

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ
G6PD ΣΤΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ»**

του

Νικολάου Αθανασίου Μαγκούτη

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία » του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Έγκριση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Τζιαμούρτας Αθανάσιος
2. Κρητικός Αλέξανδρος
3. Καρατζαφέρη Χριστίνα

Έτος ολοκλήρωσης της διατριβής
2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
Ευρετήριο Γραφημάτων	4
Ευρετήριο Εικόνων	4
Ευρετήριο Πινάκων	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ G6PD	12
1. Οξεία αιμολυτική αναιμία	13
2. Βαρύς νεογνικός ίκτερος	14
3. Χρόνια αιμολυτική αναιμία.....	14
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	15
ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	16
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	18
Ερευνητικές υποθέσεις.....	19
Στατιστικές υποθέσεις	20
Περιορισμοί της έρευνας.....	21
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	22
Γενικά.....	22
Σύντομη ιστορική αναδρομή.....	22
Μεταβολικός ρόλος της G6PD.....	24
Γενετική και μοριακή βάση της έλλειψης G6PD	26

Μηχανισμός αιμόλυσης στα άτομα με έλλειψη G6PD	27
Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες	28
Άσκηση και οξειδωτικό στρες.....	31
Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακή νόσος	41
Άσκηση και ανοσολογικό σύστημα	44
Άσκηση και CRP	46
Άσκηση και λιπίδια	49
Άσκηση και καρδιαγγειακή νόσος	54
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	57
Συμμετέχοντες	57
Μετρούμενοι δείκτες	57
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	60
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	61
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ	65
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	72
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	81
Παράρτημα	90
1. Έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του ΤΕΦΑΑ του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.....	90
2. Έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Τρικάλων	91
3. Έντυπο συγκατάθεσης	92
4. ANOVA πριν την άσκηση	93

Ευρετήριο Γραφημάτων

<i>Γράφημα 1. Μεταβολή WBC στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση ...</i>	65
<i>Γράφημα 2. Μεταβολή της CRP στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση</i>	66
<i>Γράφημα 3. Μεταβολή του ινωδογόνου στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση</i>	67
<i>Γράφημα 4. Μεταβολή της ολικής χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση.....</i>	68
<i>Γράφημα 5. Μεταβολή της LDL χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση.....</i>	69
<i>Γράφημα 6. Μεταβολή της HDL χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση.....</i>	70
<i>Γράφημα 7. Μεταβολή των τριγλυκεριδίων στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση.....</i>	71

Ευρετήριο Εικόνων

<i>Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή της έλλειψης G6PD.....</i>	24
<i>Εικόνα 2. Η οδός της φωσφορικής πεντόζης.....</i>	25
<i>Εικόνα 3. Μηχανισμός με τον οποίο τα ROS ενεργοποιούν την έκφραση και την δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η άσκηση είναι αντιοξειδωτική</i>	39

Ευρετήριο Πινάκων

<i>Πίνακας 1. Ιστορία της κατανόησης της έλλειψης της G6PD.....</i>	23
<i>Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων κατά ομάδες.....</i>	62
<i>Πίνακας 3. Αποτελέσματα των μετρούμενων βιοχημικών δεικτών πριν την άσκηση... </i>	63

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ηθική υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους εκείνους που συνέβαλλαν στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διατριβής.

Και πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον κ. Γζιαμούρα Αθανάσιο, ο οποίος υπήρξε ο εμπνευστής αλλά και καθοδηγητής καθ' όλη την διάρκεια της πόνησης της διατριβής.

Οφείλω, εξάλλου, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κα Καρατζαφέρη Χριστίνα και στον κ. Κρητικό Αλέξανδρο, τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής για την πολύτιμη βοήθεια και τις εποικοδομητικές συστάσεις τους.

Αισθάνομαι, επίσης, την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους εθελοντές που συμμετείχαν στο πειραματικό κομμάτι της έρευνάς μας, χωρίς τους οποίους δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίησή της.

Τέλος, ευχαριστώ τους φίλους και συνεργάτες Τσουνή Δημήτριο και Μπρέλλα Νικόλαο για την πολύτιμη συνεισφορά στην ολοκλήρωση της έρευνάς μας.

Σας ευχαριστώ πολύ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ένζυμο G6PD αποτελεί το πρώτο ένζυμο στην οδό της φωσφορικής πεντόζης για την δημιουργία της αναχθείσας μορφής του NADP (NADPH) και της γλουταθειόνης (GSH), που είναι ουσίες που προφυλάσσουν την αιμοσφαιρίνη και τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικούς παράγοντες. Η έλλειψη του αποτελεί την πιο κοινή ενζυμοπάθεια, αφού πιστεύεται ότι απαντάται σε πάνω από 400 εκατομμύρια παγκοσμίως και έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη προστασία του οργανισμού και κυρίως των αγγείων στο οξειδωτικό στρες. Από την άλλη, είναι γνωστό ότι η οξεία άσκηση αυξάνει το οξειδωτικό στρες, το οποίο πιστεύεται ότι επάγει την διαδικασία της αθηρογένεσης και γενικότερα της βλάβης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Αυτό κάνει ορισμένους ιατρούς να αποτρέπουν τα άτομα με έλλειψη G6PD από την άθληση.

Σκοπός της έρευνάς μας, λοιπόν, ήταν να διερευνήσουμε τόσο εάν υπάρχει σημαντική διαφορά στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην ηρεμία μεταξύ φυσιολογικών υγιών ατόμων με έλλειψη ενζύμου και φυσιολογικών χωρίς έλλειψη ενζύμου αλλά και στεφανιαίων ατόμων χωρίς έλλειψη ενζύμου όσο και εάν η οξεία άσκηση επιδρά με διαφορετικό τρόπο στα άτομα με έλλειψη του ενζύμου σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, τουλάχιστον σε ότι αφορά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Προκειμένου να απαντήσουμε στα παραπάνω ερωτήματα υποβάλλαμε 3 διαφορετικές ομάδες ατόμων σε μία συνεδρία άσκησης (βάδισμα σε κυλιόμενο τάπητα ακολουθώντας το πρωτόκολλο Bruce και μέχρι επίτευξη κατανάλωσης τουλάχιστον 10 METS) και υπολογίσαμε πριν και μετά την άσκηση τους παρακάτω

βιοχημικούς δείκτες : λευκά αιμοσφαίρια, CRP, ινωδογόνο, ολική, LDL, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 22 υγιή άτομα χωρίς έλλειψη ενζύμου, η δεύτερη από 8 υγιή άτομα με έλλειψη ενζύμου και η τρίτη από 11 στεφανιαίους ασθενείς χωρίς έλλειψη ενζύμου.

Τα κύρια αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε ήταν ότι : 1) υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ορισμένων από τις 3 παραπάνω ομάδες σε ό,τι αφορά την CRP, το ινωδογόνο, την ολική και την HDL χοληστερόλη, 2) η οξεία άσκηση δεν επιδρά, τουλάχιστον σε ό,τι αφορά τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (με εξαίρεση το ινωδογόνο), με στατιστικά σημαντικό διαφορετικό τρόπο στα άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα.

Λέξεις κλειδιά : Έλλειψη G6PD, οξειδωτικό στρες, οξεία άσκηση, στεφανιαία νόσος, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου.

ABSTRACT

Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase is the first enzyme in the pentose phosphate pathway. Its most important function is to reduce NADP to NADPH. NADPH is required as a cofactor in the reduction of oxidized glutathione (GSSG) to its reduced form (GSH) and for the reduction of mixed disulfides of glutathione and cellular proteins. G6PD deficiency is the most common human enzyme defect, being present in more than 400 million people worldwide. On the other hand, acute exercise raises oxidative stress levels, which is believed to accelerate the procedure of atherosclerosis and the damage of cardiomyocytes. This fact has made many doctors discourage people with G6PD deficiency from training.

The purpose of our study was to investigate whether healthy people with G6PD deficiency, healthy people without G6PD deficiency and, people with coronary artery disease and without this deficiency, differ between them with regards to classical predicting factors of cardiovascular risk and whether acute exercise may affect these factors in these 3 different groups in different way.

In order to answer these questions, 3 groups of volunteers performed a single exercise bout (treadmill walking according to Bruce protocol up to 10 METS), and blood samples collected pre and post exercise were analysed for the following biochemical indices: WBC, CRP, fibrinogen, whole cholesterol, LDL and HDL cholesterol and triglyceride. The first group consisted of 22 healthy people without G6PD deficiency, the second of 8 healthy people with this deficiency and the third of 11 people with coronary artery disease and without G6PD deficiency.

Our main results were that: 1) at rest there were significant differences between some of these 3 groups on CRP, fibrinogen, whole cholesterol and HDL cholesterol, 2) acute exercise affects both people with G6PD deficiency and people without G6PD deficiency in the same way, at least as much as the classical predicting factor for cardiovascular disease are concerned (except for fibrinogen, which increased significantly much more in people with G6PD deficiency than in people with coronary artery disease).

Keywords: G6PD deficiency, oxidative stress, acute exercise, coronary artery disease, cardiovascular risk factors.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έλλειψη της γλυκοζο -6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD) αποτελεί έναν κοινό γενετικό πολυμορφισμό , ο οποίος συναντάται σε πάνω από 400 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (Wilmanski et al., 2007). Στην Ελλάδα, συγκεκριμένα, το ποσοστό των ατόμων που φέρουν την γενετική αυτή ανωμαλία ανέρχεται στο 3,2 % (Missiou-Tsagaraki, 1991), ενώ στην περιοχή της Θεσσαλίας το ποσοστό αυτό πλησιάζει το 10% περίπου (το υψηλότερο πανελληνίως). Η γενετική αυτή ανωμαλία των ερυθροκυττάρων ανακαλύφθηκε πριν 50 χρόνια σε μια προσπάθεια των ερευνητών να καταλάβουν γιατί ορισμένα άτομα ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα στις αιμολυτικές παρ ενέργειες του φαρμάκου κατά της μαλάριας πριμακίνη. Πιο πρόσφατες , ωστόσο , μελέτες υποδεικνύουν ότι πρόκειται για μια εξελικτική προσαρμογή που προσέφερε πλεονέκτημα επιβίωσης σε άτομα που είχαν προσβληθεί από το πλασμώδιο της ελονοσίας.

Η G6PD είναι ένζυμο απαραίτητο για την επιβίωση του κυττάρου , η βιολογική γήρανση του οποίου εξαρτάται από τη μείωση του ποσού της . Όσο νεαρότερο είναι το ερυθροκύτταρο, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα G6PD περιέχει. Το γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση της G6PD βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται μόνο σε ημίζυγους άνδρες και ομόζυγες γυναίκες . Τα ετερόζυγα θήλεα , ωστόσο , έχουν δύο πληθυσμούς ερυθροκυττάρων , ένα με ένδεια του ενζύμου και έναν άλλο φυσιολογικό «σαν μωσαϊκό» σε άλλοτε άλλη αναλογία. Αν το μέγεθος του πληθυσμού με ένδεια είναι μεγαλύτερο, τότε είναι μεγαλύτερη και η πιθανότητα εμφάνισης αιμόλυσης στις ετερόζυγες γυναίκες . Παρόλο το ότι το ένζυμο G6PD βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού , η έκφρασή του ρυθμίζεται από ένα σύστημα κυτταρικό έλεγχου , με αποτέλεσμα σημαντικά

διαφορετικά επίπεδα έκφρασης του να λαμβάνουν χώρα μεταξύ διαφορετικών κυττάρων του ίδιου οργανισμού.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η G6PD είναι το πρώτο ένζυμο στην οδό της φωσφορικής πεντόζης για την δημιουργία της αναχθείσας μορφής (NADPH) του NADP (φωσφατιδο νικοτιναμινο αδενο δινουκλεοτιδίου) και της γλουταθειόνης (GSH) που είναι ουσίες που προφυλάσσουν την αιμοσφαιρίνη και τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικούς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγή της GSH αποτελείται από 4 βήματα: 1) μεταφορά της γλυκόζης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, 2) φωσφορυλίωση της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη μέσω της εξοκινάσης, 3) αναγωγή του NADP σε NADPH μέσω της G6PD και 4) αναγωγή του GSSG από την αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) σε GSH μέσω του NADPH. Η έλλειψη της G6PD συνεπάγεται μείωση της παραγωγής GSH και NADPH με αποτέλεσμα οξειδωτική βλάβη των λιπιδίων της μεμβράνης, γεγονός που τα καθιστά επιρρεπή σε ενδαγγειακή καταστροφή, αλλά και οξείδωση της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της μεθαιμοσφαιρίνης, υπό τις συνθήκες αυτές, μετουσιώνονται και καθιζάνουν υπό μορφή σωματιδίων Heinz. Τα σωματίδια Heinz προσκολλώνται στο εσωτερικό της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης που γίνεται δύσκαμπτη και εύθραυστη, προκαλώντας έτσι λύση του ερυθρού αιμοσφαιρίου, κυρίως στο σπλήνα (Παπαδημητρίου, 1998).

Η G6PD αποτελεί βασικό συστατικό της ρύθμισης του οξειδοαναγωγικού συστήματος σε επίπεδο κυττάρου και, με την επαγωγή της αναχθείσας μορφής του NADP (φωσφατάση του νικοτιναμινο αδενο δινουκλεοτιδίου), υποστηρίζει αντιοξειδωτικά μονοπάτια (οξειδοαναγωγικός κύκλος της γλουταθειόνης,

σταθερότητα της καταλάσης) και παρέχει ηλεκτρόνια για την εξουδετέρωση των ανιόντων του υπεροξειδίου και την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO). Πιο συγκεκριμένα, η αναχθείσα μορφή της γλουταθειόνης (GSH), της οποίας η παραγωγή εξασφαλίζεται από την παρουσία περίσσειας NADPH, παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγωγή οξειδωμένων μορίων εξουδετερώνοντας την δράση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και άλλων υπεροξειδάσεων.

Η καταλάση, εξάλλου, που διαθέτει την ίδια ικανότητα, προϋποθέτει την παρουσία περίσσειας NADPH για να εξασφαλίσει την παρασκευή της. Σε παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων υπεροξειδίων στο αίμα, επιταχύνεται η παραγωγή NADPH και άρα και GSH, γεγονός το οποίο δεν συμβαίνει σε επαρκή βαθμό σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Προκύπτει, λοιπόν, ότι τα ερυθροκύτταρα των εν λόγω ατόμων δεν είναι ιδιαίτερα ανθεκτικά στους παραπάνω οξειδωτικούς παράγοντες άρα και στο οξειδωτικό στρες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ G6PD

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας της G6PD είναι οξεία ή χρόνια αιμόλυση. Η ποικιλία αυτή έχει σχέση και με την ποικιλία που συναντάται στους τύπους του ενζύμου. Στην πραγματικότητα, οι ποικιλίες των ενζύμων είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικές και αποκτούν κλινικό ενδιαφέρον εξαιτίας του κινδύνου οξείας αιμόλυσης, ενώ η χρόνια αιμολυτική αναιμία είναι σπάνια σε οποιοδήποτε τύπο του ενζύμου.

1. Οξεία αιμολυτική αναιμία

Εφόσον η ενζυμική δραστηριότητα της G6PD βρίσκεται στο 20% της φυσιολογικής (ή ακόμα χαμηλότερα, κατά πολλούς, μέχρι 3%), είναι επαρκής για τις λειτουργίες και την επιβίωση του κυττάρου. Όταν όμως δράσουν εξωγενείς οξειδωτικοί παράγοντες, τότε είναι δυνατό να ακολουθήσει οξεία αιμόλυση. Τέτοιες συνθήκες δημιουργούνται: 1) μετά έκθεση σε διάφορες ουσίες ή φάρμακα όπως ανθελονοσιακά, σουλφοναμίδη, κινίνη, συνθετική βιταμίνη K, ναφθαλίνη, 2) μετά βρώση κυάμων – κυαμισμός – ωμών ή βρασμένων, αλλά και μετά εισπνοή της γύρης των λουλουδιών τους. Ο κυαμισμός εμφανίζεται μόνο στην ποικιλία B του ενζύμου και όχι στους Νέγρους, 3) μετά από λοιμώξεις (τυφοειδής πυρετός, ηπατίτιδα, λοβώδης πνευμονία) ή διαβητική οξέωση και νεφρική ανεπάρκεια.

Σ' ό,τι αφορά το αν ένα φάρμακο ευθέως προκαλεί αιμολυτική κρίση σε άτομα με έλλειψη του εν λόγω ενζύμου, αυτό είναι συχνά δύσκολο να τεκμηριωθεί. Κι αυτό διότι, πρώτον, ένας παράγοντας που θεωρείται ασφαλής για ορισμένους ανθρώπους με έλλειψη G6PD δεν είναι απαραίτητα ασφαλής για όλους τους φέροντες την ίδια γενετική ανωμαλία, λαμβάνοντας υπόψη η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άτομο. Δεύτερον, φάρμακα με δυνητικά τοξικά αποτελέσματα ορισμένες φορές χορηγούνται σε ασθενείς με υποκείμενο κλινικό νόσημα (π.χ. μόλυνση) που θα μπορούσε να προκαλέσει αιμόλυση. Τρίτον, οι ασθενείς παίρνουν, πολλές φορές, πάνω από ένα φάρμακο. Τέταρτον, η αιμόλυση σε ένα άτομο με έλλειψη G6PD είναι αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο και γι' αυτό δεν προκαλεί πάντα κλινικά σημαντικά αναιμία και κοκκιοκυττάρωση.

Συνήθως συμβαίνει ενδαγγειακή αιμόλυση και εφόσον είναι σοβαρή συνοδεύεται από οξεία εγκατάσταση αναιμίας, ίκτερο και αιμοσφαιρινουρία. Η

αιμόλυση εμφανίζεται περίπου 48 ώρες ή και περισσότερο μετά την έκθεση στον εξωγενή παράγοντα και η απομάκρυνσή του έχει ως συνέπεια την αποκατάσταση του ασθενούς. Η αιμόλυση είναι αυτοπεριοριζόμενη, τα δικτυοκύτταρα και τα νεαρά ερυθροκύτταρα έχουν επαρκή ποσότητα G6PD για την αντιμετώπιση των οξειδωτικών παραγόντων και σε 7-10 ημέρες έχουμε επάνοδο της αιμοσφαιρίνης στα φυσιολογικά επίπεδα. Στη σχετικά ήπια ένδεια του ενζύμου των Αφρικανών συνήθως μόνο γηραιά κύτταρα που έχουν χάσει την ενζυμική τους δραστηριότητα, εμπλέκονται στην αιμόλυση, ενώ τα νεαρά ερυθροκύτταρα που έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε G6PD είναι ανθεκτικά σε οξειδωτικούς παράγοντες.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ανουρία, παρ' όλο που δεν είναι συχνή, μπορεί να συμβεί και είναι σοβαρή επιπλοκή.

2. Βαρύς νεογνικός ίκτερος

Βρέφη με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της G6PD ευκολότερα υπόκεινται στην εμφάνιση σοβαρού ικτέρου των νεογνών συνεπεία αιμόλυσης και αυτό συμβαίνει κυρίως στα πρόωρα.

3. Χρόνια αιμολυτική αναιμία

Υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις σε λευκούς όπου υφίσταται χρόνια αιμολυτικό σύνδρομο και σχετίζεται με ειδική ποικιλία του ενζύμου.

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου και νοσηρότητας, ενώ αποτελεί και την τρίτη αιτία αναπηρία παγκοσμίως. Η έξαρση αυτή της νόσου, που αφορά και τα δύο φύλα, σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη επίπτωσή της στις αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες οδήγησε τους επιστήμονες στο λογικό συμπέρασμα ότι οφείλεται κυρίως στον δυτικό τρόπο ζωής. Το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής οδήγησαν σε αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης και άρα και της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, δηλαδή της στεφανιαίας νόσου.

Συνοπτικά, λοιπόν, σ' ό,τι αφορά την διαδικασία της αθηρογένεσης, σ' ένα ήδη δυσλειτουργόν ενδοθήλιο δημιουργούνται οι συνθήκες για εστιακή κατακράτηση της LDL (low density lipoprotein) (Παπαδημητρίου, 1998). Η κατακρατηθείσα υπενδοθηλιακά LDL υπόκειται στη συνέχεια σε μερική οξείδωση αφού κάτω από το ενδοθήλιο δεν μπορούν να δράσουν οι αντιοξειδωτικές ουσίες που κυκλοφορούν σε αφθονία στο πλάσμα. Η μερική οξείδωση της LDL πυροδοτεί, στη συνέχεια, την διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε παραγωγή ουσιών που προκαλούν προσκόλληση κυκλοφορούντων στα πλάσμα μονοκυττάρων στο (υγιές) ενδοθήλιο, με διαδικασία που προσομοιάζει προς αυτή της φλεγμονής. Τα εν λόγω μονοκύτταρα ή μακροφάγα, όπως ονομάζονται πλέον, τα οποία μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά έχουν μεγάλη οξειδωτική ικανότητα και οξειδώνουν πλήρως την μερικώς οξειδωμένη LDL. Αφού οξειδωθεί πλήρως η LDL αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των μακροφάγων και ακολουθεί έντονη φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL, που οδηγεί στη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. Λόγω της τοξικής δράσης της οξειδωμένης LDL πολλά αφρώδη κύτταρα νεκρώνονται

σχηματίζοντας βαθμιαία το νεκρωτικό πυρήνα της αθηρωματικής βλάβης και ελευθερώνοντας σταγονίδια λίπους (λιπώδεις ραβδώσεις).

Τα αφρώδη κύτταρα , στη συνέχεια , με χημειοτακτικούς παράγοντες, ενεργοποιούν τα λεία μυικά κύτταρα του μέσου χιτώνα τα οποία πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης . Η συνέχιση της παραγωγής οξειδωμένης LDL στην υπενδοθηλιακή στιβάδα οδηγεί σε κορεσμό ή και νέκρωση των φαγοκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, η ελεύθερη, πλέον, οξειδωμένη LDL μπορεί να δράσει κυτταροτοξικά στα κύτταρα του ενδοθηλίου και να τεθεί σε λειτουργία η σειρά των γεγονότων που χαρακτηρίζουν την «αντίδραση στην ενδοθηλιακή βλάβη». Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί σε προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων που ενεργοποιούνται σε παραγωγή παραγόντων δραστικών επί των λείων μυικών κυττάρων (πολλαπλασιασμός και μετανάστευση). Αυτό έχει ως συνέπεια επιδείνωση των αθηρωματικών βλαβών.

Απ' όλα τα παραπάνω αντιλαμβάνεται κανείς τη μεγάλη σημασία που διαδραματίζει το οξειδωτικό περιβάλλον στα αγγεία στην διαδικασία της αθηρογένεσης και άρα και στην δημιουργία της στεφανιαίας νόσου.

ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η επαγόμενη από άσκηση παραγωγή των δραστικών στοιχείων του O_2 (ROS) έχει επαρκώς αποδειχθεί σε έρευνες υγιών ατόμων που διάγουν καθιστικό τρόπο ζωής, είτε όταν πρόκειται για αερόβια (ποδήλατο, τρέξιμο) είτε για αναερόβια άσκηση (ισομετρική) (Steinberg et al., 2004).

Έχει εκτιμηθεί ότι για κάθε 25 μόρια O_2 που ανάγονται και προσλαμβάνονται φυσιολογικά με την αναπνοή παράγεται ένα μόριο ελευθέρων ριζών O_2 . Υπολογίζεται ότι η κατανάλωση O_2 κατά την διάρκεια της άσκησης μπορεί να αυξηθεί 10-15 φορές και τοπικά στον ασκούμενο μν έως και 100 φορές. Ένα μέρος του O_2 μπορεί να μετατραπεί σε διάφορα ενδιάμεσα παράγωγα (π.χ. O_2^- , H_2O_2 και $OH \cdot$) που απομακρύνονται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Το O_2^- και το $OH \cdot$ κατατάσσονται στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, διότι περιέχουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην ατομική τους δομή, ενώ το H_2O_2 όχι. Αυτά, μαζί με κάποια άλλα μόρια [(αλκοξύλιο ($RO \cdot$), το υπεροξύλιο ($ROO \cdot$), το υδροπεροξύλιο ($ROOH \cdot$)], ταξινομούνται ως ROS. Εδώ θα πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί ότι η επαγόμενη από άσκηση κατανάλωση O_2 δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός που έχει συνδεθεί με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου σε ασκούμενα άτομα. Για παράδειγμα, η παροδική ιστική υποξία που συμβαίνει κατά την άρση μεγάλου βάρους ή σε έντονη αερόβια άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ιόντων υδρογόνου, τα οποία μπορούν να αντιδράσουν με ανιόντα υπεροξειδίων και να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν οξειδωτικές ουσίες οι οποίες αντιδρώντας με κάποιες χημικές ουσίες τις καθιστούν ικανές, πλέον, να παίρνουν μέρος σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες, όπως είναι, για παράδειγμα, η κυτταρική σηματοδότηση. Παράλληλα, ως οξειδωτικές ουσίες έχουν την ικανότητα να οξειδώνουν διάφορα βιολογικά μόρια, όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια. Ο ανθρώπινος οργανισμός, από την άλλη, έχει προσαρμοστεί ανάλογα διαθέτοντας ενζυμικούς και μη αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Στους πρώτους ανήκουν, κυρίως, το υπεροξειδίο της δισμουτάσης, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η καταλάση. Στους μη ενζυμικούς ανήκουν, μεταξύ άλλων, η GSSG, η βιταμίνη C και η βιταμίνη

Ε. Φυσιολογικά οι μηχανισμοί αυτοί επαρκούν να προστατεύσουν τον ανθρώπινο οργανισμό από καταστάσεις υπεροξειδωσης. Ωστόσο, σε καταστάσεις υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (όπως για παράδειγμα σε έντονη άσκηση) ή σε περιπτώσεις ανεπαρκούς αντιοξειδωτικής εφεδρείας του οργανισμού (όπως σε έλλειψη του ενζύμου G6PD) δημιουργούνται συνθήκες υπεροξειδωσης με αποτέλεσμα να μιλούμε για οξειδωτικό στρες. Ο επικρατέστερος ορισμός του τελευταίου, εξάλλου, έχει δοθεί από τους Halliwell & Whiteman το 2004 ως μια διαταραχή στην προοξειδωτική και αντιοξειδωτική ισορροπία του οργανισμού που μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή βιομορίων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Θεωρώντας δεδομένο ότι η άσκηση αυξάνει το οξειδωτικό στρες στα αγγεία και άρα, σύμφωνα με τα παραπάνω, δημιουργεί τις κατάλληλες συνθήκες για επαγωγή της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης, θα μπορούσε κανείς να οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι θα έπρεπε να αποφεύγεται σε άτομα που είτε έχουν πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο είτε δεν διαθέτουν επαρκείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό έχει, κατά καιρούς, επικρατήσει η άποψη ότι, ενώ η χρόνια άσκηση δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, η οξεία άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Δεν είναι λίγοι οι καρδιολόγοι, λοιπόν, που συνιστούν στα παραπάνω άτομα, είτε πάσχουν από στεφανιαία νόσο είτε όχι, την αποφυγή της άσκησης στερώντας τους μ' αυτόν τον τρόπο τις ευεργετικές τις επιδράσεις.

Από την άλλη, υπάρχουν έρευνες οι οποίες δείχνουν ότι οι φόβοι για έλλειψη αντιοξειδωτικής προστασίας σε άτομα με έλλειψη G6PD και άρα για αυξημένη προσβολή τους από στεφανιαία νόσο είναι, ίσως, υπερβολικοί. Πιο συγκεκριμένα, ο Melloni (2004), με τους συνεργάτες του, συνέκρινε 314 ασθενείς πάσχοντες από στεφανιαία νόσο (παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη) με 424 μη πάσχοντες όσον αφορά την έλλειψη του ενζύμου G6PD. Η αναλογία ατόμων με έλλειψη G6PD ήταν χαμηλότερη στους πάσχοντες (11.8%) απ' ό τι στους μη πάσχοντες (18.5%). Το συμπέρασμα στο οποίο οδηγήθηκε, λοιπόν, ήταν ότι η έλλειψη G6PD είναι ένας ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας έναντι στη στεφανιαία νόσο.

Λαμβάνοντας υπόψη τις αντικρουόμενες αυτές απόψεις, προβήκαμε στην έρευνά μας η οποία ως αντικείμενο της είχε την διαπίστωση της βλαπτικής ή μη επίδρασης της οξείας άσκησης στους προδιαθεσικούς παράγοντες της στεφανιαίας νόσου και αν αυτή διαφέρει μεταξύ ατόμων που έχουν έλλειψη του ενζύμου G6PD και αυτών που δεν έχουν.

Ερευνητικές υποθέσεις

- 1) Οι βιοχημικοί δείκτες – παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αυξημένοι στην ηρεμία στα άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD σε σχέση με τα άτομα χωρίς έλλειψη.
- 2) Οι εν λόγω βιοχημικοί δείκτες είναι αυξημένοι στους στεφανιαίους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς.
- 3) Οι παραπάνω βιοχημικοί δείκτες αυξάνονται στην οξεία άσκηση στα υγιή άτομα με έλλειψη του G6PD περισσότερο απ' ό τι στα άτομα χωρίς έλλειψη.

Στατιστικές υποθέσεις

Μηδενική

- 1) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες στην ηρεμία μεταξύ ατόμων με έλλειψη του ενζύμου G6PD και εκείνων χωρίς έλλειψη.
- 2) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες ανάμεσα στους στεφανιαίους και τους υγιείς.
- 3) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αύξηση των βιοχημικών δεικτών στην οξεία άσκηση μεταξύ των υγιών ατόμων με έλλειψη ενζύμου και εκείνων χωρίς έλλειψη.

Εναλλακτικές

- 1) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες στην ηρεμία μεταξύ ατόμων με έλλειψη του ενζύμου G6PD και εκείνων χωρίς έλλειψη.
- 2) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες ανάμεσα στους στεφανιαίους και τους υγιείς.
- 3) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αύξηση των βιοχημικών δεικτών στην οξεία άσκηση μεταξύ των υγιών ατόμων με έλλειψη ενζύμου και εκείνων χωρίς έλλειψη.

Περιορισμοί της έρευνας

Καταρχήν, δεν είχαμε την δυνατότητα μέτρησης της hsCRP αλλά μόνο της CRP. Παρόλ' αυτά, δεν προκύπτει επιστημονικό σφάλμα, αφού η CRP έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες μέχρι σήμερα έρευνες ως ενδεικτικός δείκτης φλεγμονής των αγγείων. Επίσης, δεν κατέστη δυνατό να τυχαιοποιηθούν πλήρως τα συμμετέχοντα άτομα σ' ότι αφορά τους λοιπούς προδιαθεσικούς παράγοντες (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία). Δεν ανευρέθη, τέλος, ικανός αριθμός στεφανιαίων ασθενών με έλλειψη ενζύμου G6PD (ανευρέθη μόνο ένας). Έτσι, λοιπόν, δεν κατέστη δυνατή η σύγκριση των 3 υπό μελέτη ομάδων με στεφανιαίους ασθενείς με έλλειψη G6PD τόσο στην ηρεμία όσο και στην οξεία άσκηση.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γενικά

Η έλλειψη του ενζύμου G6PD είναι μία από τις ευρέως διαδεδομένες ενζυμοπάθειες παγκοσμίως. Σύμφωνα με τις πιο συντηρητικές εκτιμήσεις, πάνω από 400 εκατομμύρια άτομα φέρουν την έλλειψη αυτή. Η κατανομή της συγκεκριμένης γενετικής ανωμαλίας, σε παγκόσμια κλίμακα, είναι αξιοσημείωτα παρόμοια με αυτή της ελονοσίας, γεγονός το οποίο οδήγησε στην θεωρία της προστασίας από την ελονοσία.

Αποτελεί φυλοσύνδετα κληρονομούμενη διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη στο υπεύθυνο γονίδιο για τη μετάφραση του συγκεκριμένου ενζύμου, το οποίο προκαλεί λειτουργικές αλλαγές με αρκετούς βιοχημικούς και κλινικούς φαινοτύπους. Περίπου 140 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί, οι περισσότερες από τις οποίες αποτελούν αλλαγές βάσεων προκαλώντας αντικαταστάσεις αμινοξέων.

Σύντομη ιστορική αναδρομή

Μια παθολογική διαταραχή η οποία είχε συνδεθεί με κατανάλωση φάβας (*Vicia faba*), αργότερα αναγνωρίζεται ως έλλειψη G6PD, έχει περιγραφεί εδώ και αιώνες (Cappellini & Fiorelli, 2008). Ο Έλληνας φιλόσοφος και μαθηματικός Πυθαγόρας προέτρεπε τους φίλους του να μην τρώνε φάβα, πιθανόν λόγω των βλαπτικών της ιδιοτήτων. Στην αρχή του 20^{ου} αιώνα, αρκετοί γιατροί στη Νότια Ιταλία και την Σαρδηνία δημιούργησαν την εικόνα του επονομαζόμενου «φαβισμού». Επειδή, ωστόσο, τα αποτελέσματα της βρώσης φάβας δεν ήταν συνεχή, αρχικά αποδόθηκε ο φαβισμός σε μια μορφή τοξικότητας ή αλλεργίας. Το 1956, οι Carson

και συνεργάτες παρατήρησαν ότι άτομα που εμφάνιζαν αιμολυτική αναιμία, η οποία είχε προκληθεί από το ανθελονοσιακό φάρμακο πριμακίνη, είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας G6PD στα ερυθροκύτταρά τους (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ιστορία της κατανόησης της έλλειψης της G6PD

1956: Ανακάλυψη της έλλειψης της G6PD

1966: Προσδιορισμός των διαδικασιών για τη μελέτη της έλλειψης της G6PD (επιστημονική ομάδα της WHO)

1966 – 86: Περίπου 400 βιοχημικές ποικιλίες έλλειψης της G6PD χαρακτηρίστηκαν

1986: Κλωνοποίηση και προσδιορισμός της αλληλουχίας του υπεύθυνου γονιδίου

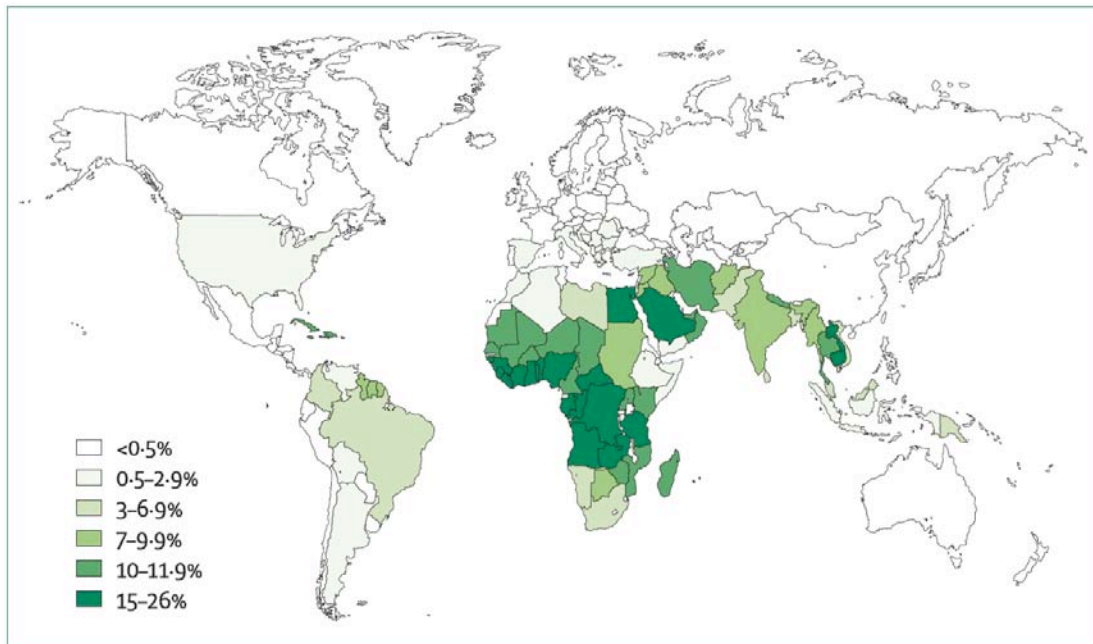
1986 – 2006: Περίπου 140 μοριακές ποικιλίες του υπεύθυνου γονιδίου προσδιορίστηκαν

1994: Κρυσταλλοποίηση του πρωτεϊνικού μορίου της G6PD από τα *Leuconostoc Mesenteroides*

1995: Στοχευμένη διάσπαση του εν λόγω γονιδίου

1996: Τρισδιάστατη απεικόνιση της ανθρώπινης G6PD

Τώρα γνωρίζουμε ότι η έλλειψη G6PD αποτελεί το πιο κοινό έλλειμμα ενζύμου παγκοσμίως, παρόν σε πάνω από 400 εκατομμύρια ανθρώπους. Η μεγαλύτερη επίπτωση της συγκεκριμένης έλλειψης αναφέρεται στην Αφρική, τη Νότια Ευρώπη, τη Μέση Ανατολή, τη Νοτιοανατολική Ασία και τα νησιά του κεντρικού και νότιου Ειρηνικού Ωκεανού. Εντούτοις, λόγω του πρόσφατου μεταναστευτικού κύματος, αλληλικά γονιδίων που προκαλούν έλλειψη της G6PD παρατηρούνται σε μεγάλη κλίμακα στη Βόρεια και Νότια Αμερική καθώς επίσης και σε μέρη της Βόρειας Ευρώπης (Εικόνα 1).

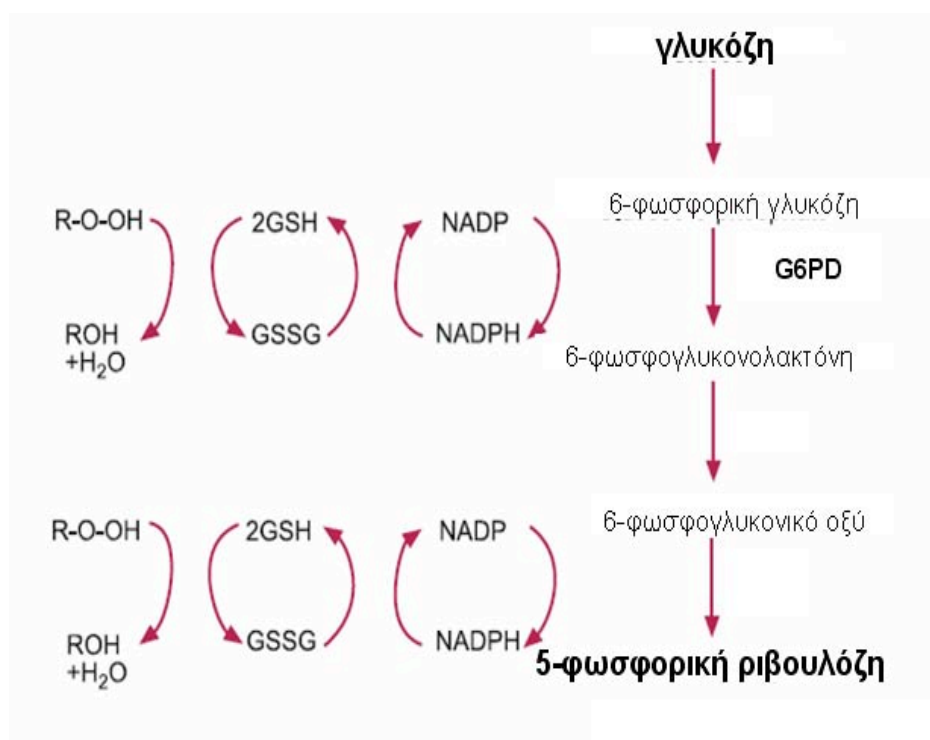


Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή της έλλειψης G6PD

Μεταβολικός ρόλος της G6PD

Η G6PD καταλύει την πρώτη αντίδραση στην οδό της φωσφορικής πεντόζης. Μια οδός που περιλαμβάνει τη μετατροπή της γλυκόζης σε πεντόζες (σάκχαρα με πέντε άτομα άνθρακα στο μόριό τους) που είναι απαραίτητες για μια σειρά βιοσυνθετικών διαδικασιών.

Όπως φαίνεται στην παρακάτω Εικόνα 2, η G6PD καταλύει την αντίδραση μετατροπής της 6 – φωσφορικής γλυκόζης σε 6 – φωσφογλυκονολακτόνη. Αυτή μετατρέπεται διαδοχικά σε 6 – φωσφογλυκονικό, 5 – φωσφορική ριβουλόζη και τελικά σε 5 – φωσφορική ριβόζη. Τα ριβοζικά σάκχαρα χρησιμεύουν για τη σύνθεση πολλών σημαντικών βιολογικών και ενεργειακά πολύτιμων μορίων όπως του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη), του συνενζύμου A, του NAD (νικοτιναμινοαδενινοδινουκλεοτιδίου), του FAD (φλαβινοαδενινοδινουκλεοτιδίου), του RNA (ριβονουκλεϊνικού οξέος) και του DNA (δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος) (Mehta et al., 2000).



Εικόνα 2. Η οδός της φωσφορικής πεντόζης

Εκτός από την γλυκόζη και άλλα σάκχαρα, όπως η μαννόζη, η φρουκτόζη και η γαλακτόζη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενεργειακή πηγή. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια, η άμυνα έναντι στην οξειδωτικά βλάβη εξαρτάται, κυρίως, από την δραστηριότητα της G6PD διότι είναι η μοναδική πηγή του NADPH, το οποίο διατηρεί τη σταθερότητα της καταλάσης, προστατεύει και αναγεννά την αναχθείσα μορφή της γλουταθειόνης (GSH). Έχει δειχθεί ότι 40-70% μείωση στην δραστηριότητα της G6PD έχει σαν αποτέλεσμα 30-40% μείωση στα επίπεδα του NADPH και αυτό, με τη σειρά του, έχει σαν αποτέλεσμα μη επαρκή αντιοξειδωτική προστασία των κυττάρων και άρα, υπό κατάλληλες συνθήκες, κυτταρικό θάνατο (Leopold et al., 2001). Σε άλλους ιστούς και ιδιαίτερα στα ηπατικά κύτταρα, το NADPH απαιτείται για πολλές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα την σύνθεση των λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης. Επίσης, τα ισοένζυμα του κυττοχρώματος P-450 προσλαμβάνουν ηλεκτρόνια από την αναχθείσα μορφή του NADH και του

NADPH κατά την διάρκεια του οξειδοαναγωγικού κύκλου, ενεργοποιώντας πολλά ξενοβιοτικά (Cocco et al., 1998).

Θα πρέπει, εδώ, να τονιστεί ότι NADPH μπορεί να παραχθεί και στα μιτοχόνδρια. Γνωρίζοντας, όμως, ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια στερούνται μιτοχονδρίων, αντιλαμβάνεται κανείς ότι η οδός της φωσφορικής πεντόζης αποτελεί τη μοναδική τους πηγή NADPH.

Η G6PD είναι παρούσα σε όλα τα κύτταρα, ωστόσο η συγκέντρωσή της ποικίλει στους διάφορους ιστούς. Στα υγιή ερυθροκύτταρα, το ένζυμο λειτουργεί σε μόνο 1-2% της μέγιστης δυνατότητάς του (ακόμα και κάτω από οξειδωτικό στρες). Μια μεγάλη εφεδρεία αναγωγικής ισχύος υφίσταται, η οποία μειώνεται σημαντικά στα ερυθροκύτταρα που πάσχουν από έλλειψη του ενζύμου, με παθοφυσιολογικά επακόλουθα. Μετά την εδραίωση της γενετικής αυτής διαταραχής ως κλινικού συνδρόμου, παρατήθηκε ότι η φαινοτυπική της έκφραση είναι ετερογενής. Πάνω από 140 μεταλλάξεις του υπεύθυνου γονιδίου έχουν προσδιορισθεί, τεκμηριώνοντας αυτή την ετερογένεια.

Γενετική και μοριακή βάση της έλλειψης G6PD

Η κληρονομικότητα της εν λόγω γενετικής διαταραχής δείχνει έναν τυπικό φυλοσύνδετο χαρακτήρα, καθώς παρατήθηκε ότι ο φαβισμός είχε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στους άνδρες παρά στις γυναίκες, πολύ πριν προσδιορισθεί η έλλειψη της G6PD ως η υπεύθυνη αιτία. Οι άρρενες είναι ομόζυγοι για το υπεύθυνο γονίδιο και γι' αυτό μπορούν είτε να έχουν φυσιολογική έκφραση του γονιδίου είτε να έχουν έλλειψη του ενζύμου. Αντίθετα, οι γυναίκες, που έχουν δύο αντίγραφα του συγκεκριμένου γονιδίου, ένα σε κάθε X χρωμόσωμα μπορούν έχουν φυσιολογική έκφραση του γονιδίου ή να είναι ετερόζυγες.

Το υπεύθυνο γονίδιο για την έκφραση της G6PD βρίσκεται στην τελομερή περιοχή του μακρού βραχίονα του X χρωμοσώματος (μπάντα Xq28), κοντά στα υπεύθυνα γονίδια για την αιμοφιλία A, τη συγγενή δυσκεράτωση και την αχρωματοψία.

Μηχανισμός αιμόλυσης στα άτομα με έλλειψη G6PD

Όπως έχει ήδη επισημανθεί, η αιμόλυση που επισυμβαίνει στα άτομα με έλλειψη με έλλειψη του ενζύμου οφείλεται σε συνδυασμό ερυθροκυτταρικού (ένδεια G6PD) και εξωερυθροκυτταρικού αιτίου (οξειδωτικό στρες). Πιο συγκεκριμένα, έλλειψη του ενζύμου συνεπάγεται μειωμένη παραγωγή GSH και NADPH, με αποτέλεσμα οξειδωτική βλάβη των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, που τα καθιστά επιρρεπή σε ενδαγγειακή καταστροφή, αλλά και οξείδωση της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της μεθαιμοσφαιρίνης, υπό τις συνθήκες αυτές, μετουσιώνονται και καθιζάνουν υπό μορφή σωματιδίων Heinz. Τα τελευταία προσκολλώνται στο εσωτερικό της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης που γίνεται δύσκαμπτη και εύθραυστη, προκαλώντας έτσι λύση του ερυθρού αιμοσφαιρίου, κυρίως κατά την διέλευσή του από τον σπλήνα.

Εξάλλου, το NADPH θεωρείται απαραίτητος παράγοντας για την αναγωγή της οξειδωμένης μορφής της γλουταθειόνης (GSSG) στην αναχθείσα μορφή της (GSH) καθώς επίσης και για την αναγωγή τόσο των δισουλφιδίων της γλουταθειόνης όσο και των κυτταρικών πρωτεϊνών. Η GSH είναι πηγή προστασίας έναντι στο οξειδωτικό στρες, όπου χρησιμοποιείται από την εξαρτώμενη από το σελήνιο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Se-GSH-Px/GR) προκειμένου να αποτοξικοποιήσει το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) και άλλα οργανικά υπεροξείδια, αρκεί, βέβαια, να υπάρχει διαθέσιμη σε ικανή ποσότητα. Υπό

φυσιολογικές συνθήκες, πρακτικά όλο το H_2O_2 , που έχουν να αντιμετωπίσουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αποτοξικοποιείται από την GSH, ενώ η καταλάση παίζει πολύ μικρό ρόλο (Cohen & Hochstein, 1963). Τα ερυθροκύτταρα τα οποία στερούνται την δράση της καταλάσης δεν είναι ευαίσθητα σε αιμόλυση όταν χορηγούνται οξειδωτικά φάρμακα (Jacob et al., 1965). Στην πραγματικότητα, λοιπόν, η εξήγηση της οξείας αιμολυτικής αναιμίας που προκαλείται από το H_2O_2 και άλλα υπεροξειδία είναι ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν έλλειψη της G6PD δεν είναι ικανά να διατηρήσουν επαρκή επίπεδα GSH (Ahcigüzel et al., 2004).

Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες

Έχει, ήδη, ειπωθεί ότι οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν στοιχεία που περιέχουν ένα τουλάχιστον ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων στην εξωτερική τους στιβάδα. Προέρχονται από τα δραστικά στοιχεία είτε του οξυγόνου είτε του αζώτου (RONS). Οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου είναι το ανιόν υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), το υδροξύλιο (H_2^{\cdot}), το αλκοξύλιο (RO^{\cdot}), το υπεροξύλιο (ROO^{\cdot}), και το υδροπεροξύλιο ($ROOH^{\cdot}$), ενώ του αζώτου το μονοξείδιο του αζώτου (NO^{\cdot}) και το διοξείδιο του αζώτου (NO_2^{\cdot}) (Cooper et al., 2002).

Θα πρέπει, εδώ, να τονισθεί ότι η παραγωγή των παραπάνω δραστικών στοιχείων του οξυγόνου και του αζώτου (RONS) αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία στην ζωή των αερόβιων οργανισμών (Banerjee et al., 2003). Τα RONS παράγονται στον ανθρώπινο οργανισμό σαν αποτέλεσμα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού καθώς επίσης έπειτα από έκθεση σε περιβαλλοντικές (π.χ. καπνός τσιγάρου, όζον, βρώση συγκεκριμένων τροφών) και σωματικές (π.χ. φυσικό και πνευματικό στρες). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα δηλητηριώδη αυτά στοιχεία απομακρύνονται από τα αντιοξειδωτικά συστήματα των κυττάρων. Τα

αντιοξειδωτικά αυτά συστήματα αποτελούνται από ενδογενή (π.χ. ουρικό οξύ, υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση, περοξειδάση της γλουταθειόνης) και εξωγενή (π.χ. καροτενοειδή, τοκοφερόλες, ασκορβικό, βιοφλαβονοειδή, αντιοξειδωτικές βιταμίνες E και C) στοιχεία. Τα εξωγενή προσλαμβάνονται με τις τροφές και περιέχονται, κυρίως, σε φρούτα και λαχανικά. Πιο αναλυτικά, η βιταμίνη E είναι ένας σημαντικός λιποδιαλυτός παράγοντας διάσπασης της αλυσίδα ρ στο μόριο των ελευθέρων ριζών. Η μοναδική της ιδιότητα να βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη βελτιώνει την αποτελεσματικότητά της να αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από τη μιτοχονδριακή εσωτερική μεμβράνη. Δεν υπάρχει αμφιβολία, λοιπόν, ότι ο ρόλος της βιταμίνης E είναι ουσιώδης για την διατήρηση της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της άσκησης. Οι Davies και συνεργάτες βρήκαν ότι η έλλειψη της συγκεκριμένης βιταμίνης επάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών στους μύες και στο ήπαρ καθώς επίσης και την υπεροξείδωση των λιπιδίων και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε ποντίκια που είχαν υποβληθεί σε εξοντωτική άσκηση (Banerjee et al., 2003, Leopold et al., 2003).

Οι σκελετικοί μύες περιέχουν περίπου 30-50 nmol βιταμίνης E ανά γραμμάριο ξηρού σωματικού βάρους, με σημαντικές διαφορές μεταξύ των τύπων των μυικών ινών, ενώ η συγκέντρωση της βιταμίνης E στην καρδιά και στο ήπαρ αποτιμάται περίπου στα 60-70 nmol/g. Η συγκέντρωση της βιταμίνης E έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται σε έναν αριθμό ιστών, όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και η καρδιά σε αρουραίους που υπόκεινται σε εξαντλητική άσκηση. Οι Packer και συνεργάτες συστήνουν ότι οι άνθρωποι οι οποίοι διάγουν μια δραστήρια ζωή θα πρέπει να προσλαμβάνουν με την καθημερινή διατροφή τους αυξημένες ποσότητες βιταμίνης E διότι έχει αποδειχθεί ότι η συνεχής άσκηση αδειάζει τις αποθήκες της συγκεκριμένης

βιταμίνης στο ανθρώπινο σώμα εκείνων που καταναλώνουν κανονικές ποσότητες αυτής (Wierzbicki, 2007, Banerjee et al., 2003).

Εξάλλου, αν και ο αντιοξειδωτικός ρόλος της βιταμίνης C έχει επαρκώς τεκμηριωθεί, η σημασία της εν λόγω βιταμίνης στην προστασία απέναντι στο επαγόμενο από άσκηση οξειδωτικό στρες δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. Έχει προταθεί ότι οφείλει τις ιδιότητές της αναπαράγοντας την βασική μορφή της βιταμίνης E.

Παράλληλα, είναι γνωστό ότι τα ιχνοστοιχεία Cu, Zn, Mn, Fe, Se είναι απαραίτητα για την δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), καταλάσης και υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPX). Η αναγωγή της γλουταθειόνης, εξάλλου, απαιτεί το φλαβινο αδενινο δινουκλεοτίδιο (FAD) ως προσθετικό παράγοντα. Έτσι, λοιπόν, η απάντηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων στην οξεία και στην χρόνια άσκηση δεν προσδιορίζεται μόνο από τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες αλλά και από την διαθεσιμότητα των εν λόγω ιχνοστοιχείων (Kanter, M., 1998, Ji, L.L., 1995). Για παράδειγμα, η έλλειψη Se σε αρουραίους μείωσε την δραστηριότητα της GPX κατά 80% στο ήπαρ και το λείο μυ του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά δεν επηρέασε την αύξηση της GSSG, το μέγεθος της πτώσης της βιταμίνης E μετά από οξεία άσκηση ή την αντοχή στην άσκηση δοκιμαζόμενων αρουραίων. Επιπλέον, η ολική GSH στο ήπαρ, το μυ και στο πλάσμα αυξήθηκε σημαντικά και η οξειδάση του κυττοχρώματος στο μυ αυξήθηκε σε πειραματόζωα με έλλειψη Se. Τέλος, ο Ji έδειξε ότι η έλλειψη Se κατά την διάρκεια της άσκησης προκαλεί αύξηση του μιτοχονδριακού MDA σε μύες αρουραίων.

Όταν η παραγωγή των RONS είναι μεγαλύτερη από την αντιοξειδωτική ικανότητα των παραπάνω συστημάτων, τότε προκαλείται το λεγόμενο οξειδωτικό στρες. Η ακριβής κυτταρική βλάβη και, κατά συνέπεια ασθένεια, που μπορούν να συνοδεύουν το οξειδωτικό στρες εξαρτώνται από τα μακρομόρια (νουκλεϊκά οξέα,

πρωτεΐνες, λιπίδια) στα οποία στοχεύουν τα RONS, τη συχνότητα και την διάρκεια της προσβολής και την ιστική αντιοξειδωτική ικανότητα. Για παράδειγμα, πιθανή προσβολή των νουκλεϊκών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων και σε μεταλλάξεις. Οξείδωση των πρωτεϊνών μπορεί να προκαλέσει μετατροπή των αμινοξέων, από φαινυλαλανίνη, για παράδειγμα, σε ο-τυροσίνη καθώς επίσης και άλλες μετατροπές που κάνουν τις πρωτεΐνες να χάσουν την καταλυτική τους ιδιότητα ή την δομική του σταθερότητα και άρα τις καθιστούν ευαίσθητες σε πρωτεόλυση. Επίσης, αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων πρωτεϊνών έχουν συσχετισθεί με διάφορες ασθένειες (π.χ. καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα).

Και η οξείδωση, όμως, των λιπιδίων έχει ενοχοποιηθεί ως βασικός μηχανισμός πρόκλησης κυτταρικής βλάβης. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε οξειδωτικό περιβάλλον και μπορούν να αντιδρούν προς σχηματισμό υπεροξειδίων. Τα τελευταία αντιδρούν περαιτέρω προς σχηματισμό μαλονδιαλδεύδης (MDA), η οποία μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα και χρησιμοποιείται ως μέτρηση ρουτίνας για τον υπολογισμό του ειδικού για λιπίδια οξειδωτικού στρες.

Άσκηση και οξειδωτικό στρες

Η άσκηση, μέσω της μυϊκής βλάβης που προκαλεί, μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες στο σκελετικό μυ και στο αίμα των αρουραίων και των ανθρώπων και αυτή η αύξηση μπορεί να διαρκέσει για ημέρες (Nikolaidis et al., 2008).

Η παραδοχή της επαγόμενης από άσκηση παραγωγής των δραστικών στοιχείων του οξυγόνου (ROS) έχει επαρκώς τεκμηριωθεί σε υγιείς ενήλικες που διάγουν μια καθιστική ζωή και οι οποίοι επιδίδονται είτε σε δυναμική άσκηση

(τρέξιμο ή ποδηλασία) είτε απλά μυικές συσπάσεις (Steinberg et al., 2006). Σ' αυτές τις μελέτες, το επαγόμενο από άσκηση οξειδωτικό στρες τεκμηριώθηκε από την αύξηση της συγκέντρωσης στο αίμα βιοχημικών δεικτών της παραγωγής των ROS και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (μαλονδιαλδεΐδη, MAL, θειοβαρβιτουρικό οξύ, TBA, δραστικά συστατικά του θειοβαρβιτουρικού οξέος, TBARS). Οι Steinberg και συνεργάτες ασχολήθηκαν πιο επισταμένα με το θέμα των βιοχημικών δεικτών που αντιπροσωπεύουν την αύξηση του οξειδωτικού στρες κατά την διάρκεια της άσκησης. Σε πρόσφατη έρευνά τους απέδειξαν ότι το επαγόμενο από σωματική άσκηση, δυναμική και στατική, οξειδωτικό στρες δεικνύεται από την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα των δραστικών στοιχείων του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), την κατανάλωση του αναχθέντος ασκορβικού οξέος στο πλάσμα (RAA) και της αναχθείσας γλουταθειόνης (GSH) των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αντίθετα, ο δείκτης «συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση (status)» (TAS) δεν φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο μέτρο υπολογισμού του επαγόμενου από άσκηση οξειδωτικού στρες, τουλάχιστον σ' ότι αφορά την ισομετρική άσκηση που επιτρέπει το μυ να δουλεύει κάτω από αναερόβιες συνθήκες (Steinberg et al., 2006).

Η αρχική φάση της βλάβης που ακολουθεί την αλληλουχία συσπάσεων επιμηκύνσεων φαίνεται ότι είναι μηχανική, λόγω, κυρίως, των μυικών επιμηκύνσεων που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της άσκησης. Έχει γίνει ξεκάθαρο ότι ουσιώδης τραυματισμός των μυικών ινών συνοδεύεται από εισβολή μακροφάγων στην περιοχή, τα οποία είναι απαραίτητα για να προετοιμάσουν τον ιστό για αποκατάσταση. Αυτά τα φαγοκύτταρα απελευθερώνουν σημαντικά ποσά ελευθέρων ριζών οξυγόνου προκειμένου να συμβάλλουν στον διαμελισμό του νεκρωτικού ιστού (Fantone & Ward, 1985; Armstrong, 1986). Η απόδειξη της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών ειδικά σε κάποιον ιστό είναι δυσχερής και γίνεται έμμεσα με έμμεσους δείκτες

οξειδωσης, όπως, για παράδειγμα, οξειδωσης λιπιδίων, πρωτεϊνών ή DNA. Όσο για την δεύτερη φάση της μυϊκής βλάβης, αυτή σχετίζεται με οξειδωση της κυτταρικής γλουταθειόνης καθώς επίσης και των πρωτεϊνικών θειολών (Mc Ardle et al., 1999). Μεταξύ άλλων, οι Davies και συνεργάτες απέδειξαν ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είχαν αυξηθεί σε συγκέντρωση στα άκρα καθώς επίσης και στο ήπαρ αρουραίων μετά από έντονη σωματική προσπάθεια (μέχρι τα όρια της εξάντλησης) σε κυλιόμενο τάπητα. Επίσης οι Reid και συνεργάτες βρήκαν ότι τα ROS, συμπεριλαμβανομένων των O_2^- και H_2O_2 , όχι αυξήθηκαν κατά την διάρκεια μυϊκής σύσπασης αλλά και πιθανόν να συνεισέφεραν στη χαμηλή συχνότητα κόπωσης του διαφράγματος.

Παρόλο που η μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα θεωρείται ότι είναι η κύρια κυτταρική πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών κατά την διάρκεια άσκησης, ένας αριθμός εναλλακτικών μονοπατιών έχει προταθεί: 1) η αντίδραση που καταλύεται από την ξανθοοξειδάση και 2) η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων. Η ευρέως αποδεκτή άποψη είναι ότι η άσκηση προκαλεί αύξηση παραγωγής των ROS επειδή με την άσκηση καταναλώνεται περισσότερο οξυγόνο στα μιτοχόνδρια και άρα αυξάνεται η παραγωγή ελευθέρων ριζών από αυτά τα οργανύλια. Η εν λόγω, όμως, θεωρία βασίζεται σε μία λανθασμένη παραδοχή ότι η αναλογία των ROS που παράγεται στα μιτοχόνδρια αποτελεί το 2% του συνολικού οξυγόνου που καταναλώνεται. Πρόσφατη εργασία της ομάδας του Britton Chance έδειξε ότι περίπου 2% του οξυγόνου, που χρησιμοποιείται από τα μιτοχόνδρια, μετατρέπεται σε ελεύθερες ρίζες μόνο όταν τα μιτοχόνδρια βρίσκονται στην φάση ανάπαυσης, δηλαδή στην φάση 4. Εντούτοις, όταν τα μιτοχόνδρια βρίσκονται στην φάση 3, δηλαδή παράγουν ATP από ADP, με μεγάλη ροή ηλεκτρονίων στο οξυγόνο, η αναλογία του οξυγόνου που μετατρέπεται σε ελεύθερες ρίζες πέφτει στο ένα δέκατο απ' ότι στην φάση 4. Με βάση αυτούς τους υπολογισμούς, ο ρόλος των μιτοχονδρίων στην παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την

διάρκεια της άσκησης θα πρέπει να αναθεωρηθεί και ίσως άλλες πηγές ROS θα πρέπει να αναζητηθούν. Η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων συμβαίνει στα κυττοσόλια και μοιάζει με τον μηχανισμό που προκαλείται κατά την διαδικασία ισχαιμίας – επανέγχυσης. Έχει αναφερθεί ότι η σωματική άσκηση επηρεάζει τον αριθμό και την λειτουργία των λευκοκυττάρων, όπως για παράδειγμα των λεμφοκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των μακροφάγων. Για παράδειγμα, ο αριθμός των λευκοκυττάρων (κοκκιωδών και λεμφοκυττάρων) και οι κατεχολαμίνες του πλάσματος καθώς επίσης και τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα αυξήθηκαν μετά από σωματική άσκηση (McArdle et al., 2000, Banerjee et al., 2003). Είναι γνωστό ότι ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα στο αίμα παράγουν O_2^- και H_2O_2 όταν προσελκύονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος ως αποτέλεσμα βλάβης του μυοκυττάρου. Λαμβάνοντας υπόψη τον απαιτούμενο χρόνο για την διήθηση των ουδετεροφίλων, αυτό το μονοπάτι δεν εξηγεί την παραγωγή των ελευθέρων ριζών στην οξεία φάση και το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Εντούτοις, μπορεί να λειτουργεί ως μια δευτερεύουσα πηγή ελευθέρων ριζών και μπορεί να συνεισφέρει στην ιστική βλάβη που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες κατά την διάρκεια μεγάλης διάρκειας άσκησης, όπως, για παράδειγμα, το τρέξιμο μαραθωνίου ή το μυϊκό τραυματισμό μετά από έκκεντρη άσκηση.

Εξάλλου, οι Michael Reid, Ylva Hellsten και Malcolm Jackson έδειξαν ότι ίσως υπάρχουν άλλες εξωκυτταρικές πηγές H_2O_2 που σχετίζονται με την άσκηση. Οι Gomez-Cabrera και συνεργάτες εξέτασαν τον ρόλο της ξανθινοοξειδάσης (XO) και την πιθανή επίδραση της αλλοπουρινόλης, μιας ευρέως γνωστής ουσίας που χρησιμοποιείται ως αναστολέας του εν λόγω ενζύμου. Η XO και αφυδρογονάση της ξανθίνης (XDH) είναι ισοένζυμα της οξειδοαναγωγής της ξανθίνης, η οποία

καταλύει την αντίδραση οξείδωσης της υποξανθίνης και της ξανθίνης σε εστέρα του ουρικού οξέος κατά την διάρκεια του καταβολισμού των πουρινών στα θηλαστικά. Ενώ η XDH επιλεκτικά μεταφέρει τα ηλεκτρόνια τα οποία απελευθερώνονται κατά την διάρκεια της οξειδοαναγωγικής διαδικασίας στο NAD, η XO αξιοποιεί μοριακό οξυγόνο και, ως εκ τούτου, παράγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Σε πειράματα, εξάλλου, που πραγματοποίησαν οι Gomez-Cabrera και συνεργάτες σε ζώα παρατήρησαν ότι η αλλοπουρινόλη προλαμβάνει την οξείδωση της γλουταθειόνης και των λιπιδίων που σχετίζεται με μυϊκή εξάντληση. Συμπερασματικά, λοιπόν, οι εν λόγω ερευνητές απέδειξαν ότι η XO είναι μια σχετική πηγή ελευθέρων ριζών κατά την διάρκεια της αερόβιας άσκησης.

Οι Radak και συνεργάτες, εξάλλου, έδειξαν ότι η XO συμμετέχει στην παραγωγή των ελευθέρων ριζών και κατά την διάρκεια αναερόβιας άσκησης (η συσχέτιση μεταξύ XO και γαλακτικού οξέος μετά από μία συνεδρία εξαντλητικής άσκησης ήταν $r = 0.87$). Παρομοίως, οι Gomez-Cabrera και συνεργάτες βρήκαν ότι η XO ενέχεται επίσης στην παραγωγή των παραπάνω ριζών κατά την διάρκεια άσκησης με αντιστάσεις (στους αρσιβαρίστες).

Αξίζει, εξάλλου, να σημειωθεί ότι την τελευταία δεκαετία ερευνητές έχουν κατά καιρούς μελετήσει την επίδραση του φύλου στη μυϊκή βλάβη, το οξειδωτικό στρες και την κυτταρική απόπτωση που προκαλεί η σωματική άσκηση. Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το θέμα αυτό, εντούτοις, οι περισσότερες έρευνες πιστοποιούν αυτή την διαφοροποίηση. Πιστεύεται, λοιπόν, ότι η 17β-οιστραδιόλη είναι αυτή που φέρει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και άρα επιδρά θετικά στη μικρότερη μυϊκή βλάβη που προκαλείται στα θήλαα από το οξειδωτικό στρες κατά την άσκηση. Χρησιμοποιώντας μοντέλα ζώων αλλά και ανθρώπων, μετρήθηκε η επίδραση της εν λόγω ορμόνης στους δείκτες φλεγμονής και μυϊκής βλάβης κατά την διάρκεια

συνεχών συνεδρίων ενδιάμεσης έντασης αεροβικής άσκησης (30-90 λεπτά στο 60-70% VO_{2max}) (Kerksick et al., 2008). Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), μια προφλεγμονώδης κυττοκίνη καθώς επίσης και η κρεατινική κινάση (CK) ήταν σαφέστατα σε μικρότερες συγκεντρώσεις στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Οι Tiidus και συνεργάτες, παράλληλα, κατέγραψαν χαμηλότερα επίπεδα της υπεροξειδάσης των μυικών ουδετεροφίλων σε συνδυασμό με μείωση 80% στην πρωτεολυτική δραστηριότητα της καλπαΐνης σε αουραιούς στους οποίους χορηγήθηκε ενέσιμα 17β-οιστραδιόλη μετά από έντονη άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα. Επίσης, οι Bloomer και συνεργάτες έδειξαν ότι μεταξύ 131 νεαρών υγιών ατόμων που μελέτησαν, το οξειδωτικό στρες μετά από άσκηση ήταν σε χαμηλότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες καθώς επίσης και στους γυμνασμένους παρά στους αγύμναστους. Με εξαίρεση της μαλονδιαλδεύδης (MAL ή MDA) οι υπόλοιποι δείκτες οξειδωτικού στρες που μετρήθηκαν δεν βρέθηκε να επηρεάζονται σημαντικά από τις διατροφικές συνήθειες του εξεταζομένου δείγματος.

Ένα επίσης ενδιαφέρον πείραμα πραγματοποιήθηκε από τους Jane Leopold και συνεργάτες το 2003. Χρησιμοποίησαν ιούς ως μέσα μεταφοράς των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την έκφραση της G6PD και στη συνέχεια διερεύνησαν τα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής των βοοειδών στα οποία είχαν ενέσει τους συγκεκριμένους ιούς. Αυτό που είδαν, λοιπόν, ήταν ότι η υπερέκφραση της G6PD στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνει τη συσσώρευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου ως απάντηση σε εξωγενές και ενδογενές οξειδωτικό στρες και βελτιώνει τα επίπεδα του βιοδιαθέσιμου NO.

Μια πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα πραγματοποίησαν οι Bloomer RJ και συνεργάτες, οι οποίοι συνέκριναν την επίδραση της αερόβιας με την αναερόβια άσκηση (30 λεπτά συνεχούς ποδηλασίας στο 70% της VO_{2max}) στην πρόκληση

οξειδωτικού στρες. Κατέληξαν, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι 30 λεπτά αερόβιας και αναερόβιας άσκησης νέων ανδρών : α) μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση ορισμένων βιοχημικών δεικτών οξειδωτικού στρες στο αίμα , β) να επηρεάσει διαφορετικά ορισμένους εξ αυτών και γ) να προκαλέσει σε διαφορετικό βαθμό οξειδωτικό στρες ανάλογα με τα μακρομόρια που εξετάζονται κάθε φορά.

Εξίσου σημαντική μελέτη πραγματοποιήθηκε με ζητούμενο να διερευνηθεί την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης 16 εβδομάδων σε δείκτες οξειδωτικού στρες αλλά και την επίδραση, στη συνέχεια, μιας οξείας άσκησης στους ίδιους δείκτες. Οι ερευνητές (Elosua et al., 2003) είδαν, λοιπόν, ότι η χρόνια άσκηση αύξησε την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH-Px) κατά 22.7%, την αναγωγή της γλουταθειόνης (P-GR) κατά 17.6% καθώς επίσης και την αντίσταση της LDL στην οξείδωση, ενώ μείωσε την οξειδωμένη μορφή της LDL κατά 15.9%. μετά από μια οξεία άσκηση παρατηρήθηκαν αύξηση της υπεροξειδικής δισμουτάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (E-SOD) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης . Η προπόνηση δεν άλλαξε τον τρόπο απάντησης. Άρα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματική άσκηση αυξάνει την αντίσταση της LDL προς οξείδωση κι επομένως μειώνει την οξειδωμένη μορφή της LDL. 30 λεπτά αερόβιας άσκησης μειώνει την δραστηριότητα των P-GR και B-GSH-Px στα πρώτα 30-60 λεπτά μετά το πέρας της.

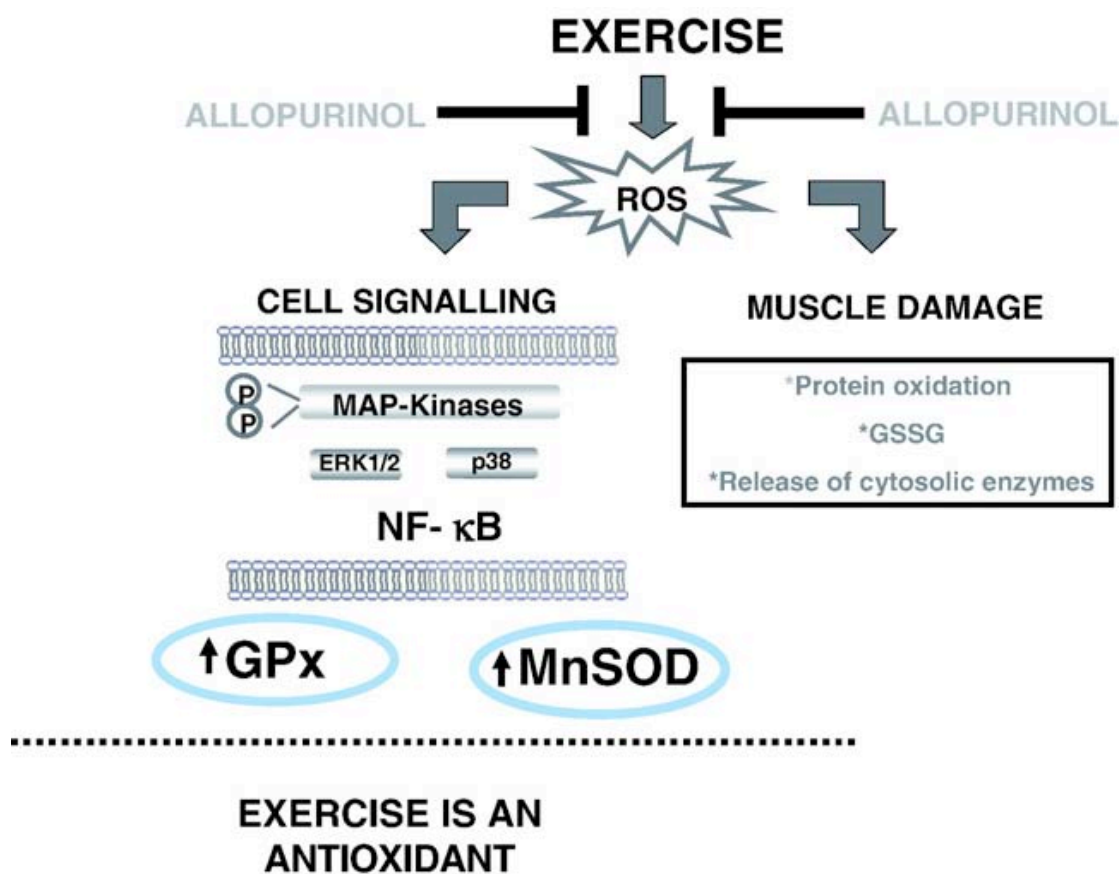
Θα πρέπει να τονιστεί, εξάλλου, ότι η άσκηση προκαλεί οξειδωτικό στρες μόνο όταν είναι εξαντλητική . Πιο συγκεκριμένα , η ιδιαίτερα έντονη άσκηση συνεπάγεται οξείδωση της γλουταθειόνης , απελευθέρωση κυττοσολικών ενζύμων και άλλα σημάδια κυτταρικής βλάβης. Υπάρχει, επίσης, ισχυρή ένδειξη ότι τα ROS όχι μόνο είναι τοξικά αλλά παίζουν και σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση και στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Η ξανθοοξειδάση ενέχεται στην παραγωγή H_2O_2 , η οποία σχετίζεται με εξαντλητική άσκηση . Η

αλλοπουρινόλη (ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου) προλαμβάνει τη μυϊκή βλάβη μετά από εξαντλητική σωματική άσκηση αλλά παράλληλα τροποποιεί την κυτταρική σηματοδότηση που σχετίζεται τόσο με μέτρια όσο και με εξαντλητική άσκηση.

Τα ακριβώς αντίθετα ισχύουν για τη μέτριας έντασης άσκηση. Οι τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια ισομετρικής άσκησης, μπορεί να έχει επωφελείς προσαρμοστικές συνέπειες. Η κατανάλωση O_2 κατά τη διάρκεια αυτής της μορφής άσκησης είναι σχετικά υψηλή κι έτσι η τάση να δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες είναι επίσης υψηλή, ενώ ο κίνδυνος βλάβης από αυτή τη μορφή άσκησης είναι σχετικά χαμηλός (Jackson, 1998). Η συστηματική μέτριας έντασης άσκηση είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος μείωσης της ευαισθησίας των μυών για περαιτέρω βλάβη από άσκηση και οι περισσότερες έρευνες συμφωνούν ότι αυτή η προστασία σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα των μυικών αντιοξειδωτικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης καθώς επίσης και αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, τα καροτενοειδή και η γλουταθειόνη.

Έχει, ήδη, ειπωθεί ότι η παραγωγή των ROS, η οποία προκαλείται από τις μυϊκές συσπάσεις, προκαλεί οξειδωτικό στρες στο σκελετικό μυ. Σαν προσαρμοστικό μηχανισμό, οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί των μυών ρυθμίζονται σε ανώτερα επίπεδα απόδοσης μετά από εντατική άσκηση. Ο πυρηνικός παράγοντας κB (NFκB) και οι επαγόμενες από μίτωση πρωτεϊνικές κινάσες (MAPKs) αποτελούν τους κύριους σηματοδότες μετατροπής του οξειδωτικού στρες (Εικόνα 3). Η ενεργοποίηση του NFκB, αποδεδειγμένα, επάγει την παραγωγή και ενεργοποίηση σημαντικών ενζύμων, όπως της μιτοχονδριακής υπεροξειδικής δισμουτάσης (MnSOD) και της επαγωγίσιμης συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS). Η ενεργοποίηση των MAPK ενέχεται σε μια

ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών όπως αύξηση, πολλαπλασιασμό και προσαρμογή. Οι Li Li Ji και συνεργάτες ερεύνησαν την δράση τόσο της οξείας άσκησης στη σηματοδότηση που προκαλούν οι NFκB και MAPK όσο και της συστηματικής άσκησης σε βάθος χρόνου. Παράλληλα, χορήγησαν αλλοπουρινόλη, έναν αναστολέα της ξανθινοοξειδάσης, στα μισά από τα πειραματόζωα και παρατήρησαν ότι τόσο στην οξεία άσκηση όσο και στην χρόνια άσκηση αναστέλλονταν οι εν λόγω προσαρμογές. Κατέληξαν, λοιπόν, στο ότι τα ROS μπορεί να λειτουργούν ως μόρια που δημιουργούν μέσω αυτών των μηχανισμών προσαρμογής εκείνες τις προϋποθέσεις έτσι ώστε να διατηρούνται οι μηχανισμοί ομοιόστασης και άρα σταθερό οξειδοαναγωγικό περιβάλλον.



Εικόνα 3. Μηχανισμός με τον οποίο τα ROS ενεργοποιούν την έκφραση και την δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η άσκηση είναι αντιοξειδωτική

Αυτά τα δεδομένα δημιουργούν, λοιπόν, έναν εύλογο προβληματισμό σχετικά με το όφελος που θεωρείται ότι προσφέρει η λήψη αντιοξειδωτικών κατά την διάρκεια της προπόνησης. Πιθανότατα, τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών ουσιών δεν θα έπρεπε να χορηγούνται πριν την προπόνηση καθώς αυτά εμποδίζουν την φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού στην παραγωγή παραπάνω αντιοξειδωτικών ουσιών. Σε αρουραίους που ασκούνταν, η παραγωγή και έκφραση των αντιοξειδωτικών παραγόντων αυξήθηκε κατά την διάρκεια της άσκησης, γεγονός το οποίο δεν συνέβη όταν τους χορηγήθηκαν ενέσιμα συμπληρώματα αυτών των ουσιών. Από την άλλη, αντιοξειδωτικά μπορούν να χορηγηθούν πριν την άσκηση, όταν αυτή αναμένεται να είναι εξαντλητική και άρα η παραγωγή των ROS αναμένεται να υπερκλύπτει τους αμυντικούς μηχανισμούς (προκειμένου να αποφευχθεί το οξειδωτικό στρες). Ένα καθαρό παράδειγμα των παραπάνω αποτελούν οι ποδηλάτες που έπαιρναν μέρος στον Γύρο της Γαλλίας. Όταν τους χορηγήθηκε αλλοπουρινόλη, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινικής κινάσης και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (Watson et al., 2005)

Συμπερασματικά, λοιπόν, η σωματική άσκηση είναι νόμισμα με δύο πλευρές: όταν πρόκειται για εξοντωτική άσκηση τότε προκαλείται οξειδωτικό στρες και άρα κυτταρική βλάβη, οπότε θα πρέπει και να χορηγούνται αντιοξειδωτικά συμπληρώματα. Όταν, όμως, πρόκειται για ενδιάμεσης έντασης τότε προάγει την έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων και γι' αυτόν τον λόγο θα πρέπει να θεωρείται, η ίδια, αντιοξειδωτική.

Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακή νόσος

Η έλλειψη του ενζύμου G6PD έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την προϋπάρχουσα μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, την διαδικασία της αγγειογένεσης, ενώ επιταχύνει την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης (Wilmanski et al., 2007). Ο Jane A. Leopold και οι συνεργάτες του έχουν δείξει ότι η έλλειψη του εν λόγω ενζύμου συνδέεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες στα αγγεία και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου (NO). Πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη G6PD οδηγεί σε μειωμένη συγκέντρωση NADPH, ενός παράγοντα απαραίτητου για την λειτουργία ορισμένων ενζύμων, όπως, για παράδειγμα, της ενδοθηλιακής ισομορφής της συνθετάσης του NO. Το τελευταίο έχει τεκμηριωθεί ότι επηρεάζει άμεσα την αγγειογένεση: 1) προάγοντας τη μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων και 2) επάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους (Leopold et al., 2003).

Επιπρόσθετα, έχει ειπωθεί ότι η προστασία έναντι στα δραστικά στοιχεία του οξυγόνου και του αζώτου (RONS) προϋποθέτει επαρκή αποθέματα ενδογενών θειολών και κυρίως της GSH μέσω του NADPH. Στα καρδιακά μυοκύτταρα, η GSH βρίσκεται σε κυτταρικά διαμερίσματα: τα μιτοχόνδρια και τα κυττοσόλια. Αν και ο μηχανισμός διατήρησης της μιτοχονδριακής GSH είναι τεκμηριωμένος, παραμένει μη ξεκάθαρος ο αντίστοιχος μηχανισμός των κυττοσολίων. Ο Mohit Jain και οι συνεργάτες του πειραματίστηκαν, λοιπόν, πάνω σ' αυτόν τον μηχανισμό και κατέληξαν ότι η G6PD αποτελεί κριτικό αντιοξειδωτικό κυττοσολικό ένζυμο, απαραίτητο για την διατήρηση του οξειδοαναγωγικού στάτους σε ενήλικα καρδιομυοκύτταρα (Mohit et al., 2003). Η έλλειψη, λοιπόν, της G6PD μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία λόγω αυξημένης ευαισθησίας σε βλάβη των εν λόγω κυττάρων από ελεύθερες ρίζες και λόγω βλάβης του μηχανισμού

μεταφοράς ιόντων ασβεστίου. Πάνω σ' αυτή την θεωρία, οι Jain και συνεργάτες διατύπωσαν την άποψη ότι η καρβεδιλόλη, ένας β-αποκλειστής με εγγενή συμπαθητικομιμητική δράση που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα σε αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αναστέλλει την παραγωγή ROS από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα και τα μονοπύρρηνα κύτταρα. Υπέθεσαν, λοιπόν, ότι αυτή η μείωση στην παραγωγή των ROS πιθανόν να συμβάλλει με τα αντιοξειδωτικά αποτελέσματα και το συσχετιζόμενο όφελος.

Εξάλλου, οι Wan GH και συνεργάτες, μεταξύ άλλων, διατύπωσαν ότι η έλλειψη G6PD δημιουργεί αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μέσω του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Είναι ευρέως γνωστό ότι ο διαβήτης αποτελεί τον σημαντικότερο ίσως προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου. Θα πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν μετά από σχετική έρευνά τους οι Eugene Sobngwi και συνεργάτες σύμφωνα με το οποίο η έλλειψη G6PD δεν μπορεί, από μόνη της, να ενοχοποιηθεί για πρόκληση διαβητικής κετοξέωσης, ακραίων, δηλαδή, συνθηκών αρρυθμισμού σακχαρώδη διαβήτη (Sobngwi et al., 2005).

Από την άλλη, οι Pierluigi Cocco και συνεργάτες σε σχετική έρευνά τους, έδειξαν ότι τα άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD είχαν λιγότερους θανάτους γενικά και αυτό οφειλόταν, σε σημαντικό βαθμό, στη μικρότερη πιθανότητα που είχαν να πεθάνουν από στεφανιαία νόσο.

Εξάλλου, οι Melloni και συνεργάτες, βασισμένοι σε προηγούμενες μελέτες που έδειχναν μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ατόμων με έλλειψη G6PD, εξέτασαν ένα σημαντικό δείγμα ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη. Είδαν, λοιπόν, ότι ο φαινότυπος της έλλειψης G6PD είναι λιγότερο επιρρεπής στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η υπόθεσή τους ήταν ότι αυτό

οφείλεται, πιθανότατα, σε μια παρόμοια δράση με αυτή των στατινών, μέσω της δράσης, δηλαδή, της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνενζύμου Α αναγωγάσης (HMG-CoA-R) καθώς επίσης και σε μειωμένη δραστηριότητα της οξειδάσης του NADPH με αποτέλεσμα ελάττωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών (review G6PD).

Τέλος, οι Nwankwo και συνεργάτες εξέτασαν τον μαύρο πληθυσμό σχετικά με την έλλειψη του ενζύμου και την καρδιαγγειακή νόσο. Είναι γνωστό ότι ο συγκεκριμένος πληθυσμός εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης, ωστόσο ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου δεν διαφέρει μεταξύ λευκών και μαύρων. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται πιθανότατα στις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) που παρουσιάζουν οι τελευταίοι. Εξάλλου, αναφορικά με την έλλειψη G6PD, μία κοινή γονιδιακή έκφραση στους νέγρους, έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης υπερτασικής καρδιοπάθειας, υψηλή αρτηριακή πίεση και φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος αν και μια πολύ μεγάλη έρευνα δεν βρήκε συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου με την έλλειψη της G6PD. Οι Nwankwo και συνεργάτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη του ενζύμου G6PD δεν μπορεί να θεωρηθεί ως αιτιολογικός παράγον της αρτηριακής υπέρτασης και των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα των μαύρων ανθρώπων.

Από τα παραπάνω προκύπτει, λοιπόν, ότι ναι μεν η έλλειψη G6PD δημιουργεί συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες στα αγγεία και άρα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αλλά πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα άτομα που φέρουν αυτή την έλλειψη έχουν λιγότερες πιθανότητες εκδήλωσης της εν λόγω νόσου, πιθανότατα προστατευόμενα μέσω άλλων μηχανισμών.

Άσκηση και ανοσολογικό σύστημα

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση της άσκησης στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα αλλά και γενικότερα στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Banerjee et al., 2003). Οι Steinberg και συνεργάτες διατύπωσαν μετά από σχετική έρευνά τους την άποψη ότι, αν και οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένοι, η σωματική άσκηση, καταρχήν, μπορεί να προκαλέσει κάποιες φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις αντιδράσεις. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης αυξάνονται μετά από έντονη μεγάλης διάρκειας άσκηση. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξήθηκε 6 περίπου φορές μετά από τρέξιμο 2-3 ωρών και έμεινε αυξημένη για 3 ημέρες. Επίσης, οι ορμόνες, που θεωρούνται ότι ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού, αυξήθηκαν μετά από σωματική άσκηση και οδήγησαν σε εκλεκτική απελευθέρωση από το μυελό των οστών κοκκωδών κυττάρων. Το εύρημα ότι τα συγκεκριμένα κύτταρα ήταν ιδιαίτερα ετερογενή υποστηρίζουν αυτή την διαπίστωση. Εξάλλου, κάποιος συγκεκριμένος παράγοντας που μπορεί να ενεργοποιήσει κοκκιοκύτταρα, όπως η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) και ο παράγοντας ενεργοποίησης των μακροφάγων (GM-CSF) ή άλλοι μη γνωστοί ακόμα παράγοντες μπορούν να εκκριθούν από την έντονη σωματική άσκηση. Οι κυττοκίνες, όπως οι IL-8, TNF-α και GM-CSF, έχει αποδειχθεί ότι επάγουν την έκφραση του CD 11b στα κοκκιοκύτταρα. Επιπρόσθετα, ορισμένες οπιοειδείς πεπτιδικές ορμόνες, όπως η β-ενδορφίνη και δυνορφίνη, που παράγονται στη σωματική άσκηση, μπορούν να αυξήσουν σημαντικά την δραστηριότητα των κοκκιοκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση, μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης της ενδορφίνης στο πλάσμα, αποδεδειγμένα ενεργοποιεί την παραγωγή του ανιόντος του υπεροξειδίου και την χημειοτακτική δραστηριότητα των κοκκιοκυττάρων.

Παράλληλα, η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη και τα 11-υδροξυκορτικοστεροειδή αυξάνονται στο πλάσμα μετά από έντονη σωματική άσκηση. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η αύξηση στην φαγοκυττάρωση που εξαρτάται από τον υποδοχέα C3bι καθώς επίσης και η αυξημένη δραστηριότητα του H₂O₂ έπειτα από άσκηση μπορεί να οφείλονται σε ενεργοποίηση του CD 11b, ενός συστατικού του υποδοχέα C3bι (Banerjee et al., 2003).

Γνωρίζοντας, λοιπόν, την αποδεδειγμένη σημασία της φλεγμονής σε όλες τις φάσεις της αθηρογένεσης και άρα στην πρόκληση στεφανιαίας νόσου, αντιλαμβάνεται κανείς τη σημασία που μπορεί να έχει η αύξηση των δεικτών φλεγμονής στην οξεία φάση της έντονης σωματικής άσκησης σε αγγειακό επίπεδο.

Αυτά, βέβαια, ισχύουν για την οξεία άσκηση. Τα αντίθετα ακριβώς δεδομένα υπάρχουν για την χρόνια άσκηση όπου μόνο ευνοϊκή είναι η επίδραση της άσκησης τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Kadoglou et al., 2007). Εξάλλου, οι Kullo ΙΙ και συνεργάτες ήρθαν να ενισχύουν αυτή την διαπίστωση αποδεικνύοντας ότι οι δείκτες φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 6, τα λευκά αιμοσφαίρια καθώς επίσης και το ινωδογόνο και η CRP, σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO₂max) ανδρών φαινομενικά υγιών. Υψηλά επίπεδα χρόνιας εντατικής άσκησης, άρα VO₂max, συνεπάγεται χαμηλά επίπεδα φλεγμονής σε αγγειακό επίπεδο και άρα μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Μια άλλη έρευνα, επίσης, έδειξε ότι αμέσως μετά μία συνεδρία εντατικής άσκησης, οι αθλούμενοι παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνη, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) (Wang et al., 2004). Εντούτοις, στην ηρεμία και μετά την άσκηση τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρίνη μειώθηκαν, ενώ

τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια παρέμειναν σταθερά μετά από 8 εβδομάδες προπόνησης.

Άσκηση και CRP

Όπως έχει ήδη ειπωθεί, η αθηροσκλήρωση, πέραν του ότι αποτελεί μία νόσο συσσώρευσης λιπιδίων, είναι και μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία. Έτσι, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι φλεγμονώδεις δείκτες όπως η υψηλής ευαισθησίας πρωτεΐνη οξείας φάσης (hsCRP) μπορεί να παρέχει μία επιπρόσθετη μέθοδο για σφαιρικό υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου (Ridker, 2001). Προς επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης, αρκετές μεγάλης κλίμακας έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της hsCRP στο πλάσμα αποτελούν ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού, περιφερικής αρτηριακής νόσου και γενικά θάνατο αγγειακής αιτιολογίας μεταξύ ατόμων χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπρόσθετα, μεταξύ ασθενών με οξεία στεφανιαία ισχαιμία, σταθερή στηθάγχη και ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, τα επίπεδα της hsCRP έχουν συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η υπόθεση ότι η μέτρηση της CRP πιθανόν να έχει προγνωστική ισχύ για ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου τοποθετείται χρονολογικά στην δεκαετία του 1940, όταν είχε παρατηρηθεί ότι η CRP αυξανόταν ως «απάντηση οξείας φάσης» της ισχαιμίας. Πιο πρόσφατα, με την αποδοχή ότι η φλεγμονή είναι ένα ουσιώδες στοιχείο του προσδιορισμού της σταθερότητας της πλάκας και με μετρήσεις υψηλής ευκρίνειας, τα επίπεδα της CRP, στα φυσιολογικά όρια, βρέθηκαν να έχουν προγνωστική αξία για τα άτομα που προσέφευγαν στο νοσοκομείο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Αρκετές έρευνες, τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη, έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα hsCRP μεταξύ φαινομενικά υγιών ανδρών και γυναικών αποτελούν ισχυρό δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πρόκειται για πάνω από 20 συνολικά έρευνες, από το 1997 κι έπειτα, μεταξύ των οποίων ενδεικτικά αναφέρονται η Multiple Risk Factor Intervention Trial (αφορά έρευνα καπνιστών), η Cardiovascular Heart Study (αφορά ηλικιωμένους), η Women's Health Study (αφορά μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες) και 3 ανεξάρτητες Ευρωπαϊκές μελέτες, η MONICA Augsburg, η Helsinki Heart Study και η British Regional Practice Study. Για παράδειγμα, σε μελέτη 22 000 μεσήλικων ανδρών χωρίς κλινική ένδειξη νόσου, αυτοί με βασικά επίπεδα hsCRP στα υψηλότερα φυσιολογικά είχαν 2 φορές αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό και περιφερική αρτηριακή νόσο και 3 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου, λιπιδαιμικούς και μη, και ίσχυαν τόσο για τους καπνιστές όσο και τους μη καπνιστές. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης συσχέτιση μεταξύ hsCRP και θάνατο γενικά.

Εξάλλου, ενδιαφέρον παρουσιάζει η σφαιρική προσέγγιση του καρδιαγγειακού κινδύνου χρησιμοποιώντας τόσο τα λιπίδια όσο και την hsCRP. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι στις ισχύουσες, ευρέως αποδεκτές, στρατηγικές προσέγγισης του καρδιαγγειακού κινδύνου, ο υπολογισμός των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα αποτελεί τη μοναδική εξέταση ρουτίνας. Εντούτοις, η μέτρηση της hsCRP μπορεί να αποτελέσει επιπρόσθετο παράγοντα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν συνυπολογίζεται. Για παράδειγμα, στην Women's Health Study, η προγνωστική αξία της μέτρησης των επιπέδων της ολικής και της HDL χοληστερόλης ήταν σαφέστατα μεγαλύτερη όταν συνυπολογιζόταν και η τιμή της hsCRP. Επίσης, όπως έχει αποδειχθεί, οι άνδρες με επίπεδα τόσο της hsCRP όσο

και του λόγου ολική χοληστερόλη/ HDL χοληστερόλη στα ανώτερα φυσιολογικά κατατάσσονται σε κατηγορία ατόμων πολύ αυξημένου κινδύνου σε σύγκριση με εκείνους που βρίσκονται στα κατώτερα επίπεδα. Εξάλλου, αυξημένα επίπεδα hsCRP έχουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία σε κάθε συγκέντρωση λιπιδίων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συσχετίζονται με μέτριο προς χαμηλό κίνδυνο.

Θα πρέπει, εδώ, να αναφερθεί ότι, το 2002, με βάση πληροφορίες που βασίστηκαν σε έρευνα πάνω σε 27,939 άτομα που διήρκεσε πάνω από 10 χρόνια, τα επίπεδα της hsCRP στο πλάσμα κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες, όσον αφορά την προγνωστική τους αξία. hsCRP <1 mg/l σημαίνει μικρό κίνδυνο, 1 – 3 mg/l μέτριο κίνδυνο και >3mg/l υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οφείλουμε, ωστόσο, να τονίσουμε ότι 2 μεγάλες μελέτες, μία στην Αμερική και μία στην Ευρώπη, δεν επιβεβαιώνουν αυτά τα νούμερα. Επιβεβαιώνουν, όμως, την άποψη ότι αυξανόμενα επίπεδα της hsCRP συνεπάγονται αυξανόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τις τιμές της ολικής χοληστερόλης, της HDL, της LDL, της ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη, του καπνίσματος και άλλων παλαιών και σύγχρονων προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου (Ridker, 2007). Τέλος, αξίζει να τονισθεί ότι η hsCRP, σύμφωνα με καινούριες μελέτες, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μελλοντικής εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Ridker, 2007).

Σε πρόσφατη έρευνα (Davis et al., 2008) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή της CRP, αλλά και των λιπιδίων, στο αίμα μετά από οξεία άσκηση στο 50 και στο 70% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO₂max) για 30 λεπτά. Η εν λόγω έρευνα αφορούσε 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε απόλυτη συμφωνία, οι Plaisance και συνεργάτες, μετά από μελέτη των στοιχείων που προέκυψαν από

άσκηση 10 υγιών ανδρών, διατύπωσαν την άποψη ότι η CRP, τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και το ινωδογόνο δεν μεταβάλλονται σημαντικά τόσο αμέσως μετά από οξεία άσκηση όσο και για 24 ώρες μετά. Οι ίδιοι ερευνητές, σε αναδρομική τους μελέτη, διατύπωσαν το συμπέρασμα ότι, ενώ η CRP δεν μεταβάλλεται στην οξεία άσκηση, εντούτοις στην χρόνια συστηματική μορφή της παρατηρείται μείωσή της κατά 16 – 41%. Το παραπάνω συμπέρασμα επιβεβαιώνεται από πολλές μεταanalύσεις, μία εκ των οποίων (Kasapis C. et al, 2003) αφορούσε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από το 1975 έως και το 2004.

Αντίθετα με ό,τι ισχύει για την αερόβια, η αναερόβια άσκηση θεωρείται ότι επηρεάζει δυσμενώς τους φλεγμονώδεις παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, σε σχετικά πρόσφατη μελέτη (Meyer et al, 2001), η αναερόβια άσκηση αποδείχθηκε ότι αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής τουλάχιστον για 24 ώρες μετά το πέρας της. 12 μη προπονημένοι άνδρες προέβησαν σε μία μέτριας έντασης με πολλές επαναλήψεις αναερόβια άσκηση διάρκειας λίγων λεπτών. Παρατηρήθηκε, μεταξύ άλλων, μια στατιστικά σημαντική αύξηση των ουδετεροφίλων μακροφάγων και της hsCRP η οποία διήρκησε τουλάχιστον για 24 ώρες.

Άσκηση και λιπίδια

Η συστηματική άσκηση πιστεύεται ότι μειώνει τον κίνδυνου επικείμενου θανάτου μεταξύ των στεφανιαίων ασθενών κατά 25% περίπου (Bermingham et al., 2004). Ένα σημαντικό ποσοστό αυτής της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου την οφείλει στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ που προσφέρει τόσο σε στεφανιαίους όσο και σε υγιείς ενήλικες.

Η άσκηση προκαλεί τόσο όσο και χρόνια αποτελέσματα στη συγκέντρωση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Η μεγαλύτερη μείωση των

τριγλυκεριδίων αποτελεί οξεία απάντηση στην άσκηση, ενώ οι αλλαγές στα επίπεδα της χοληστερόλης αφορούν περισσότερο μια χρόνια απάντηση. Η οξεία μείωση των τριγλυκεριδίων φαίνεται ότι οφείλεται στον επιταχυνόμενο καταβολισμό που προκαλείται από την άσκηση μέσω της αύξησης της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) (Haskell et al., 1984). Ακολούθως, σε χρόνια βάση, η μειωμένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων μπορεί να συμβαίνει σαν απάντηση στην αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Η χαμηλή σύσταση σε λίπος των αθλητών που πραγματοποιούν άσκηση διάρκειας (π.χ. δρομείς αντοχής) επίσης συμβάλλει σε μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μέσω του ίδιου μηχανισμού. Θα πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι η απάντηση των τριγλυκεριδίων στην οξεία και στην χρόνια αύξηση εξαρτάται ισχυρά από τα επίπεδά τους πριν την άσκηση, με μεγαλύτερες αλλαγές να συμβαίνουν όταν αυτά ήταν υψηλά.

Η μέγιστη επίδραση της άσκησης στην χοληστερόλη φαίνεται ότι είναι η αύξηση της HDL χοληστερόλης σαν αποτέλεσμα της άσκησης διάρκειας, πολύ πιθανόν μέσω της αύξησης της δραστηριότητας των LDL και του καταβολισμού των τριγλυκεριδίων. Αυτή η αύξηση δεν επιτυγχάνεται πάντα και αυτό παρατηρήθηκε σε γυναίκες που προηγουμένως διήγαγαν καθιστικό τρόπο ζωής. Η επίδραση της άσκησης αυξάνεται όταν αυτή συνδυάζεται με απώλεια βάρους και αλλαγές στον τρόπο διατροφής, χωρίς όμως αυτά να έχουν απόλυτα τεκμηριωθεί. Επίσης, η ένταση και η διάρκεια της άσκησης φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο.

Εξάλλου, σε έρευνα δείγματος 100 ατόμων που διήγαγαν καθιστικό τρόπο ζωής και ετέθησαν σε πρόγραμμα άσκησης για 24 εβδομάδες αυξήθηκε η σχετική και απόλυτη μέγιστη $\dot{V}O_{2max}$ κατά 15%, ενώ βελτιώθηκε σημαντικά και το λιπιδαιμικό τους προφίλ. Πιο συγκεκριμένα, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η LDL χοληστερόλη (LDL-C) μειώθηκαν σημαντικά (-2.1 ± 1.8 mg/dl, $p= 0.001$, $-17 \pm$

3.5 mg/dl, $p < 0.0001$, -0.7 ± 1.7 mg/dl, $p < 0.0001$ αντίστοιχα) και τα κλάσματα της HDL χοληστερόλης (HDL-C) αυξήθηκαν σημαντικά (HDL3-C και HDL2-C) (1.9 ± 0.5 mg/dl, $p = 0.1$ και 1.2 ± 0.3 mg/dl, $p = 0.02$ αντίστοιχα) (Halverstadt et al., 2007).

Μια ενδιαφέρουσα, επίσης, μελέτη (Hernández – Torres et al., 2008) συνέκρινε την δράση της οξείας άσκησης στα επίπεδα των λιπιδίων. 14 αθλητές δρόμου υποβλήθηκαν σε χαμηλής έντασης διαρκή άσκηση ($44.5 \pm 5.6\%$ VO_{2max}) και διακοπτόμενη μέτριας έντασης άσκηση ($39 - 72\%$ VO_{2max}). Και τις δύο φορές έτρεξαν 14 χιλιόμετρα σε 90 λεπτά. Η ολική χοληστερόλη αυξήθηκε στο τέλος και των δύο μορφών άσκησης. Η HDL-C αυξήθηκε μόνο στο τέλος της διακοπτόμενης μέτριας έντασης άσκησης και η LDL-C μόνο στο τέλος της συνεχούς χαμηλής έντασης άσκησης. Το συμπέρασμά τους, λοιπόν, ήταν ότι σε προπονημένους αθλητές, τα 14 χιλιόμετρα σε 90 λεπτά προκάλεσαν διαφορετικές αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ όταν γίνονταν με διακοπές ή μη.

Οι Hubinger και συνεργάτες, εξάλλου, παρατήρησαν τις αλλαγές που μπορεί να προκαλέσει μία άσκηση ανδρών μέσης ηλικίας σε ποδήλατο 30 λεπτά στο 60% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας ($220 - \text{ηλικία}$). Η μέση HDL-C αυξήθηκε σημαντικά από το επίπεδο στην ηρεμία (0.85 mmol/l) στα 15 λεπτά (0.97 mmol/l, $p < 0.05$) και περαιτέρω στα 30 λεπτά (1.08 mmol/l, $p < 0.01$), ενώ παρέμεινε αυξημένη (1.07 mmol/l, $p < 0.01$) στα 15 λεπτά μετά την άσκηση. Αυτές οι αλλαγές αντιπροσωπεύουν αλλαγές των μέσων τιμών κατά 14.1%, 27.1% και 25.9% αντίστοιχα. Η αναλογία HDL-C/LDL-C αυξήθηκε σημαντικά από 0.20 σε 0.26 στα 30 λεπτά άσκησης ($p < 0.01$). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων αυξήθηκαν, επίσης, σημαντικά (από 0.88 mmol/l σε 1.05 mmol/l). Δεν παρατηρήθηκαν, ωστόσο, σημαντικές αλλαγές στην ολική και την LDL χοληστερόλη.

Οι Sgouraki και συνεργάτες, σε σχετική έρευνά τους, χρησιμοποίησαν εθελοντές αθλητές, υγιείς, νέους, μη καπνιστές, τους οποίους υπέβαλαν σε διάφορα είδη άσκησης, προκειμένου να μελετήσουν την επίδραση της χρόνιας αλλά και της οξείας άσκησης (15 λεπτά σε 100 της VO_2max), ενώ στη μελέτη πήραν μέρος και μη αθλητές ως ομάδα σύγκρισης. Παρατήρησαν, λοιπόν, ότι αμέσως μετά τη μέγιστη οξεία άσκηση, όλες οι ομάδες παρουσίασαν αύξηση της HDL-C απ' ότι στην ηρεμία, ενώ αυτοί που έτρεχαν μεγάλες αποστάσεις παρουσίασαν τη μέγιστη αύξηση. Η HDL2-C αυξήθηκε στους δρομείς μεγάλων αποστάσεων, σ' αυτούς που έπαιζαν μπάσκετ και σ' αυτούς που έκαναν πάλη, ενώ η HDL3-C σε όλες τις ομάδες αθλητών και μη. Πιθανολογείται και εδώ ότι αυτή η αύξηση, που παρατηρείται τόσο στην οξεία όσο και χρόνια άσκηση, οφείλεται στην ρυθμιστική δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.

Αν και πολλές είναι οι έρευνες οι οποίες είχαν σαν αντικείμενό τους την διερεύνηση των λιπιδίων, στην οξεία και στην χρόνια άσκηση, στους άνδρες, ωστόσο λίγες είναι αυτές οι οποίες ασχολήθηκαν με το τι συμβαίνει στον γυναικείο πληθυσμό. Ενδιαφέρον, παρόλα αυτά, καθώς τα επίπεδα της HDL-C στην ηρεμία συνήθως είναι υψηλότερα, ενώ διαφέρουν και ως προς την λιπολυτική τους δραστηριότητα. Μία από αυτές (Gordon et al., 1998) πειραματίστηκε με 12 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τις οποίες και υπέβαλε σε ένα πρόγραμμα άσκησης (24 – 48 ώρες την εβδομάδα ποδήλατο σε 75% της VO_2max). Σημαντική αύξηση της HDL-C παρατηρήθηκε 48 ώρες μετά το πέρας της άσκησης (κυρίως των HDL2-C και HDL3-C και όχι της HDL1-C). Έτσι, προκύπτουν παρόμοια συμπεράσματα, τουλάχιστον σ' ότι αφορά την HDL1-C, στις γυναίκες σε σχέση με ό,τι ισχύει στους άνδρες. Η μόνη διαφορά έγκειται στα κλάσματα της HDL-C που αυξάνονται αφού

στους άνδρες αυξάνεται και η HDL1-C, σε μικρότερο βέβαια βαθμό απ' ότι οι HDL2-C και HDL3-C, ενώ στις γυναίκες δεν αυξάνεται καθόλου.

Σε άλλη πρόσφατη έρευνα (Davis et al., 2008) όπου μετρήθηκαν τα λιπίδια (μαζί με παράγοντες φλεγμονής) μεταξύ 12 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (έχει προαναφερθεί σ' ότι αφορά την hsCRP) παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων μειώθηκε 24 ώρες μετά την οξεία άσκηση. Αντίθετα, δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της ολικής, της LDL και της HDL χοληστερόλης.

Εξάλλου, πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζει έρευνα (Angelopoulos et al., 2007) η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές που προκαλεί η άσκηση στα λιπίδια, τόσο η οξεία όσο και η χρόνια μορφή της, δεν επηρεάζεται ούτε από τις αρχικές τιμές τους, πριν την άσκηση, αλλά και ούτε από την ηλικία των αθλουμένων.

Όσο για τους ήδη πάσχοντες από στεφανιαία νόσο ασθενείς, οι Mendoza και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια άκρως ενδιαφέρουσα μελέτη. Υπέβαλαν 17 άνδρες, ηλικίας 27 – 54 ετών, που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, 2 – 10 μήνες πριν, σε ελεγχόμενο πρόγραμμα μέτριας έντασης άσκησης. Παρατήρησαν, λοιπόν, ότι η άσκηση βελτίωσε θεαματικά το λιπιδαιμικό τους προφίλ. Μείωσε την ολική και την LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, βελτίωσε την σχέση ολικής/ HDL χοληστερόλης και αύξησε κατά 26% την HDL-C. Όλα αυτά συνέβησαν σ' ένα πρόγραμμα άσκησης μόλις 3 μηνών. Εάν αναλογιστεί κανείς ότι οι στατίνες, μια ευρέως συνταγογραφούμενη κατηγορία φαρμάκων με απόλυτη ένδειξη στη στεφανιαία νόσο, έχουν την δυνατότητα αύξησης της HDL μόλις κατά 10 – 15% αντιλαμβάνεται το μέγιστο όφελος που ένας εμφραγματίας μπορεί να έχει από την προγραμματισμένη άσκηση και σε μικρό χρονικό διάστημα.

Άσκηση και καρδιαγγειακή νόσος

Μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα προσέγγιση, εξάλλου, στην επίδραση της αερόβιας άσκησης στην καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζει σε μια ανασκόπηση ο Herzberg. Πιστεύεται, λοιπόν, ότι η αερόβια άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Αυτή η μείωση είναι ανάλογη της έντασης της άσκησης. Μέρος αυτής της ευεργετικής δράσης της άσκησης οφείλεται στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Ωστόσο, η έκθεση στο O₂ μπορεί να βλάψει οξειδώνοντας την LDL χοληστερόλη. Η οξειδωμένη μορφή της LDL αποτελεί, όπως έχουμε δει, παράγοντα κινδύνου πρόκλησης αθηροσκλήρωσης. Παρόλο, όμως, ότι η αερόβια άσκηση μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, υπάρχουν προσαρμοστικοί μηχανισμοί σε χρόνια βάση, οι οποίοι συνεπάγονται μικρότερα παρά υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένης LDL. Αξίζει, εδώ, όμως να τονιστεί ότι η εξαντλητική οξεία άσκηση είναι δυνατό να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης LDL στο αίμα και άρα μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, αυξημένο, δηλαδή κίνδυνο πρόκλησης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου σ' έναν, ήδη, πάσχοντα οργανισμό (Wang et al., 2004).

Εξάλλου, μια άλλη μελέτη (Thompson et al., 2001) συνέκρινε την επίδραση της οξείας και της χρόνιας συστηματικής άσκησης στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τους εν λόγω ερευνητές μία συνεδρία αερόβιας άσκησης μπορεί να επιφέρει αύξηση της HDL-C, μείωση των τριγλυκεριδίων και της αρτηριακής πίεσης καθώς επίσης να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και άρα και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Συμπεράναν, λοιπόν, ότι η οξεία αύξηση απαιτεί χρειάζεται αι χαμηλά επίπεδα VO₂ (μόλις 40% VO₂max) για να προκαλέσει αξιοσημείωτη πτώση της αρτηριακής πίεσης, ενώ προκειμένου να επηρεάσει τον

μεταβολισμό της γλυκόζης υψηλότερα (70% $\text{VO}_{2\text{max}}$ περίπου). Για να επηρεάσει, εξάλλου, τις τιμές της HDL-C χρειάζεται περισσότερο παρατεταμένη άσκηση. Σημειώνουν, ωστόσο, ότι η οξεία άσκηση έχει ευνοϊκή επίδραση και σε άλλους παράγοντες που συμμετέχουν στην διαδικασία της αθηρογένεσης, όπως, για παράδειγμα το ανοσοποιητικό σύστημα, την αγγειακή ευενοδοτότητα και την αιμόσταση.

Η άσκηση, σύμφωνα με τον Bairey Merz και τους συνεργάτες του, μπορεί να αποδειχθεί, επίσης, ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση του σχετικού κινδύνου αιφνιδίου θανάτου στους στεφανιαίους ασθενείς. Συνδυασμένα αποτελέσματα ερευνών, που αναφέρουν σε ανασκόπησή τους, δείχνουν ότι η συστηματική αερόβια άσκηση συνεπάγεται μείωση κατά 37% των αιφνιδίων θανάτων σε άτομα με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται τόσο στην βελτίωση της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε επίπεδο ενδοθηλίου μέσω της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών ουσιών και της νεοαγγειογένεσης όσο και στη μείωση της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Wallner et al., 1999).

Σε 5 μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας η συστηματική αερόβια άσκηση είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε ποσοστό που κυμαινόταν από 25 σε 54%. Παράλληλα, οι στεφανιαίοι ασθενείς που αθλούνταν παρουσίασαν λιγότερα στηθαγικά ενοχλήματα και 50% μείωση της ανάγκης για φαρμακευτική αγωγή μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Merz et al., 1997).

Η δράση της άσκησης, εξάλλου, δεν περιορίζεται αποκλειστικά στη στεφανιαία κυκλοφορία αλλά οδηγεί και σε μια γενικότερη βελτίωση της ποιότητας ζωής του στεφανιοπαθούς. Η συστηματική αερόβια άσκηση οδηγεί σε αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{max}}$), αύξηση του όγκου παλμού και της

καρδιακής παροχής καθώς επίσης και σε μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας. Όλα αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα ο ασκούμενος ασθενής να αναφέρει, μετά από λίγους μόλις μήνες, μια μεγαλύτερη λειτουργική ικανότητα στην καθημερινότητά του, ένα αίσθημα επάρκειας και αυτοεξυπηρέτησης και να οδηγείται έτσι σε ψυχική ευεξία και καλύτερη κοινωνικοποίησή του. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, η παρατήρηση ότι τα αθλούμενα άτομα είναι περισσότερο συνεπή στην λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής (Merz et al., 1997).

Από όλα τα παραπάνω, γίνεται σαφής η πλειοτρόπος ευεργετική επίδραση της άσκησης, τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια κυρίως μορφή της, στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, ελάχιστες είναι οι έρευνες οι οποίες είχαν ως αντικείμενό τους την επίδραση της άσκησης στους προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD, πολύ δε περισσότερο της οξείας άσκησης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Συμμετέχοντες

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 42 άτομα ηλικίας πάνω από 18 ετών. Μεταξύ αυτών 22 άτομα χωρίς έλλειψη G6PD και χωρίς να πάσχουν από στεφανιαία νόσο, 11 στεφανιαίοι ασθενείς χωρίς έλλειψη G6PD, 8 υγιή άτομα με έλλειψη G6PD και τέλος 1 στεφανιαίος ασθενής με έλλειψη G6PD. Οι μετρήσεις όλων των προδιαθεσικών παραγόντων στεφανιαίας νόσου που είχαν επιλεγεί έγιναν 5 λεπτά πριν την έναρξη της δοκιμασίας κόπωσης και εντός 5 λεπτών μετά τον τερματισμό της. Η δοκιμασία κόπωσης έγινε με βάση το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο διεθνώς (Bruce). Το κατώτερο όριο είχε εκ των προτέρων καθοριστεί η επίτευξη τόσο του 85% της μέγιστης αναμενόμενης, για την ηλικία του καθενός (APMHR), καρδιακής συχνότητας όσο και των 10 μεταβολικών ισοδυνάμων (METS). Σε όλους τους συμμετέχοντες είχε δοθεί έγγραφο συναίνεσης για τη συμμετοχή τους στην έρευνα, αφού πρώτα είχαν ενημερωθεί και προφορικά για όλους τους κινδύνους, επιπτώσεις και οφέλη που θα μπορούσαν να προκύψουν από τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Όλες οι πειραματικές διαδικασίες είχαν εγκριθεί, μετά από σχετική αίτησή μας, από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μετρούμενοι δείκτες

Η επιλογή των δεικτών που μετρήσαμε πριν και μετά την δοκιμασία κόπωσης έγινε με κριτήριο τις οδηγίες τόσο της Αμερικανικής όσο και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας όσον αφορά τους εγκεκριμένους ως σήμερα βιοχημικούς δείκτες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, προσαρμοσμένοι,

βέβαια, στις δυνατότητες των εργαστηρίων που διαθέτουμε. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκε η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της CRP (C-reactive protein), του ινωδογόνου. Οι μετρήσεις έγιναν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων.

Σ' ότι αφορά, φυσικά, τους λιπιδαιμικούς δείκτες είναι ευρέως γνωστό ότι αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης αλλά και έκβασης της στεφανιαίας νόσου. Υψηλά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς επίσης και τριγλυκεριδίων σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης συνεπάγονται αυξημένου κίνδυνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε φαινομενικά υγιή άτομα αλλά και κακή πρόγνωση σε στεφανιαίους ασθενείς (Zipes, 2003).

Όσο για την CRP, έχει αποδειχθεί την τελευταία, κυρίως, δεκαετία η μεγάλη σημασία των δεικτών φλεγμονής για την εμφάνιση της εν λόγω νόσου αλλά και ως προγνωστικός δείκτης κακής έκβασής της. Αναλύθηκε παραπάνω ότι στην διαδικασία της αθηρογένεσης, ο σχηματισμός των λιπιδίων ραβδώσεων που αποτελεί την πρώτη φάση της, περιλαμβάνει τη μετανάστευση λευκοκυττάρων εξαιτίας της έκφρασης μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούνται από φλεγμονώδεις κυττοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη -1 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α). Ακολουθεί μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο.

Στην πρωτογενή πρόληψη, μια μεγάλη σειρά προοπτικών επιδημιολογικών μελετών έχει δείξει με σαφήνεια ότι η CRP και κυρίως hsCRP προβλέπει ισχυρά και ανεξάρτητα τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ακόμα και μεταξύ φαινομενικά υγιών ατόμων (Zipes, 2003). Αυτά τα δεδομένα παρατηρούνται με

σαφήνεια τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η hsCRP προσθέτει σημαντική προγνωστική αξία σε όλα τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και σε όλα τα επίπεδα κινδύνου όπως καθορίζονται από την βαθμολογία Framingham Risk Score. Στη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα, τα επίπεδα της hsCRP προέβλεψαν τον επακόλουθο κίνδυνο καλύτερα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης.

Εξάλλου, η μελέτη Reykjavik Heart Study έδειξε ότι μια αύξηση κατά 50% στον κίνδυνο που συσχετίστηκε με την hsCRP παρατηρήθηκε όχι μόνο μετά από στάθμιση των συμμεταβλητών της Framingham αλλά και μετά από τον πρόσθετο έλεγχο για διαβήτη, τριγλυκερίδια, δείκτη σωματικής μάζας και δείκτες της πνευμονικής λειτουργίας. Στην εν λόγω μελέτη ο λόγος πιθανοτήτων για την hsCRP ήταν ο ίδιος με αυτόν της αρτηριακής υπέρτασης και στατιστικά παρόμοιος με αυτόν του καπνίσματος – δεδομένα – που δείχνουν την κλινική σημαντικότητα της φλεγμονής σε έναν πληθυσμό με πολύ υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης αναφοράς, από εκείνα που παρατηρούνται στις σύγχρονες αμερικανικές σειρές. Προκύπτει, λοιπόν, ότι ο δραστικός παράγοντας της οξείας φάσης CRP, ένας απλός γενικός δείκτης φλεγμονής, έχει αναδειχθεί πλέον ως ένας σημαντικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου (Zipes, 2003).

Όσο για το ινωδογόνο, επηρεάζει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και το ιξώδες του αίματος, αλληλεπιδρά με την πρόσδεση του πλασμινογόνου και, σε συνδυασμό με την θρομβίνη, μεσολαβεί στο τελικό στάδιο σχηματισμού του θρόμβου και την απόκριση σε αγγειακή βλάβη. Επιπλέον, το ινωδογόνο σχετίζεται θετικά με την ηλικία, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, το σακχαρώδη διαβήτη και το επίπεδο της LDL χοληστερόλης και, αντιστρόφως ανάλογα, με την HDL χοληστερόλη, την χρήση

οινοπνεύματος, την φυσική δραστηριότητα και το επίπεδο άσκησης. Όπως και η CRP, αποτελεί δραστικό παράγοντα οξείας φάσης και αυξάνει κατά την φλεγμονώδη αντίδραση. Αρχικές αναφορές από τις μελέτες Gothenburg Heart Study, Northwick Park Study και Framingham Heart Study υποστηρίζουν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων του ινωδογόνου και του μελλοντικού κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια. Δεν αποτελεί έκπληξη, λοιπόν, το γεγονός ότι το ινωδογόνο ήταν μεταξύ των πρώτων «νέων» παραγόντων κινδύνου που αξιολογήθηκαν.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα των μετρήσεών μας χρησιμοποιήσαμε ηλεκτρονικό υπολογιστή και συγκεκριμένα το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS έκδοση 11. Καταρχήν, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των μεταβλητών καθώς επίσης δημιουργήθηκαν και οι απαραίτητες νέες μεταβλητές. Χωρίστηκαν οι συμμετέχοντες σε 3 ομάδες (groups).

Για να συγκριθούν οι αρχικές τιμές των δεικτών που είχαμε επιλέξει να μετρήσουμε χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (απλή μη συσχετισμένη ANOVA), ενώ προκειμένου να εξεταστούν οι πιθανές διαφορές μεταξύ των ομάδων μετά την άσκηση χρησιμοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (General Linear Model – Repeated Measures). Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πειραματικό μέρος της έρευνάς μας πραγματοποιήθηκε από 12 Νοεμβρίου 2007 έως 24 Απριλίου 2008. Συμμετείχαν 45 εθελοντές, 35 άνδρες και 10 γυναίκες, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια τα οποία είχαμε θέσει. Από αυτούς 3, ένας άνδρας και 2 γυναίκες, δεν ολοκλήρωσαν την δοκιμασία κόπωσης (2 λόγω ορθοπεδικών προβλημάτων και 1 λόγω κρίσης βρογχικού άσθματος) αφού δεν έφτασαν στο 85% της μέγιστης αναμενόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία τους ή δεν έφτασαν το όριο των 10 METS. Οι 3 αυτοί εθελοντές δεν συμπεριλήφθηκαν στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας.

Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 29 έως 69 έτη με μέσο όρο ηλικίας τα 49 (± 11.2) έτη. Όπως είπαμε, πρόκειται για 34 άνδρες και 8 γυναίκες. Μεταξύ αυτών, 22 άτομα (18 άνδρες και 4 γυναίκες) δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο ούτε παρουσίαζαν έλλειψη G6PD, 8 άτομα (4 άνδρες και 4 γυναίκες) δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο αλλά παρουσίαζαν έλλειψη G6PD, 11 άτομα (όλοι άνδρες) με γνωστή στεφανιαία νόσο χωρίς έλλειψη G6PD μόλις 1 στεφανιαίος ασθενής με έλλειψη G6PD.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων του πίνακα 2 χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (απλή μη συσχετισμένη ANOVA). Όσον αφορά τη μέση τιμή του βάρους των συμμετεχόντων ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκαν, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ φυσιολογικών και ατόμων με έλλειψη G6PD, με τους πρώτους να παρουσιάζουν υψηλότερο μέσο όρο (87,50 kg) σε σχέση με τους δεύτερους (76,62 kg) ($p=0,66$).

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων κατά ομάδες

	Φυσιολογικοί (n=22)	Έλλειψη G6PD (n=8)	Στεφανιαίοι (n=11)
Βάρος	87,50 (± 15,22)	76,62 (± 15,38)*	85,72 (± 13,88)
BMI	29,08 (± 3,62)*	24,75 (± 4,83)*	28,89 (± 4,40)*
Ηλικία	48,95 (± 9,31)	40,75 (± 12,43)	58,18 (± 6,95)
Ύψος	173,13 (± 7,72)	171,12 (± 9,01)	171,21 (± 7,44)

Όπου * οι μεταβλητές με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις αντίστοιχες των άλλων ομάδων

Όσον αφορά την ηλικία, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, καταρχήν μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των στεφανιαίων, με τους πρώτους να παρουσιάζουν μικρότερο μέσο όρο (48,95 έτη) σε σχέση με τους δεύτερους (58,18 έτη) ($p < 0,05$). Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ατόμων με έλλειψη G6PD και στεφανιαίων, με τους δεύτερους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο μέσο όρο από τους πρώτους (40,75 έτη) ($p < 0,05$). Όσο για το ύψος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών διαφορετικών ομάδων.

Εξάλλου, όσον αφορά το δείκτη μάζας σώματος (BMI), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ φυσιολογικών και ατόμων με έλλειψη G6PD, με τους πρώτους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο μέσο όρο (29,08) σε σχέση με τους δεύτερους (24,75) ($p < 0,05$), όσο και μεταξύ στεφανιαίων ασθενών και ατόμων με έλλειψη G6PD, με τους πρώτους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο μέσο όρο (28,29) σε σχέση με τους δεύτερους ($p = 0,072$). Ωστόσο, χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή τον BMI και κάνοντας συσχετισμένη πολυμεταβλητή ανάλυση

διακύμανσης, προέκυψε ότι η διαφορά στον BMI δεν επηρέασε τις μεταβολές που προέκυψαν στις υπό μελέτη μεταβλητές.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα των μετρούμενων βιοχημικών δεικτών στην ηρεμία

	Φυσιολογικοί (n=22)	Έλλειψη G6PD (n=8)	Στεφανιαίοι (n=11)
WBC	6540 (\pm 1569)	7023 (\pm 1334)	6450 (\pm 1241)
CRP	0,46 (\pm 0,45)*	0,32 (\pm 0,41)*	1,10 (\pm 0,80)*
FIBR	276,6 (\pm 68,33)	216,62 (\pm 73,13)*	295,94 (\pm 66,85)*
CHOL	209,55 (\pm 37,7)*	181,5 (\pm 35,21)	172,18 (\pm 25,02)*
LDL	127,59 (\pm 39,85)*	109,88 (\pm 31,55)	96,09 (\pm 26,81)*
HDL	50,23 (\pm 12,73)	50,25 (\pm 9,96)	48,36 (\pm 9,14)
TG	162,64 (\pm 142,77)	106,38 (\pm 65,75)	138,82 (\pm 67,38)
METS	12,54 (\pm 1,8)	13,40 (\pm 2,06)	11,95 (\pm 1,73)

Όπου * οι μεταβλητές με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις αντίστοιχες των άλλων ομάδων

Για τη στατιστική ανάλυση των μετρούμενων βιοχημικών δεικτών πριν από την άσκηση (Πίνακας 3) χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (απλή μη συσχετισμένη ANOVA). Προέκυψαν, λοιπόν, στατιστικά σημαντικές διαφορές για ορισμένους βιοχημικούς δείκτες μεταξύ των 3 υπό εξέταση ομάδων. Οι εν λόγω διαφορές αφορούσαν την CRP, το ινωδογόνο, την ολική και την HDL χοληστερόλη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των εν λόγω ομάδων αναφορικά με τα λευκά αιμοσφαίρια, την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια.

Επίσης, ο μέσος όρος των μεταβολικών ισοδυνάμων (METS) που κατανάλωσαν οι 3 ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τον μέσο όρο της CRP, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της CRP μεταξύ των φυσιολογικών και των στεφανιαίων με τους στεφανιαίους να έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο CRP (1,10) απ' ό,τι οι φυσιολογικοί (0,46) ($p < 0,05$). Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου όρου της CRP μεταξύ των ατόμων με έλλειψη G6PD και των στεφανιαίων ατόμων, με τους τελευταίους (1,10) να έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο από τους πρώτους (0,32) ($p < 0,05$).

Όσον αφορά το μέσο όρο του ινωδογόνου, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με έλλειψη G6PD και των στεφανιαίων ασθενών, με τους πρώτους να έχουν μικρότερη τιμή (216,62 mg/dl) από τους δεύτερους (295,94 mg/dl) ($p = 0,058$).

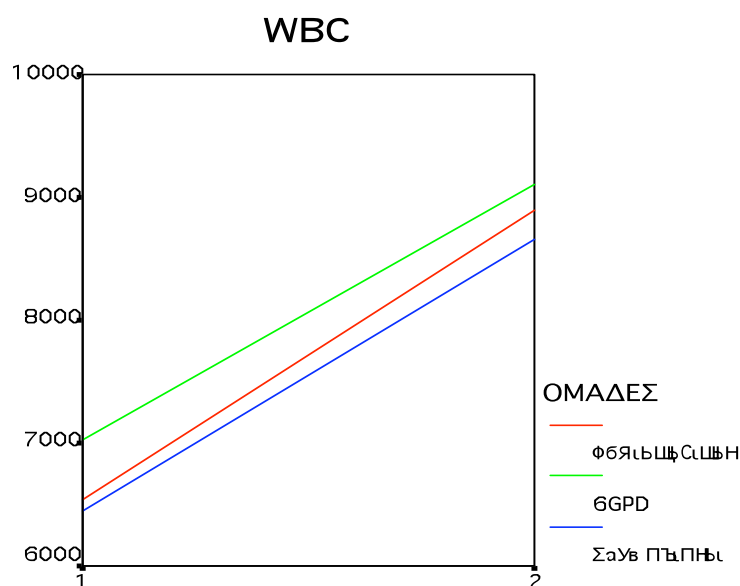
Εξάλλου, όσο για το μέσο όρο της ολικής χοληστερόλης, αυτός διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και στεφανιαίων, με τους τελευταίους να έχουν μικρότερο μέσο όρο (172,18 mg/dl) σε σχέση με τους πρώτους (209,55 mg/dl) ($p < 0,05$).

Επίσης, σε ό,τι αφορά τη μέση τιμή της LDL χοληστερόλης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικών και στεφανιαίων ατόμων, με τους δεύτερους να έχουν χαμηλότερες τιμές (96,09 mg/dl) από τους πρώτους (127,59 mg/dl) ($p = 0,67$).

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

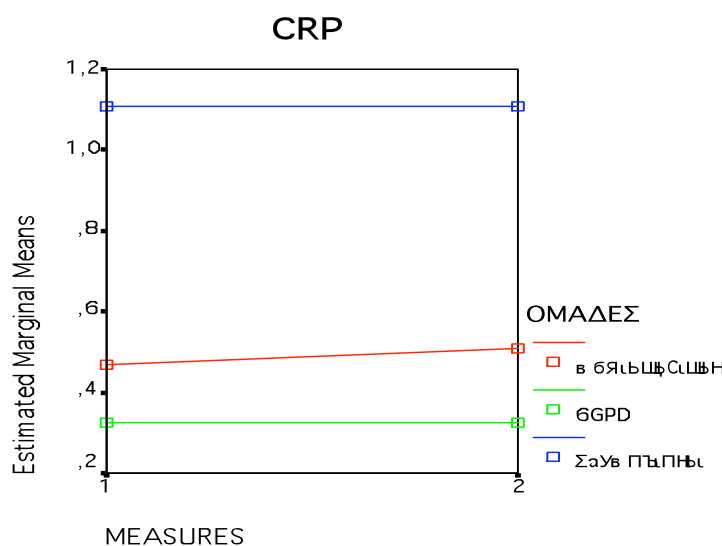
Προκειμένου να εξεταστεί η επίδραση της οξείας άσκησης στους υπό μέτρηση βιοχημικούς δείκτες πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (General Linear Model – Repeated Measures) για τα WBC, την CRP, το ινωδογόνο, την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια.

Πρώτα απ' όλα, για τα λευκά αιμοσφαίρια, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σ' ό,τι αφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=79,018, p=0$), καθώς ο μέσος όρος αυξήθηκε σημαντικά κατά την διάρκεια της άσκησης, χωρίς όμως να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=0,197, p>0,05$) αλλά ούτε και στην αλληλεπίδραση ομάδα επί μέτρηση ($F(2,38)=0,117, p>0,05$). Πιο συγκεκριμένα, τα φυσιολογικά άτομα παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με τους στεφανιαίους και τα άτομα με έλλειψη ενζύμου, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Γράφημα 1).



Γράφημα 1. Μεταβολή WBC στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

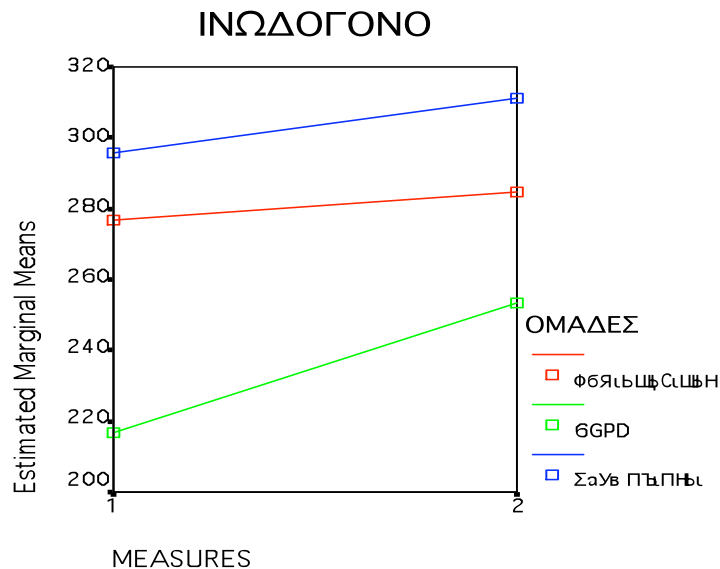
Επίσης, όσον αφορά την CRP, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=0,315, p>0,05$), ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=5,931, p=0,006$). Δεν υπήρξε επίσης σημαντική αλληλεπίδραση ομάδα επί μέτρηση ($F(2,38)=0,419, p>0,05$). Οι στεφανιαίοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο μέσο όρο CRP από τους φυσιολογικούς κι αυτοί από τους έχοντες έλλειψη G6PD, ωστόσο κατά την διάρκεια της άσκησης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή του εν λόγω δείκτη σε καμία από τις παραπάνω ομάδες (Γράφημα 2).



Γράφημα 2. Μεταβολή της CRP στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

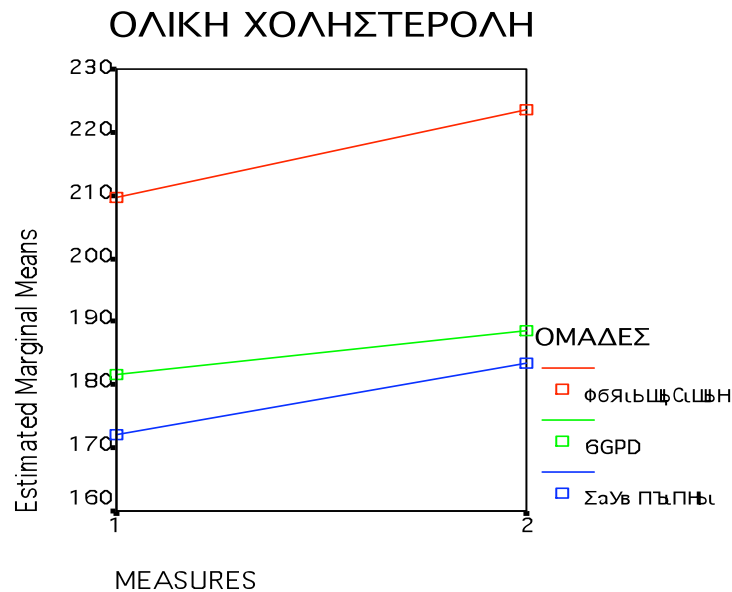
Όσον αφορά το ινωδογόνο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=40,593, p=0$), αφού η μέση τιμή αυξήθηκε από μέτρηση σε μέτρηση καθώς επίσης και στην αλληλεπίδραση μέτρηση επί ομάδα ($F(2,38)=7,232, p=0,02$), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=2,331, p>0,05$). Με άλλα λόγια, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικότερη αύξηση στα άτομα με έλλειψη G6PD σε σχέση με τους

στεφανιαίους ασθενείς, με τους πρώτους να αυξάνουν τον μέσο όρο του ινωδογόνου τους από 216,62 mg/dl σε 253,41 mg/dl και τους δεύτερους από 295,94 mg/dl σε 311,08 mg/dl ($p=0,03$) (Γράφημα 3).



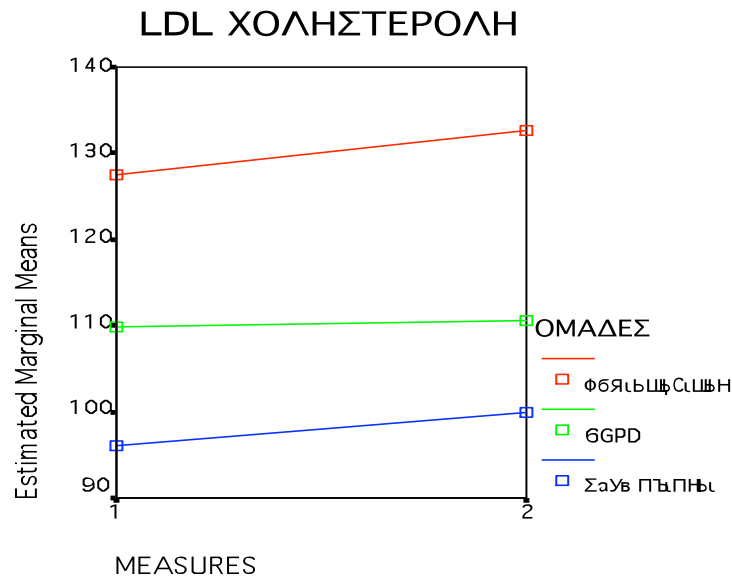
Γράφημα 3. Μεταβολή του ινωδογόνου στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

Όσο για την ολική χοληστερόλη, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=53,443$, $p=0$), καθώς ο μέσος όρος αυξάνει κατά την διάρκεια της άσκησης, αλλά και στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=5,047$, $p=0,011$), καθώς, όπως έχει ήδη ειπωθεί, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της τιμής της χοληστερόλης των φυσιολογικών ατόμων και των στεφανιαίων, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον παράγοντα ομάδα επί μέτρηση, δηλαδή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση που σημειώθηκε και στις 3 ομάδες ανάλογα με την ομάδα ($F(2,38)=1,885$, $p>0,05$) (Γράφημα 4).



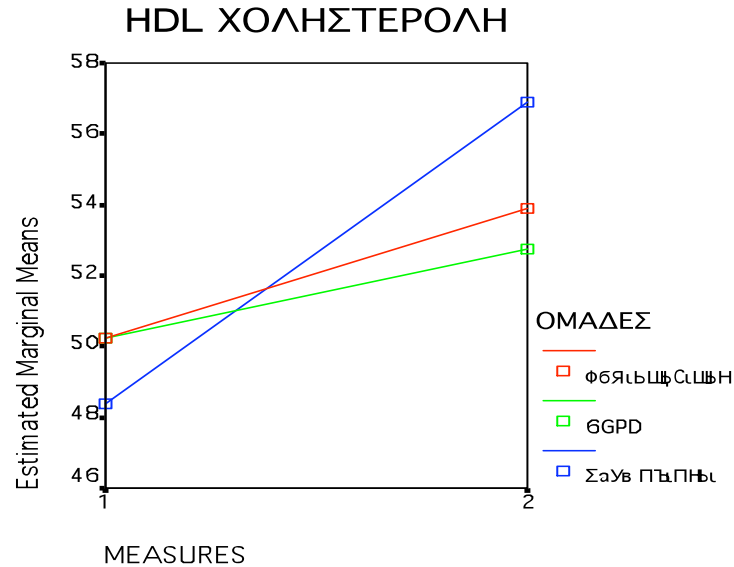
Γράφημα 4. Μεταβολή της ολικής χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

Εξάλλου, αναφορικά με την LDL χοληστερόλη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=10,041$, $p=0,03$), καθώς αυξήθηκε ο μέσος όρος κατά την διάρκεια της άσκησης, αλλά και στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=3,040$, $p=0,060$), καθώς παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων στις τιμές τους, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον παράγοντα ομάδα επί μέτρηση ($F(2,38)=1,556$, $p>0,05$), δηλαδή δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση της τιμής ανάλογα με την ομάδα (Γράφημα 5).



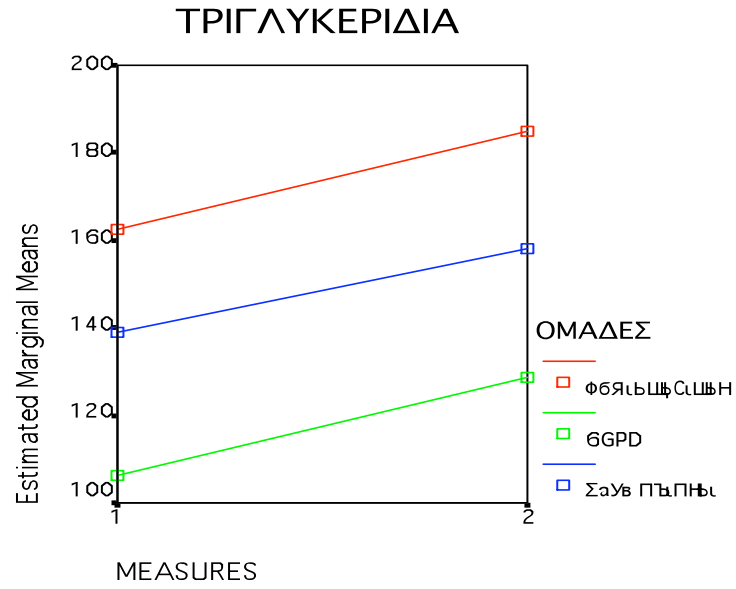
Γράφημα 5. Μεταβολή της LDL χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

Παράλληλα, για την HDL χοληστερόλη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=13,098$, $p=0,001$), αφού αυξάνεται ο μέσος όρος κατά την διάρκεια της άσκησης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ούτε στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=0,022$, $p>0,05$) αλλά και στην αλληλεπίδραση ομάδα επί μέτρηση ($F(2,38)=1,768$, $p>0,05$). Αυξήθηκαν, λοιπόν, οι τιμές όλων των ομάδων χωρίς να διαφέρει στατιστικά σημαντικά η αύξηση αυτή ανάλογα με την ομάδα (Γράφημα 6).



Γράφημα 6. Μεταβολή της HDL χοληστερόλης στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

Τέλος, αναφορικά με τα τριγλυκερίδια, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον παράγοντα μέτρηση ($F(1,38)=54,627, p=0$), καθώς ο μέσος όρος αυξήθηκε κατά την διάρκεια της άσκησης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ούτε στον παράγοντα ομάδα ($F(2,38)=0,672, p>0,05$) αλλά ούτε και στην αλληλεπίδραση ομάδας επί μέτρησης ($F(2,38)=0,133, p>0,05$). Δεν επηρεάστηκε, λοιπόν, ούτε η αύξηση αυτού του δείκτη από την ομάδα (Γράφημα 7).



Γράφημα 7. Μεταβολή των τριγλυκεριδίων στις 3 υπό εξέταση ομάδες πριν και μετά την άσκηση

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχει, ήδη, τονιστεί, η άσκηση, στην οξεία της φάση, αυξάνει το οξειδωτικό στρες στα αγγεία (Reid et al., 1992, McArdle et al., 2000, Steinberg et al., 2004, Nikolaidis et al., 2008). Στην διαδικασία της αθηρογένεσης συμμετέχει ενεργά το οξειδωτικό περιβάλλον στα αγγεία (Leopold et al., 2001, Wilmanski et al., 2007). Με βάση αυτά τα δεδομένα, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι η άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα που είτε έχουν πολλούς (πάνω από 3 θεωρείται κάποιος υψηλό κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου) προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο είτε δεν διαθέτουν επαρκείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και πάντως σίγουρα σε άτομα που συνδυάζουν και τις δύο αυτές καταστάσεις. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, είναι αλήθεια ότι έχει, κατά καιρούς επικρατήσει η άποψη ότι, ενώ η χρόνια άσκηση δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, η οξεία άσκηση, μάλλον, θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD, καθώς τα εν λόγω άτομα, όπως έχει αναλυθεί παραπάνω, δεν διαθέτουν επαρκείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς σε αγγειακό επίπεδο. Δεν είναι λίγοι οι καρδιολόγοι, λοιπόν, ελλείψει επαρκών στοιχείων, που συνιστούν στα εν λόγω άτομα, είτε πάσχουν από στεφανιαία νόσο είτε όχι, την αποφυγή της άσκησης στερώντας τους μ' αυτόν τον τρόπο τις αποδεδειγμένες ευεργετικές τις επιδράσεις.

Οι Melloni και συνεργάτες, από την άλλη, σε σχετική έρευνά τους συνέκριναν πάσχοντες από στεφανιαία νόσο (παλαιό έμφραγμα ή ασταθή στηθάγχη) με μη πάσχοντες όσον αφορά την έλλειψη ενζύμου. Αυτό που είδε ήταν ότι η αναλογία ατόμων με έλλειψη G6PD ήταν χαμηλότερη στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη

πάσχοντες και, με βάση αυτά τα δεδομένα, οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη G6PD αποτελεί ανεξάρτητο προστατευτικό παράγοντα έναντι στη στεφανιαία νόσο.

Λαμβάνοντας υπόψη την διχογνωμία, λοιπόν, που υφίσταται σε σχέση με την επίδραση της έλλειψης του ενζύμου G6PD στην διαδικασία της αθηρογένεσης και κατά πόσον η άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται ή όχι στα άτομα με την έλλειψη αυτή οδηγηθήκαμε στην έρευνά μας με τα παρακάτω βασικά ερωτήματα προς απάντηση:

- 1) οι ευρέως αποδεδειγμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου διαφέρουν μεταξύ φυσιολογικών ατόμων κι εκείνων με έλλειψη G6PD στην ηρεμία;
- 2) οι εν λόγω παράγοντες είναι αυξημένοι στους στεφανιαίους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς;
- 3) η επίδραση της οξείας άσκησης είναι η ίδια σε φυσιολογικά άτομα, σε άτομα με έλλειψη G6PD και σε άτομα πάσχοντα από στεφανιαία νόσο χωρίς έλλειψη ενζύμου;

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που επιλέχθηκαν είναι σύμφωνοι με τις οδηγίες τόσο της ESC (European Society of Cardiology) όσο και του ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association). Καταρχήν, επιλέχθηκαν η ολική, η LDL και η HDL χοληστερόλη καθώς επίσης και τα τριγλυκερίδια. Όλα αυτά απεικονίζουν με τον καλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό τρόπο το λιπιδαιμικό προφίλ κάθε ανθρώπου. Αποτελούν, εξάλλου, κλασσικούς δείκτες προσδιορισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Προσδιορίστηκαν, επίσης, η CRP, τα λευκά αιμοσφαίρια και το ινωδογόνο. Η μεν πρώτη ως ολοένα μεγαλύτερης προγνωστικής ισχύος δείκτης πολλών νόσων αλλά κυρίως της στεφανιαίας νόσου (Ridker et al., 2001, Zipes, 2003, Plaisance et al., 2007). Πάνω από 20 μεγάλες έρευνες στην Αμερική και 3 στην Ευρώπη έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων CRP και στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία των άλλων προδιαθεσικών παραγόντων. Είναι γνωστό, εξάλλου, ότι η αθηροσκλήρωση, πέραν του ότι αποτελεί μία νόσο συσσώρευσης λιπιδίων, είναι και μία χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία. Λογικό είναι, λοιπόν, να έχουμε επιπλέον, τέλος, τόσο τα λευκά αιμοσφαίρια όσο και το ινωδογόνο προκειμένου να έχουμε μια ενδεικτική εικόνα τόσο της χρόνιας φλεγμονής όσο και της εν γένει θρομβογενετικότητας ενός οργανισμού.

Αναφορικά με την πρώτη ερώτηση που θέσαμε ως ζητούμενο στην έρευνά μας, διαπιστώσαμε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων υπό μελέτη σ' ό,τι αφορά την CRP, το ινωδογόνο, την ολική και την HDL χοληστερόλη. Η διαφορά, ωστόσο, αφορούσε ανάμεσα σε υγιή άτομα, με έλλειψη G6PD και μη, και σε στεφανιαίους πάσχοντες και όχι ανάμεσα σε φυσιολογικά άτομα με έλλειψη ενζύμου και σε εκείνα χωρίς έλλειψη. Η απάντηση που προέκυψε, λοιπόν, με βάση τα δεδομένα της έρευνάς μας ήταν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους ευρέως χρησιμοποιούμενους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ ατόμων με έλλειψη ενζύμου και σε εκείνους χωρίς έλλειψη.

Όσο για την διαφορά που προέκυψε μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και στεφανιαίων ασθενών, απαντώντας στο δεύτερο ερώτημα, αυτή θα μπορούσε να πει κανείς ότι ήταν απολύτως αναμενόμενη. Και πρώτα απ' όλα, όσον αφορά την CRP και το ινωδογόνο, είδαμε ότι οι εν λόγω δείκτες ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό

υψηλότεροι στους δεύτερους σε σχέση με τους πρώτους, κάτι το οποίο θεωρείται απολύτως φυσιολογικό καθώς με βάση την επικρατούσα θεωρία η στεφανιαία νόσος είναι μια νόσος όπου η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία αλλά και η δυνατότητα θρομβογένεσης παίζουν πρωτεύοντα ρόλο. Το εύρημα, εξάλλου, αυτό έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με έρευνα που βασίστηκε στα επίπεδα της hsCRP σε πάνω από 27000 άτομα και η οποία κατέταξε σε 3 κατηγορίες τους συμμετέχοντες: hsCRP<1 mg/l σήμαινε μικρό κίνδυνο, 1 – 3 mg/l ενδιάμεσο κίνδυνο και >3mg/l υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Ridker et al., 2007).

Επίσης, η ολική και η LDL χοληστερόλη ήταν σε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στους στεφανιαίους σε σχέση με τους υγιείς. Αυτό, εκ πρώτης όψεως, δημιουργεί μια αντίφαση με όσα έχουν ειπωθεί παραπάνω. Παρόλ' αυτά, αποτελεί ένα απολύτως φυσιολογικό εύρημα αν λάβει υπόψη του κανείς ότι τα συγκεκριμένα άτομα λάμβαναν, στο σύνολό τους, στατίνες, οι οποίες, πέραν του ότι σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα και άρα συνταγογραφούνται σε όλους τους στεφανιαίους, αποδεδειγμένα μειώνουν και τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης, ενώ δεν αυξάνουν σημαντικά την HDL χοληστερόλη. Αντίθετα, τα υγιή άτομα της έρευνάς μας δεν λάμβαναν τα εν λόγω φαρμακευτικά σκευάσματα και άρα δεν υπόκειντο στις ευεργετικές επιδράσεις τους.

Τέλος, σ' ό,τι αφορά στο τελευταίο βασικό ζητούμενο της έρευνάς μας, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της ομάδας επί μέτρησης, δηλαδή δεν προέκυψε ότι η μεταβολή των βιοχημικών δεικτών που μετρήσαμε κατά την διάρκεια της οξείας άσκησης διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Αυτό, ωστόσο, δεν ίσχυσε για το ινωδογόνο, όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αλληλεπίδραση ομάδας επί μέτρησης, δηλαδή η αύξηση, εν

προκειμένου, του μέσου όρου του ινωδογόνου ήταν στατιστικά σημαντικότερη στην ομάδα των ατόμων με έλλειψη G6PD από εκείνη που σημειώθηκε στους στεφανιαίους ασθενείς.

Με εξαίρεση, λοιπόν, το ινωδογόνο βλέπουμε ότι η οξεία άσκηση δεν επηρέασε περισσότερο κάποια ομάδα από κάποια άλλη σ' ό,τι αφορά, τουλάχιστον, τη μεταβολή των πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Ούτε οι παράγοντες μέτρησης της φλεγμονής (WBC, CRP) αλλά ούτε και τα λιπίδια (ολική, LDL, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) επηρεάστηκαν, λοιπόν, με στατιστικά σημαντικό τρόπο διαφορετικά στα άτομα με έλλειψη ενζύμου σε σχέση με τα φυσιολογικά και τα άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσο.

Γνωρίζουμε, με βάση πληροφορίες από πλειάδα ερευνών, ότι η οξεία άσκηση, κυρίως όταν είναι εξαντλητική (Gomez-Cabrera et al., 2007), αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών άρα και το οξειδωτικό στρες στα αγγεία. Στα άτομα που πάσχουν από έλλειψη του ενζύμου G6PD λογικό είναι να αυξάνεται περισσότερο το οξειδωτικό στρες και άρα και η πιθανότητα βλάβης των μυοκαρδιακών κυττάρων τόσο μέσω απευθείας βλάβης των ελευθέρων ριζών όσο και μέσω βλάβης του μηχανισμού μεταφοράς ιόντων ασβεστίου. Είναι αλήθεια ότι στην έρευνά μας αντικείμενο μέτρησης δεν ήταν οι δείκτες οξειδωτικού στρες (MAL, TBA, TBARS κ.α.) πριν και μετά την άσκηση, αφού κάτι τέτοιο έχει απασχολήσει άλλους ερευνητές στο παρελθόν αλλά οι πιο ευρέως αποδεκτοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Steinberg et al., 2004, Ji et al., 2006, Bloomer et al., 2008). Αν και η άσκηση, λοιπόν, αυξάνει το οξειδωτικό στρες στα αγγεία περισσότερο στα άτομα με έλλειψη G6PD σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, ωστόσο κάτι τέτοιο δεν ισχύει και για τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (πλην του ινωδογόνου).

Θα πρέπει, εδώ, ωστόσο να επισημάνουμε ότι η έρευνά μας δεν αναφερόταν σ' ένα πλήρως τυχαιοποιημένο πλήθος καθώς ο μέσος όρος ηλικίας των στεφανιαίων διέφερε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, τα εν λόγω άτομα είχαν υψηλότερο μέσο όρο (58,18 έτη) τόσο σε σχέση με τους έχοντες έλλειψη ενζύμου (40,75 έτη) όσο και σε σχέση με τους φυσιολογικούς (48,95 έτη). Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε και σ' ό,τι αφορά τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), με τους έχοντες έλλειψη ενζύμου να παρουσιάζουν μικρότερο BMI (24,75) τόσο από τους φυσιολογικούς υγιείς (29,08) όσο και από τους στεφανιαίους (28,29). Ο BMI αναφέρεται κυρίως διότι η παχυσαρκία, της οποίας τα κριτήρια, ωστόσο, δεν πληρούνται στο παρόν δείγμα, αποτελεί, ως γνωστόν, μεταξύ άλλων, μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία και άρα πιθανόν να επηρεάζονται δείκτες φλεγμονής όπως τα λευκά αιμοσφαίρια, η CRP και το ινωδογόνο.

Θα ήταν παράλειψη, επίσης, αν δεν αναφερόμασταν στο μοναδικό άτομο του δείγματός μας το οποίο έπασχε από στεφανιαία νόσο και είχε έλλειψη ενζύμου. Το εν λόγω άτομο παρουσίασε άνοδο σε όλους τους βιοχημικούς του δείκτες (WBC: από 8070 σε 9840, ολική χοληστερόλη: από 137 σε 147 mg/dl, LDL χοληστερόλη: από 75 σε 80 mg/dl, HDL χοληστερόλη: από 46 σε 50 mg/dl, τριγλυκερίδια: από 79 σε 83 mg/dl και ινωδογόνο: από 234 σε 237 mg/dl) πλην της CRP (0.1 mg/l).

Δυστυχώς, δεν κατέστη δυνατό να ανευρεθούν και άλλα άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά, ωστόσο από την παρατήρηση του εν λόγω ατόμου προέκυψε ότι τόσο οι αρχικές τιμές όσο και ο τρόπος με τον οποίο η άσκηση τις επηρέασε δεν διέφερε σημαντικά με τα υπόλοιπα στεφανιαία άτομα. Φυσικά δεν ήταν δυνατή η στατιστική ανάλυση των δεικτών του αφού ήταν ο μόνος με αυτά τα χαρακτηριστικά. Πιθανόν, σε μια μελλοντική μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα με τα εν λόγω στοιχεία να

υπάρξει μια περισσότερο τεκμηριωμένη ανάλυση τόσο των διαφορών που πιθανόν να υπάρχουν μεταξύ υγιών και στεφανιαίων ασθενών με έλλειψη ενζύμου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πρώτο συμπέρασμα το οποίο προκύπτει αβίαστα από την έρευνά μας είναι ότι οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν διαφέρουν στην ηρεμία μεταξύ φυσιολογικών και ατόμων με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Σ' ό,τι αφορά τους κλασσικούς παράγοντες, λοιπόν, που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, τα άτομα με έλλειψη G6PD δεν διατρέχουν ούτε χαμηλότερο ούτε υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο. Οι διαφορές που προέκυψαν αφορούσαν τους προαναφερθέντες 4 παράγοντες κινδύνου και ήταν είτε μεταξύ υγιών φυσιολογικών ατόμων και στεφανιαίων ασθενών είτε μεταξύ των τελευταίων και υγιών ατόμων με έλλειψη του υπό εξέταση ενζύμου.

Ούτε όμως και η οξεία άσκηση βρέθηκε να επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο (αν εξαιρέσει κανείς το ινωδογόνο) τους εν λόγω παράγοντες στα άτομα με έλλειψη ενζύμου σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα. Με βάση τα δεδομένα που προκύπτουν από την έρευνά μας να μην ερμηνεύονται τα συμπεράσματα ερευνών σύμφωνα με τα οποία η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο ήταν σημαντικά μικρότερη σε άτομα με έλλειψη G6PD (Cocco et al., 1998) αλλά και η επίπτωση η ίδια της στεφανιαίας νόσου είναι σημαντικά χαμηλότερη στα εν λόγω άτομα (Melloni et al., 2004), αλλά σίγουρα δεν δικαιολογούν τον φόβο και την προκατάληψη, ίσως, ορισμένων επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι, χωρίς να υπάρχει κάποια επίσημη οδηγία, αποτρέπουν τους έχοντες έλλειψη ενζύμου, υγιείς και μη, από την άθληση, στερώντας τους μ' αυτόν τον τρόπο τις ευεργετικές της επιδράσεις.

Κλείνοντας, λοιπόν, αυτό που κυρίως έδειξε η έρευνά μας είναι ότι, με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν μέσα από αυτή, τα άτομα με έλλειψη ενζύμου δεν έχουν

κανέναν λόγο να μην ασκούνται, αφού η συστηματική αερόβια άσκηση μόνο οφέλη μπορεί να τους αποφέρει, με κυρίαρχο, ίσως, κέρδος την βελτίωση της καρδιαγγειακής τους λειτουργίας και την πρόληψη εμφάνισης της νόσου που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες κοινωνίες, της στεφανιαίας, δηλαδή, νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Angelopoulos ,T.J., Sivo, S.A., Kyriazis G.,A., Caplan, J.D., Zoeller, R.F., Lowndes, J., Seip, R.L., & Thompson, P.D. (2007). Do age and baseline LDL cholesterol levels determine the effect of regular exercise on plasma lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels? *Eur J Appl Physiol*, 101(5), 621-8.

Ahcigüzel, Y., & Aslan, M. (2004). N – Acetyl cysteine, L – cysteine, and β – mercaptoethanol augment selenium – glutathione peroxidase activity in glucose – 6 – phosphate dehydrogenase – deficiency human erythrocytes. *Clin Exp Med*, 3, 50-55.

Banerjee, A.K., Mandal, A., Chanda, D., & Chakraborti, S. (2003). Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253, 307-312.

Bermingham, M.A., Mahajan, D., & Neaverson, M.A. (2004). Blood lipids of cardiac patients after exercise on land and in water. *Arch Phys Med Rehabil*, 85, 509-11.

Bloomer, R.J., Goldfarb, A.H., & McKenzie, M.J. (2006). Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(6), 1098-1105.

Bloomer, R.J., Goldfarb, A.H., Wideman, L., McKenzie, M.J., & Consitt, L.A. (2005). Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res*, 19(2), 276-85.

Bloomer, R.J., Kersey, H., & Fisher-Wellman, B.S. (2008). Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Genet Med*, 5(3), 218-228.

Broekhuizen, R., Wouters, E.F.M., Creutzberg, E.C., & Schols, A.M.W. (2006). Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*, 61, 17-22.

Chance, B., Sies, H., & Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.*, 59, 527-605.

Copellini, M.D., & Fiorelli, G. (2008). Glucose – 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 371, 64-74.

Cocco, P., Todde, P., Fornera, S., Manca, M.B., Manca, P., & Sias, A.R. (1998). Mortality in a cohort of men expressing the glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, 91(2), 706-709.

Cooper, C.E., Vollaard, N.B., Chaveiri, T., & Wilson, M.T. (2002). Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, 30(2), 280-85.

Davis, J., Murphy, M., Trinich, T., Duly, E., Nevill, A., & Davison, G. (2008). Acute effects of walking on inflammatory and cardiovascular risk in sedentary post-menopausal women. *J Sports Sci*, 26(3), 303-9.

Davis, J.K., Quintanilha, A.T., Brooks, G.A., & Packer, L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 107, 1198-1205.

Drent, M., Gorgels, A.P., & Bast, A. (2003). Cardiac failure associated with G6PD deficiency. *Circ Res*, *93*, e75.

Elosua, R., Molina, L., Fito, M., Arquer, A., Sanchez-Quesada, J.L., Covas, M.I., Ordonez-Lianos, J., & Marrugat, J. (2003). Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity in healthy young men and women. *Atherosclerosis*, *167*(2), 327-34.

Gomez-Cabrera, M.C., Domenech, E., & Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radical Biology & Medicine*, *44*, 126-131.

Gomez-Cabrera, M.C., Martinez, A., Santagelo, G., Pallardó, F.V., Sastre, J., & Viña, J. (2006). Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *British Journal of Nutrition*, *96*, S31-S33.

Gordon, P.M., Fowler, S., Warty, V., Danduran, M., Visich, P., & Keteyton, S. (1998). Effects of acute exercise on high density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein subfractions in moderately trained females. *Br J Sports Med*, *32*(1), 63-7.

Halverstadt, A., Phares, D.A., Wilund, K.R., Goldberg, A.P., & Hagberg, J.M. (2007). Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism*, *56*(4), 444-50.

Haskell, W.L. (1984). The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc Sports Sci Rev*, *12*, 205-44.

Hellsten, Y., Alhborg, G., Jensen-Urstad, M., & Sjodin, B. (1988). Indication of in vivo xanthine oxidase activity in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol. Scand.*, *134*, 159-160.

Hernández-Torres, R.P., Ramos-Jiménez, A., Torres-Durán, P.V., Romero-Gonzalez, J., Mascher, D., Posadas-Romero, C., & Juárez-Oropeza, M.A. (2008). Effect of single sessions of low-density continuous and moderate-intensity intermittent exercise on blood lipids in the same endurance runners. *J Sci Med Sport*.

Herzberg, G.R. (2004). Aerobic exercise, lipoproteins, and cardiovascular disease: benefits and possible risks. *Can J Appl Physiol*, *29*(6), 800-7.

Hubinger, L.M., & Mackinnon, L.T. (1992). The acute effect of 30 min of moderate exercise on high density lipoprotein cholesterol in untrained middle-aged men. *Eur J Appl Physiol Occup*, *65*(6), 555-60.

Jackson, M.J. (1987). Muscle damage during exercise: possible role of free radicals and protective effect of vitamin E. *Proc. Nutr.*, *46*, 77-80.

Ji, L.L. (1995). Oxidative stress during exercise: Implication of antioxidant nutrients. *Free Radical Biol Med*, *19*, 1079-86.

Ji, L.L., Gomez-Cabrera, M.C., & Viña, J. (2006). Exercise and Hormesis. Activation of cellular antioxidant pathway. *N.Y. Acad. Sci.*, *1067*, 425-435.

Kadoglou, N.P.E., Iliadis, F., Angelopoulou N., Perrea, D., Ampatzidis, G., Liapis, C.D., & Alevizos, M. (2007). The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, *14*, 837-843.

Kanter, M. (1998). Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc*, 57, 9-13.

Kasapis, C., & Thompson, P.D. (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory marker: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 45(10), 1563-9.

Kerksick, C., Taylor, L., Harvey, A., & Willoughby, D. (2008). Gender-related differences in muscle injury, oxidative stress, and apoptosis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(10), 1772-1780.

Kullo, I.J., Khaleghi, M., & Hensrud, D.D. (2007). Markers of inflammation are inversely associated with VO₂max in asymptomatic men. *J Appl Physiol*, 102, 1374-1379.

Kurata, M., Suzuki, M., & Agar, N.S. (2000). Glutathione regeneration in mammalian erythrocytes. *Comparative Haematology International*, 10, 59-67.

Leopold, J.A., Cap, A., Scribner, A.W., Stanton, R.C., & Loscalzo, J. (2001). Glucose – 6 phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability. *FASEB J*.

Leopold, J.A., Walker, J., Scribner, A.W., Voetsch, B., Zhang, Y.Y., Loscalzo, A.J., Stanton, R.C., & Loscalzo, J. (2003). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(34), 32100-32106.

Leopold, J.A., Zhang, Y.Y., Scribner, A.W., Stanton, R.C., & Loscalzo, J. (2003). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase decreases endothelial cell oxidant

stress and increases bioavailable nitric oxide. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 411-417.

McArdle, A., & Jackson, M.J. (2000). Exercise, oxidative stress and aging. *J. Anat.*, 197, 539-541.

Mehta, A., & Mason, P.J. (2000). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.*, 13(1), 21-38.

Meloni, L., Manca, M.R., Loddo, I., Cioglia, G., Cocco, P.L., Schwatz, A., Muntoni, S. & Muntoni, Sa. (2008). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency protects from coronary heart disease. *J Inherit Metab Dis.*, 31(3), 412-7.

Mendoza, S.G., Carrasco, H., Zerpa, A., Briceno, Y., Rodriguez, F., Speirs, J., & Glueck, C.J. (1991). Effect of physical training on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, lipases, and endogenous sex hormones in men with premature myocardial infraction. *Metabolism*, 40(4), 368-77.

Merz, C.N.B., & Rozanski, A. (1997). The secondary prevention of coronary artery disease. *American Journal of Medicine*, 102(10), 572-581.

Meyer, T., Gabriel, H.H., Rätz, M., Müller, H.J., & Kindermann, W. (2001). Anaerobic exercise induces moderate acute phase response. *Med Sci Sports Exerc.*, 33(4), 549-55.

Missiou-Tsagaraki, S. (1991). Screening for glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency as a preventive measure: prevalence among 1,286,000 Greek newborn infants. *J Pediatr*, 119(2), 293-299.

Mohit, J., Brenner, D.A., Cui, L., Lim, C.C., Wang, B., Pimentel, D.R., Koh, S., Swayer, D.B., Leopold, J.A., Handy, D.E., Loscalzo, J., Apstein, C.S., & Liao, R. (2003). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase modulates Cytosolic Redox status and contractile phenotype in adult Cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 93, e9-e16.

Nikolaidis, M.G., Jamurtas, A.Z., Paschalis, V., Fatouros, T.G., Koutedakis, Y., & Kouretas, D. (2008). The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time course considerations. *Sports Med*, 38(7). 579-606.

Nwankwo, M.U., Bunker, C.H., Ukoli, F.A., Omene, J.A., Freeman, D.T., Vergis, E.N., Yeh, L.L., & Kuller, L.H. (1990). Blood pressure and other cardiovascular disease risk factors in black adults with sickle cell trait or glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency. *Genetic Epidemiology*, 7, 211-218.

Plaisance, E.P., & Grandjean, P.W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med*, 36(5), 443-58.

Plaisance, E.P., Taylor, J.K., Alhassan, S., Abebe, A., Mestek, M.L., & Grandjean, P.W. (2007). Cardiovascular fitness and vascular inflammatory markers after acute aerobic exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 36(5), 152-62.

Radak, Z., Asano, K., Inoue, M., Kizaki, T., Oh-Ishi, S., Suzuki, K., Taniguchi, N., & Ohno, H. (1995). Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.*, 79, 129-135.

Reid, M.B., Haack, K.E., Franchek, K.M., Valberg, P.A., Kobzik, L., & West, M.S. (1992). Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol*, *73*, 1797-1804.

Ridker, P.M. (2007). C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. *JACC*, *49*(21), 2129-38.

Ridker, P.M. (2001). High-sensitivity C - reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, *103*, 1813-1818.

Sgouraki, E., Tsopanakis, A., & Tsopanakis, C. (2001). Acute exercise: response of HDL-C, LDL-C, lipoproteins and HDL-C subfractions levels in selected sport disciplines. *J Sports Med Phys Fitness*, *41*(3), 386-91.

Sobngwi, E., Gautier, J.F., Kevorkian, J.P., Villette, J.M., Riveline, J.P., Zhang, S., Vexiau, P., Leal, S.M., Vaisse, C., & Mauvais-Jarvis, F. (2005). High prevalence of glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(8), 4446-4451.

Steinberg, J.G., Delliaux, S., & Jammes, Y. (2006). Reliability of different blood indices to explore the oxidative stress in response to maximal cycling and static exercises. *Clin Physiol Funct Imaging*, *26*, 106-112.

Thompson, P.D., Crouse, S.F., Goodpaster, B., Kelley, D., Moyona, N., & Pescatello, L. (2001). The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, *33*(6), 5438-45.

Wallner, S., & Watzinger, N. (1999). Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *European Journal Of Clinical Investigation*, 29(8), 372-379.

Wan, G.H., Tsai, S.C., & Chiu, D.T. (2002). Decreased blood activity of glucose – 6 – phosphate dehydrogenase associates with increased risk for diabetes mellitus. *Endocrine*, 19(2), 191-5.

Wang, J.S., & Chow, S.E. (2004). Effects of exercise training and detraining on oxidized low-density lipoprotein-potentiated platelet function in men. *Arch Phys Med Rehabil*, 85, 1531-7.

Watson, T.A., Callister, R., Taylor, R.D., Sibbritt, D.W., McDonald-Wicks, L.K., & Garg, M.L. (2005). Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 37(1), 63-71.

Wilmanski, J., Villanueva, E., Deitch, E.A., & Spolarics, Z. (2007). Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency and the inflammatory response to endotoxin and polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*, 35, 510-518.

Zipes, D.P., Braunwald, E. (2003). Braunwald's Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia. Pa.: W.B. Saunders.

Παπαδημητρίου, Μ., (1998). Εσωτερική Παθολογία (1^η έκδοση). *Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής & Τομέας Παθολογίας*, University Studio Press.

Παράρτημα

1. Έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του ΤΕΦΑΑ του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Τρίκαλα: 21/11/2007
Αριθμ. Πρωτ.: 47

Αίτηση Εξέτασης της πρότασης για διεξαγωγή Έρευνας με τίτλο: Επίδραση της οξείας άσκησης και της έλλειψης του ενζύμου G-6-PD σε σύγχρονους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Επιστημονικός υπεύθυνος – επιβλέπων: Δρ Τζιαμούρτας Αθανάσιος

Κύριος/α ερευνητής/τρια - φοιτητής/τρια: Μαγκούτης Νικόλαος

Ίδρυμα & Τμήμα: ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
(να αναφερθούν και τα συνεργαζόμενα αν υπάρχουν)

Η προτεινόμενη έρευνα θα είναι:

Ερευνητικό πρόγραμμα Μεταπτυχιακή διατριβή Διπλωματική εργασία Ανεξάρτητη έρευνα

Email επικοινωνίας:

Η Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τ.Ε.Φ.Α.Α., Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την υπτ. Αριθμ. 7/7-11-2007 συνεδρίαση εγκρίνει την διεξαγωγή της προτεινόμενης έρευνας.

Ο πρόεδρος της επιτροπής
Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Τζιαμούρτας Αθανάσιος
Επίκουρος Καθηγητής

2. Έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Τρικάλων

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
5^η Υγειονομική Περιφέρεια
Θεσσαλίας & Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΡΙΚΑΛΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Τρίκαλα, 12-11-2007

Αρ.Πρωτ: 35

ΠΡΟΣ: κ. Νικόλαο Μαγκούτη
Ειδικευόμενο ιατρό Καρδιολογικής κλινικής

ΘΕΜΑ: Έγκριση μεταπτυχιακής διατριβής

Το Επιστημονικό Συμβούλιο εγκρίνει την εκπόνηση της μεταπτυχιακής διατριβής σας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού του ΤΕΦΑΑ με θέμα « Άσκηση και Υγεία» που παρακολουθείτε από τον Φεβρουάριο του 2007 υπό την επίβλεψη του Επιμελητή Β΄ Καρδιολόγου κ. Νικολάου Μπρέλλα στην δοκιμασία κόπωσης που πραγματοποιείται στον χώρο του Τακτικού Καρδιολογικού ιατρείου.

**Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**


ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΒΕΝΔΙΣΤΑΣ

3. Έντυπο συγκατάθεσης

Έγγραφο συναίνεσης δοκιμαζόμενου στην ερευνητική εργασία

1. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το ένζυμο G-6-PD είναι απαραίτητο στην οδό της φωσφορικής πεντόζης για τη δημιουργία της NADPH και της αναχθείσας γλουταθειόνης (GSH) που είναι ουσίες που προφυλάσσουν την αιμοσφαιρίνη και τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικούς παράγοντες. Η ένδεια του ενζύμου συνεπάγεται μείωση της παραγωγής GSH και NADPH με αποτέλεσμα οξειδωτική βλάβη των λιπιδίων της μεμβράνης, που τα καθιστά επιρρεπή σε ενδοαγγειακή καταστροφή. Η αερόβια άσκηση, παράλληλα, οδηγεί σε δημιουργία ελευθέρων ριζών. Σκοπός της έρευνάς μας, λοιπόν, είναι να διαπιστώσει α) εάν υπάρχει διαφορά στους προδιαθεσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ατόμων με ένδεια G-6-PD είτε πρόκειται για στεφανιαίους είτε όχι και β) εάν υπάρχει επίδραση της οξείας άσκησης στους παράγοντες αυτούς.

2. Διαδικασία μετρήσεων

Θα χρειαστεί να επισκεφτείς το τακτικό καρδιολογικό εργαστήριο μόνο μία φορά. Αρχικά θα σου γίνει ένας αδρός κλινικός καρδιολογικός έλεγχος, και αν χρειαστεί, ένα υπερηχογράφημα καρδιάς. Στη συνέχεια, αφού ληφθούν 10ml αίματός σου, θα πραγματοποιηθεί μία δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα μέχρι την επίτευξη του 100% ή τουλάχιστον του 85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας. Τέλος, στο στάδιο της ανάνηψης θα ακολουθήσει εκ νέου αιμοληψία 10ml αίματος.

3. Κίνδυνοι και ενοχλήσεις

Κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης υπάρχει ένας μικρός κίνδυνος τραυματισμού, καθώς επίσης να εκλυθούν διάφορες διαταραχές ρυθμού. Ακόμα υπάρχει ένας πολύ μικρός κίνδυνος δημιουργίας μικρού αιματώματος στην περιοχή της αιμοληψία. Θα γίνει κάθε προσπάθεια να ελαχιστοποιηθούν αυτοί οι κίνδυνοι με την προκαταρκτική εξέταση και με παρατηρήσεις κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης. Υπάρχει πρόβλεψη πρώτων βοηθειών και εκπαιδευμένο προσωπικό για κάθε ενδεχόμενο.

4. Προσδοκώμενες ωφέλειες

Πρώτα απ' όλα, σου δίνεται η δυνατότητα να έχεις μία πλήρη κλινική καρδιολογική εξέταση στα πλαίσια ενός τακτικού καρδιολογικού ιατρείου. Παράλληλα, θα έχεις την ευκαιρία να γνωρίσεις το επίπεδο των πιο σύγχρονων βιοχημικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στο αίμα σου. Τέλος, θα ενημερωθείς για τα συμπεράσματα της έρευνάς μας και την κλινική τους εφαρμογή στην καθημερινότητά σου.

5. Δημοσίευση δεδομένων – αποτελεσμάτων

Η συμμετοχή σου στην έρευνα συνεπάγεται ότι συμφωνείς με τη δημοσίευση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων της, με την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες θα είναι ανώνυμες και δε θα αποκαλυφθούν τα ονόματα των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα κωδικοποιηθούν με αριθμό, ώστε το όνομα σου δε θα φαίνεται πουθενά

6. Πληροφορίες

Μη διστάσεις να κάνεις ερωτήσεις γύρω από το σκοπό, τον τρόπο πραγματοποίησης της εργασίας ή τον υπολογισμό της λειτουργικής σου ικανότητας. Αν έχεις κάποιες αμφιβολίες ή ερωτήσεις, ζήτησέ μας να σου δώσουμε πρόσθετες εξηγήσεις.

7. Ελευθερία συναίνεσης

Η άδειά σου να συμμετάσχεις στην εργασία είναι εθελοντική. Είσαι ελεύθερος να μην συνανέσεις ή να διακόψεις τη συμμετοχή σου όποτε επιθυμείς.

Διάβασε το έντυπο αυτό και κατανόω τις διαδικασίες που θα εκτελέσω. Συναινώ να συμμετέχω στην εργασία.

Ημερομηνία: __/__/__

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή συμμετέχοντος

Υπογραφή ερευνητή

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή παρατηρητή

4. ANOVA πριν την άσκηση

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
WBC1	Between Groups	1755712	2	877855,917	,419	,661
	Within Groups	79616078	38	2095159,958		
	Total	81371790	40			
CRP1	Between Groups	3,832	2	1,916	6,061	,005
	Within Groups	12,012	38	,316		
	Total	15,844	40			
FIBR1	Between Groups	1156,567	2	15578,284	3,285	,048
	Within Groups	180214,0	38	4742,475		
	Total	211370,6	40			
CHOL1	Between Groups	1802,812	2	5901,406	4,994	,012
	Within Groups	4903,091	38	1181,660		
	Total	6705,902	40			
LDL1	Between Groups	7611,776	2	3805,888	3,044	,059
	Within Groups	7515,102	38	1250,397		
	Total	5126,878	40			
HDL1	Between Groups	28,140	2	14,070	,108	,898
	Within Groups	4937,909	38	129,945		
	Total	4966,049	40			
TG1	Between Groups	9195,447	2	9597,723	,724	,491
	Within Groups	503736,6	38	13256,226		
	Total	522932,0	40			