

Μεταβολικά όφελή τῆς ἀερόβιας ἀσκήσης στήν καρδιακή ἀνεπάρκεια

Μαρίνα-Σοφία Ι. Τρίμπαλη
Φυσιοθεραπεύτρια

Γαρυφαλιά Κ. Πέπερα

Φυσιοθεραπεύτρια, MSc, PhD, Διδάκτωρ Καρδιακής Ἀποκατάστασης Πανεπιστημίου Essex Μεγάλης Βρετανίας, Ἐπιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Φυσιοθεραπείας ΤΕΙ Στερεάς Ἑλλάδας

Εἰσαγωγή

Η Καρδιακή Ἀνεπάρκεια ἀποτελεῖ πολὺ σημαντικό ζήτημα γιὰ τὴ δημόσια ὑγεία, μὲ τὴν Εὐρωπαϊκὴ Ἑταιρεία Καρδιολογίας νὰ ἀναφέρει ὅτι τὸ 1-2% τοῦ ἐνήλικου πληθυσμοῦ στὶς ἀνεπτυγμένες χώρες ἔχει καρδιακή ἀνεπάρκεια, μὲ τὸ 10% τῶν ἀσθενῶν νὰ εἶναι ἀπὸ 70 ἐτῶν καὶ ἄνω¹. Συνολικὰ, τὸ 50% περίπου τῶν ἀσθενῶν θὰ καταλήξει μέσα στὰ πρῶτα 5 χρόνια, ἐνῶ τὸ ὑπόλοιπο μισὸ μέσα στὸν πρῶτο χρόνο ἀφότου γίνεῖ ἡ διάγνωση. Τὸ θετικὸ στοιχεῖο ποὺ ἀνακλύπει μέσα ἀπὸ μιὰ πληθώρα ἐρευνῶν εἶναι ὅτι ἡ ἀερόβια ἀσκήση μπορεῖ νὰ μειώσῃ τὴν ἐπιδείνωση τοῦ συνδρόμου καὶ νὰ βελτιώσῃ τὴν ποιότητα ζωῆς τῶν ἀσθενῶν.

Μεταβολικές, ἰστοχημικές καὶ βιοχημικές μεταβολές τῶν σκελετικῶν μυῶν

Ἀναφερόμενοι στὸν ὄρο Καρδιακή Ἀνεπάρκεια δὲν ἐννοοῦμε μόνον τὴν ἀρχικὴ βλάβη τοῦ μυοκαρδίου, ἀλλὰ καὶ τὶς δευτερεύουσες ἀλλοιώσεις ποὺ ἐπιφέρει στὸ μυϊκὸ ἰστό, δηλαδή, στὴ δημιουργία μιᾶς εἰδικῆς μυοπάθειας μὲ κύριο γνώρισμά της τὴ μειωμένη ἱκανότητα τοῦ ἀτόμου γιὰ ἀσκήση². Μεταβολικές, ἰστοχημικές καὶ βιοχημικές μεταβολές ἔχουν παρατηρηθεῖ στὸ ἐπίπεδο τῶν σκελετικῶν μυῶν, γεγονός ποὺ δικαιολογεῖ τὸ χαρακτηρισμὸ ὅτι ἡ καρδιακή ἀνεπάρκεια εἶναι ἓνα πολὺπλοκο σνδρομο³. Οἱ ἀλλοιώσεις στὴ δομὴ καὶ τὴν κατανομὴ τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ποὺ σημειώνονται μὲ τὴν ἀντιστροφὴ τῶν ἰνῶν τύπου I σὲ ἴνες τύπου II καὶ μὲ τὴ μειωμένη ποσότητα μυοσίνης νὰ ἐπηρεάζει τὴ συστατικὴ τους λειτουργία,

συνθέτουν τὸ σκηνικὸ τῆς μυϊκῆς δυσλειτουργίας^{4,5}. Ἐδῶ ἔρχεται νὰ προστεθεῖ καὶ ἡ μείωση τῆς βιοενέργειας ποὺ θεωρεῖται ἀπὸ κάποιους τὸ κλειδί γιὰ τὴν ἐξέλιξη τῆς καρδιακῆς ἀνεπάρκειας, ἡ ὁποία ὀφείλεται στὴν ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν μιτοχονδρίων καὶ τὴν ἀποδόμηση τῆς φωσφοκρεατίνης καὶ δικαιολογεῖ σὲ μεγάλο βαθμὸ τὰ καρδιακὰ ἐνεργειακὰ ἐλλείμματα ποὺ συναντῶνται στὸ σύνδρομο αὐτό⁶. Τέλος, θὰ πρέπει νὰ τονιστεῖ ὅτι ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἤδη γενικευμένη μείωση τῆς καρδιακῆς παροχῆς ἔχει σημειωθεῖ καὶ μείωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν τριχοειδῶν ἀνὰ μυϊκὴ ἴνα, καθιστώντας ἀκόμα πιὸ δύσκολη τὴν αἱμάτωση τῶν σκελετικῶν μυῶν⁷.

Ἐναν πολὺ ἐνδιαφέροντα καὶ συνάμα σημαντικό ρόλο στὴν ἀνάπτυξη καὶ ἐξέλιξη τῆς καρδιακῆς ἀνεπάρκειας παίζουν οἱ κυτοκίνες καὶ συγκεκριμένα ὁ παράγοντας νέκρωσης ὄγκου –α (TNF-α), ἰντερλευκίνη 6 καὶ οἱ ἰντερλευκίνες 1α καὶ 1β (IL-6, IL-1α, IL-1β)^{8,9}. Ἐμμέσως ἐπηρεάζουν τὴν καρδιακὴ λειτουργία ἐνεργοποιώντας τὴ συνθετάση τοῦ μονοξειδίου τοῦ ἀζώτου (iNOS), ἡ ὁποία μὲ τὴ σειρά της ἐπάγει τὸ ὀξειδωτικὸ στρές¹⁰. Ἡ περίσσεια παραγωγὴ δραστικῶν μορφῶν ὀξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) σὲ σχέση μὲ τὴν ἀντιοξειδωτικὴ ἀμυνα τοῦ ὀργανισμοῦ, ἔχει ἐπιβλαβεῖς συνέπειες στὴ λειτουργικὴ καὶ δομικὴ ἀκεραιότητα τοῦ βιολογικοῦ ἰστοῦ, ἐπηρεάζοντας ἀρνητικὰ καὶ τὴν ἐνδοθηλιακὴ λειτουργία¹¹. Μὲ τὴ σειρά του τὸ ὀξειδωτικὸ στρές ὀδηγεῖ σὲ ἐνεργοποίηση τῆς ἀποπτωτικῆς διεργασίας στὰ κύτταρα τῶν μυῶν καὶ τοῦ μυοκαρδίου. Λαμβάνοντας ὑπ' ὄψιν ὅτι ἡ ἀπόπτωση εἶναι μιὰ διαδικασία ποὺ διαρκεῖ περίπου εἴκοσι τέσσερις ὥρες καὶ ἡ καρ-

διακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται μετά από αρκετό διάστημα είναι κατανοητό ότι η απώλεια των κυττάρων του μυοκαρδίου σε καθημερινή βάση μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην άκεραιότητά του^{12,13}. Συνυπολογίζοντας και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών που συμβαίνει λόγω της υπέρμετρης δραστηριοποίησης του UPS (Ubiquitin Proteasome System), που εκδηλώνεται ως μία αύξηση της MuRF-1 (Muscle Ring Finger)¹⁴ και την ελαττωμένη έκφραση του IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1)¹⁵, καταλήγουμε στο ότι είναι ζωτικής σημασίας ή αναστολή αυτών των πολύπλοκων μηχανισμών, ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με Καρδιακή Άνεπάρκεια.

Ο ρόλος της αερόβιας άσκησης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Μέσα από αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η αερόβια άσκηση συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με τη μείωση της επιδείνωσης του συνδρόμου και τη δημιουργία αντισταθμιστικών μηχανισμών.

Τα εύρηματα των έρευνών είναι αρκετά ενθαρρυντικά όσον αφορά στην αντιστροφή της παθολογικής αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου I και II^{16,17,18,19}, την αύξηση του έμβλαδου διατομής των ινών^{20,21}, την αύξηση της πυκνότητας των τριχοειδών^{22,23} και των μιτοχονδρίων ανά μυϊκή ίνα και την ελάττωση της απόδομησης της φωσφοκρεατίνης μέσω των προγραμμάτων καρδιοαγγειακής αποκατάστασης¹⁶. Συνεπώς, η συσταλτική λειτουργία, η αποδοτική παραγωγή ενέργειας και η άκεραιότητα του μυϊκού ιστού ως ένα μεγάλο βαθμό διασφαλίζεται με τη συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης.

Ίδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάπτυξη αντισταθμιστικών μηχανισμών που επιτυγχάνεται μέσω της αερόβιας άσκησης. Το μυοσκελετικό σύστημα διαθέτει ένα αντιοξειδωτικό σύστημα ενζύμων που ενεργοποιείται μέσω της φυσικής δραστηριότητας και μειώνει το οξειδωτικό στρές^{10,24,25,26}, με έπακόλουθο την καταστολή του αποπτωτικού συστήματος Fas/FasL και φυσικά την ελάττωση της έκφρασης των κυτοκινών στον όρο του αίματος και τοπικά στους μύς, παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολύπλοκο τρόπο^{25,27}. Τέλος, είναι αξιοσημείωτη ή σημαντική συμβολή της άσκησης στη μείωση της δραστηριο-

Πίνακας 1. Οί μεταβολές στο επίπεδο των σκελετικών μυών.

Οί μεταβολές των σκελετικών μυών σε ασθενείς με Καρδιακή Άνεπάρκεια

Μεταβολή στη σύνθεση των μυϊκών ινών (μειωμένη περιεκτικότητα σε μυοσίνη)

Μετατροπή μυϊκών ινών τύπου I σε II

↓ έμβλαδου διατομής τους

↓ τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα

↓ αριθμού μιτοχονδρίων

↑ γλυκολυτικών ενζύμων

↑ έκφρασης των κυτοκινών στην καρδιακή ανεπάρκεια

Όξειδωτικό στρές

Άποπτωση

Υπέμετρη ενεργοποίηση του UPS

↑ έκφρασης της MuRF-1

↓ έκφρασης του IGF-1

ποίησης των καταβολικών μηχανισμών. Συγκεκριμένα, έρευνες απέδειξαν πως ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της έκφρασης της MuRF-1 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνεπώς περιορισμό της δραστηριότητας του UPS και στην αύξηση της αναβολικής ορμόνης IGF-1^{26,28,29}.

Συμπεράσματα

Από την άρθρογραφία προκύπτει η ευεργετική επίδραση της αερόβιας άσκησης αφενός στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Καρδιακή Άνεπάρκεια μέσω της εξομάλυνσης των συμπτωμάτων και αφετέρου με τη δημιουργία αντισταθμιστικών μηχανισμών για την αντιστροφή της παθολογικής κατάστασης των περιφερικών μυών. Πριν και μετά από κάθε πρόγραμμα καρδιοαγγειακής αποκατάστασης οί μεταβολές στους σκελετικούς μύς σε μεταβολικό, ιστοχημικό και βιοχημικό επίπεδο αξιολογήθηκαν κυρίως μέσω της βιοψίας στον έξω πλατύ μυ και αναλύσεων στο αίμα με την πλειονότητα των αποτελεσμάτων να είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντική όσον αφορά στη συμβολή της αερόβιας άσκησης στη μείωση της επιδείνωσης του συνδρόμου.

Πίνακας 2. Έρευνες σχετικά με την επίδραση της άσκησης στην Καρδιακή Άνεπάρκεια στο επίπεδο των σκελετικών μυών.

Έρευνα	Είδος άσκησης	Συχνότητα	Αποτελέσματα
Belardineli et al 1995	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	3 ημέρες/έβδομάδα 40% ΚΣ _{max} , 30 min	↑ πυκνότητας τριχοειδών κατά 5%
Hambrecht et al 1995	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	40-60 min/ημέρα 70% ΚΣ _{max}	↑ μιτοχονδρίων κατά 19%
Gordon et al 1996	Άσκήσιες τετρακεφάλου (ένος και άμφω)	3 ημέρες/έβδομάδα 35% και 65-75% ΚΣ _{max}	↑ κυτταρικής συνθέσεως κατά 23%
Magnusson et al 1996	Άσκήσιες τετρακεφάλου	45 min 3 ημέρες/έβδομάδα 65-75% ΚΣ _{max}	↑ αναλογίας τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα κατά 47%
Hambrecht et al 1997	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	40-60 min/ημέρα 70% ΚΣ _{max}	↑ αναλογίας μυϊκών ινών τύπου I έναντι των τύπου II
Scarpeli et al 1999	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	30 min 3 ημέρες/έβδομάδα 40% ΚΣ _{max}	↑ αναλογίας τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα
Tyni-Lenne et al 1999	Άσκήσιες τετρακεφάλου	15 min 3 ημέρες/έβδομάδα 65-75% ΚΣ _{max}	↑ εγκάρσιας διατομής
Gustafsson et al 2001	Άσκήσιες τετρακεφάλου	16-18 min σε κάθε γόνατο 3 ημέρες/έβδομάδα 50% ΚΣ _{max}	Άμετάβλητος ο τύπος των ινών
Larsen et al 2002	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	30 min 5 ημέρες/έβδομάδα 80% ΚΣ _{max}	↑ διαμέτρου όλων των ινών, ↓ ινών τύπου I και ↑ τύπου IIβ
Kateyian et al 2003	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	40 min 3 ημέρες/έβδομάδα 60-80% ΚΣ _{max}	Πυκνότητα και ενεργοποίηση των ενζύμων άμετάβλητη, ↑ MHC στους άνδρες
Gielen et al 2003	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	20 min/ημέρα 70% ΚΣ _{max}	↓ κυτοκινών και της συνθέσεως του NO τοπικά
Hambrecht et al 2005	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	20 min/ημέρα 70% ΚΣ _{max}	↑ έκφρασης τοπικά του IGF-1 κατά 81%
Gielen et al 2005	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	20 min/ημέρα 70% ΚΣ _{max}	↓ της συνθέσεως του NO κατά 52%
Harjola et al 2006	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο)	30 min 3ημέρες/έβδομάδα 50-60% ΚΣ _{max}	Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στην κατανομή των μυϊκών ινών
Zoll et al 2006	Πλειομετρική άσκηση	30 min 3ημέρες/έβδομάδα	Άμετάβλητο το έμβადόν διατομής ↑ IGF-1
Gielen et al 2012	Άερόβια άσκηση (κυκλοεργόμετρο) & περπάτημα/γυμναστική (1 φορά/έβδομάδα)	70% VO _{2peak} 30 min καθημερινά	↓ έκφρασης της MuRF-1

Βιβλιογραφία

- McMurray, J.V.J., Adamopoulos, S., Anker, S., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, A., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, G., Maggioni, A., Parkhomenko, A., Pieske, B., Popescu, B.A., Ronnevik, P., Rutten, F., Schwitler, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P., Voons, A., Zannad, F., Zeiher, A., (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 33, p.1787-1847.
- Τζάνης, Γ., Δημόπουλος, Σ., Τασούλης, Α., Νανᾶς, Σ., (2009). Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια του μυός. Ο ρόλος της άσκησης. *Άρχαία Έλληνικής Ιατρικής*, 26(4), σελ.479-495.

3. Miller, M., VanBuren, P., LeWinter, M.M., Lecker, S.H., Selby, D.E., Palmer, B.M., Maughan, D.W., Ades, P.A., Toth, M.J., (2009). Mechanisms underlying skeletal muscle weakness in human heart failure: alterations in single fiber myosin protein content and function. *Circulation: Heart Failure*, 2(6), p.700–706.
4. Gosker, H.R., Wouters, E.F.M., Vusse, G.J., Schols, A.M.W.J., (2000). Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71, p.1033–1047.
5. Gogard, M.P., Whitman, S.A., Song, Y., Delafontaine, P., (2012). Skeletal muscle molecular alterations precede whole-muscle dysfunction in NYHA class II heart failure patients. *Clinical Interventions in Aging*, 7, p.489-497.
6. Ventura-Clapier, R., Garnier, A., Veksler, V., (2004). Energy metabolism in heart failure. *The Journal Of Physiology*, 555(1) p.1-13.
7. Duscha, B.D., Kraus, W.E., Kateyian, S.J., Sullivan, M.J., Green, H.J., Schachar, F.H., Pippen, A.M., Brawner, C.A., Blank, J.M., Annex, B.H., (1999). Capillary density of skeletal muscle. A contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(7), p.1956-1963.
8. Gullestad, L., Ueland, T., Vinge, E.L., Finsen, A., Yndestad, A., Aukrust, P., (2012). Inflammatory Cytokines in Heart Failure: Mediators and Markers. *Cardiology*, 122, p.23–35.
9. Adamopoulos, S., Parissis, J., Kremastinos, D., (2001). A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 3, p.517-526.
10. Linke, A., Adams, V., Schulze, P., Erbs, S., Gielen, S., Fiehn, E., Möbius-Winkler, S., Schubert, A., Schuler, G., Hambrecht, R., (2005). Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle. *Journal of the American Heart Association*, 111, p.1763-1770.
11. Tsutsui, H., Kinugawa, S., Matsushima, S., (2011). Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology*, 301, p.2181-2190.
12. Adams, V., Jiang, H., Yu, J., Möbius-Winkler, S., Fiehn, E., Linke, A., Weigl, C., Schuler, G., Hambrecht, R., (1999). Apoptosis in Skeletal Myocytes of Patients With Chronic Heart Failure Is Associated With Exercise Intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(4), p.959-965.
13. Empel, P.M.V., Bertrand, A.T.A., Hofstra, L., Crijns, J.H., Doevendans, A.P., Windt, L., (2005). Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovascular Research*, 67, p.21-29.
14. Willis, M.S., Bevilacqua, A., Pulini, T., Kienesberger, P., Tannu, M., Patterson, C., (2014). The Role of Ubiquitin Ligases in Cardiac Disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, p.43-53.
15. Duscha, B.D., Schulze, C., Robbins, J.L., Forman, D., (2008). Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Failure Reviews-Springer*, 13, p.21-37.
16. Hambrecht, R., Fiehn, E., Yu, J., Niebauer, J., Weigl, C., Hilbricht, L., (1997). Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 29, p.1067-1073.
17. Nuhr, M.J., Pette, D., Berger, R., Quittan, M., Crevenna, R., Huelsman, M., (2004). Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *European Heart Journal*, 25, p.136-143.
18. Papathanasiou, G., Tsamis, N., Georgiadou, P., Adamopoulos, S., (2008). Beneficial Effects of Physical Training and Methodology of Exercise Prescription in Patients with Heart Failure. *Hellenic Journal of Cardiology*, 49, p.267-277.
19. Larsen, A., Lindal, S., Aukrust, P., Toft, I., Aarland, T., Dickstein, K., (2002). Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *International Journal of Cardiology*, 83(1), p.25-32.
20. Magnusson, G., Gordon, A., Kaijser, L., Sylven, C., Isberg, B., Karpakka, J., (1996). High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *European Heart Journal*, 17, p.1048-1055.
21. Tyni-Lenne, R., Jansson, E., Sylven, C., (1999). Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training. *Cardiovascular Research*, 42, p.99-103.
22. Gustafsson, T., Bodin, K., Sylven, C., Gordon, A., Tyni-Lenne, R., Jansson, E., (2001). Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*, 31, p.362-366.
23. Belardinelli, R., Georgiou, D., Scocco, V., Barstow, T.J., Purcaro, A., (1995). Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 26, p.975-982.
24. Cunha, T.F., Bacurau, A., Moreira, J.B., Paixao, N., Campos, J., Ferreira, J., Leal, M., Negrao, C., Moriscot, A., Wisløff, U., Brum, P., (2012). Exercise Training Prevents Oxidative Stress and Ubiquitin-Proteasome System Overactivity and Reverse Skeletal Muscle Atrophy in Heart Failure. *Plos One*, 7(8), p.41701.
25. Gielen, S., Adams, V., Möbius-Winkler, S., Linke, A., Erbs, S., Yu, J., Kempf, W., Schumbert, A., Schuler, G., Hambrecht, R., (2003). Anti-Inflammatory Effects of Exercise Training in the Skeletal Muscle of Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(5), p.861-868.
26. Gielen, S., Sandri, M., Kozarez, I., Kratzsch, J., Teupser, D., Thiery, J., Erbs, S., Mangner, N., Lenk, K., Hambrecht, R., Schuler, G., Adams, V., (2012). Exercise Training Attenuates MuRF-1 Expression in the Skeletal Muscle of Patients With Chronic Heart Failure Independent of Age: The Randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and

- Aging Catabolism Study. *Journal of the American Heart Association*, 125, p.2716-2727.
27. Adamopoulos, S., Parissis, J., Karatzas, D., Kroupis, C., Georgiadis, M., Karavolias, G., Paraskevaidis, J., Koniavitou, K., Coats, A., Kremastinos, D., (2002). Physical Training Modulates Proinflammatory Cytokines and the Soluble Fas/Soluble Fas Ligand System in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 39, p.653-663.
28. Hambrecht, R., Schulze, P.C., Gielen, S., Linke, A., Mobius-Winkler, S., Yu, J., Kratzsch, J., Baldauf, G., Busse, M.W., Schubert, A., Adams, V., Schuler, G., (2012). Reduction of Insulin-Like Growth Factor-I Expression in the Skeletal Muscle of Non cachectic Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(7), p.1175-1181.
29. Hambrecht, R., Schulze, P.C., Gielen, S., Linke, A., Mobius-Winkler, S., Erbs, S., Schubert, A., Adams, V., Kratzsch, J., Schuler, G., (2005). Effects of exercise training on IGF-1 expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 12(4), p.401-406.



«Ο Μπουφέζ»

Paul Cézanne