



REVIEW PAPER / PRACA POGLĄDOWA

Elżbieta Domka-Jopek^{ABFG}, Ewa Lenart-Domka^{BFG}

The influence of physical exercise as a component of cardiac rehabilitation on endothelial dysfunction – review of the related research

Wpływ wysiłku fizycznego w ramach rehabilitacji kardiologicznej na dysfunkcję śródbłonna – przegląd badań

Institute of Physiotherapy, University of Rzeszow

ABSTRACT

Endothelial dysfunction means any disturbance in the vascular endothelial function. There are many data indicating that endothelial dysfunction is a source of numerous vascular diseases. Cardiac rehabilitation, especially connected with increasing physical activity, plays an important role in the prophylaxis of vascular diseases complications in patients. Physical activity causes favorable changes in the circulatory system and improves psychophysical status. It is the base of healthy life style and fundamental element of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Cardiac rehabilitation after acute coronary incidents reduces total mortality and decreases the risk of next cardiac intervention. Similar beneficial effects may be observed in chronic heart failure.

Some reports attempt to explain mechanisms responsible for favorable effect of rehabilitation in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Many authors suggest, that cardiac training improves disturbed function

STRESZCZENIE

Dysfunkcja śródbłonna oznacza ubytek jakiegokolwiek z jego funkcji. Istnieje wiele danych upatrujących źródła chorób sercowo-naczyniowych w upośledzonej funkcji śródbłonna. Wśród działań mających na celu zapobieganie następstwom chorób układu krążenia istotną rolę przypisuje się rehabilitacji kardiologicznej, a zwłaszcza zwiększeniu aktywności fizycznej pacjentów. Aktywność fizyczna, wywołując korzystne zmiany fizjologiczne w czynności układu krążenia, redukując czynniki ryzyka chorób serca, poprawiając stan psychofizyczny pacjentów stała się podstawą zdrowego stylu życia oraz fundamentalnym elementem prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia. Zastosowanie rehabilitacji kardiologicznej u chorych po przebyciu ostrych incydentów wieńcowych redukuje śmiertelność całkowitą oraz zmniejsza ryzyko kolejnych interwencji kardiologicznych. Podobnie korzystne efekty widoczne są w przewlekłej niewydolności serca.

W ostatnich latach pojawiło się szereg doniesień próbujących wytłumaczyć mechanizmy odpowiedzialne za pozytywne

Mailing address / Adres do korespondencji: Elżbieta Domka-Jopek, 35-612 Rzeszów, ul. Warneńczyka 30a, tel.733 60 59 79 , e-mail: elzbieta.domka-jopek@wp.pl

Participation of co-authors / Udział współautorów: A – preparation of a research project / przygotowanie projektu badawczego; B – collection of data / zbieranie danych; C – statistical analysis / analiza statystyczna; D – interpretation of data / interpretacja danych; E – preparation of a manuscript / przygotowanie manuskryptu; F – working out the literature / opracowanie piśmiennictwa; G – obtaining funds pozyskanie funduszy / pozyskanie funduszy

Received / Artykuł otrzymano: 3.02.2016 | Accepted / Zaakceptowano do publikacji: 15.09.2016

Publication date / Data publikacji: october / październik 2016

of endothelium in cardiac diseases (hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure). Improved prognosis in patients with cardiovascular diseases after cardiac rehabilitation seems to be dependent on improvement in endothelial function.

Key words: endothelial dysfunction, cardiac rehabilitation

Abbreviations:

NO – nitric oxide, eNOS – endothelial nitric oxide synthase, EDHF – endothelial-derived hyperpolarizing factor, VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1, ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1, FMD – Flow-Mediated Dilation, t-PA – tissue plasminogen activator, TFPI – tissue factor pathway inhibitor, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor, 1 TF – tissue factor, ARDS – acute respiratory distress syndrome, VEGF – vascular endothelial growth factor, MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1

Definition and significance of endothelial dysfunction

The endothelium is a single layer of cells lining every blood vessel regardless of its diameter. On the one hand, it creates a filter barrier in capillaries responsible for proper nutrition and removing the products of metabolism of all tissues in the body. On the other, it produces substances that determine the diameter, remodeling and thrombosis of blood vessels [1]. Proper expression of these substances which often have opposing character, different half-life and variable dynamics results in maintaining vascular homeostasis. The best-known compound released from the endothelium is nitric oxide. Its vasodilatory, antiproliferative action on vascular smooth muscle, antithrombotic and anti-inflammatory activity have beneficial effect on the condition of blood vessels [2]. A number of other substances were described which, like the nitric oxide are released from the endothelium and significantly affect the blood vessels. Some of them resemble the action of nitric oxide (prostacyclin, EDHF) in many ways, the other directly or indirectly (i.e. by reducing the bioavailability of NO) act contrary (oxygen free radicals, endothelin, prostaglandin H₂, thromboxane A₂). The disruption to the above mentioned balance causes a cascade of undesirable effects on blood vessels, resulting in narrowing of the vessel diameter, the formation of atherosclerotic plaques (with the subsequent instability) and thrombosis [3, 4].

Endothelial dysfunction is a loss of any of its physiological property. For practical reasons, endothelial function is determined by measuring the release of its vascular mediators mainly nitric oxide [1, 3, 4]. In addition to the assessment of nitric oxide bioavailability, the measurement

efekt rehabilitacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wielu autorów potwierdza, że kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna, trening fizyczny przywraca zaburzoną funkcję śródbłonna w chorobach układu krążenia. Efekt ten jest widoczny w nadciśnieniu tętniczym, chorobie niedokrwiennej serca, przewlekłej niewydolności serca. Wydaje się, że poprawa rokowania zauważalna po zastosowaniu rehabilitacji kardiologicznej może być zależna od poprawy funkcji śródbłonna.

Słowa kluczowe: dysfunkcja śródbłonna, rehabilitacja kardiologiczna

Wykaz skrótów

NO – tlenek azotu, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu, EDHF – śródbłonkowo-pochodny czynnik hiperpolaryzujący, VCAM-1 – cząsteczka adhezyjna 1 komórki naczyniowej, ICAM-1 – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1, FMD – ultrasonograficzna ocena dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie, t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu, TFPI – inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia, PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu 1, TF – czynnik tkankowy, ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów 1

Definicja i znaczenie dysfunkcji śródbłonna

Śródbłonek naczyniowy stanowi pojedynczą warstwę komórek, wyściełającą każde, choćby najmniejsze, naczynie krwionośne. Z jednej strony tworzy barierę filtracyjną naczyń włosowatych, odpowiedzialną za prawidłowe odżywianie i oczyszczanie z produktów przemiany materii wszystkich tkanek ustroju. Z drugiej, wytwarza substancje, które decydują o średnicy, przebudowie oraz zakrzepicy naczyń krwionośnych [1]. Prawidłowe uwalnianie tych substancji, często o przeciwstawnym charakterze, różnym czasie półtrwania i zmiennej dynamice, skutkuje zachowaniem homeostazy naczyniowej. Najlepiej poznanym związkiem uwalnianym przez śródbłonek jest tlenek azotu. Poprzez rozkurcz naczyń krwionośnych, działanie antyproliferacyjne na mięśnie gładkie naczyń, aktywność przeciwzakrzepową oraz przeciwzapalną, wpływa korzystnie na stan naczyń krwionośnych [2]. Opisano szereg innych substancji, które podobnie jak tlenek azotu uwalniane są ze śródbłonna i znacząco wpływają na obraz naczyń krwionośnych. Część z nich w wielu aspektach przypomina w działaniu tlenek azotu (prostacyklina, EDHF), inne w sposób bezpośredni lub pośredni (tj. poprzez redukcję biodostępności NO) działają przeciwnie (wolne rodniki tlenowe, endotelina, prostaglandyna H₂, tromboksan A₂). Zaburzenie powyższej równowagi może spowodować kaskadę niepożądanych zjawisk w naczyniach krwionośnych, skutkujących zwężeniem średnicy naczyń, powstawaniem blaszek miażdżycowych (z ich następczą niestabilnością) oraz zakrzepicą [3, 4].

of concentration of other compounds, e.g. prostacyclin [5], superoxide anion [6], and von Willebrand factor [7], adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1), E-selectin or even C-reactive protein are useful in the assessment of endothelial function [8, 9, 10].

Research in the last two decades have shown that endothelial dysfunction underlies a number of diseases determining their course and prognosis. Endothelial dysfunction has been diagnosed and described in systemic and pulmonary hypertension, circulatory failure, coronary heart disease, arteriosclerosis obliterans of the lower limbs, atrial fibrillation and valve dysfunctions, ischemic stroke (typical diseases of the circulatory system), but also in ARDS, diabetes, rheumatoid arthritis, eclamp-

Dysfunkcja śródbłonna oznacza ubytek jakiegokolwiek z jego fizjologicznych właściwości. Ze względu na praktyczną funkcję śródbłonna określa się, mierząc poziom uwalnianych przez niego mediatorów naczyniowych, głównie tlenku azotu [1, 3, 4]. Poza oceną biodostępności tlenku azotu przydatne w ocenie funkcji śródbłonna są pomiary stężeń innych związków, np. prostacykliny [5], anionu ponadtlenkowego [6], czynnika von Willebranda [7], cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1), E-selektyny czy nawet białka CRP [8, 9, 10].

Badania ostatnich dwóch dekad pokazały, że dysfunkcja śródbłonna leży u podłoża szeregu schorzeń, decydując o ich przebiegu i rokowaniu. Dysfunkcję śródbłonna zdiagnozowano i opisano w nadciśnieniu systemowym i płuc-

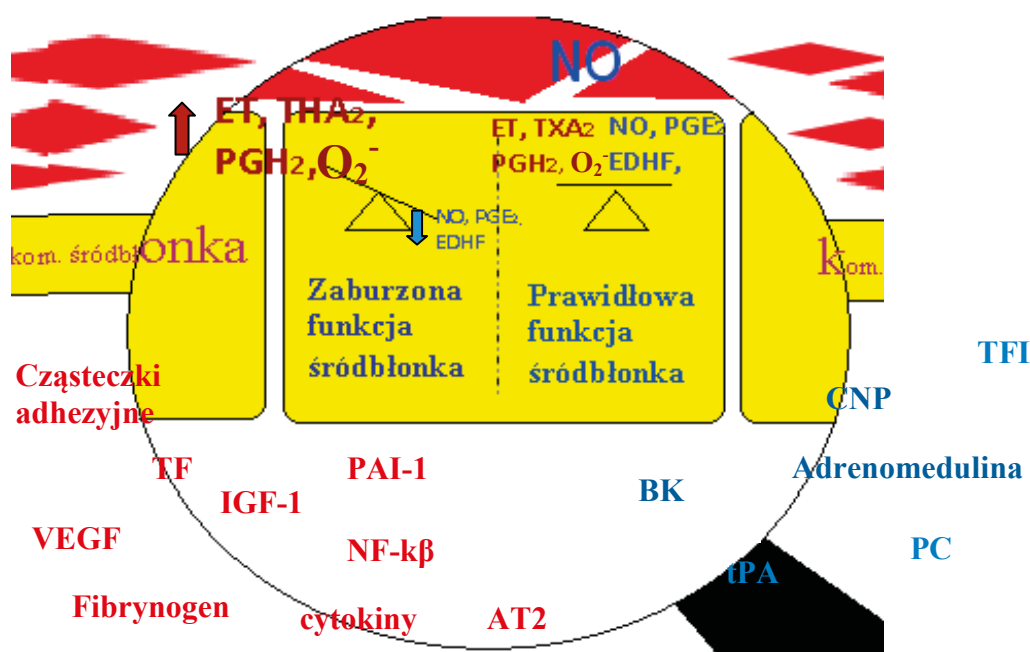


Figure 1. Imbalance in the production of endothelial-derived substances in endothelial dysfunction

In course of endothelial dysfunction occurs imbalance of substances produced by endothelial cells which cause the supremacy of vasoconstrictive, prothrombotic and proinflammatory compounds. Vasodilating and / or anticoagulant and / or anti-inflammatory and / or antiproliferative substances are marked as blue. Red indicates substances that have opposing action. Abbreviations: AT2 - angiotensin 2, BK - bradykinin, CNP - c-type natriuretic peptide, EDHF - endothelial-dependent hyperpolarizing factor, ET - endothelin, IGF-1 - insulin-derived growth factor, NO - nitric oxide, O₂⁻ - superoxide anion, PAI-1 - plasminogen activator inhibitor, PC - protein C, PGE₂ - prostacyclin, PGH₂ - prostaglandin H₂, t-PA - tissue plasminogen activator, TF - tissue factor, TFI - tissue factor inhibitor, TXA₂ - thromboxan A₂, VEGF - vascular endothelial growth factor (own elaboration).

Rycina 1. Zaburzenie równowagi w wydzielaniu śródbłonnkowo-pochodnych substancji w dysfunkcji śródbłonna

W dysfunkcji śródbłonna dochodzi do zaburzenia równowagi substancji wytwarzanych przez komórki śródbłonna doprowadzającego do supremacji związków zwężających naczynia, prozakrzepowych i prozapalnych. Kolorem niebieskim zaznaczono substancję o charakterze rozszerzającym naczynia i/lub przeciwwzakrzepowym i/lub przeciwpalnym i/lub antyproliferacyjnym. Kolorem czerwonym zaznaczono substancje o charakterze przeciwnym. Skróty: AT₂ - angiotensyna 2, BK - bradykinina, CNP - peptyd natriuretyczny C, EDHF - śródbłonnkowo-zależny czynnik hiperpolaryzujący, ET - endothelina, IGF-1 - insulino pochodny czynnik wzrostu, NO - tlenek azotu, O₂⁻ - anion ponadtlenkowy, PAI-1 - inhibitor aktywatora plazminogenu, PC - białko C, PGE₂ - prostacyklina, PGH₂ - prostaglandyna H₂, t-PA, tkankowy aktywator plazminogenu, TF - czynnik tkankowy, TFI - inhibitor czynnika tkankowego, TXA₂ - tromboxan A₂, VEGF - śródbłonnkowy czynnik wzrostu (opracowanie własne).

sia, sickle cell anemia, glaucomatous optic neuropathy or renal failure [1, 11–15]. This pathology is suspected in even higher proportion of conditions. However, it is not the prevalence of endothelial dysfunction that determined such a great interest in it among researchers and clinicians. It turned out that endothelial dysfunction is far ahead of morphological vascular lesions in atherosclerotic diseases [16]. Furthermore, the incidence of major cardiac incidents (including heart attack, stroke, peripheral artery disease) was significantly higher in patients who were diagnosed with abnormal endothelial-dependent response of coronary arteries 10 years earlier [16]. Other prospective studies have confirmed that endothelial dysfunction is a strong independent risk factor for acute cardiac events [17, 18].

Thus, endothelial dysfunction is not only the sphere of clinical trials interest due to the correction of the overall picture of a particular disease, but it should become the goal of therapy before the disease appears.

There are drugs with proved therapeutic action in endothelial dysfunction. Such drugs include angiotensin converting enzyme (ACE) and HMG-CoA reductase inhibitors (statins) [19, 20]. Although they have significant influence, it is still insufficient to improve endothelial function. Hence, a number of studies attempt to provide new tools to combat this disorder. One of promising methods likely to be important in improving endothelial function is the use of comprehensive rehabilitation comprising of, among others, diet modification and increased physical activity.

As the adverse impact of endothelial dysfunction mostly concerns cardiovascular disease, efforts of researchers have focused mainly on the role of cardiac rehabilitation to minimize this threat.

Numerous data point to cardioprotective effect of regular exercise. Reduced heart rate at rest and during submaximal exercise, reduction in blood pressure during submaximal exercise, increased electrical stability of the heart, decrease in blood lipid levels, increased insulin sensitivity, and finally weight loss were reported [21–24].

Physical activity causes beneficial physiological changes in cardiovascular function, reduces the risk factors for heart disease, improves the psychophysical condition of the patients, therefore, it became the basis of a healthy lifestyle and a fundamental element of primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

There are many studies proving the beneficial effect of cardiac rehabilitation in patients after myocardial infarction or coronary artery bypass grafting (CABG). The data show that overall mortality, including cardiac, decreased by 20–25% [25]. Other studies show 13% reduction in the risk of subsequent cardiac intervention [26]. Similar positive effects were observed after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

nym, niewydolności krążenia, chorobie niedokrwiennej serca, miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, migotaniu przedsionków, wadach zastawkowych, udarach niedokrwienych mózgu (zatem w typowych chorobach układu krążenia), ale także w ARDS, cukrzycy, w reumatoidalnym zapaleniu stawów, rzucawce, anemii sierpowatej, neuropatii jaskrowej czy niewydolności nerek [1, 11–15]. W jeszcze większym odsetku chorób patologię tę się podejrzewa. Jednak to nie powszechność występowania dysfunkcji śródbłonna zadecydowała o tak wielkim zainteresowaniu nim wśród badaczy i klinicystów. Okazało się bowiem, że jeśli chodzi o choroby z kręgu miażdżycowych, dysfunkcja śródbłonna znacznie wyprzedza morfologiczne zmiany naczyniowe [16]. Również częstość występowania poważnych incydentów kardiologicznych (w tym zawał, udar, krytyczne zwężenie naczyń obwodowych) jest istotnie wyższa u pacjentów, u których 10 lat wcześniej wykazano nieprawidłową śródbłonkowo-zależną odpowiedź naczyń wieńcowych [16]. Inne badania prospektywne potwierdziły, że dysfunkcja śródbłonna jest silnym, niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia ostrych incydentów sercowych [17, 18].

Zatem dysfunkcja śródbłonna nie pozostaje tylko w kręgu zainteresowań klinicznych ze względu na korekcję całościowego obrazu poszczególnego schorzenia, ale powinna stać się celem terapii zanim jeszcze wystąpi choroba.

Istnieją leki o udowodnionym działaniu terapeutycznym korygującym dysfunkcję śródbłonna. Do takich leków należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) [19, 20]. Wpływ ich, choć znaczący, pozostaje nadal niewystarczający w aspekcie poprawy funkcji śródbłonna. Stąd szereg badań próbujących dostarczyć nowych narzędzi do walki z tym zaburzeniem. Jedną z obiecujących metod mogących mieć istotne znaczenie w poprawie funkcji śródbłonna jest wykorzystanie kompleksowej rehabilitacji zawierającej w sobie m.in. modyfikacje żywieniowe i zwiększoną aktywność fizyczną.

Ponieważ niekorzystny wpływ dysfunkcji śródbłonna w największym stopniu dotyczy chorób układu krążenia, wysiłki badaczy skupiły się głównie na roli rehabilitacji kardiologicznej w minimalizowaniu tego zagrożenia.

Istnieje szereg danych przemawiających za kardioprotekcyjnym efektem systematycznego wysiłku fizycznego. Opisywano zmniejszenie częstości skurczów serca w spoczynku i w trakcie obciążeń submaksymalnych, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w czasie submaksymalnych wysiłków, wzrost stabilności elektrycznej serca, obniżenie poziomu lipidów we krwi, wzrost wrażliwości tkanek na insulinę, czy w końcu spadek masy ciała [21–24].

Aktywność fizyczna, wywołując korzystne zmiany fizjologiczne w czynności układu krążenia, redukując czynniki ryzyka chorób serca, poprawiając stan psychofizyczny pacjentów stała się podstawą zdrowego stylu życia

A significant increase in maximal oxygen uptake and improved quality of life were confirmed in the group of patients who did regular physical exercise. In chronic heart failure, cardiac rehabilitation resulted in a reduction of mortality by 35% and hospitalizations by 28% [27]. Previous studies demonstrated a beneficial effect of exercise in the prevention of hypertension. Reduction in blood pressure at rest and during exercise was observed in people who were training [28].

The significance of endothelial dysfunction in cardiac rehabilitation

Recently a number of reports attempted to explain the mechanisms responsible for the positive effect of rehabilitation in patients with cardiovascular diseases. Four hypotheses were examined at the same time: regression of coronary stenosis, formation of collateral circulation, anti-thrombotic activity and improved endothelial function.

Three prospective, randomized studies have shown small regression of stenosis in the coronary arteries, but the outcome was not entirely clear [29–31]. In one study, the authors suggested that regression of coronary artery disease can occur in patients doing 5–6 hours of regular physical exercise per week (> 2200kcal / week). Such training loads are uncommon in this group of patients and do not explain the beneficial effects of cardiac rehabilitation in patients with ischemic heart disease [32].

The data on the development of collateral circulation are scarce and sometimes contradictory [33–35]. There is a need for further research to clarify the precise role of these phenomena in the described beneficial effects of cardiac rehabilitation.

Cardiac rehabilitation causes a decrease in clotting factors (von Willebrand factor, fibrinogen, D-dimer) [36]. Given the crucial role of endothelium in the process of hemostasis (initiation of the coagulation via activation of the extrinsic path, the site where important for hemostasis mediators NO, prostacyclin, t-PA, TFPI, PAI-1, TF, von Willebrand Factor are synthesized) cannot be excluded that the beneficial effect of rehabilitation on disturbed coagulation, at least partly, results from improved endothelial function [37].

The last hypothesis indicating that the improvement in endothelial function determines the benefits of cardiac rehabilitation, seems to be, by far, the most convincing.

Many authors have confirmed that cardiac rehabilitation restores the impaired endothelial function in cardiovascular diseases [38–40]. At the molecular level, it seems to depend mainly on the increase in the bioavailability of nitric oxide [29, 41, 42]. There is evidence that the beneficial effects of rehabilitation may also correspond to decreased production of endothelial vasoconstricting substances (endothelin, angiotensin), reduction of oxidative stress, decrease in coagulation parameters (fibrinogen, vWf, P-selectin, d-dimers) [36, 40, 43].

oraz fundamentalnym elementem prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia.

Istnieje wiele badań potwierdzających korzystny wpływ rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów po zawale serca czy zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Z danych wynika, że śmiertelność całkowita, w tym z przyczyn sercowych, zmniejszyła się o 20–25% [25]. Inne badania wskazują na 13% zmniejszenie ryzyka kolejnych interwencji kardiologicznych [26]. Podobne pozytywne efekty obserwowane były po zabiegach przeszłkowej angioplastyki wieńcowej (PTCA). W grupie badanych poddanych regularnemu wysiłkowi fizycznemu potwierdzono istotny wzrost maksymalnego pochłaniania tlenu i poprawę jakości życia. Również w długofalowej obserwacji w porównaniu z pacjentami nieobjętymi programem regularnych ćwiczeń wykazano istotne zmniejszenie ryzyka incydentów sercowych. W innym badaniu 12-miesięczny trening w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca wiązał się z większym przeżyciem bez incydentów sercowo-naczyniowych, niż po zastosowaniu angioplastyki wieńcowej. W przewlekłej niewydolności serca rehabilitacja kardiologiczna powodowała spadek śmiertelności o 35%, a częstość hospitalizacji o 28% [27]. W dotychczasowych badaniach wykazano korzystny efekt stosowania ćwiczeń fizycznych w prewencji nadciśnienia tętniczego. U osób trenujących obserwowano redukcję ciśnienia tętniczego w spoczynku, jak również w trakcie ćwiczeń [28].

Znaczenie dysfunkcji śródbłónka w rehabilitacji kardiologicznej

W ostatnich latach pojawiło się szereg doniesień próbujących wytłumaczyć mechanizmy odpowiedzialne za pozytywny efekt rehabilitacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Rozpatruje się równolegle cztery hipotezy: regresję zwężenia naczyń wieńcowych, powstawanie krążenia obocznego, działanie przeciwzakrzepowe oraz poprawę funkcji śródbłónka.

Przeprowadzone trzy prospektywne, randomizowane badania wykazały co prawda niewielką regresję zmian (zwężeń) w naczyniach wieńcowych, ale ich wynik nie był do końca jednoznaczny [29–31]. W jednym z badań autorzy sugerują, że regresja zwężeń w tętnicach wieńcowych może zachodzić u chorych wykonujących 5–6 h regularnych ćwiczeń fizycznych tygodniowo (>2200kcal/tygodniowo). Takie obciążenia są w tej grupie chorych rzadkością i nie pozwalają wytłumaczyć dobroczynnych skutków rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca [32].

W przypadku rozwoju krążenia obocznego dotychczasowe dane są nieliczne, a czasami sprzeczne [33–35]. Istnieje potrzeba dalszych badań celem precyzyjnego wyjaśnienia roli wspomnianych zjawisk w opisanych korzystnych efektach rehabilitacji kardiologicznej.

Rehabilitacja kardiologiczna powoduje spadek czynników krzepnięcia (czynnika von Willebranda, fibryno-

The animal model of hypertension (SHR rats) have shown a decrease in blood pressure during exercise secondary to increased bioavailability of nitric oxide [44]. In hypertensive patients, exercise training reduces blood pressure parallel to improvement in endothelial function [45]. Improvement of endothelial function occurred, however, only in patients exercising vigorously (heart rate during exercise > 90% of maximum heart rate). The study of African-Americans (the population most affected by hypertension) also showed improvement in endothelial function during cardiac rehabilitation [46]. Moreover, there is evidence that normotensive women with family history of hypertension have impaired endothelial function which is reversible during 16-week physical training [47].

In the patients with metabolic syndrome, physical training was associated with improved physical capacity, improving endothelial function and improvement in disturbed metabolic parameters (dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance) [48]. Best results were observed after an intense exercise (90% of the pulse limit). Similar observations were found in the population of patients with obesity [49].

In the animal model of type 2 diabetes (db / db mice) physical training was associated with improvement in endothelial function, coronary arteries, and a reduction in oxidative stress. This effect was visible, despite the absence of changes in the values of glucose and insulin level [50]. In patients with diabetes, the presence of insulin resistance tested with HOMA - IR method appears to be associated with impaired endothelial function and these disorders are reduced during cardiac rehabilitation [51]. In patients with coronary heart disease, diabetes was associated with more severe endothelial dysfunction. Physical training in this population was also associated with improvement in endothelial function [52]. In another study, the authors have proved that the use of multi-factor intervention (hypocaloric diet + exercise training) in the patients with diabetes can improve endothelial function and decrease LDL cholesterol, reducing hyperglycemia and insulin resistance [53]. Importantly, the improvement of endothelial function was observed 6 months after the implementation of the above therapies.

The study on a fairly large group of patients (n = 146) with stable ischaemic heart disease showed that the use of 12-week supervised cardiac rehabilitation was associated with improved endothelial function assessed with FMD [54]. The value analysis in this group of patients was performed by researchers who found that the degree of improvement in exercise capacity and endothelial function during 8-week cardiac rehabilitation was dependent of the baseline exercise capacity of patients [55]. The lower it is, the greater is the effect of rehabilitation. They observed a correlation between the increase in exercise capacity and improvement in endothelial function - an increase of 1

geny, D-dimeru) [36]. Biorąc pod uwagę kluczową rolę śródbłonna w procesach hemostazy (inicjowanie krzepnięcia na drodze aktywacji szlaku zewnątrzpo pochodnego, miejsce syntezy ważnych dla hemostazy mediatorów: NO, prostacykliny, t-PA, TFPI, PAI-1, TF, czynnika von Willebranda) nie można wykluczyć, że, przynajmniej w części, za korzystny efekt rehabilitacji w procesach zaburzonego krzepnięcia odpowiada poprawa funkcji śródbłonna [37].

Ostatnia hipoteza wskazująca, że poprawa funkcji śródbłonna determinuje korzyści wynikające z rehabilitacji kardiologicznej, wydaje się być, jak dotąd, najbardziej przekonująca.

Wielu autorów potwierdza, że rehabilitacja kardiologiczna przywraca zaburzoną funkcję śródbłonna w chorobach sercowo-naczyniowych [38–40]. Na poziomie molekularnym wydaje się to głównie zależeć od wzrostu biodostępności tlenu azotu [29, 41, 42]. Istnieją dane potwierdzające, że za korzystne efekty rehabilitacji może również odpowiadać zmniejszona produkcja śródbłonkowych substancji naczyniokurczących (endotelina, angiotensyna), redukcja stresu oksydacyjnego, spadek parametrów układu krzepnięcia (fibrynogenu, vWf, P-Selektyny, d-dimerów) [36, 40, 43].

W zwierzęcym modelu nadciśnienia tętniczego (szczury SHR) wykazano spadek ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku fizycznego wtórny do zwiększonej biodostępności tlenu azotu [44]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym trening fizyczny powoduje redukcję ciśnienia tętniczego równoległe z poprawą funkcji śródbłonna [45]. Poprawa funkcji śródbłonna występowała jednak jedynie w grupie chorych intensywnie ćwiczących (osiągających w trakcie ćwiczeń tętno >90% tętna maksymalnego). W badaniu dotyczącym Afroamerykanów (populacji najbardziej obciążonej nadciśnieniem tętniczym) wykazano również poprawę funkcji śródbłonna w trakcie rehabilitacji kardiologicznej [46]. Co więcej, istnieją dane, że u kobiet normotensyjnych z rodzinnym wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego występuje zaburzona funkcja śródbłonna i jest ona odwracalna w trakcie 16-tygodniowego treningu fizycznego [47].

U chorych z zespołem metabolicznym trening fizyczny wiąże się z poprawą wydolności fizycznej, polepszeniem funkcji śródbłonna oraz z poprawą zaburzonych parametrów metabolicznych (dyslipidemia, hiperglikemia, insulinooporność) [48]. Najkorzystniejsze rezultaty obserwowano po intensywnym obciążeniu wysiłkiem fizycznym (90% limitu tętna). Podobne obserwacje wykazano w populacji chorych z otyłością [49].

W zwierzęcym modelu cukrzycy typu 2 (myszy db/db) trening fizyczny był związany z poprawą funkcji śródbłonna w obrębie tętnic wieńcowych oraz redukcją stresu oksydacyjnego. Efekt ten był widoczny pomimo nieobecności zmian w wartościach glikemii oraz poziomu insuliny [50]. W populacji pacjentów z cukrzycą, obecność insulinooporności wykazywanej metodą HOMA - IR wydaje się

MET was accompanied by an improvement of 0.55% in FMD test. It is worth emphasizing that this was a randomized study with a control group ($n = 64$, including 32 patients in the control group). Also, in a recently published study authors showed improvement in endothelial function in these patients during cardiac rehabilitation [56]. In patients with ischemic heart disease, cardiac rehabilitation is beneficial not only to the epicardial arteries, but also microcirculation of the heart muscle [35]. In the peripheral circulation, training reduces endothelial dysfunction and this effect is more pronounced in the vessels of the limbs involved in the exercises [57]. Adding psychological training to the standard rehabilitation enhances the positive effect of rehabilitation on the prognosis of ischemic heart disease [58]. In patients with Prinzmetal angina undergoing aerobic exercise training, the number of attacks of angina decreases with the improvement of endothelial function [59].

In the group of patients who underwent the first heart attack, 4 weeks of combined aerobic and resistance training resulted in endothelial function improvement. Participation in cardiac rehabilitation (physical training + dietary modifications) reduced the risk of reinfarction by half. It is worth noting that a large group in the study included (306 people participating in rehabilitation and 298 people in the control group), and a relatively long follow-up period - 24 months [60]. Norwegian researchers described similar benefits of cardiac rehabilitation in patients after myocardial infarction [61]. Interestingly, an animal model showed that 6 weeks of moderate or high intensity training induced reduction of infarct area, increased microvascular density, increased VEGF expression in mice with myocardial infarction [62]. The authors of a recent study on mice after myocardial infarction observed an increase in endothelial progenitor cells in course of regular exercise [63]. In yet another study, genetically recombinant mice demonstrated that 8 weeks of exercise training implemented after myocardial infarction result in the improved of left ventricular function only in mice with a double normal copy of the gene for nitric oxide synthase (eNOS + / +) [64]. There is also a paper in which the authors found no beneficial effect of rehabilitation on the level of endothelial function in patients after myocardial infarction (STEMI). The group was scarce in number ($n = 25$), improvement in endothelial function was also demonstrated in the patients with endothelial dysfunction present at baseline [65].

In chronic heart failure the reduction of symptoms during physical exercise is associated with improvement in endothelial function [38, 39]. In addition to the widely described increase in the bioavailability of NO, the improvement of disturbed interaction of endothelial cells and monocytes / macrophages (initial phase of vascular inflammation) is also reported [38]. This improvement is represented by decrease in inflammatory markers such

być związana z zaburzeniami funkcji śródbłonka, a zaburzenia te ulegają redukcji w trakcie rehabilitacji kardiologicznej [51]. U chorych z chorobą niedokrwienną serca obecność cukrzycy związana była z bardziej nasiloną dysfunkcją śródbłonka. Również w tej populacji chorych trening fizyczny był związany z poprawą funkcji śródbłonka [52]. W innej pracy autorzy wykazali, że zastosowanie wieloczynnikowej interwencji (dieta hipokaloryczna + trening fizyczny) u chorych z cukrzycą pozwala uzyskać poprawę funkcji śródbłonka oraz spadek LDL cholesterolu, redukcję hiperglikemii i insulinooporności [53]. Co istotne, poprawa funkcji śródbłonka była widoczna dopiero po 6 miesiącach od wdrożenia powyższej terapii.

W badaniu przeprowadzonym na dość licznej grupie chorych ($n = 146$) ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, zastosowanie 12-tygodniowej, nadzorowanej rehabilitacji kardiologicznej wiązało się z poprawą funkcji śródbłonka, ocenianej metodą FMD [54]. Wartościowej analizy w tej grupie chorych dokonali badacze, którzy stwierdzili, że stopień poprawy wydolności fizycznej i funkcji śródbłonka w trakcie 8-tygodniowej rehabilitacji kardiologicznej zależy od wyjściowej wydolności fizycznej pacjentów [55]. Im jest ona niższa, tym efekt rehabilitacji jest większy. Zauważyli oni korelację pomiędzy przyrostem wydolności fizycznej i poprawą funkcji śródbłonka – wzrostowi o 1 MET towarzyszyła poprawa o 0,55% w badaniu FMD. Podkreślić tutaj należy, że było to badanie randomizowane z obecnością grupy kontrolnej ($n=64$, w tym 32 pacjentów w grupie kontrolnej). Również w niedawno opublikowanej pracy autorzy wykazali poprawę funkcji śródbłonka u takich chorych w trakcie rehabilitacji kardiologicznej [56]. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca rehabilitacja kardiologiczna działa korzystnie nie tylko na tętnice nasierdziowe, ale również na mikrokrążenie mięśnia sercowego [35]. W krążeniu obwodowym wysiłek fizyczny zmniejsza poziom dysfunkcji śródbłonka i efekt ten jest bardziej zaznaczony w naczyniach kończyn biorących udział w ćwiczeniach [57]. Dodanie do standardowej rehabilitacji treningu psychologicznego wzmacnia pozytywny efekt rehabilitacji na rokowanie w chorobie niedokrwiennej serca [58]. U pacjentów z anginą Prinzmetala przechodzących aerobowy trening fizyczny zaobserwowano, że liczba ataków dławicy spada wraz z poprawą funkcji śródbłonka naczyniowego [59].

W grupie chorych, którzy przeszli pierwszy zawał serca, zastosowanie 4-tygodniowego łączonego aerobowego i oporowego treningu fizycznego powodowało poprawę funkcji śródbłonka. Udział w rehabilitacji kardiologicznej (trening fizyczny + modyfikacje dietetyczne) o połowę redukowało ryzyko wystąpienia ponownego zawału. Na uwagę zasługuje fakt dużej liczbie grupy włączonej do badania (306 osób uczestniczących w rehabilitacji oraz 298 osób w grupie kontrolnej), oraz stosunkowo długi czas obserwacji – do 24 miesięcy [60]. Podobne korzyści z rehabilitacji kardiologicznej u cho-

as MCP-1, ICAM-1 and sVCAM-1 [66, 67]. In patients with advanced heart failure (NYHA IIIb) 12-week physical training involved improving endothelial function, neovascularization, improved left ventricular function and increasing exercise capacity [68]. Meta-analysis of studies on the patients with heart failure and reduced ejection fraction of the left ventricle (<40%) showed an improvement in exercise capacity during aerobic, resistance and combined physical exercise [69]. Similar benefits were observed in patients with advanced heart failure and implantable cardioverter / defibrillator [70]. Importantly, endothelial dysfunction in patients with heart failure and low ejection fraction correlates with prognosis in this group of patients [71]. It should be noted that there are few studies that do not show the beneficial effect of rehabilitation on improved endothelial function in these patients. However, in this case endothelial function was assessed using low precision parameters [72]. Kitzman et al. observed in patients with heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle no improvement of endothelial function during 16-week cardiac rehabilitation [73].

Cardiac rehabilitation improves endothelial function in the coronary arteries in patients with dilated cardiomyopathy associated with ischemia [74].

There are a number of studies indicating impairment of endothelial function in patients with occlusive disease of lower extremities [75, 76]. Important predictors of occurrence of endothelial dysfunction in predicting cardiovascular events in these patients was also found [77]. Unfortunately, few studies have focused on the issue of the effect of exercise training on endothelial function in patients with occlusive disease of lower extremities. One study showed that supervised exercise training in older patients improves endothelial function by 65%. The importance of this study, however, is diminished by the fact that the study groups were low in number ($n = 19$) [78]. A larger, randomized study demonstrated improved endothelial function in this group of patients, but only after the application of aerobic training, no improvement after using resistance training of the lower limbs was observed [79]. Indirect premise in favor of beneficial effects of exercise on the condition of vessels in patients with occlusive disease of lower extremities provided Payvandi et. al. in their observation. In this study, increased physical activity per day in a group of 111 patients was associated with improved endothelial function measured using FMD method [80].

Finally, in patients undergoing heart transplants, researchers describe the positive effects of exercise training in improving endothelial function, and the number of sessions of cardiac rehabilitation appears to be an important prognostic factor 10 years after transplantation [81, 82]. Also there is a work concerning this group that does not show the beneficial effect of rehabilitation on endo-

rych po przebytych zawale serca opisywali norwescy badacze [61]. Co ciekawe, w modelu zwierzęcym wykazano że 6-tygodniowy trening fizyczny o umiarkowanym lub dużym natężeniu powodował u myszy przechodzącej zawał mięśnia sercowego redukcję powierzchni zawału, zwiększoną gęstość mikrokrazenia, zwiększoną ekspresję VEGF [62]. W niedawno przeprowadzonym badaniu na myszach po przebytych zawale serca autorzy zaobserwowali wzrost komórek progenitorowych śródbłónka w trakcie regularnego wysiłku fizycznego [63]. W jeszcze innym badaniu na genetycznie rekombinowanych myszach wykazano, że 8-tygodniowy trening fizyczny wdrożony po zawale mięśnia sercowego przynosi poprawę funkcji skurczowej lewej komory tylko u myszy z podwójną prawidłową kopią genu dla syntazy tlenu azotu (eNOS +/+) [64]. Istnieje również praca, w której autorzy nie wykazali korzystnego efektu rehabilitacji na poziom funkcji śródbłónka u chorych po przebytych zawale serca (STEMI). Była to jednak grupa mało liczebna ($n = 25$), wykazano ponadto poprawę funkcji śródbłónka u tych pacjentów, u których w momencie włączenia do badania obecna była dysfunkcja śródbłónka [65].

W przewlekłej niewydolności serca redukcja objawów w trakcie treningu fizycznego związana jest z poprawą funkcji śródbłónka [38, 39]. Oprócz szeroko opisywanego wzrostu biodostępności NO, donosi się o poprawie zaburzonej interakcji komórek śródbłónka i monocytów/makrofagów (wstępna faza zapalenia naczyń) [38]. Poprawę tę reprezentuje spadek markerów zapalnych, takich jak: MCP-1, sICAM-1 oraz sVCAM-1 [66, 67]. W grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA IIIb) 12-tygodniowy trening fizyczny wiąże się z poprawą funkcji śródbłónka, neowaskularyzacją, poprawą funkcji lewej komory oraz zwiększeniem wydolności fizycznej [68]. Metaanaliza badań dotyczących chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową mięśnia lewej komory (<40%) wykazała poprawę wydolności fizycznej w trakcie aerobowego, oporowego oraz łączonego treningu fizycznego [69]. Podobne korzyści obserwowano u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca i wszczepionym kardiowerterem/defibrylatorem [70]. Jest to o tyle istotne, że dysfunkcją śródbłónka u chorych z niewydolnością serca i niską frakcją wyrzutową lewej komory koreluje z rokowaniem w tej grupie chorych [71]. Należy zaznaczyć, że istnieją pojedyncze prace, które nie wykazują korzystnego wpływu rehabilitacji kardiologicznej na poprawę funkcji śródbłónka w tej grupie chorych – w tym wypadku do oceny funkcji śródbłónka wykorzystano jednak mało precyzyjne parametry [72]. W grupie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową mięśnia lewej komory Kitzman i wsp. nie zaobserwowali poprawy funkcji śródbłónka w trakcie 16-tygodniowej rehabilitacji kardiologicznej [73].

U chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową niezwiązaną z niedokrwieniem rehabilitacja kardiologiczna

Table 1. Characteristics of some studies which are included in this article. Abbreviations: STEMI – ST-segment elevation heart attack, ICD – implantable cardioverter / defibrillator, KKD – lower limbs, LVEF – left ventricular ejection fraction, FMD – Flow-Mediated Dilatation, RHI – plethysmography: reactive hyperemia test, PET – positron emission tomography, Ach – acetylcholine, AIT – aerobic intense training, MIT – continuous moderate intensity training (own elaboration)

Tabela 1. Charakterystyka części badań uwzględnionych w artykule. Skrótly: ChNS – choroba niedokrwienna serca, STEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, ICD – wszczepialny kardiowerter/defibrylator, kkd – kończyny dolne, EF LV – frakcja wyrzutowa lewej komory, FMD - ultrasonograficzna ocena dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie, RHI – pletyzmografia: test reaktywnego przekrwienia, PET – pozytronowa tomografia emisyjna, Ach – acetylocholina, AIT – intensywny trening aerobowy, MIT – ciągły trening o umiarkowanym natężeniu (opracowanie własne)

Paper authors Autorzy pracy	Group characteristic Charakterystyka grupy	Group size Liczebność grupy	Duration of rehabilitation Okres rehabilitacji	Effects on endothelial function (evaluation method) Wpływ na funkcję śródbłonna (metoda oceny)
Molmen-Hansen HE, Stolen T	Hypertension z nadciśnieniem tętniczym	88	12 weeks / tygodni	Improvement in AIT group, no improvement in MIT group (FMD) Poprawa w grupie AIT, brak w MIT (FMD)
Babbitt DM, Diaz KM	Afroamerican with hypertension Afroamerykanie z nadciśnieniem tętniczym	42	6 months / miesięcy	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
Tjonna AE i wsp	Metabolic syndrome z zespołem metabolicznym	32	16 weeks / tygodni	Improvement, more significant in AIT group (FMD) Poprawa, większa w grupie AIT (FMD)
Schjerve IE, Tyldum GA	Obesity z otyłością	40	12 weeks / tygodni	Improvement, more significant in AIT group Poprawa, większa w grupie AIT
Sixt S, Beer S,	Ischaemic heart disease + diabetes type 2 ChNS + Cukrzyca t.2	23	6 months / miesięcy	Improvement after 6 months (assessment of coronary blood vessels diastole after Ach administration) Poprawa po 6 miesiącach (ocena rozkurczu naczyń wieńcowych po podaniu Ach)
Cornelissen VA, Onkelinx S	Stable Ischaemic heart disease Stabilna ChNS	146	12 weeks / tygodni	Improvement (FMD), No improvement (RHI) Poprawa (FMD), brak poprawy (RHI)
Conraads VM, Pattyn N	Stable Ischaemic heart disease Stabilna ChNS	200	12 weeks / tygodni	Improvement in both groups (FMD) Poprawa w obu grupach (FMD)
M.Vona; T. Iannino	After myocardial infarction (low risk patients) Po zawale serca (chorzy niskiego ryzyka)	604	4 weeks / tygodnie + 12 months / miesięcy	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
Moholdt T, Aamot IL	After myocardial infarction Po zawale serca	107	12 weeks / tygodni	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
Peller M. Balsam M.	After STEMI Po zawale serca typu STEMI	25	4 i 8 weeks / tygodni (2 groups / grupy)	No improvement (RHI) Brak poprawy, (RHI)
Erbs S, Höllriegel R,	Heart failure Z niewydolnością serca	37	12 weeks / tygodni	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
Isaksen K, Munk PS.	Heart failure with ICD Z niewydolnością serca i ICD	38	3 months / miesiące	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
Kitzman DW, Brubaker PH	Heart failure with preserved LV EF Z niewydolnością serca i zachowaną EF LV	63	16 weeks / tygodni	No improvement (FMD) Brak poprawy (FMD)
Legallois D, Belin.A	Dilated cardiomyopathy Kardiomiopatia rozstrzeniowa	29	12 weeks / tygodni	Improvement (PET) Poprawa (PET)
Brendle DC, Joseph LJ.	Lower limbs atherosclerosis Miażdżycza zarostowa kkd	19	6 months / miesięcy	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)
McDermott M., Ades P.	Lower limbs atherosclerosis Miażdżycza zarostowa kkd	156	24 weeks / tygodnie	Improvement (FMD) Poprawa (FMD)

thelial function [83]. The final interpretation is difficult due to a small size of the groups analyzed in these studies.

The review of above mentioned studies seems to be convincing as to the clear improvement in endothelial function during cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease. Individual reports with results that do not support this thesis may be the result of a large discrepancy in the number of people involved in rehabil-

poprawia funkcję śródbłonna w naczyniach wieńcowych [74].

Istnieje szereg prac wskazujących na upośledzenie funkcji śródbłonna u chorych z miażdżycą zarostową kończyn dolnych [75, 76]. Stwierdzono również istotne znaczenie prognostyczne występowania dysfunkcji śródbłonna w przewidywaniu u takich chorych incydentów sercowo-naczyniowych [77]. Niestety, niewiele badań

itation, duration of rehabilitation, test methods of endothelial function used in the study (Table 1). As Table 1 shows, the study groups may differ between studies up to 30-fold, and follow-up more than 6 times.

Proving that endothelial dysfunction occurs many years earlier in patients with acute cardiovascular events, and that cardiac rehabilitation has beneficial effect on the level of endothelial dysfunction may have important clinical implications. On the one hand, it will allow to include asymptomatic patients with endothelial dysfunction (primary prevention) in a primary prevention program early enough. On the other, perhaps in the near future, it will enable the diversification of the range of physical training in patients diagnosed with cardiovascular disease participating in the comprehensive cardiac rehabilitation, depending on the severity of changes in the endothelium (secondary prevention).

Conclusions

1. Cardiac rehabilitation has beneficial impact on the level of endothelial dysfunction.
2. Cardiac rehabilitation improves the prognosis in patients with cardiovascular disease.

poświęcono zagadnieniu wpływu treningu fizycznego na funkcję śródbłonna u pacjentów z miażdżycą zarośtową kończyn dolnych. W jednej pracy wykazano, że zastosowanie u starszych chorych nadzorowanego treningu fizycznego poprawia funkcję śródbłonna o 65%. Wagę tego badania umniejsza jednak fakt mało licznej grupy badanych (n=19) [78]. W większym, randomizowanym badaniu wykazano w tej grupie chorych poprawę funkcji śródbłonna, ale tylko po zastosowaniu treningu aerobowego, nie wykazano poprawy po zastosowaniu treningu oporowego kończyn dolnych [79]. Pośrednią przesłanką przemawiającą za korzystnym wpływem wysiłku fizycznego na stan naczyń u chorych z miażdżycą zarośtową kończyn dolnych dostarczyła obserwacja Payvandi i wsp. W badaniu tym, w grupie 111 chorych, zwiększona aktywność fizyczna w ciągu dnia wiązała się z lepszą funkcją śródbłonna mierzoną przy użyciu metody FMD [80].

Wreszcie, u pacjentów przechodzących transplantację serca badacze opisują pozytywne działanie treningu fizycznego w zakresie poprawy funkcji śródbłonna, a liczba sesji rehabilitacji kardiologicznej wydaje się istotnym czynnikiem prognostycznym w ciągu 10 lat po transplantacji [81, 82]. Również w tej grupie istnieje praca, która nie wykazuje korzystnego wpływu rehabilitacji na funkcje śródbłonna [83]. Ostateczną interpretację utrudnia fakt małej liczby grup analizowanych w powyższych badaniach.

Przegląd powyższych prac wydaje się przekonywać o wyraźnej poprawie funkcji śródbłonna naczyniowego w trakcie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z chorobami układu krążenia. Pojedyncze doniesienia, których wyniki nie potwierdzają tej tezy mogą być efektem dużej rozpiętości liczby osób biorących udział w rehabilitacji, czasu trwania rehabilitacji, metody badania funkcji śródbłonna zastosowanych w badaniach (tabela 1). Jak widać w tabeli 1 liczebność grupy badanej może się różnić pomiędzy badaniami nawet 30-krotnie, a czas obserwacji ponad 6-krotnie.

Wykazanie, że dysfunkcja śródbłonna na wiele lat wcześniej wyprzedza występowanie u pacjentów ostrych incydentów sercowo-naczyniowych, a także, że rehabilitacja kardiologiczna korzystnie wpływa na poziom dysfunkcji śródbłonna może mieć ważne implikacje kliniczne. Z jednej strony pozwoli to odpowiednio wcześniej objąć programem profilaktyki pierwotnej pacjentów bezobjawowych, ale z dysfunkcją śródbłonna (prewencja pierwotna). Z drugiej, być może w niedalekiej przyszłości, umożliwi zróżnicowanie zakresu treningu fizycznego u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową uczestniczących w kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej, w zależności od nasilenia zmian w śródbłonnku (prewencja wtórna).

Wnioski

1. Rehabilitacja kardiologiczna korzystnie wpływa na poziom dysfunkcji śródbłonna.
2. Rehabilitacja kardiologiczna poprawia rokowanie chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Bibliography / Bibliografia

1. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-549.
2. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentonaulis C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;10(1):4-18.
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. Testing and Clinical Relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-1295.
4. Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Versari D, Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr Pharm Des* 2003;9(29):2385-2402.
5. Sinzinger H, Kaliman J, Silberbauer K, Oppolzer R. Diminished prostacyclin formation in forearm venous tissue of patients with peripheral occlusive arteriopathy. *Exp Pathol* 1980;18(4):254-255.
6. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;22:2673-2678.
7. Schumacher A, Seljeflot I, Sommervoll L, Christensen B, Otterstad JE, Arnesen H. Increased levels of endothelial haemostatic markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Res* 2002;1:25-31.
8. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;9:763-771.
9. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813-1818.
10. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J. Ocena czynności śródbłonna naczyniowego – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010;5:292-297.
11. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):1-5.
12. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;1:51-60.
13. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105(1a):32-39.
14. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart* 2009;2:102-106
15. Ali OA, Chapman M, et al. Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve. *Heart* 2014;10:800-805.
16. Schachinger V, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
17. Stuart D Katz, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular Endothelial Dysfunction and Mortality Risk in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2005;3:310-314.
18. Fichtlscherer S, Breuer S, et al. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes: Further Evidence for the Existence of the “Vulnerable” Patient. *Circulation* 2004;110:1926-1932.
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;2: 207-213.
20. Gryglewski RJ, Uracz W, Swies J, i wsp. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins. *Ann N.Y.Acad Sci* 2001;947: 229-245.
21. Kwolek A, redaktor. *Rehabilitacja medyczna*. Wrocław: Wyd. Urban & Partner Wrocław;2003:T.II.
22. Brubaker PH, Warner JG, Rejeski WJ, et al. Comparison of standard – end extended – length participation in cardiac rehabilitation on body composition, functional capacity, and blood lipids. *Am J Cardiol* 1996;78:769-73.
23. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Shultz BB, Ainsworth BE, Yanowitz FG. Cardiorespiratory Fitness and Coronary Heart Disease Risk Factors: The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation* 2000;14:1623–1628.
24. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999;2:89-96.
25. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;14:1694 -1740.
26. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001800.
27. Hambrecht R. Sports as therapy. *Herz* 2004;4:381-390.
28. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251–259.
29. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease: the Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129–133.
30. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
31. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992;1:1–11.
32. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:468–477.
33. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, et al. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiograph-

- ically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;11:771–775.
34. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;6:553–561.
 35. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation* 2016;15:1438–1448.
 36. Lee KW, Blann AD, Jolly K. Plasma haemostatic markers, endothelial function and ambulatory blood pressure changes with home versus hospital cardiac rehabilitation: the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation Study. *Heart* 2006;12:1732–1738.
 37. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica*. 1999;3:254–259.
 38. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients. *Circulation* 2007;24:3086–3094.
 39. You Fang Z, Marwick TH. Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. *Am Heart J* 2003;5:904–911.
 40. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;5:617–620.
 41. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;25:3152–3158.
 42. Belardinelli R, Perna GP. Vasomotor reactivity evaluation in cardiac rehabilitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;2:79–86.
 43. Thijssen DH, Rongen GA, Smits P, Hopman MT. Physical (in)activity and endothelium-derived constricting factors: overlooked adaptations. *J Physiol* 2007;2:319–324.
 44. Faria Tde O, Targueta GP, Angeli JK, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol* 2010;2:359–366.
 45. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjønnå AE, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *European J of Prev Card* 2012;2:151–160.
 46. Babbitt DM, Diaz KM, Fairheller DL, et al. Endothelial Activation Microparticles and Inflammation Status Improve with Exercise Training in African Americans. *Int J Hypertens* 2013; 538017. doi: 10.1155/2013/538017.
 47. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res* 2010;8:836–843.
 48. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008; 4:346–354.
 49. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci* 2008; 9:283–293.
 50. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, et al. Exercise restores coronary vascular function independent of myogenic tone or hyperglycemic status in db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;4:1470–1480.
 51. Scicchitano P, Iacovelli F, Compostella L, Favale S. Endothelial function and insulin resistance: the role of cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:101–110.
 52. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004;4:129–134.
 53. Sixt S, Beer S, Blüher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;1:112–119.
 54. Cornelissen VA, Onkelinx S, Goetschalckx K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves endothelial function assessed by flow-mediated dilation but not by pulse amplitude tonometry. *Eur J Prev Cardiol* 2014;1:39–48.
 55. Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on vascular endothelial function and exercise capacity in patients with stable coronary artery disease. www.spo.escardio.org/eslides.
 56. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol* 2015; 20:203–210.
 57. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 2:124–127.
 58. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management. *Circulation* 2016;133:1341–1350.
 59. Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, et al. Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation. *Coron Artery Dis* 2013;3:177–182.
 60. Vona M, Iannino T, De Pascalis S, Gallardo C, Cook S, Vermeulen B. Impact of Endothelial Dysfunction Improvement After Exercise Training on Prognosis in Patients With Recent Myocardial Infarction. *Circulation* 2010;21:A13764.
 61. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care

- exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2012;1:33-44.
62. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, et. al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;2:389-395.
 63. Guo Y, Peng R, Liu Q, Xu D. Exercise training-induced different improvement profile of endothelial progenitor cells function in mice with or without myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;15:335-341.
 64. de Waard MC, van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *J Mol Cell Cardiol* 2010;6:1041-1049.
 65. Peller M, Balsam P, Głowczyńska R, et. al. The impact of physical training on endothelial function in myocardial infarction survivors: pilot study. *Kardiol Pol* 2016;5:439-446.
 66. Adamopoulos S, Parisis J, Kroupis C, et. al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;9:791-797.
 67. Aksoy S, Findikoglu G, Ardic F, Rota S, Dursunoglu D. Effect of 10-Week Supervised Moderate-Intensity Intermittent vs. Continuous Aerobic Exercise Programs on Vascular Adhesion Molecules in Patients with Heart Failure. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;10:898-911.
 68. Erbs S, Höllriegel R, Linke A, et. al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail* 2010;3:486-494.
 69. Vuckovic KM, Piano MR, Phillips SA. Effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial vasoreactivity in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2013;5:328-340.
 70. Isaksen K, Munk PS, Valborgland T, Larsen AI. Aerobic interval training in patients with heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: a controlled study evaluating feasibility and effect. *Eur J Prev Cardiol* 2015;3:296-303.
 71. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et. al. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J* 2015;12:2623-2631.
 72. Prescott E, Hjørdem-Hansen R, Dela F, Teisner AS, Nielsen H. Exercise training in older patients with systolic heart failure: adherence, exercise capacity, inflammation and glycaemic control. *Scand Cardiovasc J* 2009;4:249-55.
 73. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et. al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;7:584-592.
 74. Legallois D, Belin A, Nesterov SV, et. al. Cardiac rehabilitation improves coronary endothelial function in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy: A positron emission tomography study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;2:129-136.
 75. Gordon MB, Jain R, Beckman JA, Creager MA. The contribution of nitric oxide to exercise hyperemia in the human forearm. *Vasc Med* 2002;7:163-168.
 76. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;2:1435-1440.
 77. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;17:2093-2098.
 78. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzell LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:324-329.
 79. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et. al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;2:165-174.
 80. Payvandi L, Dyer A, McPherson D, et. al. Physical activity during daily life and brachial artery flow-mediated dilation in peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2009;3:193-201.
 81. Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et. al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;2:137-143.
 82. Rosenbaum AN, Kremers WK, Schirger JA, et. al. Association between early cardiac rehabilitation and long-term survival in cardiac transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 2016;2:149-156.
 83. Dall CH, Gustafsson F, Christensen SB, Dela F, Langberg H, Prescott E. Effect of moderate- versus high-intensity exercise on vascular function, biomarkers and quality of life in heart transplant recipients: A randomized, crossover trial. *J Heart Lung Transplant* 2015;8:1033-1041.