

МЕХАНИЗМИ НА КАРДИОПРОТЕКТИВНИЯ ЕФЕКТ НА ФИЗИЧЕСКАТА АКТИВНОСТ

Д. ДИМИТРОВА

Катедра „Спортна медицина“, Национална спортна академия „В. Левски“

MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY

D. DIMITROVA

Department of Sport Medicine, National Sport Academy „V. Levsky“

Резюме: Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за смъртност в повечето развити страни в света и важен фактор за инвалидизирането и влошаванто качеството на живот на хората. Липсата на физическа активност е призната като основен модифицируем фактор за ССЗ. Резултатите от голям брой епидемиологични изследвания доказват съществуването на силна обратна зависимост между нивото на физическа активност и заболяемостта и смъртността вследствие на ССЗ. Целта на обзора е да се обобщят литературните данни относно механизмите, които стоят в основата на превантивния ефект на физическата активност върху ССЗ. С цел изясняване на кардиопротективния ефект на физическите натоварвания наред с ефекта им върху традиционните рискови фактори се разглеждат и някои по-нови фактори, като възпалителни и хемостатични биомаркери, ендотелна дисфункция и др.

Ключови думи: физическа активност, физически упражнения, сърдечно-съдови заболявания, рискови фактори

Summary: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in most developed countries in the world, and are also important factors for disability and poor quality of life. Physical inactivity is recognized as a major modifiable risk factor for CVD. The results from epidemiological studies support the evidence of a strong inverse relationship between the amount of physical activity and CVD morbidity and mortality. The aim of this review was to summarize the current literature about the mechanisms underlying the preventive effect of physical activity on CVD. Some traditional risk factors as well as novel factors, such as inflammatory and hemostatic biomarkers, endothelial dysfunction and others, are discussed in order to elucidate the mechanisms of cardioprotective effect of the physical exercises.

Key words: physical activity, exercise, cardiovascular disease, risk factors

С термина *физическа активност* се означават всички движения на тялото, които водят до контракции на скелетната мускулатура и са свързани с по-голям енергоразход от този в състояние на покой. Физическата активност (ФА) може да включва разнообразни ежедневни, трудови, битови, спортни и др. дейности. Физическите упражнения (натоварвания) са форма на физическа активност, която е планирана, структурирана и се извършва многократно с цел подобряване

или поддържане на доброто здравно състояние. В изложението термините физическа активност, физически упражнения и натоварвания ще бъдат използвани взаимозаменяемо.

Модерната история на епидемиологичните изследвания за ефекта на физическата активност върху сърдечно-съдовия риск е сравнително кратка.

През 1992 г. Американската кардиологична асоциация (АНА) признава физическата не-

активност като независим модифицируем рисков фактор за исхемична болест на сърцето (ИБС) и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ).

Чрез последвалите мащабни проучвания, проведени в САЩ, Канада, Великобритания, Финландия, Швеция, Норвегия, Израел и др., които обхващат общо над 500 хиляди души от двата пола, се установява, че средното намаление на сърдечно-съдовия риск е около 40% (между 25 и 50%).

От гледна точка на първичната превенция на ССЗ много важно значение има познаването на директните и индиректните биологични механизми на кардиопротективния ефект на физическите натоварвания.

Доскоро ефектът на ФА върху сърдечно-съдовия риск се асоциираше единствено с нейното влияние върху традиционните рискови фактори – хипертония, хиперлипидемия, хипергликемия, затлъстяване. Разбира се, то е изключително важно, макар че не може изцяло да обясни степента на намаление на сърдечно-съдовия риск. Тук ще бъдат разгледани накратко резултатите от по-големите епидемиологични и експериментални изследвания, хвърлящи светлина върху механизмите, чрез които ФА оказва протективен ефект по отношение на ССЗ.

ФА и КРЪВНО НАЛЯГАНЕ

Хипертонията е водещ и независим рисков фактор за ССЗ и най-честата причина за намалена работоспособност и преждевременна смърт в повечето развити страни по света.

По данни на АНА хората с ниска физическа активност и ниско ниво на физически упражнения са с 30-50% по-висок риск от високо кръвно налягане.

Превантивният ефект на физическата активност по отношение на хипертонията се наблюдава като резултат от системно извършване на физически дейности, предимно с аеробен характер. По отношение на силовите тренировки данните са противоречиви – едни от изследванията показват липса на ефект, други установяват известен антихипертензивен ефект.

Епидемиологичните проучвания сочат, че средното намаление на кръвното налягане на дадена популация вследствие физическите натоварвания варира между 2 и 7 mm

Hg (от 2% до 4%) за систолното и между 2 и 5 mm Hg за диастолното налягане в покой.

Намалението на кръвното налягане е най-голямо при хипертоници, по-малко при прехипертензивни и най-малко при нормотензивни [3]. Hagberg и сътр. (2002) установяват, че при 75% от лицата с хипертония може да се достигне намаление на систолното налягане с 11 mm Hg, а на диастолното – с 8 mm Hg. Изследванията сочат също, че при жените се постига по-голямо намаление в сравнение с мъжете, както и че ниските до умерени по интензивност физически натоварвания са дори по-ефективни отколкото тежките. Пример за такава интензивност е 30-40 min бързо ходене през повечето дни от седмицата, което е във възможностите на голяма част от хората на средна и по-напреднала възраст и е безопасно за лица с по-тежки форми на хипертония. Тук е важно да се отбележи, че промените в кръвното налягане вследствие на ФА са независими от намалението на телесното тегло [1].

Понижението на кръвното налягане в резултат на ФА може да не изглежда голямо, но особено при нормотензивни и прехипертензивни лица, то е клинично значимо. Чрез епидемиологични изследвания е оценено, че намаление с 5 mm Hg на диастолното налягане на дадена популация може да редуцира риска от ИБС с 21% и от мозъчен инсулт с 34%, докато намалението с 10 mm Hg понижава този риск съответно с 37 и 56% [20].

Намалението на кръвното налягане в резултат на извършване на системни аеробни натоварвания е по-голямо от постигнатото чрез ограничаване на натрия, суплементация с калий и ограничаване употребата на алкохол.

Относно механизмите, които са в основата на понижението на кръвното налягане в резултат на системни аеробни натоварвания, Cornelissen и Fagard (2005) установяват, че основно значение има намалената съдова резистентност, вероятно с участието на симпатиковата нервна система и системата ренин-ангиотензин.

ФА и СЕРУМНИ ЛИПИДИ

Значението на промените в хабитуалната физическа активност върху нивото на серумните липиди е добре изучено. Основният ефект

се изразява в увеличаване на холестерола на липопротеините с висока плътност (HDL-C), намаляване на серумните триглицериди и липса/или минимални промени в общия холестерол и холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C).

Механизмите, които са в основата на промените в серумните липиди в резултат на физически натоварвания, не са докрай изяснени, но голяма част от факторите, имащи значение за тези промени, са ясни. Основно значение сред тях имат общият енергоразход, съпътстващото намаление на телесните мазнини и предшестващите стойности на серумните липиди. Физическите упражнения са по-ефективни, когато първоначалните стойности на общия холестерол са по-високи, а тези на ИТМ (индекс на телесната маса) – по-ниски.

Редица големи лонгитудинални изследвания показват, че ФА води до увеличение на HDL-C [16,18, 25]. Антиатерогенното действие на HDL-C се обуславя от ролята му в обратния транспорт на холестерола, противовъзпалителния му ефект и антиоксидантното действие.

Увеличението на HDL-C в резултат на физическата активност варира в много широки граници, но средно то е около 2,5 mg/dL (2-8 mg/dL; 4-25%) [5]. Макар и невисоко, това увеличение е статистически значимо. Установено е, че 1 mg/dL повишение на HDL-C води до редуциране на риска от коронарни заболявания с 2-3% [7].

Тук трябва да се отбележи един важен факт – бедната на мазнини диета предизвиква намаление на LDL-C, но води и до понижаване на HDL-C. Физическите натоварвания премахват или намаляват тази тенденция за понижаване нивото на HDL-C.

Заедно с повишените нива на HDL-C се наблюдава и понижаване на триглицеридите (TG), които са независим рисков фактор за развитие на ССЗ [14].

Durstine и сътр. (2002) установяват, че при ходене или джогинг от около 25-30 km седмично, което се равнява на 1200-2200 kcal енергоразход, намалението на TG е от 5 до 38 mg/dL, а увеличението на HDL-C е от 2 до 8 mg/dL.

Обикновено се приема, че LDL-C не се повлиява от физически натоварвания. Все пак има изследвания, които показват неговото намаление, което е изразено предимно при жени, особено в постменопауза.

Съществуват известни противоречия по отношение на това, дали подобрието на липидния профил в резултат на физическата активност е свързано с промяната в състава на телесната маса. Вероятно промените в серумните липиди са в корелация с намалението на количеството на мазнините.

ФА и гликемичен контрол

Известно е, че ССЗ са основното усложнение и водещата причина за ранна смърт при болни от диабет.

Редица мащабни изследвания, обхващащи голям брой лица от двата пола и на различна възраст, недвусмислено показват съществуването на обратна и независима връзка между нивото на физическата активност и риска от развитие на диабет [12, 13]. Този ефект на физическите натоварвания се наблюдава независимо от промените в BMI и количеството на телесните мазнини, както и при по-възрастни хора.

Установено е, че както физическите натоварвания с аеробен характер, така и силовите натоварвания, са свързани с намален риск от диабет тип 2. Laaksonen и сътр. (2005) установяват, че дори промяната в начина на живот и нискоинтензивната ежедневна физическа активност може да понижи риска от диабет, независимо от диетичните фактори и намалението на теглото.

Някои контролирани изследвания показват, че по-високата физическа активност дава успешни резултати при популации с нарушен глюкозен толеранс, които са с повишен риск от диабет тип 2, и това води до редукция на случаите с 50% [24]. Изследванията на Laaksonen и сътр. (2005) и други автори демонстрират намаление на случаите дори при хора със затлъстяване, които са с висок риск за диабет тип 2. Съществуват убедителни доказателства за това, че по-високите нива на физическа активност и кардиореспираторен фитнес са предпоставка за намален риск от смърт и от преждевременна поява на ССЗ при диабетици, независимо от тяхното тегло.

Физическите натоварвания подобряват гликемичния контрол, изразяващо се в намаление на гликирания хемоглобин с около 6%,

намаляване на кръвната глюкоза, подобряване на инсулиновата чувствителност [4]. Тези ефекти на физическата активност водят до подобряване на гликемичния контрол при лица с диабет тип 2, но не и при лица с диабет тип 1.

Физическата активност може да повлияе инсулиновата чувствителност по различни начини – повишение на глюкозо-транспортация протеин тип 4 в скелетната мускулатура; по-висока васкуларизацията на скелетната мускулатура; митохондриална необиогенеза; намаление на висцералните мазнини.

LaMonte и сътр. (2005), обобщавайки основните известни и предполагаеми биологични механизми на протективния ефект на физическите натоварвания по отношение на диабета, сочат следните групи фактори – структурни промени в скелетната мускулатура (увеличаване броя на мускулните влакна, повишена капилярна плътност и кръвоток и др.); биохимични промени в скелетната мускулатура (повишаване активността на някои ензими, които играят роля в поддържането на клетъчната енергийна хомеостаза, увеличаване на миоглобина и др.); повишаване на функционалния капацитет, подобряване на липемичния контрол и др.

ФА и затлъстяване

ФА е важен компонент от всяка програма за лечение на затлъстяването. Тя е свързана с енергоразход, който допринася за постигане на отрицателен енергиен баланс. Сама по себе си ФА, без съпътстващо диетолечение обаче, не води до съществено редуциране на теглото. Резултатите от повечето изследвания сочат, че извършването на аеробни дейности без ограничение на хранителния прием води до минимално намаление на теглото.

Основният начин за понижаване на теглото при хора със затлъстяване е хранителната енергийна рестрикция. Повечето от диетите водят до енергиен дефицит от 500–1000 kcal, което не може да се постигне по пътя на физическата активност. Приблизително 25% от теглото, което се губи при диетолечението, е за сметката на мускулна маса, което е свързано с понижаване на основната обмяна. Добавянето на физически дейности към диетолечението води до поддържане на

мускулатурата и предпазва от намаление на основната обмяна.

Въпреки че по-високото ниво на ФА не е свързано със значително намаление на теглото в краткосрочен план, ФА е много важна за дългосрочното поддържане на теглото. Големите трансверзални изследвания сочат, че поддържането на намалението на теглото е успешно, само ако е съпроводено с редовно извършване на физически упражнения.

Само допреди 10 години познанията ни относно кардиопротективния ефект на физическите натоварвания се изчерпваха с тяхното влияние върху изброените традиционни рискови фактори.

През последните години беше установено, че ФА влияе и върху някои от по-новите сърдечно-съдови рискови фактори, каквито са биомаркерите на възпалението и хемостазата, както и новите липидни фактори [27].

Възпалителни и хемостатични биомаркери

Атеросклерозата вече не се разглежда като резултат от пасивно ендотелно увреждане и липидна инфилтрация. Редица изследвания показват, че възпалението играе съществена роля в развитието и прогресирането на атеросклерозата, включително и за руптурата на плаките, което инициира коронарна тромбоза и миокарден инфаркт.

Въпреки че вече са известни стотици възпалителни и хемостатични рискови фактори за ИБС, само някои от тях са надеждни маркери за кардиоваскуларния риск. Между тях С-реактивният протеин (С-РП) е най-мощният плазмен възпалителен маркер за сърдечно-съдов риск, който вече се оценява и като нов рисков фактор за развитието на инфаркт на миокарда, инсулт, периферна съдова болест и внезапна сърдечна смърт. С-РП има директен провъзпалителен ефект. Приема се, че той е ефективен прогностичен показател за острите коронарни инциденти [6].

Данните от епидемиологичните изследвания доказват съществуването на обратна връзка между физическата активност и маркерите на нискостепенното системно възпаление [10].

Експерименталните изследвания сочат, че ФА понижаване нивото на периферните възпалителни маркери (напр. разтворимите ад-

хезионни молекули) и потиска С-РП с 20-30% [15, 23]. В същото време ФА предизвиква повишение на някои противовъзпалителни медиатори, вкл. инхибитори на цитокините, IL-1 рецепторния антагонист, TNF рецептори и други [15]. Установена е и значима обратна дозозависима връзка между ФА и фибриногена, кръвния и плазмения вискозитет, броя на тромбоцитите, коагулационните фактори и др. Тези всички елементи намаляват риска от атеросклероза в различните съдови легла – коронарно, церебрално, периферносъдово, ренално.

Ясно е, че профилактиката на атеросклерозата е многофакторна, а физическите упражнения имат превантивно и терапевтично място.

Нови липиди

През последните години бяха открити някои т.нар нови липидни фактори – аполипопротеин А-I (apoA-I) и аполипопротеин В (apoB), които са структурни елементи на липопротеинните частици и които играят интегрална роля в техния метаболизъм [15, 23].

Доскоро серумните нива на LDL-C се приемаха за основен маркер за сърдечно-съдов риск, но проведеното интернационално изследване INTERHEART показва, че отношението apoB/apoA-I е най-мощният прогностичен показател за риск от миокарден инфаркт [28].

Съществуват вече значителен брой доказателства за това, че физическите натоварвания могат в значителна степен да окажат ефект върху нивото на тези липопротеини и да намалят съотношението между тях [2, 11].

От казаното дотук става ясно, че ФА може да модифицира голяма част от рисковите фактори, които стоят в основата ССЗ. През 2007 г. бяха публикувани резултатите от едно от най-мощните изследвания, проведено при повече от 27 000 жени, които показват, че само 59% от намалението на сърдечно-съдовия риск в резултат на физическата активност може да се обяснят с ефекта им върху традиционните и по-новите рискови фактори [22]. Съвсем изненадващо беше установено, че най-голям принос за намалението на сърдечно-съдовия риск имат възпалителните и хемостатичните фактори – 32,6%, в по-малка

степен – кръвното налягане – 27,1%, традиционните липиди – 19,1% новите липиди – 15,5% и гликираният хемоглобин – 8,9%.

Всъщност това изследване върху здравето на жените показва, че много голям дял – около 41% от намалението на риска от ССЗ, свързано с ФА, се дължи на други механизми.

Медирана от NO ендотелна функция

Един от тези механизми, обект на редица изследвания, е директният ефект на натоварванията върху медираната от азотния окис (NO) ендотелна функция.

Модерната съдова биология разглежда ендотела като динамична структура с различни функции, като регулация на вагусовия тонус; стимулиране и потискане на съдовия растеж; модулиране на възпалението, на тромбоцитната агрегация и коагулацията. Ендотелната дисфункция е едно от най-ранните явления, стоящи в основата на патогенезата на ССЗ. Тя предшества атерогенезата и е не само отключващ фактор за процеса на атеросклероза, но и характеризира всички нейни фази. В основата на нарушената функция на ендотела стои повишеното екстрацелуларно разрушаване на секретирания NO в присъствието на свободни радикали. NO има мощно вазорелаксиращо, антиоксидантно и противовъзпалително действие. Намаленото му ниво прави ендотела податлив на оксидативен стрес, възпаление и ерозия.

Вече има редица експериментални данни за това, че физическите натоварвания възстановяват и подобряват ендотелната функция. Аеробните натоварвания стимулират образуването и освобождаването на NO, както и освобождаването на антиоксидантни ензими, което води не само до вазодилатация, но има и антиоксидантно, антипролиферативно, антиапоптозно действие, което в крайна сметка води до кардиопротективен ефект [17].

Може да се предположи, че физическите натоварвания подобряват ендотелната функция чрез влиянието им върху рисковите фактори. Установено е обаче, че физическите натоварвания подобряват ендотелната функция и при липса на промени в липидните нива, кръвното налягане, глюкозния толеранс и ИТМ [8,26]. Следователно подобряването на

рисковите фактори не е задължително условие за подобряването на ендотелната функция в резултат на физически натоварвания.

Други механизми, които се дискутират и които могат да обяснят намалението на сърдечно-съдовия риск в резултат на ФА, над това, което се постига чрез модифициране на рисковите фактори, са влиянието ѝ върху автономната функция, върху вариабилността на сърдечната честота, върху левокамерната структура и имунния отговор при възпаление и др.

В заключение трябва да се каже, че през последните години беше направена голяма крачка по отношение изучаването на здравословните ефекти на ФА. Вече от никой не се оспорва нейният кардиопротективен ефект, който е съпоставим с повечето медикаментозни интервенции. Все още обаче не може да се сглоби изцяло картината на биологичните механизми на това действие.

Библиография:

1. Arroll, B. et R. Beaglehole. Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. – J. Clin. Epidemiol., **45**, 1992, № 5, 439-447.
2. Behre, C. J., G. Bergstrom et C. Schmid. Moderate Physical activity is associated with lower apoB/apoA-I ratios independently of other risk factors in healthy, middle-aged men. – Angiology, **61**, 2010, № 8, 775-779.
3. Cornelissen, V. et R. Fagard. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. – Hypertension, **46**, 2005, № 4, 667-675.
4. Duclos, M., M. L. Virally et S. Dejager. Exercise in the management of type 2 diabetes mellitus: What are the benefits and how does it work? – Phys. Sportsmed., **39**, 2011, № 2, 98-106.
5. Durstine, J. et al. Lipids, lipoproteins, and exercise. – J. Cardiopulm. Rehabil., **22**, 2002, № 6, 385-398.
6. Fruchart, J. et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. – Circulation, **109**, 2004, № 3, 15-19.
7. Gordon, D. J. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. – Circulation., **79**, 1989, № 1, 8-15.
8. Goto, C. et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. – Circulation., **108**, 2003, № 5, 530-535.
9. Hagberg, J., J-J. Park et M. Brown. The role of exercise training in the treatment of hypertension. An update. – Sports Med., **30**, 2002, № 3, 193-206.
10. Hamer, M. The relative influence of fitness and fatness on inflammatory factors. – Prev. Med., **44**, 2007, № 1, 3-11.
11. Holme, I. et al. ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight healthy men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. – J. Intern. Med., **262**, 2007, № 2, 235-243.
12. Hu, F. B. et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. – N. Engl. J. Med., **345**, 2001, № 11, 790-797.
13. Hu, G. et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. – Arch. Int. Med., **164**, 2004, № 8, 892-896.
14. Jeppesen, J. et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. – Circulation, **97**, 1998, 1029-1036.
15. Kasapis, C. et P. Thompson. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. – J. Am. Coll. Cardiol., **45**, 2005, № 10, 1563-1569.
16. Kodama, S. et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol A Meta-analysis. – Arch. Intern. Med., **167**, 2007, № 10, 999-1008.
17. Kojda, G. et R. Hambrecht. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? – Oxford J. Med. Vasc. Res., **67**, № 2, 187-197.
18. Kokkinos, P. et B. Fernhall. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels. – Sp. Med., **28**, 1999, № 5, 307-314.
19. Laaksonen, D. E. et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish diabetes prevention study. – Diabetes, **54**, 2005, № 1, 158-165.
20. LaMonte, M., S. Blair et T. Church. Physical activity and diabetes prevention. – J. App.
21. MacMahon, S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. – Lancet, **335**, 1990, № 8692, 765-774.
22. Mora, S. et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. – Circulation, **116**, 2007, № 19, 2110-2118.
23. Plaisance, E. et P. Grandjean. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. – Sports Med., **36**, 2006, № 5, 443-458.
24. Sanz, C., J. Gautier et H. Hanaire. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. – Diabetes Metab., **36**, 2010, № 5, 346-351.
25. Sternfeld, B. et al. Seven-year changes in physical fitness, physical activity, and lipid profile in the CARDIA Study. Coronary artery risk development in young adults. – Ann. Epidemiol., **9**, 1999, № 1, 25-33.
26. Taddei, S. et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. – Circulation, **101**, 2000, № 25, 2896-2801.
27. Terrados, N., G. Valca'rcelb et R. Venta. New cardiovascular risk factors and physical activity. – Apunts. Med. Esport., **45**, 2010, № 167, 201-208.
28. Yusuf, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. – Lancet, **364**, 2004, № 9438, 937-952.

✉ Адрес за кореспонденция

Д-р Д. Димитрова
Катедра „Спортна медицина“
НСА „Васил Левски“
Студентски град
1700 София

✉ Address for correspondence:

D. Dimitrova, DM
Department of Sport Medicine
NSA „V. Levski“
Students town
1700 Sofia