

EFEKAT FIZIČKE AKTIVNOSTI NA INFLAMATORNE POKAZATELJE. RIZIK ZA NASTANAK NAKNADNOG KORONARNOG DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKOM BOLEŠĆU SRCA

Tatjana Ilić¹, Biljana Vitošević¹, Lela Milošević², Lidija Stević³ i Todorka Savić⁴,

Inflamacija predstavlja važan patogenetski faktor u pojavi i progresiji ateroskleroze. Fizička aktivnost smanjuje rizik za pojavu koronarne bolesti srca. Smatra se da je jedan od osnovnih mehanizama pozitivnog delovanja redukcija sistemskog inflamatornog odgovora. Cilj rada bio je da se ispita efekat aerobnog fizičkog treninga umerenog intenziteta na inflamatorne pokazatelje kod bolesnika sa preležanim infarktomiokarda. U istraživanju je uključeno 52 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji su podeljeni na grupu sa redovnim fizičkim treningom u trajanju od 6 nedelja i sedentarnu grupu. Bolesnici u ispitivanim grupama su slične starosti i bez značajnijih razlika u vrednostima obima struka i odnosa struk/kuk. Stepenn gojaznosti meren kroz BMI ukazuje na nešto manju gojaznost bolesnika koji su bili podvrgnuti fizičkom treningu. Broj leukocita i koncentracija ICAM-1 molekula se nisu razlikovale između ispitivanih grupa. Efekat fizičkog treninga se ogleda u značajnom smanjenju vrednosti hsCRP za 23,72% ($p < 0.01$) i redukciji koncentracije VCAM-1 molekula za 10.23% ($p < 0.05$). Aerobni fizički trening sa submaksimalnim opterećenjem dovodi do značajnog pada inflamatornih markera CRP i VCAM čak i bez značajnije redukcije telesne težine ili smanjenja visceralne gojaznosti. Dobijeni rezultati ukazuju da fizička aktivnost ima značajno mesto u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. *Acta Medica Medianae 2007;46(4):10-14.*

Ključne reči: fizički trening, inflamacija, ishemijska bolest srca

Fakultet za fizičko vaspitanje u Prištini-Leposavić¹
Dom zdravlja u Nišu²
Dom zdravlja u Sopotu
Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih i reumatskih bolesnika u Niškoj Banji⁴

Kontakt: Tatjana Ilić
Fakultet za fizičko vaspitanje
Univerzitet u Prištini-Leposavic

Uvod

Inflamacija predstavlja važan patogenetski faktor u pojavi i progresiji ateroskleroze (1). Brojne studije su pokazale da je veći broj inflamatornih markera udružen sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnog događaja (2). Jedan od najispitanijih je C-reaktivni protein koji je vrlo senzitivni pozitivan reaktant akutne faze zapaljenja (3). Brojne studije su pokazale povećane koncentracije CRP koje predstavljaju nezavisni prognostički faktor za povećani rizik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kao i za pojavu neke od kliničkih manifestacija akutnog koronarnog sindroma u oba pola (4).

Fizička aktivnost smanjuje rizik za pojavu koronarne bolesti srca. Smatra se da je jedan od osnovnih mehanizama pozitivnog delovanja redukcija sistemskog inflamatornog odgovora (5). Redovna primena fizičkog treninga može sniziti vrednosti CRP (6). Smith i saradnici (7) navode

da postoji trend redukcije vrednosti CRP nakon 6 meseci fizičkog treninga kod osoba koje imaju visok faktor rizika za pojavu ishemijske srčane bolesti. Ovaj tip treninga dovodi do sličnih trendova snižavanja inflamatornih markera i u zdravoj populaciji (6). Šta više, fizička aktivnost svoj najveći značaj ima u grupi najugroženijih osoba za razvoj koronarne bolesti, jer se pokazalo da fizički aktivni stariji muškarci i žene imaju niže vrednosti CRP u odnosu na njihove manje aktivne vršnjake (8). Slični rezultati dobijeni su i komparacijom aktivnih sportista i kontrolne grupe ispitivanja sličnog indeksa telesne mase koji su vodili sedentarni način života (9).

Pored ovih inflamatornih pokazatelja, opisani su i značajni efekti fizičkog treninga na redukciju vrednosti ICAM-1 molekula i broja leukocita kod djabetičara (10). Promene vrednosti VCAM-1 molekula nakon fizičkog treninga kod bolesnika sa perifernom vaskularnom bolešću (11) nisu nađene, međutim, treba napomenuti da u animalnim modelima dugotrajni trening značajno redukuje ekspresiju P-selektina, VCAM-1, MCP-1 i iNOS kako kod zdravih tako i kod hiperholesterolemičnih životinja (12).

Cilj rada

Uprkos dobro poznatom efektu umerenog aerobnog fizičkog treninga vrlo malo je objav-

ljenih podataka o njegovom efektu na paletu inflamatornih markera kod osoba sa koronarnom bolešću. Zbog toga je cilj rada bio da se ispita efekat aerobnog fizičkog treninga umerenog intenziteta na inflamatorne pokazatelje kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću.

Bolesnici i metodologija

U istraživanje je uključeno 52 bolesnika obolelih od koronarne bolesti lečenih u Institutu za rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesnika u Niškoj Banji. Svi bolesnici su podeljeni u dve grupe.

I grupa-22 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji su imali redovan aerobni fizički trening tokom programa kardiovaskularne rehabilitacije u trajanju od 3 nedelje, a koji su zatim program fizičkog treninga nastavili u kućnim uslovima još 3 nedelje.

II grupa-kontrola-30 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji u poslednjih 6 meseci, osim osnovnih kućnih fizičkih aktivnosti, nisu upražnjavali fizički trening preporučen nakon sprovedenog programa kardiovaskularne rehabilitacije.

Svi bolesnici uključeni u istraživanje su imali pozitivnu istoriju za postojanje preležanog infarkta miokarda, koronarne revaskularizacije ili angiografske potvrde 50% stenozе jednog ili više koronarnih sudova. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su imali aritmiju, hipertenziju sa vrednostima sistolnog TA preko 180 mmHg ili dijasistolnog TA preko 100 mmHg, nestabilnu anginu pektoris, loše kontrolisanu srčanu insuficijenciju, loš hemodinamski odgovor ili ishemijske promene na EKG-u tokom faze 1 ergotesta (Bruce protokol) ili neko od metaboličkih oboljenja (dijabetes melitus, hipertireoza).

Svi lekovi koji su propisani bolesnicima su redovno korišćeni tokom studije, a bolesnici su se pridržavali preporučenih dijeta koje su im savetovane tokom programa kardiovaskularne rehabilitacije. Svi bolesnici su imali u terapiju uključene beta blokatore, ACE inhibitore i statine.

Fizički trening

Bolesnici su podvrgnuti redovnom aerobnom fizičkom treningu u trajanju od 6 nedelja koji se sastojao od kontinuiranog aerobnog vežbanja u trajanju od 45 minuta na treadmillu, sobnom biciklu ili šetnji. Intenzitet fizičke aktivnosti je bio ograničen na submaksimalni fizički kapacitet određen na nivou kada je postignuto 70–80% maksimalne srčane frekvencije na testu opterećenja pre početka kardiovaskularne rehabilitacije. Fizički trening je sproveden 3 puta nedeljno tokom 6 nedelja.

Biohemijska ispitivanja su rađena nakon 6 nedelja od početka treninga i komparirana sa vrednostima u kontrolnoj grupi. Uzorci krvi su uzimani nakon 24 časa od poslednjeg fizičkog treninga.

Metode za ispitivanje inflamatornih faktora rizika obuhvatile su određivanje broja leukocita autoanalizatorom za krvnu sliku Haematolog H1-

Technicon. Određivanje vrednosti visoko senzitivnog C reaktivnog proteina (hsCRP) vršeno je komercijalnim testom firme Dade Behring na analizatoru Dimension Expand. Vrednosti su izražavane u mg/l. Određivanje adhezivnih molekula ICAM-1 i VCAM-1 vršeno je ELISA metodom, komercijalnim testom firme Beckman Coutte Company na Bio Systems-elisa rideru. Dobijeni rezultati su izražavani u ng/ml.

Antropometrijska merenja

Određivanje indeksa telesne mase BMI vršeno je tokom uzimanja uzoraka krvi, pri čemu je određivan obim struka i odnos obima struka/obim kukova. Procena stepena gojaznosti vršena je prema preporukama Američke asocijacije za dijabetes.

Podaci su obradjeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). Rezultati su analizirani upotrebom Student-ovog t testa za uparene i neuparene uzorke, H_i^2 testa i Fisher-ovog testa egzaktnе verovatnoće, u zavisnosti od veličine grupe, vrste obeležija i tipa distribucije.

Statistička obrada je urađena programima Excel 7.0 i SPSS 11.0 u Windows 98 okruženju, pri čemu su rezultati prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati

U ispitivanje je uključeno 29 muškaraca i 23 žena. Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika date su u Tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike bolesnika

	fizički trening	kontrola	p
Muškarci/žene (broj)	12/10	17/13	NS
Starost (godine)	62.7±7.1	58.4±7.6	NS
BMI (kg/m ²)	26.9±3.6	28.5±2.76	0.05
OS (cm)	101±5.42	103.16±6.04	NS
S/K	0.97±0.07	0.99±0.06	NS
MI (broj i %)	15 (68)	21 (70)	NS
CABG (broj i %)	3 (14)	4 (13)	NS
PTCA (broj i %)	4 (18)	5 (17)	NS

rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija

BMI-indeks mase tela; OS obim struka, MI-infarkt miokarda, CABG-by pass; PTCA-koronarografija i angioplastika

Urađena neparametrijska analiza pokazuje ravnomernu zastupljenost polova u ispitivanim grupama koronarnih bolesnika. H_i^2 test ukazuje da nema značajnije razlike u vrsti terapijskog pristupa u rešavanju akutnog koronarnog sindroma. Studentov t test pokazuje da su bolesnici u ispitivanim grupama slične starosti i bez značajnijih razlika u vrednostima OS i odnosa S/K. Step en gojaznosti meren kroz BMI ukazuje na nešto manju gojaznost bolesnika koji su bili podvrgnuti fizičkom treningu $p=0,05$ (Tabela 1).

Tabela 2. Karakteristike inflamatornih pokazatelja

	kontrola	fizički trening	Δ (%)	p
broj leukocita (G/l)	6.32±1.33	6.23±1.87	-1.42	NS
hsCRP (mg/l)	5.1±3.2	3.89±2.85	-23.72	0.01
VCAM-1 (ng/ml)	10.36±3.67	9.3±1.21	-10.23	0.05
ICAM-1 (ng/ml)	7.5±6.03	7.48±1.35	-0.26	NS

rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija i %promene vrednosti u odnosu na kontrolu

Karakteristike inflamatornog odgovora nakon primene fizičkog treninga sagledavane su kroz određivanje broja leukocita, koncentracije visoko senzitivnog CRP (hsCRP) i serumske koncentracije adhezionih molekula (VCAM-1 i ICAM-1). Rezultati su prikazani u Tabeli 2.

Broj leukocita i koncentracija ICAM-1 molekula se nisu razlikovale između ispitivanih grupa. Efekat fizičkog treninga se ogleda u značajnom smanjenju vrednosti hsCRP za 23,72% ($p < 0.01$) i redukciji koncentracije VCAM-1 molekula za 10.23% ($p < 0.05$) Tabela 2.

Diskusija

Ispitivanje sprovedeno sa ciljem da se ispita efekat aerobnog fizičkog treninga na stepen inflamacije i pokazatelje endotelne funkcije kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca na programu kardiovaskularne rehabilitacije potvrdilo je hipotezu da fizička aktivnost ima povoljan efekat na redukciju inflamatornih pokazatelja i popravljavanje endotelne disfunkcije nezavisno od redukcije telesne težine tipa gojaznosti. Prema do sada objavljenim podacima u literaturi, slične studije koje kompariraju širok spektar antiinflamatornih pokazatelja i pokazatelja endotelne funkcije kod bolesnika sa primenjenim aerobnim fizičkim treningom u odnosu na fizički neaktivne koronarne bolesnike su vrlo retke.

U ovoj studiji nije postojala razlika u polnoj zastupljenosti, starosti, tipu gojaznosti i načinu terapijskog rešavanja koronarne bolesti između grupa bolesnika sa aerobnim fizičkim treningom i sedentarne kontrole. Efekat fizičkog treninga je vidljiv jedino u nešto manje izraženoj gojaznosti merenoj kroz BMI (Tabela 1).

Kao što se i očekivalo, kod bolesnika sa klinički manifestnom aterosklerozom i dokazanom koronarnom bolešću srca vrednosti CRP (4.5±2.9 mg/l) su znatno više nego one registrovane u zdravoj populaciji (prosečna vrednost kod muškaraca je 0.93 mg/l) (13).

Studija je pokazala da je fizički trening i popravljavanje aerobnog kapaciteta kod koronarnih bolesnika praćeno proporcionalnom redukcijom plazmatske koncentracije hsCRP i VCAM-1 molekula, dok su koncentracija ICAM-1 i broj leukocita ostali nepromenjeni (Tabela 2).

Fizička aktivnost najčešće ispoljava kardioprotektivne efekte posredstvom većeg broja mehanizama koji uključuju smanjenje gojaznosti, krvnog pritiska, redukciju rizika i incidence za pojavu dijabetes melitusa tip 2, korekciju dislipidemije i popravljavanje insulinske senzitivnosti i glikoregulacije, popravljavanje fibrinolize i endotelne funkcije (5). Udruženost fizičke aktivnosti

sa nižim stepenom inflamacije i hsCRP može predstavljati dodatni protektivni mehanizam.

Poznato je da su visoki nivoi CRP udruženi sa povećanim rizikom za naknadne kardiovaskularne događaje (4), te rezultati koji ukazuju na njegovo sniženje nakon dugotrajnog aerobnog fizičkog treninga naglašavaju značaj ove vrste tretmana kod koronarnih bolesnika koji imaju pridružene i druge faktore rizika kao što je dijabetes melitus.

Iako do sada nije tačno utvrđen mehanizam kojim povećana fizička aktivnost izaziva sniženje vrednosti CRP, brojne studije preseka (14) i interventne studije pokazale su ovaj trend (6). Potencijalni mehanizmi odgovorni za ovaj efekat fizičkog treninga mogu biti snižene vrednosti interleukina nakon ponavljanih treninga, koje su odgovorne za sniženje koncentracije CRP (15). Jedan od glavnih interleukina odgovornih za ovo delovanje je IL-6, proinflamatorni citokin koga sekretuje masno tkivo i koji stimuliše sintezu CRP u jetri. Međutim, brojne studije ukazuju da nakon korekcije gojaznosti, povezanost treninga i niskih CRP vrednosti ostaje, što ukazuje da i neki drugi nedovoljno poznati mehanizmi učestvuju u redukciji CRP (6,8,9) bilo posredstvom IL-6, bilo direktno na redukciju produkcije CRP u jetri.

Iako su opisani značajni efekti fizičkog treninga na redukciju vrednosti ICAM-1 molekula kod djabetičara (10), ovakav efekat nije registrovan u grupi bolesnika bez dijabetesa koji su ispitivani u našem istraživanju (Tabele 2). Iako neki autori nisu registrovali promene u vrednostima VCAM-1 molekula nakon fizičkog treninga kod bolesnika sa perifernom vaskularnom bolešću (11), u animalnim modelima dugotrajni trening značajno redukuje ekspresiju P-selektina, VCAM-1, MCP-1 i iNOS kako kod zdravih tako i kod hiperholesterolemičnih životinja (12).

U našoj studiji je pokazana značajna redukcija VCAM-1 molekula nakon umerenog aerobnog fizičkog treninga u trajanju od 6 nedelja. Značaj ovog nalaza leži u činjenici da iako ICAM-1 i VCAM-1 imaju strukturnih i funkcionalnih sličnosti, kod bolesnika sa razvijenom aterosklerotskom bolešću, koncentracija ICAM-1 u plazmi je pre svega generalizovani marker inflamacije, dok koncentracija VCAM-1 molekula predstavlja indikator aktivnosti ateromatoznog plaka ili znak endotelne disfunkcije (16). U tom svetlu, efekat treninga na nivo VCAM-1 je od ogromnog značaja na redukciju rizika naknadnih koronarnih događaja uslovljenih destabilizacijom ili rupturom fibrozne kape plaka, posebno ako se ima u vidu njegov efekat na nivo oksidativnog stresa (17). Treba napomenuti da dobijeni rezultati podržavaju nalaze da redukcija inflamacije i oksidativnog stresa predstavlja najbolji put za redukciju rizika za nastanka akutnog koronarnog sindroma (18).

Zaključak

Aerobni fizički trening sa submaksimalnim opterećenjem dovodi do značajnog pada inflamatornih markera CRP i VCAM čak i bez značajnije redukcije telesne težine ili smanjenja visceralne

gojaznosti. Svi ovi efekti fizičkog treninga imaju korisne efekte u redukciji kardiovaskularnog rizika za pojavu nakanadnih koronarnih događaja

Dobijeni rezultati ukazuju da fizička aktivnost ima značajno mesto u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti.

Literatura

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon 3rd RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:341-9.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:299-307.
- Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000;21:21-4.
- Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Longterm exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-7.
- Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-92.
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Przybycin M, Crawford L, Wallace AM, Gosek K, et al. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity. How low you can go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1640-4.
- Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, Muggeo M. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006;16:543-9.
- Vascular adhesion molecule-1 and markers of platelet function before and after a treatment with iloprost or a supervised physical exercise program in patients with peripheral arterial disease. Arosio E, Minuz P, Prior M, Zuliani V, Gaino S, De Marchi S et al. *Life Sciences* 2001;69:421-33.
- Yang AL, Chen HI. Chronic exercise reduces adhesion molecules/iNOS expression and partially reverses vascular responsiveness in hypercholesterolemic rabbit aortae. *Atherosclerosis* 2003;169:11-7.
- Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003;49:666-9.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
- Ridker PM, et al. Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol* 2001;88:918-20.
- Silvestro A, Brevetti G, Schiano V, Scopacasa F, Chiariello M. Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification. *Thromb Haemost* 2005;93:559-63.
- Jovović B, Lečić N, Ilić G, Jelić M, Damnjanović G, Janković R i sar. Dislipidemija i oksidativni stres u dijabetesu -Kumulativni uticaj na pojavu koronarne bolesti srca. *Acta Medica Medianae* 2005;44(4):35-42.
- Ilić S, Deljanin Ilić M, Nikolić A. Akutni koronarni sindromi Prvi deo: klasifikacija, patofiziologija i dijagnostika. *Acta Medica Medianae* 2005;44(1):31-7.

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON INFLAMMATORY MARKERS. THE RISK OF NEW CORONARY EVENT IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

Tatjana Ilic, Biljana Vitosevic, Lela Milosevic, Lidija Stevic and Todorka Savic

Inflammation is an important factor in the pathogenesis of atherosclerosis, and several markers of inflammation have been associated with an increased risk of cardiovascular events. Physical activity may lower the risk of coronary heart disease (CHD) by mitigating inflammation. The aim of this study was to investigate the effects of aerobic exercise training on systemic inflammatory response in patients with stable coronary artery disease participating in a cardiovascular rehabilitation exercise program. Male (n=29) and female (n=23) patients with stable coronary heart disease were recruited for this study. All patients were divided into two groups: group with regular aerobic physical training during cardiovascular rehabilitation program phase II along 3 weeks in rehabilitation center and 3 weeks after that in

home of patients and sedentary lifestyle group. There were no significant differences in gender distribution among analyzed groups. Student's t test showed no significant difference in mean age, waist circumference (OS) and waist/hip ratio (WHR). Degree of obesity was measured by BMI, and there was a significant improvement in BMI in patients who underwent the six-week physical training compared to control group ($p < 0.05$). Physical training during 6 weeks did not show any effects on leukocyte count and ICAM-1 levels compared to control group. The exercise training induced reduction in plasma CRP levels by 23.72%, $p < 0.001$, and reduction in plasma VCAM-1 levels by 10.23%, $p < 0.05$.

Moderate aerobic exercise training resulted in a significant reduction of inflammatory state by decreasing CRP and VCAM-1 levels without significant body mass and visceral obesity reduction. The obtained results indicate that regular physical activity is clinically attractive in primary and secondary prevention of coronary heart diseases. *Acta Medica Medianae 2007;46(4):10-14.*

Key words: *physical activity, inflammation, coronary heart disease*