτων. Παρόλα αυτά, υπάρχει ακόμα ασάφεια και

προβληματισμός αναφορικά με το ιδανικό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας για διατήρηση της βέλτιστης καρδιαγγειακής υγείας και έχει προταθεί ότι η σχέση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της ποσότητας της άσκησης ακολουθεί μια παραβολική πορεία (U-shape) παρά μια φθίνουσα γραμμική σχέση όπως πιστευόταν παλιότερα. (Σχ 2)



Σχ 2. Σχέση καρδιαγγειακού κινδύνου και ποσότητας άσκησης

Adapted from Aakre K, Omland T Progress in CV diseases 2019;62;108-115

Η σχέση αυτή διατυπώθηκε κατόπιν παρατηρήσεων που αφορούσαν ενδείξεις αυξημένων ποσοστών ίνωσης του μυοκαρδίου σε άτομα που έκαναν παρατεταμένη, ψηλής έντασης άσκηση, σε αρρυθμίες τόσο σύμπλοκες κοιλιακές όσο και κολπική μαρμαρυγή, σε αύξηση του φορτίου ασβεστίου στο στεφανιαίο δίκτυο, σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και σε αύξηση βιοδεικτών (τροπονίνη και β-νατριουρητικό πεπτίδιο).

Η άσκηση προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής ούτως ώστε να καλυφθούν οι ανάγκες των περιφερικών μυών και η ικανότητα της καρδιάς να αυξάνει την καρδιακής της παροχή αποτελεί θεμελιώδη συνθήκη της ικανότητας για άσκηση. Οι αύξηση της καρδιακής παροχής που προκαλείται από την άσκηση έχει κατά κύριο λόγο αποδοθεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενίσχυση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

Η μακροχρόνια έκθεση ενός ατόμου σε συστηματική άσκηση ενδεχομένως να οδηγήσει σε ένα σύνολο δομικών και ηλεκτρικών μεταβολών, με απώτερο σκοπό την βελτίωση της λειτουργικής απόδοσης της καρδιάς. Το σύνολο των μεταβολών αυτών

καλείται ‘καρδιά αθλητή – athlete’s heart’ και χαρακτηρίζεται από την ηλεκτρική παράμετρο των μεταβολών ήτοι, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, καλοήθεις αρρυθμίες ή χαμηλού βαθμού κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί, ατελής αποκλεισμός δεξιού σκέλους, πρόιμη επαναπόλωση και ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας και από την δομική παράμετρο δηλαδή έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων (κόλπων και κοιλιών), υπερδοκίδωση και αυξημένη καρδιακή μάζα.

1.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η καταγραφή και ανάλυση των βλαβερών επιδράσεων της υπερβολικής άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Τα ευρήματα που θα προκύψουν αναμένεται να αποτελέσουν υπόστρωμα για δημιουργία και εκπόνηση μελετών που θα προσδώσουν μεγαλύτερο εύρος δεδομένων και βαθύτερη ανάλυση στοιχείων σε αυτόν τον τομέα

1.3 Συνοπτική περιγραφή προσέγγισης του θέματος

Η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων μελετών για τη μελέτη των καρδιαγγειακών κινδύνων από τη μακροχρόνια άσκηση είναι εκ των πραγμάτων αδύνατη αφού θα απαιτούσε πολύ μεγάλη διάρκεια μελέτης και πολύ μεγάλο όγκο συμμετεχόντων ατόμων, η συμμόρφωση τους με την τυχαιοποίηση στις διάφορες υποομάδες θα ήταν πολύ δύσκολη αφενός, θα προσέκρουε σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας αφετέρου και επιπλέον θα απαιτούσε τεράστιο κόστος. Ως εκ τούτου τα πλείστα δεδομένα προκύπτουν είτε από μελέτες παρατήρησης είτε από προοπτικές μελέτες που χρησιμοποιούν πειραματόζωα στα οποία μελετώνται πειραματικές παρεμβάσεις και εξετάζονται επιστημονικές υποθέσεις.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία έρευνας

2.1 Στόχος μελέτης

Ο στόχος της μελέτης είναι η εύρεση, μελέτη και ανασκόπηση της συναφούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τις δυνητικές δυσμενείς επιδράσεις της υπέρ-άθλησης στο καρδιαγγειακό σύστημα και ακολούθως η συζήτηση αναφορικά με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Έγινε αναζήτηση στην πλατφόρμα αναζήτησης ιατρικής βιβλιογραφίας PUBMED (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) χρησιμοποιώντας αρχικά τέσσερις λέξεις κλειδιά. Extreme, exercise, adverse, cardiac. Η αρχική αναζήτηση ανέδειξε 149 άρθρα που πληρούσαν τους αρχικούς όρους αναζήτησης. Από την αρχική αξιολόγηση των άρθρων, 14 αφορούσαν το υπό μελέτη θέμα. Η μελέτη των εν λόγω αρχικών άρθρων, οδήγησε στην εύρεση, αξιολόγηση και μελέτη ικανού αριθμού συναφών βιβλιογραφικών παραπομπών, το σύνολο των οποίων καταγράφεται στο παράρτημα της βιβλιογραφίας.

2.3 Συντομογραφίες

ARVC: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

BNP: Brain Natriuretic Peptide

NT pro BNP: N-Terminal Brain Natriuretic Peptide

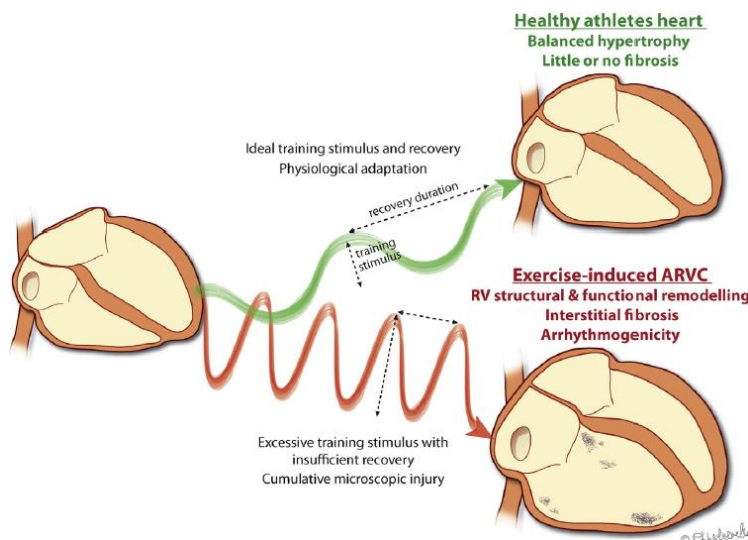
Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα / Συζήτηση

Δυνητικές δυσμενείς επιδράσεις της μακροχρόνιας άσκησης σε διάφορες καρδιακές παραμέτρους

3.1 Δεξιά Κοιλία

Η άσκηση προάγει τη φυσιολογική αναδιαμόρφωση της καρδιάς τόσο σε επίπεδο δομής όσο και σε επίπεδο λειτουργίας. Οι πλείστες μελέτες εστίαζαν αρχικά στις επιδράσεις της άσκησης στην αριστερή κοιλία αλλά έχει γίνει καλά αντιληπτό ότι η συνολική απόδοση του συστήματος των καρδιακών αντλιών (αριστερής και δεξιάς) καθορίζεται και από τις δύο και ότι η καρδιακή παροχή είναι τόσο καλή όσο η χειρότερη εκ των κοιλιών (1). Η υγιής δεξιά κοιλία έχει τη συστολική εφεδρεία για να καλύψει τις αναμενόμενες και φυσιολογικές αυξήσεις της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση (2). Παρόλα αυτά έχει βρεθεί ότι, ακόμα και σε υγιή άτομα, η άσκηση επιφέρει μια δυσανάλογη, (3-4) σε σχέση με την αριστερή, επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας όταν υπάρχει ικανή ένταση και διάρκεια. Παρόλο που τα πλείστα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της παροδικής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, η οποία αποκαθίσταται και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα εντός μικρού χρονικού διαστήματος, εντούτοις κάποια στοιχεία καταγράφουν ότι είτε εάν η άσκηση είναι υπερβολικά έντονη ή εξαιρετικά παρατεταμένη είτε ακόμα αν η περίοδος αποκατάστασης είναι πολύ μικρή, τότε ενδεχομένως οι αλλαγές που υφίσταται η δεξιά κοιλία να είναι μη αναστρέψιμες (5-6).

Υπάρχουν κάποιες θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η επαναλαμβανόμενη επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας σε



Σχ 3. Υπόθεση αναφορικά με την επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων άσκησης στη δεξιά κοιλία

Adapted from La Gerche A, Clasessen G Canadian J Cardiol 2015;31;502-508

κάποια άτομα μπορεί να τα οδηγήσει σε χρόνια βλάβη (Σχ 3). Η οξεία και παροδική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας που αποδεδειγμένα παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις, όταν συμβαίνει σε επαναλαμβανόμενα μοτίβα συμβάλλει στη δημιουργία αυτής της χρόνιας βλάβης. Στην πραγματικότητα, υποστηρίζεται ότι δημιουργείται ένα σύνδρομο που ομοιάζει με αυτό της αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας, στην απουσία βεβαίως, στην μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων, γονιδιακής εμπλοκής (7). Το σύνδρομο αυτό, της επαγόμενης από την άσκηση αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας από μεγάλης έντασης άσκηση και αποτελείται από δομική αναδιαμόρφωση της και παρουσία μεγάλου αρρυθμολογικού φορτίου. Δεν έχει πλήρως ξεκαθαρίσει το κατά πόσο το σύνδρομο αυτό μπορεί να προκληθεί αποκλειστικά και μόνο από την έκθεση ενός ατόμου σε μεγάλες, επαναλαμβανόμενες δόσεις άσκησης ή αν αυτή η οντότητα εμπίπτει στο ευρύτερο πλαίσιο και πλέγμα της οικογενούς αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας. Έχει τεκμηριωθεί από πρόσφατες μελέτες ότι ασθενείς με ARVC που αθλούνται εντατικά, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αρρυθμιών και εμφάνισης συμπτωμάτων (8-9) αλλά και από την άλλη, αθλητές αντοχής παρουσιάζουν συχνότερα φαινότυπο ARVC χωρίς όμως να τεκμηριώνεται γονιδιακή εμπλοκή. Σε κάποιες άλλες μελέτες, παρόλα ταύτα, θεωρείται ότι αυτή η παροδική και οξείας

δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στα πλαίσια έντονης συστηματικής άσκησης, σε υγιείς αθλούμενους, αποτελεί ένα αναστρέψιμο φυσιολογικό φαινόμενο παρά μια παθολογική απόκριση (10).

3.2 Καρδιακοί βιοδείκτες

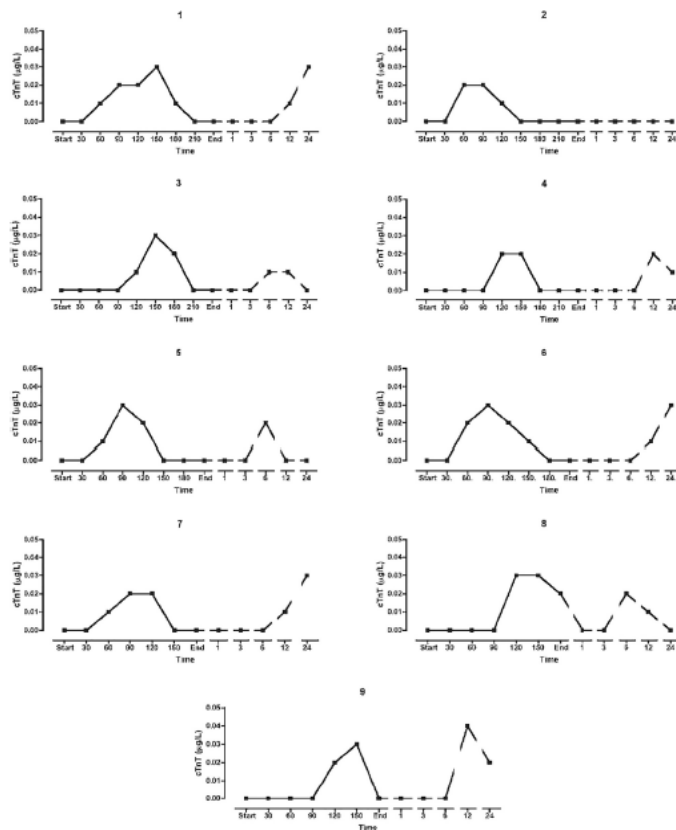
3.2.1 Τροπονίνη

Τα επίπεδα των καρδιακών τροπονινών κατεξοχήν αυξάνονται σε περιπτώσεις μυοκαρδιακής νέκρωσης στα πλαίσια οξέων ισχαιμικών επεισοδίων ή φλεγμονωδών καταστάσεων που εμπλέκουν το μυοκάρδιο. Έχουν, όμως, ταυτοποιηθεί και αυξημένες συγκεντρώσεις τους σε περιπτώσεις μετά από έντονη παρατεταμένη άσκηση δημιουργώντας προβληματισμό για την προέλευση αυτού του φαινομένου και πρωτίστως κατά πόσον αυτό οφείλεται με οξεία μυοκαρδιακή βλάβη ή εάν αποτελεί κομμάτι μιας φυσιολογικής παθοφυσιολογικής απόκρισης.

Βέβαια, πρέπει να καταγραφεί και η τεχνολογική πρόοδος σε επίπεδο ευαισθησίας και ακρίβειας της μέτρησης των επιπέδων των κυκλοφορουσών τροπονινών σε σχέση με παλιότερες καταγραφές εφόσον τα αντιδραστήρια υψηλής ευαισθησίας που κυκλοφορούν τα τελευταία χρόνια, και υπολογίζουν επίπεδα τροπονίνης T και τροπονίνης I και έχουν τη δυνατότητα να μετρήσουν με ακρίβεια πολύ χαμηλά επίπεδα κυκλοφορουσών τροπονινών, σε αντίθεση με τα πιο παλιά αντιδραστήρια που παρείχαν ένα, πρωτίστως, ποιοτικό αποτέλεσμα θετικής ή αρνητικής καταγραφής.

Η πρώτη καταγραφή οξείας αύξησης καρδιακής τροπονίνης δημοσιεύτηκε το 1987 και θεωρήθηκε παράδοξη παρατήρηση καθότι οι τροπονίνες αποκλειστικά θεωρούνταν σαν δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης, κάτι το οποίο συγκρουόταν με την εντύπωση της ευεργετικής επίδρασης της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα (11). Έκτοτε, διάφορες μελέτες προσπάθησαν να εξηγήσουν την απελευθέρωση τροπονίνης σε συνθήκες έντονης άσκησης (12,13). Σε μια από αυτές φάνηκε ότι η βηματοδότηση με καλώδιο στο στεφανιαίο κόλπο, υγιών ατόμων, και η συνεπακόλουθη πρόκληση ταχυκαρδίας προκάλεσε μικρή αλλά σημαντική αύξηση τροπονίνης, μικρότερης απόλυτης τιμής αλλά ανάλογου εύρους με άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν στην ίδια δοκιμασία (14). Σε μια άλλη μελέτη πολύ μικρού μεγέθους αλλά σημαντικής μεθοδολογίας, γινόταν αιμοληψία και μέτρηση επιπέδων τροπονινών

ανά 30' σε μαραθωνοδρόμους κατά τη διάρκεια αγώνα και μέχρι και 24h μετά το πέρας του αγωνίσματος. (15) (Σχ.4)



Σχ.4 Κίνηση τροπονίνης σε 9 δρομείς προ, κατά και μετά από έναν μαραθώνιο

Adapted from Aakre K, Omland T Progress in CV diseases 2019;62;108-115

Η αύξηση της τροπονίνης παρατηρήθηκε σε όλους ανεξαιρέτως του δρομείς, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και με κατοπινή μελέτη (16). Τα δεδομένα αυτά εισηγούνται ότι παράγοντες που φυσιολογικά ενυπάρχουν σε συνθήκες έντονης σωματικής δραστηριότητας όπως πχ αυξημένη καρδιακή συχνότητα μπορούν να προκαλέσουν οξεία αύξηση των επιπέδων τροπονίνης στην απουσία οξείας ισχαιμικής νόσου. Βέβαια, ο απόλυτος αποκλεισμός ελάχιστης μυοκαρδιακής νέκρωσης δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί με βεβαιότητα με τη χρήση των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών εξ' ου και σε μελέτες ατόμων με μαγνητική τομογραφία μυοκαρδίου μετά από μείζονα αθλητική δοκιμασία, και στην παρουσία αυξημένων επιπέδων τροπονίνης, δεν κατέστη δυνατή η απεικονιστική τεκμηρίωση μυοκαρδιακής νέκρωσης.(17,18)

Έχουν προταθεί τρεις πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους απελευθερώνεται τροπονίνη κατά την άσκηση.(19) Ο επικρατούντας μηχανισμός περιγράφει ότι μέσα στο μυοκαρδιακό κύτταρο υπάρχει μια ποσότητα καρδιακών τροπονινών που είναι συνδεδεμένες με μικρότερη και ισχνότερη συνάφεια προς τα μικροϊνίδια, και οι οποίες σε συνθήκες μυοκαρδιακής καταπόνησης, έκτασης του μυοκαρδιακού κυττάρου, β-διέγερσης (συνθήκες έντονης άσκησης) υφίστανται τη δράση προτεολυτικών ενζύμων, λύνουν τους ούτως ή άλλως ασθενείς δεσμούς τους και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών (20). Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο μέσω του φαινομένου της απόπτωσης, του προγραμματισμένου δηλαδή κυτταρικού θανάτου. Προτάθηκε ότι το αυξημένο καρδιακό προφόρτιο και η έκταση της μυοκαρδιακής ίνας στα πλαίσια της άσκησης ενδεχομένως να αποτελούν πυροδοτικό μηχανισμό για απόπτωση (21,22). Τέλος, ο τρίτος προταθείς μηχανισμός αφορά σε μυοκαρδιακή νέκρωση και φλεγμονή. Παρατηρείται στις περιπτώσεις αυτές, αύξηση της τροπονίνης σε ένα ικανό επίπεδο τις πρώτες 24h και ακολούθως καταγράφεται μια πιο παρατεταμένη αποδρομή της που φυσιολογικοποιείται όμως εντός το πολύ 36h. (23). Το γεγονός ότι η αύξηση αυτή προκύπτει πολύ πρώιμα μετά από άσκηση και διαρκεί λίγο, είναι σε αντιδιαστολή με τη λογική των οξέων μυοκαρδιακών συμβαμάτων, αλλά το ότι υπάρχουν ελάσσονα μυοκαρδιακά συμβάματα των οποίων η ενζυμική κίνηση ακολουθεί παρόμοια πορεία και επιπλέον, δοθείσης της αδυναμίας των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών να αποκλείσουν με ακρίβεια μικρές περιοχές μυοκαρδιακής νέκρωσης, δεν μπορεί να αποκλείσει τη μικρή μυοκαρδιακή νέκρωση σαν πιθανό μηχανισμό.

3.2.2 Νατριουρητικά Πεπτίδια

Η άσκηση έχει βρεθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε υγιή άτομα.(24). Παρόλο που δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για το ρόλο της άσκησης στα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων εντούτοις, ένας αριθμός μελετών έχει καταγράψει μεταβολές στα επίπεδά τους μετά από άσκηση. Αθλητές που συμμετείχαν σε υπερμαραθώνιο 100 χιλιομέτρων παρουσίασαν διπλάσια και πενταπλάσια αύξηση των επιπέδων ANP και BNP αντίστοιχα αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διαδρομής τους (25) . 82 άτομα που συμμετείχαν ως δρομείς στο μαραθώνιο της Βοστώνης παρουσίασαν αύξηση του BNP 24h μετά την ολοκλήρωση

του μαραθωνίου ενώ μέτρηση 4h μετά το πέρας του δεν κατέδειξε αύξηση και οι μελετητές είκασαν ότι η αύξηση δεν μπορεί να οφείλεται σε μυοκαρδιακή καταστροφή αλλά σε κάποιον άλλο παράγοντα (26) ενώ αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα μιας μελέτης 29 ποδηλατών που ολοκλήρωσαν αλπική διαδρομή 230 χιλιομέτρων με υψομετρική διαφορά 5500 μέτρων και παρουσίασαν άμεση αύξηση των επιπέδων NT-proBNP, τα οποία μειώθηκαν την επόμενη μέρα και επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά από μια εβδομάδα (27). Η αύξηση αυτή αποδόθηκε σε φυσιολογική ενδοκρινική απάντηση στην παρουσία της μυοκαρδιακής καταπόνησης που επάγεται από την άσκηση, η οποία δεν υπέχει τόσο χαρακτήρα μυοκαρδιακής ζημιάς αλλά μυοκαρδιακής κόπωσης. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και σε μια μελέτη παρατήρησης της κινητικής των μυοκαρδιακών δεικτών όπου δρομείς μαραθωνίου παρουσίασαν σημαντική αύξηση των επιπέδων NT pro-BNP αμέσως μετά και 24 και 72h μετά το πέρας του μαραθωνίου ενώ τα επίπεδα του επανήλθαν στην αρχική τιμή όπως είχε μετρηθεί πριν την διαδρομή, σε διάστημα μιας εβδομάδας (28).

Παρόλα αυτά οι μελετητές δεν μπόρεσαν να καταδείξουν κυρίως χρονική συσχέτιση στις μεταβολές του NT pro-BNP, των καρδιακών τροπονινών και της μυοκαρδιακής λειτουργίας και ως εκ τούτου υπάρχει η θεώρηση ότι η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να υποδηλοί φυσιολογική αντίδραση των μυοκυττάρων, χωρίς παθολογική ζημιά και ότι μπορεί να καταδεικνύει περισσότερο την ενεργοποίηση ενός αντιρροπιστικού ρυθμιστικού μηχανισμού του νευροενδοκρινικού συστήματος παρά μια καρδιακή δυσλειτουργία (29).

3.3 Αρρυθμίες

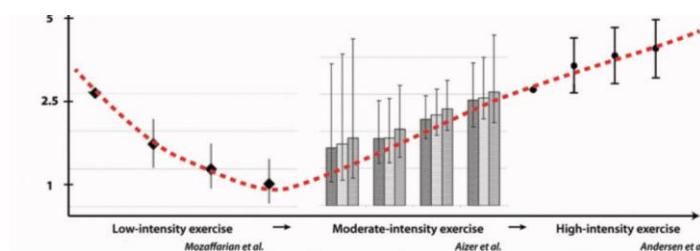
3.3.1 Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή διαγιγνώσκεται στο 1% του πληθυσμού άνω των 60 ετών και σε περισσότερο από το 10% των ατόμων άνω των 80 ετών, καθιστώντας την έτσι την επικρατούσα μορφή αρρυθμίας στον ενήλικο πληθυσμό (30).

Η κολπική μαρμαρυγή αναφέρεται στη χαοτική και την αρρύθμως άρρυθμη ηλεκτρική δραστηριότητα που οδηγεί στην απώλεια του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού και στην ελαχιστοποίηση της κολπικής συστολής στην πλήρωση της αριστερής

κοιλίας. Παράγοντες κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνουν όσες καταστάσεις συμβάλλουν στην αύξηση του μεγέθους ή της πίεσης του αριστερού κόλπου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, οι παθήσεις της μιτροειδούς βαλβίδας, η καρδιακή ανεπάρκεια είτε με μειωμένο είτε με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης καθώς επίσης και καταστάσεις που αυξάνουν τον τόνο του συμπαθητικού αλλά και του παρασυμπαθητικού συστήματος (31). Ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος μειώνει την κολπική ανερέθιστη περίοδο και επάγει την κολπική επανείσοδο (32). Αντίθετα, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στην άσκηση, μειώνει το κολπικό δυναμικό ενεργείας και αυξάνει τις πιθανότητες για κολπική μαρμαρυγή. Επίσης μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία μικροκυκλωμάτων επανεισόδου που συμβάλουν στην αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής.

Η σχέση μεταξύ άσκησης και κολπικής μαρμαρυγής είναι σύμπλοκη και φαίνεται ότι ακολουθεί μια παραβολική συσχέτιση (33). Χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας φαίνεται ότι σχετίζονται με μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής πιθανότητα λόγω καλύτερου ελέγχου των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνισή της, όπως για παράδειγμα της αρτηριακής υπέρτασης. Αντιστοίχως αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας προς μέτριας έντασης άσκηση συμβάλλει στην περαιτέρω μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής, ενώ από κάποιο σημείο και μετά, αύξηση της διάρκειας και της έντασης της σωματικής δραστηριότητας προκαλεί αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. (34) (Σχ.5)



Σχ 5. Σχέση μεταξύ δόσης άσκησης και κολπικής μαρμαρυγής. Σύνθετα στοιχεία 3 μελετών

Adapted from La Gerche A, Schmied C Eur Heart J 2013;34:3599-3602

Σε μια πολύ μεγάλη καταγραφή περισσότερων από 52000 σκιέρ που συμμετείχαν σε μια αθλητική δοκιμασία 90 χιλιομέτρων αλπικού σκι, σε μια περίοδο 10 ετών (1989-1998) και για ένα βάθος παρακολούθησης μέχρι το 2005, 919 άτομα χρειάστηκε να νοσηλευτούν για κάποια αρρυθμία, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων, ήταν επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής(35). Μικρότερες μελέτες, νεαρότερων αθλητών που ασκούνται σε επίπεδο χαμηλότερης έντασης δεν επιβεβαίωσαν τα ίδια ευρήματα, ενισχύοντας την άποψη ότι η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί είτε πιο προχωρημένη ηλικία, είτε πιο έντονη άσκηση είτε και τα δύο (36). Οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται κολπική μαρμαρυγή σε αθλούμενους είναι πολυπαραγοντικοί και αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού, η αύξηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου, η διέγερση του συμπαθητικού μέσω της άσκησης, η ίνωση, η μυοκαρδιακή νέκρωση είναι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με το φαινόμενο.

3.3.2 Κοιλιακές αρρυθμίες

Οι κοιλιακές αρρυθμίες στους αθλητές είναι σπάνιες αλλά από τη φύση τους μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή (37). Οι πιο συχνές καρδιακές παθήσεις που ενοχοποιήθηκαν για κοιλιακές αρρυθμίες σε νέους αθλητές (< 35 ετών) αφορούν σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ανώμαλη πορεία των στεφανιαίων αρτηριών, καναλοπάθειες, αρρυθμογόννο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, μυοκαρδίτιδες ενώ η σιωπηλή στεφανιαία νόσος είναι η προεξάρχουσα αιτία σε αθλούμενους άνω των 35 ετών. (38) Μια μελέτη που διερεύνησε την παρουσία εκτακτοσυστολικών κοιλιακών αρρυθμιών σε αθλητές αντοχής υψηλού επιπέδου, στους οποίους δεν τεκμηριώθηκε καμία από τις προαναφερθείσες καρδιακές παθήσεις κατέδειξε ότι στη συντριπτική τους πλειονότητα (86%) οι κοιλιακές συστολές αυτές προέρχονταν από το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, εφ' όσον παρουσίαζαν μορφολογία αποκλεισμού αριστερού σκέλους στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές του καρδιογραφήματος. Και παρόλο που η κλινική εικόνα και η κλινική πορεία κατά την εμφάνιση ήταν σχετικά ήπια, η παρακολούθηση των αθλουμένων αυτών δεν είχε την ανάλογη πορεία καθότι 18 εξ αυτών είχαν κατά τη διάρκεια της σχεδόν πενταετούς παρακολούθησης μείζονα αρρυθμολογικά συμβάματα, με 9 εκ των οποίων να αφορούν αποτραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (39). Ένα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών πληρούσε απεικονιστικά

κριτήρια για αρρυθμιογόνο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, χωρίς γονιδιακή επιβεβαίωση. Η υπόθεση που προκύπτει αφορά στο πόσο οι δομικές και ηλεκτρικές μεταβολές της δεξιάς κοιλίας στα πλαίσια χρόνιας, υψηλής έντασης άσκησης, εντάσσονται στα πλαίσια της προσαρμογής σε αυτά τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και από πιο σημείο και μετά επάγεται η εκφύλιση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και η αρρυθμιογένεση. (40)

3.4 Αθηροσκλήρωση – Επασβέστωση στεφανιαίων

Η αθηροσκλήρωση είναι μια σύμπλοκη διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο αγγειακό τοίχωμα και εμπλέκει έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων και μηχανισμών (41). Παρουσιάζεται με δύο συχνούς φαινότυπους με συχνά διαφορετική κλινική διαδρομή, αυτόν της σταθερής πλάκας που χαρακτηρίζεται από μικρό λιπιδαιμικό πυρήνα, παχιά ινώδη κάψα και παρουσία λίγων φλεγμονωδών κυττάρων, κατάσταση η οποία κατά κανόνα εκδηλώνεται με σταθερά κλινικά σύνδρομα και λιγότερο συχνά με οξεία καρδιακά συμβάματα(42). Ο άλλος τύπος αφορά σε αθηρωματικές πλάκες πλούσιες σε λιπιδαιμικό περιεχόμενο, περίσσεια φλεγμονωδών κυττάρων και λεπτή ινώδη κάψα που τις καθιστά πιο επιρρεπείς σε ρήξη και κατ' επέκταση στη δημιουργία οξέων καρδιακών επεισοδίων (43). Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων παγκοσμίως. Στα πλαίσια της εγκατάστασής της συχνά συνυπάρχει και επασβέστωση των αθηρωματικών πλακών και ως εκ τούτου η ποσότητα της εναπόθεσης του ασβεστίου συχνά αποτελεί δείκτη αξιολόγησης της βαρύτητας της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου και καθοριστικό παράγοντα της πρόγνωσης της. (44-45)

Η συστηματική άσκηση, ως γνωστό, μειώνει όλους τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, και ταυτόχρονα υπάρχουν μελέτες που διαπιστώνουν ότι είτε μειώνει είτε επιβραδύνει την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών που μπορεί να υπάρχουν. (46) Η μέτρηση της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί έναν πιο άμεσο δείκτη της αγγειακής αθηροσκλήρωσης σε σχέση με μετρήσεις περιφερικών δεικτών όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα. Η μέτρηση του γίνεται με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας των στεφανιαίων και αρτηριών και όσο η τιμή της παρουσίας του ασβεστίου αυξάνεται, τόσο αυξάνεται γραμμικά η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. (47) Παραδόξως, δεν έχουν όλες

οι μελέτες που έχουν γίνει παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση της άσκησης με την παρουσία ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία. Ενώ υπάρχουν αρκετές καταγραφές που συσχετίζουν τα επίπεδα της σωματικής άσκησης με τα χαμηλά επίπεδα ασβέστωσης των στεφανιαίων (48-49), εντούτοις υπάρχουν και κάποιες άλλες καταγραφές που υποδηλώνουν ότι η άσκηση, ειδικά αν αφορά σε μακροχρόνια, υψηλής έντασης δραστηριότητα, μπορεί και να αυξάνει την ποσότητα του εναποτιθέμενου ασβεστίου. Σε μια εξ αυτών 108 Γερμανοί άντρες ηλικίας άνω των 50 ετών παρουσίαζαν σημαντικά πιο αυξημένες ποσότητες επασβέστωσης των στεφανιαίων από ότι τα άτομα στην ομάδα ελέγχου, τα οποία είχαν συζευχθεί ως προς την ηλικία και τους παράγοντες κινδύνου. (50) Σε μια άλλη μελέτη 11,3% των ανδρών αθλητών είναι σκορ ασβεστίου > 300 έναντι κανενός της ομάδας ελέγχου (51). Διάφορες εικασίες θα μπορούσε να δικαιολογήσουν αυτά τα ευρήματα με κάποιες εξ αυτών να θεωρούν ότι η επασβέστωση στους νυν αθλούμενους θα μπορούσε να οφείλεται σε έκθεσή τους σε κλασικούς παράγοντες κινδύνου πριν την έναρξη της συστηματικής άσκησης από μέρους τους ή στο ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα και οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης που λαμβάνουν χώρα κατά την άσκηση, όταν αυτή διαρκεί επί μακρόν και σε υψηλή ένταση, μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης (52) . Πρέπει επίσης να λεχθεί ότι η παρουσία αυξημένης ποσότητας ασβεστίου στα στεφανιαία δεν δηλοί κατ' ανάγκην αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά αντιθέτως μπορεί να σημαίνει ότι σταθεροποιεί την αθηρωματική πλάκα, κάνοντας την λιγότερο επιρρεπή σε ρήξη της και ως εκ τούτου να μειώνει τις πιθανότητες για οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια. Προς ενίσχυση τούτου, σχετικά πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι η παρουσία αυξημένης ποσότητας ασβεστίου όπως αυτή μετριέται με το σκορ ασβεστίου μπορεί μεν να συνδέεται με αυξημένα συμβάματα, η μελέτη της πυκνότητάς του ασβεστίου όμως είναι αντιστρόφως ανάλογη των συμβαμάτων και στην πραγματικότητα υπέχει μικρότερο κίνδυνο. (53) Υποδηλώνεται δηλαδή εμμέσως ότι η άσκηση μπορεί να μιμείται τη δράση των στατινών παρεμβαίνοντας δηλαδή στη σύσταση της αθηρωματικής πλάκας, στη σταθεροποίηση της και στη συνεπακόλουθη μείωση των επεισοδίων.

3.5 Μυοκαρδιακή Ίνωση

Η μυοκαρδιακή ίνωση χαρακτηρίζεται από εναπόθεση κολλαγόνου στην εξωκυττάρια ουσία της καρδιάς (54). Μπορεί να οφείλεται τόσο σε ισχαιμικά όσο και σε μη ισχαιμικά αίτια (55). Η μυοκαρδιακή ίνωση μπορεί να διακριθεί σε τρεις υποκατηγορίες της αντιδραστικής ίνωσης, της διάμεσης διηθητικής ίνωσης και της αντικατάστασης με ινώδη ιστό. Στην αντιδραστική ίνωση το κολλαγόνο συντίθεται στα πλαίσια του γήρατος της καρδιάς, της έκθεσης της στο μυοκαρδιακό stress στα πλαίσια συνθηκών που προκαλούν αύξηση του όγκου ή της πίεσης της αριστερής κοιλίας καθώς και στην παρουσία διάφορων μεταβολικών παραγόντων που επάγουν το οξειδωτικό stress (56). Στη διάμεση διηθητική ίνωση, γίνεται εναπόθεση πρωτεϊνών όπως στην αμυλοείδωση ή στη νόσο Fabry (57) και τέλος στην αντικατάσταση με ινώδη ιστό επισυμβαίνει αντικατάσταση του φυσιολογικού μυοκαρδίου με ινώδη ιστό όπως γίνεται στις περιπτώσεις μυοκαρδιακής νέκρωσης από ισχαιμία ή από ιογενείς λοιμώξεις του μυοκαρδίου (58). Η ίνωση του μυοκαρδίου, ως γνωστόν, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβάντων, σε έδαφος πλειάδας καρδιακών παθήσεων, όπως κολπικής μαρμαρυγής και πιο σύμπλοκων κοιλιακών αρρυθμιών αυξάνοντας έτσι και τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου όπως διαφάνηκε μέσα από πλειάδα μελετών. (59-62)

Σε σχέση με την άσκηση, υπάρχει μια μελέτη που κατέδειξε ότι η παρατεταμένη άσκηση μπορεί να προκαλέσει ή να επιταχύνει τη μυοκαρδιακή ίνωση. Κατά τη μελέτη αυτή, αρουραίοι υποβλήθηκαν σε σχήμα άσκησης 16 εβδομάδων που αντιστοιχεί σε 10 χρόνια συστηματικής άσκησης για τον άνθρωπο και παρουσίασαν στο τέλος των 16 εβδομάδων ευρήματα έκκεντρης υπερτροφίας, διαστολικής δυσλειτουργίας, διάτασης των κόλπων και παρουσία κολλαγόνου στη δεξιά κοιλία και σε αμφοτέρους τους κόλπους καθώς επίσης και αυξημένους δείκτες μυοκαρδιακής ίνωσης σε σχέση με τους αρουραίους οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί στο εν λόγω σχήμα άσκησης. Επίσης, 5 εξ αυτών που ασκήθηκαν (42%) παρουσίασαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας σε αντίθεση με 1 (6%) από την ομάδα των αρουραίων που δεν ασκήθηκαν. Οι ινωτικές αλλαγές υπέστρεψαν μετά από 8 εβδομάδες αποχή από το πρωτόκολλο της άσκησης.(63)

Σε μια άλλη μελέτη, βετεράνοι αθλητές υψηλού επιπέδου που συνεχίζουν να ασκούνται σε ηπιότερο βαθμό, παρουσιάζουν ψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων βιοδεικτών

(TIMP-1, CIMP) που σχετίζονται με τη σύνθεση του κολλαγόνου σε σχέση με αντίστοιχους αθλητές που δεν ασκούνται πλέον. (64) Είναι επίσης χαρακτηριστικό, ότι η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και έγχυση γαδολινίου ασυμπτωματικών ατόμων που ασκούνται έντονα, συστηματικά και για μακρό χρονικό διάστημα παρουσιάζει εικόνες ινωτικών περιοχών που είτε έχουν μορφολογία ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής κατανομής. Η επίπτωση της αυξημένης πρόσληψης γαδολινίου αυξάνεται ανάλογα με τα χρόνια άθλησης αλλά αυτό δεν έχει αποσαφηνιστεί αν αποτελεί μια τοξική επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης ή αν απλώς είναι συνεπακόλουθο της ηλικίας. Σε πολλές περιπτώσεις η εντόπιση της ίνωσης παρατηρείται στα σημεία συναρμογής της δεξιάς κοιλίας με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (insertion or hinge points) και αυτό θα μπορούσε να είναι συνεπακόλουθο της διάταξης της δεξιάς κοιλίας και των αυξημένων συνθηκών φόρτισής της κατά την άσκηση. (65-67)

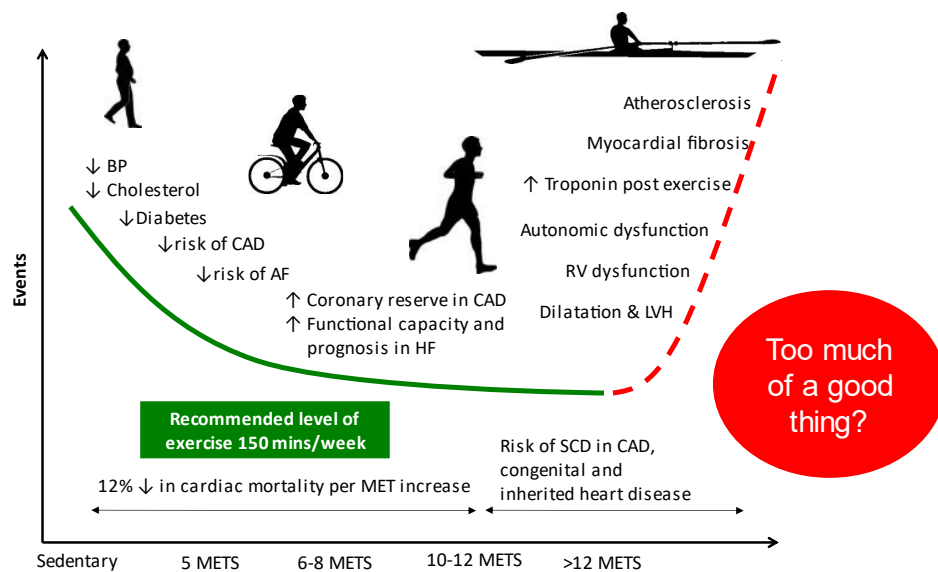
Κεφάλαιο 4 – Συμπεράσματα

Οι αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή ωφέλεια που παρέχει η άσκηση, μέσω της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου επέρχεται μέσω της μέτριας έντασης άσκησης όπως ορίζεται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιαγγειακή πρόληψη που εκδόθηκαν από την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία το 2021 και σημειώνουν ότι το συνιστώμενο επίπεδο άσκησης για υγιή άτομα είναι η μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα για 150 λεπτά την εβδομάδα ή η έντονη άσκηση για 75 λεπτά την εβδομάδα (68).

Από ένα σημείο και μετά όπως η σχέση έντασης-διάρκειας της άσκησης και καρδιαγγειακού κινδύνου, ακολουθώντας την παραβολική πορεία της καμπύλης αρχίζει μεταβάλλεται και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος να αυξάνεται, στην βάση όλων των προαναφερθέντων μηχανισμών που επενεργούν στο μυοκάρδιο. (Σχ 6)

Δεν έχει καταγραφεί συγκεκριμένο κατώφλι πάνω από το οποίο η σχέση αυτή θα πάψει να είναι ευεργετική αφού η συγκεκριμένη αυτή διαχωριστική γραμμή αφενός δεν μπορεί να υπολογιστεί και αφετέρου προφανώς είναι διαφορετική για κάθε άτομο. Αυτός, είναι ένας βασικός λόγος για τον οποίο η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων μελετών

που θα μπορούσε δυνητικά να τεκμηριώσει με σαφήνεια τον ουδό αυτό δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί.



Σχ 6 Επίδραση της χρόνιας εντατικής άσκησης στην καρδιά

Courtesy of Prof Michael Papdakis

Παρόλα αυτά όμως φαίνεται ότι αυτό που ουσιαστικά προκύπτει σε αυξημένη επίπτωση, όταν γίνεται μακροχρόνια, υψηλής έντασης άσκηση, είναι μόνο τα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής και σε πολύ ακραίες καταστάσεις οι περιπτώσεις δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον, η απουσία μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένων μελετών που να έχουν και μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης μας στερεί σημαντικές πληροφορίες και δεδομένα και επιτρέπει την δημιουργία ανησυχίας για τις δυνητικές μακροχρόνιες επιπτώσεις της έντονης άσκησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. La Gerche A, Claessen G. Is exercise good for the right ventricle? Concepts for health and disease. *Canad J Cardiol*. 2015;31:502-508
2. La Gerche A, Burns AT, D'Hooge J, et al. Exercise strain rate imaging demonstrates normal right ventricular contractile reserve and clarifies ambiguous resting measures in endurance athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:253-262
3. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J* 2012;33:998-1006.
4. Elliott AD, La Gerche A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis *Br J Sports Med* 2014.
5. Heidbuchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *Br J Sports Med* 2012;46(suppl 1):i44-50.
6. Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473-80.
7. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart* 2010;96:1268-74.
8. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1337-44.
9. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related

penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers.

J Am Coll Cardiol 2013;62:1290-7.

10. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13-22.
11. Cummins P, Young A, Auckland ML, et al. Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase, creatine kinase-mb isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and c-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? *Eur J Clin Invest* 1987;17:317-324.
12. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol* 2016;15:609-621.
13. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, et al. Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury—a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem* 2015;61:1246-1255.
14. Turer AT, Addo TA, Martin JL, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin t release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2398-2405
15. Middleton N, George K, Whyte G, et al. Cardiac troponin t release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1813-1814
16. Skadberg O, Kleiven O, Orn S, et al. The cardiac troponin response following physical exercise in relation to biomarker criteria for acute myocardial infarction; the north sea race endurance exercise study (needed) 2013. *Clin Chim Acta* 2018;479:155-159.
17. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:38.

18. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J* 2012;33: 998-1006
19. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:553-560
20. Hammarsten O, Mair J, Mockel M, et al. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers* 2018;23:725-734.
21. Weil BR, Suzuki G, Young RF, et al. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2906-2916.
22. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;2035-2037
23. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, et al. Revision of the troponin release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem* 2014;60:1098-1104
24. Leers, M.P.; Schepers, R.; Baumgarten, R. Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006, 44, 999–1003
25. Ohba, H.; Takada, H.; Musha, H.; Nagashima, J.; Mori, N.; Awaya, T.; Omiya, K.; Murayama, M. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am. Heart J.* 2001, 141, 751–758
26. Siegel, A.J.; Lewandrowski, E.L.; Chun, K.Y.; Sholar, M.B.; Fischman, A.J.; Lewandrowski, K.B. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 920–923

27. Neumayr, G.; Pfister, R.; Mitterbauer, G.; Eibl, G.; Hoertnagl, H. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 732–735
28. Scherr, J.; Braun, S.; Schuster, T.; Hartmann, C.; Moehlenkamp, S.; Wolfarth, B.; Pressler, A.; Halle, M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011, *43*, 1819–1827
29. Faviou, E.; Zachari, A.; Nounopoulos, C.; Agrafiotis, E.; Vourli, G.; Dionyssiou-Asteriou, A. Elevation of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise is an index of myocardial damage or a cytoprotective reflection? *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2008, *48*, 90–96
30. GoAS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
31. Sorokin AV, Araujo CG, Zweibel S, Thompson PD. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med* 45: 185–188, 2011
32. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 999–1007, 1996
33. Stirbys P. How much exercise is too much. *J Atrial Fibrillation* 5: 5–6, 2013.
34. La Gerche A. Atrial fibrillation in athletes and the interplay between exercise and health *Eur Heart J* (2013) *34*, 3599–3602
35. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 34: 3624–3631, 2013

36. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, Roselli A, Caselli S, Culasso F. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 46: 690–696, 2005
37. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, *et al.* Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959–63.
38. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085–92.
39. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, *et al.* High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473–80.
40. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;
41. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801–809, 1993.
42. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 368: 2004–2013, 2013
43. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 30: 1282–1292, 2010

44. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 49: 1860–1870, 2007
45. Tam LM, Kim J, Blumenthal RS, Nasir K, Al-Mallah MH, Blaha MJ. Absolute coronary artery calcium score is the best predictor of non-calcified plaque involvement in patients with low calcium scores (1 – 100). *Atherosclerosis* 230: 76–79, 2013
46. Kadoglou NP, Iliadis F, Liapis CD. Exercise and carotid atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 35: 264–272, 2008.
47. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 358: 1336–1345, 2008
48. Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC, Lima JA, Allison MA. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 230: 278–283, 2013
49. Desai MY, Nasir K, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am J Cardiol* 94: 729–732, 2004
50. Mohlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Brocker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jockel KH, Erbel R. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J* 29: 1903–1910, 2008

51. Merghani A, Maestrini V, Rossini S, Cox A, Dhutia H, Malhotra A, Papadakis M, Sharma S Prevalence of subclinical coronary artery disease in master endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation* 2017 136:2 126-137
52. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, Carr JJ, Budoff MJ, Allison MA. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 311: 271–278, 2014
53. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 65: 1273–1282, 2015
54. Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens* 9: 546–550, 2007
55. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 56: 89–97, 2010
56. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 57: 891–903, 2011
57. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Internal Med* 166: 1805–1813, 2006
58. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 101: 2981–2988, 2000
59. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 113: 2733–2743, 2006

60. Milano AD, Faggian G, Dodonov M, Golia G, Tomezzoli A, Bortolotti U, Mazzucco A. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 144: 830–837, 2012
61. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibekkh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56: 867–874, 2010
62. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlohner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 120: 577–584, 2009
63. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 123: 13–22, 2011.
64. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med* 41: 447–452, 2007
65. Wilson M, O'Hanlon R, Prasad S, Deighan A, Macmillan P, Oxborough D, Godfrey R, Smith G, Maceira A, Sharma S, George K, Whyte G. Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol* 110: 1622–1626, 2011
66. Breuckmann F, Mohlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, Sievers B, Schlosser T, Jockel KH, Heusch G, Erbel R, Barkhausen J. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology* 251: 50–57, 2009
67. La Gerche A. Can intense endurance exercise cause myocardial damage and fibrosis? *Curr Sports Med Reports* 12: 63–69, 2013

68. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, Alessandro Biffi, José-Manuel Boavida, Davide Capodanno Bernard Cosyns, Carolyn Crawford, Constantinos H Davos, Ileana Desormais, Emanuele Di Angelantonio, Oscar H Franco, Sigrun Halvorsen, F D Richard Hobbs, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal, Simona Sacco, Naveed Sattar, Lale Tokgozoglu, Serena Tonstad, Konstantinos P Tsioufis, Ineke van Dis, Isabelle C van Gelder, Christoph Wanner, Bryan Williams. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Eur Heart J 2021;42(34);3227–3337

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ-ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>