

Mechanisms responsible for reducing intermittent claudication as a result of treadmill training

Mechanizmy zmniejszenia chromania przestankowego po treningu marszowym

Anita Konik¹, Piotr Mika¹, Roman Nowobilski^{1, 2}, Anna Andrzejczak¹, Andrzej Szczeklik²

¹Department of Clinical Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation, University School of Physical Education, Cracow, Poland (Katedra Rehabilitacji Klinicznej, Wydział Rehabilitacji Ruchowej Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie)

²Department of Internal Diseases, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow, Poland (II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie)

Abstract

Intermittent claudication, according to the Fontaine classification, is a classical symptom of stage II peripheral arterial occlusive disease (PAOD) of the lower limbs. It results from the progression of atherosclerosis leading to the narrowing and complete occlusion of arteries. It manifests with pain in the muscles of the lower limbs which forces the patients to interrupt their current activity. Supervised treadmill training is believed to lead to the most favourable outcomes in the form of improved pain-free walking distance and maximum walking distance. The improvement in pain related to intermittent claudication and in functional performance are probably the combined effect of various mechanisms in response to the exercise training. The most important mechanisms include: improved skeletal muscle metabolism, favourable haemorheologic changes, delayed progression of atherosclerosis, peripheral blood flow adaptation, improved economics of walking, and changed perception of pain. The role of these mechanisms and their contribution to the improved functional performance in this group of patients are not unequivocally established and continue to be disputable. In this paper we review and discuss the mechanisms responsible for improving walking distance observed during walking exercises in patients with intermittent claudication.

Key words: atherosclerosis, claudication, training, treadmill

Streszczenie

Zgodnie z klasyfikacją Fontaine'a chromanie przestankowe jest klasycznym objawem II stopnia miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych. Jest skutkiem postępu procesu miażdżycowego doprowadzającego do zwężenia i zamknięcia światła tętnic. Przejawia się bólem mięśni kończyn dolnych podczas marszu, który zmusza chorego do przerywania wysiłku. Podstawowe elementy leczenia zachowawczego pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych to zaprzestanie palenia tytoniu i rozpoczęcie leczenia wysiłkiem. Uważa się, że najbardziej korzystny efekt w postaci zwiększenia dystansu pokonywanego bez bólu i maksymalnego dystansu marszu przynosi nadzorowany trening marszowy na bieżni. Zmniejszenie dolegliwości bólowych związanych z chromaniem przestankowym i poprawa możliwości funkcjonalnych chorych są najprawdopodobniej łącznym efektem działania różnych mechanizmów w odpowiedzi na zastosowany trening. Spośród najważniejszych mechanizmów wymienia się: poprawę metabolizmu mięśni szkieletowych, korzystne zmia-

Address for correspondence:

Piotr Mika
Katedra Rehabilitacji Klinicznej, Akademia Wychowania Fizycznego
Al. Jana Pawła II 78, 31–571 Kraków
tel/fax: (+48 12) 683 13 00
e-mail: piotrmika@poczta.fm

ny hemoreologiczne, hamowanie progresji miażdżycy, zmiany adaptacyjne przepływu obwodowego, poprawę ekonomii chodu oraz zmianę percepcji bólu. Rola tych mechanizmów oraz ich udział w zakresie poprawy możliwości funkcjonalnych w tej grupie chorych nie są jednoznaczne i stanowią nadal przedmiot dyskusji. W pracy zebrano i omówiono poznane dotychczas mechanizmy poprawy dystansu marszu obserwowane podczas treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Słowa kluczowe: miażdżycy, chromanie, trening, bieżnia

Acta Angiol 2010; 16, 2: 49–66

Introduction

Intermittent claudication, according to the Fontaine classification, is a classical symptom of stage II peripheral arterial occlusive disease (PAOD) of the lower limbs. It manifests with pain in the muscles of the lower limbs during exercise subsiding upon cessation of the exercise [1, 2]. Intermittent claudication results from the progression of atherosclerosis leading to the narrowing and complete occlusion of arteries. During walking, the oxygen demand in working muscles is increased and in patients with claudication cannot be satisfied due to the limited blood inflow. The muscle pain in claudication is described as a painful muscle cramp which forces the patient to interrupt the exertion [2]. The pain most commonly develops distally to the site of partial or complete arterial occlusion. Because the atherosclerotic changes generally affect the superficial femoral artery and the subpopliteal artery, claudication is usually localised in the lower leg [1–4].

Smoking cessation and exercise therapy have been indicated by numerous authors as the fundamental elements of conservative treatment in patients with PAOD [1, 3–7].

Various models of training used in patients with intermittent claudication have been described in the literature with the two most common ones being walking exercises performed by the patient at home and supervised treadmill training. Resistance exercises of the lower limbs, indoor cycling, or a combination of the above have also been proposed [1, 4, 5, 8–10]. Supervised treadmill training is, however, believed to give the best results in terms of improved pain-free walking distance and maximum walking distance [11]. Some authors suggest that this form of training may be equally effective to revascularisation procedures [5]. The training usually leads to more than 100% improvement in walking distance. Also, in comparison to drug treatment or surgery, it is a relatively inexpensive and noninvasive form of treatment associated with a marginal risk of complications [3, 4].

The reduction of pain associated with intermittent claudication and the improvement in functional per-

Wstęp

Zgodnie z klasyfikacją Fontaine'a chromanie przestankowe jest klasycznym objawem II stopnia miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych. Przejawia się bólem mięśni kończyn dolnych podczas wysiłku i jego ustąpieniem po zaprzestaniu wysiłku [1, 2]. Chromanie jest skutkiem postępu procesu miażdżycowego doprowadzającego do zwężenia i zamknięcia światła tętnic. Podczas chodzenia pracujące mięśnie mają zwiększone zapotrzebowanie na tlen, które u chorych z chromaniem nie może zostać zaspokojone z powodu ograniczonego napływu krwi. Ból mięśni ma charakter bolesnego skurczu i zmusza chorego do przerywania wysiłku [2]. Najczęściej objawy bólowe pojawiają się obwodowo do zwężenia lub niedrożności tętnicy. Ponieważ zmiany miażdżycowe przeważnie dotyczą tętnicę udową powierzchowną i tętnicę podkolanową, chromanie dotyczy zwykle podudzia [1–4].

Wielokrotnie wskazywano, że podstawowymi elementami leczenia zachowawczego pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych powinny być zaprzestanie palenia tytoniu i rozpoczęcie leczenia wysiłkiem [1, 3–7].

W piśmiennictwie opisano różne modele treningu stosowanego u pacjentów z chromaniem przestankowym. Zazwyczaj ma on formę samodzielnego treningu marszowego wykonywanego w warunkach domowych lub nadzorowanego treningu marszowego prowadzonego na bieżni ruchomej. Proponuje się też ćwiczenia oporowe kończyn dolnych, trening na rowerze stacjonarnym lub kombinację powyższych metod [1, 4, 5, 8–10]. Uważa się jednak, że najbardziej korzystny efekt w postaci zwiększenia dystansu pokonywanego bez bólu i maksymalnego dystansu marszu przynosi nadzorowany trening marszowy na bieżni [11]. W niektórych pracach sugeruje się, że ta forma treningu może być równie skuteczna jak zabiegi rewaskularyzacyjne [5]. Uzyskiwana w trakcie treningu poprawa dystansu marszu wynosi zwykle ponad 100%. Dodatkowo w odniesieniu do leczenia farmakologicznego i chirurgicznego jest to stosunkowo tania i nieinwazyjna forma terapii ze znikomym ryzykiem powikłań [3, 4].

formance manifested by an increased walking distance are most likely the combined effect of various mechanisms in response to the exercise training employed [1–5]. Their role and contribution to the improved functional performance in this group of patients are not unequivocal and continue to be disputable.

The aim of this paper was to review and discuss the currently known mechanisms responsible for improving walking distance observed during treadmill training in patients with intermittent claudication.

Characteristics of treadmill training

According to the latest guidelines (TASC II) [7], treadmill training should be performed 3 times a week for 3 to 6 months. During the training session, which lasts about 30–60 minutes, the patient alternately walks on the treadmill and rests. The walk is usually interrupted when moderate claudication pain develops. The pain is rated on the 5-point American College of Sports Medicine (ACSM) rating scale where 1 means no pain, 2 means the moment in which the pain appears, 3 means mild pain, 4 means moderate pain, and 5 means the most severe pain possible [12]. Immediately after the pain subsides, the patient resumes walking on the treadmill. The exercise load is determined individually based on the result of a treadmill walking test carried out before the commencement of the exercise rehabilitation programme. The load, regulated by the treadmill gradient and walking speed, should be matched so that the walking exercise at a speed of 3.2 km/h lasts about 3 to 5 minutes. An increase in the duration of walk during the training programme to about 8 minutes indicates the need to increase exercise load (treadmill gradient).

Mechanisms responsible for the improvement of functional performance following exercise training

The reduction in the severity of pain and the increase in walking distance are not brought about by a single mechanism but result from a number of responses to exercise training [13]. The most important ones include:

- improved metabolism of skeletal muscles;
- favourable haemorheologic changes;
- delayed progression of atherosclerosis;
- peripheral blood flow adaptation;
- improved economics of walking;
- altered perception of pain.

Histological changes in the muscles of the lower limbs

In PAOD patients, in critical limb ischaemia, muscle fibres undergo atrophy and are replaced by connective

Zmniejszenie dolegliwości bólowych związanych z chromaniem przestankowym i poprawa możliwości funkcjonalnych chorych objawiająca się zwiększeniem dystansu marszu są najprawdopodobniej łącznym efektem działania różnych mechanizmów w odpowiedzi na zastosowany trening [1–5]. Rola i ich udział w zakresie poprawy możliwości funkcjonalnych w tej grupie chorych nie są jednoznaczne i stanowią nadal przedmiot dyskusji.

Celem pracy było zebranie i omówienie poznanych dotychczas mechanizmów poprawy dystansu marszu obserwowanych podczas treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Charakterystyka treningu marszowego na bieżni

Według najnowszych wytycznych *TransAtlantic Inter-Society Consensus II* (TASC II) [7] trening marszowy na bieżni powinien być prowadzony 3 razy w tygodniu przez 3–6 miesięcy. Podczas jednej sesji treningowej, trwającej około 30–60 min, pacjent naprzemiennie chodzi na bieżni i odpoczywa. Marsz zwykle przerywa się w momencie pojawienia się bólu o średnim natężeniu, ocenianego przy użyciu 5-stopniowej skali bólu według *American Collage of Sport Medicine* (ACSM), gdzie 1 oznacza brak bólu, 2 — moment pojawienia się bólu, 3 — łagodny ból, 4 — umiarkowany/średni ból, 5 — maksymalne nasilenie dolegliwości bólowych [12]. Niezwłocznie po ustąpieniu bólu pacjent ponownie rozpoczyna marsz na bieżni. Stopień obciążenia wysiłkiem jest określany indywidualnie dla każdego chorego na podstawie wyniku próby marszowej na bieżni, wykonywanej przed rozpoczęciem programu rehabilitacyjnego. Obciążenie regulowane za pomocą kąta nachylenia bieżni i prędkości marszu powinno być tak dobrane, aby wysiłek marszowy przy prędkości 3,2 km/h trwał około 3–5 min. Wydłużenie czasu marszu w trakcie programu treningowego do około 8 min jest wskazaniem do zwiększenia obciążenia wysiłkiem (zwiększenia kąta nachylenia bieżni).

Mechanizmy potreningowej poprawy możliwości funkcjonalnych

Zmniejszenie dolegliwości bólowych i wydłużenie dystansu marszu nie są efektem działania pojedynczego mechanizmu, lecz wynikają z wielu różnych reakcji na trening [13]. Wśród najważniejszych wymienia się:

- poprawę metabolizmu mięśni szkieletowych;
- korzystne zmiany hemoreologiczne;
- hamowanie progresji miażdżycy;
- zmiany adaptacyjne przepływu obwodowego;
- poprawę ekonomii chodu;
- zmianę percepcji bólu.

tissue. No such unequivocal tendency is observed in the less advanced stages. The progression of the disease is most likely associated with a gradual decrease in the percentage of type I fibres (slow-twitch fibres with a high oxygen potential) [14, 15] and type IIA fibres (fast-twitch fibres with an intermediate oxygen potential) [15, 16] and an increase in the percentage of type IIB fibres (fast-twitch fibres with a low oxygen potential) [16], although earlier studies performed in the 1980s also demonstrated a loss of type IIB fibres [17] and a potential increase in the percentage of type I fibres [18] as well as no changes in this respect [16].

In healthy individuals, aerobic exercise training increases the relative quantity of type I versus type II fibres. This shift is not, however, observed in patients with intermittent claudication after 12 weeks of treadmill training, although denervation of lower limb muscle fibres (the gastrocnemius muscle) is observed [19]. Skeletal muscle denervation in patients with intermittent claudication is common [20]. In addition to the morphological changes in skeletal muscles that develop as a result of ischaemia, denervation is indicated as one of the causes of muscle atrophy leading to muscle weakness and reduced functional performance of the patient [3]. It appears that treadmill training based on intermittent exercise after the moderate severity of pain in the lower limbs has been achieved (4 points on the ACSM claudication pain rating scale) exacerbates this phenomenon [19]. It has also been demonstrated that the skeletal muscle denervation and the morphological changes in the muscles developing as a result of treadmill training are not limited to such effects as increased exercise tolerance and increased walking distance [3, 6].

Metabolic changes in the muscles of the lower limbs

Adenosine triphosphate (ATP) is the source of energy for skeletal muscles. However, the amount of ATP stored in the muscles is sufficient only for the brief initial period of physical exertion. Larger amounts of energy are stored in phosphocreatine, which can be rapidly converted to ATP. The most efficient method of ATP formation is glucose and fatty acid metabolism, which occurs in the mitochondria. However, if oxygen supply is insufficient, anaerobic metabolism prevails with pyruvate being converted to lactate rather than to acetyl-CoA.

In patients with intermittent claudication the increasing exercise load disturbs the balance between oxygen supply and demand. The aerobic ATP synthesis becomes inefficient and anaerobic processes come into play. Lac-

Zmiany histologiczne w mięśniach kończyn dolnych

U pacjentów z miażdżycą zarostową kończyn dolnych w krytycznym niedokrwieniu kończyn dochodzi do atrofii włókien mięśniowych i zastępowania ich przez tkankę łączną. W mniej zaawansowanym stadium chorobowym nie ma jednoznacznej tendencji. Prawdopodobnie postęp choroby wiąże się ze stopniowym procentowym zmniejszeniem ilości włókien zarówno typu I (włókna wolne o dużym potencjale tlenowym) [14, 15], jak i typu II A (włókna szybkie o średnim potencjale tlenowym) [15, 16] oraz wzrostem udziału włókien II B (włókna szybkie o niskim potencjale tlenowym) [16], chociaż wcześniejsze prace z lat 80. wskazują również na utratę włókien typu II B [17], a także na możliwość zwiększenia procentowego udziału włókien typu I [18], jak i brak zmian w tym zakresie [16].

U osób zdrowych trening aerobowy powoduje zwiększenie ilości włókien typu I w stosunku do włókien typu II. Zmian takich nie obserwuje się jednak u pacjentów z chromaniem przestankowym po 12 tygodniach treningu marszowego na bieżni. Stwierdza się natomiast nasilenie procesu odnerwienia włókien mięśniowych mięśni kończyn dolnych (*m. gastrocnemius*) [19]. Odnerwienie mięśni szkieletowych u pacjentów z chromaniem przestankowym jest zjawiskiem powszechnym [20]. Oprócz zmian w morfologii mięśni szkieletowych zachodzących pod wpływem niedokrwienia wskazuje się na odnerwienie mięśni jako przyczynę ich zaniku, prowadzące do utraty siły mięśniowej i — co się z tym wiąże — osłabienia możliwości funkcjonalnych chorego [3]. Okazuje się, że trening marszowy na bieżni, którego podstawą jest wysiłek przerywany po osiągnięciu średniego nasilenia dolegliwości bólowych mięśni kończyn dolnych (4. stopień wg ACSM), prawdopodobnie nasila to zjawisko [19]. Równocześnie wykazano, że zarówno odnerwienie mięśni szkieletowych, jak i zmiany morfologiczne mięśni zachodzące pod wpływem treningu marszowego na bieżni nie ograniczają jednak jego efektów, jakimi są wzrost tolerancji wysiłku i wydłużenie dystansu marszu [3, 6].

Zmiany metaboliczne w mięśniach kończyn dolnych

Źródłem energii do pracy dla mięśni szkieletowych jest adenozyotrójfosforan (ATP). Jednakże ilości zmagazynowanego ATP w mięśniach wystarczają na krótki, początkowy czas wysiłku fizycznego. Większe ilości energii zmagazynowane są w fosfokreatynie, która szybko może być przekształcona w ATP. Najbardziej skutecznym sposobem powstawania ATP to tlenowy metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych, zachodzący

tate levels increase and ATP and phosphocreatine stores become depleted, leading to pain [1–4]. ATP demand in patients with intermittent claudication has been shown to be twice as high as in healthy individuals with standard exercise load. Compared to healthy individuals, in patients with PAOD, re-synthesis of high-energy compounds in the cell is slower. These patients are therefore characterised by poorer exercise tolerance and prolonged post-exercise recovery [6].

Exercise training in patients with intermittent claudication improves aerobic metabolism in the lower limbs. Some studies suggest the possibility of increasing the activities of mitochondrial enzymes, such as cytochrome oxidase, succinate oxidase, or citrate oxidase [1, 6]. The low enzyme activity observed before the commencement of an exercise training programme could be the result of decreased physical activity, atrophy of muscle fibres, or mitochondrial injury secondary to ischaemia [6]. Hiatt et al. [19] did not observe in their studies any changes in the activity of citrate oxidase as a result of exercise training, although they did show increased activity of cytochrome oxidase. The increased activity of mitochondrial enzymes leads to increased oxygen capacity and a more effective oxygen utilisation. The utilisation of muscle glycogen and blood glucose is decreased and fatty acid oxidation is increased [21]. The improved aerobic metabolism is also manifested by an improved efficiency of the muscle metabolism of carnitine, a substrate involved in fatty acid oxidation. Carnitine reversibly binds to the intracellular short-chain acyl-CoA forming short-chain acylcarnitines. The accumulation of acylcarnitines is indicative of abnormal aerobic metabolism. Treadmill training could decrease acylcarnitine levels in patients with intermittent claudication, correlating with increased maximum walking distance [6, 9, 21–23].

Exercise training decreases anaerobic metabolism in working muscles. This is confirmed by the decreased level of lactate and the reduced utilisation of phosphocreatine (which is a marker of energy expenditure) in working muscles using the same load in an exercise test post-training versus baseline. These changes contribute to the increased formation of ATP, which is the cellular energy store, and to the reduced contribution of anaerobic metabolism, which results in improved exercise capabilities in patients with intermittent claudication [3].

Improved rheological properties of the blood

Disturbances of blood rheology are observed in patients with intermittent claudication. Blood and plas-

w mitochondriach. Jednakże w warunkach niedostatecznej podaży tlenu dominują przemiany beztlenowe. Pirogrońian zamiast w acetylo-CoA przechodzi w kwas mlekowy.

U pacjentów z chromaniem przestankowym wzrastające obciążenie wysiłkiem zaburza równowagę ilości dostarczanego tlenu w stosunku do jego zapotrzebowania. Tlenowa synteza ATP staje się niewydajna i włączają się procesy beztlenowe. Dochodzi do wzrostu stężenia kwasu mlekowego oraz wyczerpania zapasów ATP i fosfokreatyny, co skutkuje bólem [1–4]. Wykazano, że zapotrzebowanie na ATP u osób z chromaniem przestankowym jest 2-krotnie większe niż u zdrowych osób przy zastosowaniu standardowego obciążenia wysiłkiem. W porównaniu ze zdrowymi osobami u pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych ponowna synteza związków wysokoenergetycznych w komórce jest wolniejsza. Zatem u tych chorych występuje zarówno słabsza tolerancja wysiłku, jak i wydłużony czas regeneracji [6].

Trening fizyczny u pacjentów z chromaniem przestankowym prowadzi do poprawy metabolizmu tlenowego mięśni kończyn. Wyniki niektórych badań wskazują na możliwość zwiększenia aktywności enzymów mitochondrialnych, takich jak oksydaza cytochromowa, oksydaza bursztynianowa, syntaza cytrynianowa [1, 6]. Mała aktywność enzymów obserwowana przed rozpoczęciem treningów mogłaby wynikać ze zmniejszonej aktywności fizycznej, zaniku włókien mięśniowych czy wtórnego do ischemii uszkodzenia mitochondriów [6]. Hiatt i wsp. [19] w swoich badaniach nie stwierdzili zmian w aktywności syntazy cytrynianowej pod wpływem treningu, zanotowali natomiast wzrost aktywności oksydazy cytochromowej. Dzięki zwiększonej aktywności enzymów mitochondrialnych dochodzi do wzrostu pojemności tlenowej i skuteczniejszego wykorzystania tlenu. Utylizacja mięśniowego glikogenu oraz glukozy z krwi zmniejsza się z jednoczesnym wzrostem oksydacji kwasów tłuszczowych [21]. Poprawa metabolizmu tlenowego wyraża się również usprawnieniem mięśniowego metabolizmu karnityny, substratu biorącego udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych. Karnityna wiąże się w sposób odwracalny z komórkowym krótkołańcuchowym acylo-CoA, tworząc krótkołańcuchowe acylokarnityny. Akumulacja acylokarnityny wskazuje na zaburzenie metabolizmu tlenowego. Trening fizyczny na bieżni może powodować zmniejszenie stężenia acylokarnityny u pacjentów z chromaniem przestankowym, korelujące ze zwiększeniem maksymalnego dystansu marszu [6, 9, 21–23].

Pod wpływem treningu fizycznego dochodzi do zmniejszenia udziału przemian beztlenowych w pracu-

ma viscosity, haematocrit, and plasma fibrinogen levels increase. Erythrocyte flexibility and the erythrocytes' ability to pass through narrow capillaries are reduced, which leads to a lower oxygen supply to tissues [24]. The haemorheologic abnormalities in patients with PAOD increase the prothrombotic tendency and blood flow resistance and decrease the blood flow rate [3]. The relationship between the lumen diameter, blood viscosity, and blood flow rate is explained by the Hagen-Poiseuille law, which characterises a uniform flow of a Newtonian fluid through non-elastic pipes. In the case of blood flow through blood vessels these assumptions are not met as the blood is not a Newtonian fluid and the flow is pulsatile. Only arteries in peripheral arterial occlusive disease are non-elastic pipes. Despite these discrepancies and bearing in mind the simplification, the Hagen-Poiseuille law is nevertheless used to describe blood flow [25, 26]:

$$Q = Pr^4 \Pi / 8L\eta$$

where P is the pressure difference between the end and beginning of the vessel, r is the radius of the cross section of the vessel, L is the length of the vessel, η is the viscosity of the fluid, and Q is the flow rate.

As illustrated by the above formula, the most important factor that leads to improved perfusion is vasodilation, and given the fact that the amount of blood flowing through a vessel increases with higher pressure difference and lower resistance, perfusion may be increased by increasing the pressure or lowering the resistance ($Q = P/R$, where R is resistance).

It can therefore be inferred from the above relationship that even a small vasodilation leads to a marked reduction of resistance and a large increase of flow ($R = 8L\eta/\Pi r^4$). Hence, the improvement in the vasodilatory function of the vascular endothelium associated with the increased synthesis of nitric oxide may be of fundamental importance to the improvement of blood flow and prolongation of the walking distance.

Another essential factor leading to blood flow changes is blood viscosity. In patients with peripheral arterial occlusive disease, blood and plasma viscosity is elevated [27, 28]. A strong negative relationship between blood viscosity and walking distance is also observed [26, 29]. Blood viscosity depends on a number of factors with the most important ones being the haematocrit, fibrinogen levels, the number and type of white blood cells, lipid levels, and, of particular importance for the microcirculation, the mechanical properties of red blood cells represented by their flexibility or ability

jących mięśniach. Potwierdza to fakt zmniejszenia stężenia kwasu mlekowego i mniejszego zużycia fosfokreatyny (będącej wskaźnikiem wydatku energetycznego) w pracujących mięśniach przy zastosowaniu takiego samego obciążenia w teście wysiłkowym po treningu w stosunku do wartości notowanych przed treningiem. Opisane powyżej zmiany przyczyniają się do zwiększonej produkcji ATP, który jest komórkowym magazynem energii, oraz mniejszego udziału przemian anaerobowych, co skutkuje poprawą możliwości wysiłkowych u chorych z chromaniem przestankowym [3].

Poprawa właściwości reologicznych krwi

U pacjentów z chromaniem przestankowym występują zaburzenia reologii krwi. Wzrasta lepkość krwi i osocza, hematokryt oraz stężenie osoczonego fibrynogenu. Ograniczona natomiast zostaje zdolność erytrocytów do odkształcania i przepływu przez wąskie kapilary, co skutkuje mniejszym zaopatrzeniem tkanek w tlen [24]. Zaburzenia reologii krwi powodują zwiększoną tendencję prozakrzepową u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych oraz wzrost oporów przepływu i spadek natężenia przepływu [3]. Zależność pomiędzy wielkością światła naczynia, lepkością krwi a natężeniem przepływu tłumaczy prawo Poiseuillea-Hagena, charakteryzujące jednostajny przepływ cieczy newtonowskiej w rurach nieelastycznych. Dla przepływu krwi w naczyniach warunki te nie są spełnione, gdyż krew nie jest cieczą newtonowską, przepływ ma charakter pulsacyjny, jedynie naczynia w miażdżycy zarostowej nabierają cech rur nieelastycznych. Mimo tych sprzeczności, mając świadomość zastosowanego uproszczenia, przyjmuje się prawo Poiseuillea-Hagena dla opisu przepływu krwi [25, 26]:

$$Q = Pr^4 \Pi / 8L\eta$$

gdzie P oznacza różnicę ciśnień pomiędzy końcem a początkiem naczynia; r — promień przekroju poprzecznego naczynia; L — długość naczynia; η — lepkość cieczy; Q — natężenie przepływu.

Jak wynika z powyższego wzoru, najważniejszym czynnikiem prowadzącym do poprawy ukrwienia jest rozszerzenie naczyń, a ponieważ przez naczynie płynie tym więcej krwi, im większa jest różnica ciśnień i mniejsze są opory, zwiększenie ukrwienia może się odbyć albo na skutek wzrostu ciśnienia, albo poprzez spadek oporu ($Q = P/R$, gdzie R oznacza opory).

Zatem z powyższych zależności wynika, że już minimalne rozszerzenie naczyń powoduje wyraźne zmniejszenie oporu i duży wzrost przepływu ($R = 8L\eta/\Pi r^4$).

to reversibly change shape without changing the volume and surface area of the cell [28, 30, 31].

In patients with intermittent claudication, the haematocrit is usually elevated and ranges from 45% to 47% [26, 28, 32]. Following forceful exertion in these patients, a significant elevation of the haematocrit and activation of the fibrinolytic system have been observed [33]. A post-exercise reduction in the haematocrit is observed in sportsmen, where it is caused by haemodilution. Increased plasma volume leading to improved blood fluidity is therefore considered an adaptive change of the cardiovascular system during exercise training [34]. No haematocrit reduction as a result of treadmill training in patients with intermittent claudication has, however, been confirmed in the observations made so far [35, 36].

While haematocrit variations within the normal range have little influence on viscosity and its perceptible elevation can only be observed after haematocrit values exceed 50% [31], fibrinogen — although it accounts for a mere 4% of the total weight of plasma proteins — is responsible, due to its asymmetric molecule, for as much as a fifth of total plasma viscosity [29]. This is a key risk factor for peripheral arterial occlusive disease of the lower limbs.

In patients with intermittent claudication, elevated fibrinogen levels exceeding 3.5 g/l are observed [26, 28, 32, 37]. Banerjee et al. [38] followed up patients with intermittent claudication for six years observing a close correlation between fibrinogen levels and increased mortality in this patient group, and postulated including this marker in the assessment of its early risk. The authors also suggested that reducing fibrinogen levels might be effective in preventing peripheral artery disease. Positive effects of physical exercise in this respect were also reported by Ernst [39] in an overall summary of the role of regular exercise in intermittent claudication. His hypotheses were not, however, confirmed in the subsequent studies by Prior et al. [23], who observed a small but statistically significant elevation of fibrinogen levels from 3.40 to 3.89 g/l following one month of exercise training in patients with intermittent claudication. Also Tisi et al. [37] observed a similar yet non-significant elevation of fibrinogen levels from 3.7 to 3.8 g/l following three months of unsupervised physical exercise. These data therefore suggest that physical activity can increase fibrinogen levels in patients with intermittent claudication. At the same time, however, it is emphasised that the magnitude of fibrinogen elevation does not result in prothrombotic tendency [23]. The change in the level of plasma fibrinogen remains therefore disputable. The limited number

Stąd też związana ze wzrostem syntezy tlenku azotu poprawa wazodylatoryjnej funkcji śródbłonna naczyniowego może mieć decydujące znaczenie dla zwiększenia przepływu i dystansu marszu.

Drugim istotnym czynnikiem prowadzącym do zmian przepływu jest lepkość krwi. U pacjentów z miażdżycą zarostową lepkość krwi i osocza jest zwiększona [27, 28]. Stwierdza się również mocną, negatywną zależność pomiędzy lepkością krwi a dystansem chromania [26, 29]. Istnieje wiele czynników, od których zależy lepkość krwi. Wśród nich szczególne znaczenie ma hematokryt, stężenie fibrynogenu, liczba i rodzaj białych krwinek, stężenie lipidów, a także — co ma istotne znaczenie na poziomie mikrokrążenia — mechaniczne właściwości erytrocytów, których wykładnikiem jest odkształcalność, czyli zdolność do odwracalnej zmiany kształtu, bez zmiany objętości i powierzchni krwinki [28, 30, 31].

U pacjentów z chromaniem przestankowym wartość hematokrytu jest zwykle zwiększona i mieści się w granicach 45–47% [26, 28, 32]. Po wyczerpujących wysiłkach fizycznych obserwowano w tej grupie pacjentów istotny wzrost wartości hematokrytu oraz aktywność układu fibrynolitycznego [33]. Potreningowy spadek liczby hematokrytowej obserwuje się u sportowców, a u podłoża tych zmian leży zjawisko hemodilucji. Zwiększenie objętości osocza, a co się z tym wiąże — poprawę płynności krwi, uważa się więc za zmianę adaptacyjną układu krążenia w czasie treningu [34]. Dotychczasowe obserwacje [35, 36] nie potwierdzają jednak obniżenia wartości hematokrytu w wyniku treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Jakkolwiek wahania hematokrytu w granicach wartości prawidłowych mają niewielki wpływ na lepkość, a wyraźny jej wzrost notuje się dopiero przy hematokrycie ponad 50% [31], to fibrynogen, choć stanowi zaledwie 4% ciężaru białek osocza, z powodu asymetrycznej budowy cząsteczki jest odpowiedzialny aż za 1/5 całkowitej lepkości osocza [29]. Jest to kluczowy czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych.

U pacjentów z chromaniem przestankowym stwierdza się podwyższone stężenie fibrynogenu, przekraczające 3,5 g/l [26, 28, 32, 37]. Banerjee i wsp. [38] na podstawie 6-letnich obserwacji pacjentów z chromaniem przestankowym opisują ścisły związek stężenia fibrynogenu z dużą śmiertelnością w tej grupie pacjentów i postulują zastosowanie tego wskaźnika w ocenie jej wczesnego ryzyka. Autorzy sugerują również, że zmniejszenie stężenia fibrynogenu może być efektywne w prewencji chorób tętnic obwodowych. Na pozy-

of observations in this respect suggests the necessity to conduct further studies analysing this phenomenon.

At the microcirculatory level, blood flow conditions are different [40]. The blood flow rate decreases as the sum of the cross-sectional areas of the vessels increases. This is accompanied by a reduction in blood viscosity, which is proportionate to the reduction in the capillary diameter. This relationship is described as the Fahreus-Linquist phenomenon. However, below a certain radius of the vessel, the so-called critical radius, flow resistance and hence blood viscosity begins to rise rapidly. This is the so-called inversion phenomenon. The value of the critical radius of the capillary vessels is affected by the presence of platelet aggregates, the number and flexibility of white blood cells, and the flexibility of red blood cells. Already, small changes in erythrocyte flexibility may result in an unfavourable increase of the critical radius, leading to increased resistance to blood flow in the microcirculation [31]. Under normal conditions, a red blood cell measuring $7\ \mu\text{m}$ in diameter passes through capillaries $3\text{--}5\ \mu\text{m}$ in diameter (the diameter of the capillaries is therefore much lower than that of the red blood cell). This process is slowed down by impaired erythrocyte flexibility, which leads to reduced tissue perfusion. In healthy and physically active individuals, blood viscosity and erythrocyte flexibility are greater than those in individuals leading a sedentary lifestyle [35, 41, 42]. A negative correlation has even been demonstrated between physical performance and blood viscosity [34]. It is also believed that regular physical exercise undertaken by patients with intermittent claudication reduces the number of high-density erythrocytes and improves blood flow properties [3]. Rejuvenation of the red blood cell pool may beneficially affect oxygen delivery to tissues, as young cells are more flexible and therefore pass through the capillary network with greater ease [43, 44]. Reduced blood viscosity, increased erythrocyte flexibility, decreased propensity of erythrocytes to aggregate, and the resulting increased claudication distance have been observed several times by Ernst et al. as a result of exercise training in patients with intermittent claudication [1, 35, 39, 45].

Limiting the effects of risk factors for atherosclerosis

The risk factors for peripheral arterial occlusive disease include high total cholesterol levels. Patients with intermittent claudication often have total cholesterol level values exceeding $6\ \text{mmol/l}$ [26, 46–48]. Elevated levels of triglycerides ($> 1.7\ \text{mmol/l}$) and LDL cholesterol are also important risk factors for PAOD. Accord-

tywny wpływ ćwiczeń fizycznych w tym zakresie wskazywał Ernst [39] w ogólnym podsumowaniu roli regularnych ćwiczeń w chromaniu przestankowym. Jego hipotezy nie potwierdziły jednak późniejsze badania Priora i wsp. [23], w których po miesięcznym okresie treningu fizycznego pacjentów z chromaniem przestankowym zaobserwowano niewielki, lecz statystycznie istotny wzrost stężenia fibrynogenu z $3,4$ do $3,89\ \text{g/l}$. Również Tisi i wsp. [37] po 3 miesiącach nienadzorowanych ćwiczeń fizycznych zauważyli tego samego rzędu, nieistotny statystycznie wzrost stężenia fibrynogenu z $3,7$ do $3,8\ \text{g/l}$. Powyższe dane wskazują więc na możliwość zwiększenia stężenia fibrynogenu u pacjentów z chromaniem przestankowym w związku ze wzrostem aktywności fizycznej. Jednak równocześnie podkreśla się, że tego rzędu wzrost stężenia fibrynogenu u badanych nie powoduje tendencji prozakrzepowej [23]. Zmiana stężenia osoczowego fibrynogenu pozostaje więc sprawą dyskusyjną. Niewielka liczba obserwacji w tym zakresie sugeruje konieczność dalszych badań analizujących opisywane zjawisko.

Odmienne warunki przepływu krwi panują na poziomie mikrokrążenia [40]. Wraz ze wzrostem sumy poprzecznego przekroju naczyń zmniejsza się prędkość przepływu. Towarzyszy temu spadek lepkości krwi, który jest proporcjonalny do zmniejszania się średnicy kapilar. Zależność tę określa się jako zjawisko Fahreus-Linquista. Jednak poniżej określonego promienia naczynia, tak zwanego promienia krytycznego, opór przepływu, a tym samym lepkość krwi, zaczyna nagle wzrastać. Jest to tak zwane zjawisko odwrócenia. Na wielkość promienia krytycznego naczyń włosowatych wpływa obecność agregatów płytkowych, liczba i odkształcalność krwinek białych, a także odkształcalność krwinek czerwonych. Już nawet małe zmiany w odkształcalności erytrocytów mogą być przyczyną niekorzystnego wzrostu promienia krytycznego, co prowadzi do zwiększonego oporu dla przepływu krwi w mikrokrążeniu [31]. W warunkach prawidłowych krwinka o średnicy $7\ \mu\text{m}$ przechodzi przez włóscizki o średnicy $3\text{--}5\ \mu\text{m}$, a więc znacznie mniejsze od jej rozmiarów. Upośledzenie odkształcalności erytrocytów spowalnia ten proces i prowadzi do pogorszenia perfuzji tkanek. U zdrowych, aktywnych fizycznie ludzi lepkość krwi jest mniejsza, odkształcalność erytrocytów większa w stosunku do osób prowadzących siedzący tryb życia [35, 41, 42]. Wykazano nawet ujemną korelację pomiędzy wydolnością fizyczną a lepkością krwi [34]. Uważa się również, że regularny wysiłek fizyczny podejmowany przez pacjentów z chromaniem przestankowym prowadzi do ograniczenia liczby erytrocytów o dużej gęstości, powodując poprawę właściwości przepływu

ing to the American Heart Association, LDL cholesterol levels in patients with peripheral arterial occlusive disease of the lower limbs should be kept below 2.59 mmol/l. The British Heart Foundation, on the other hand, emphasises that total cholesterol levels should not exceed 5.2 mmol/l in this patient group [49].

The development of atherosclerosis is significantly affected by the amount of low-density lipoproteins (LDL) flowing with the blood and transferring dietary cholesterol or cholesterol originating in the liver into the cells, and by the amount of high-density lipoproteins (HDL) which remove it from the tissues. Increased LDL is therefore considered a factor contributing to atherosclerosis, and increased HDL a factor preventing its development. Even greater significance for the development of atherosclerosis is attributed to lipid peroxides [50–53]. Free radicals formed during oxidation processes cause peroxidation of cell membrane lipids. The resulting lipid peroxides may impair the function of endothelial cells and cause primary damage to the vascular wall [50]. They also inhibit the formation of prostacyclin, facilitate platelet aggregation, and are capable of oxidising endothelial LDL [54]. The emergence of this modified form of LDL is a precondition of increased activity of macrophages and intracellular accumulation of cholesterol [52]. The uptake of modified LDL by macrophages leads to deposition of cholesteryl esters in macrophages and causes their conversion into foam cells, which are typical of atherosclerotic damage [50, 51]. The presence of HDL is also believed to protect the vascular wall from the consequences of LDL oxidation to active ox-LDL [51].

A potential effect of regular exercise training on normalisation of lipid parameters in patients with intermittent claudication has been suggested [39]. A large importance in affecting the changes in plasma lipoprotein composition has been attributed to the increased activity of lipoprotein lipase as a result of exercise training. In healthy individuals, following several months of training, LDL cholesterol rises and LDL cholesterol decreases. This is usually accompanied by a reduction in total cholesterol. These changes are associated with the increased activity of lipoprotein lipase in the adipose tissue and skeletal muscles as a result of exercise training [55, 56]. In addition, in patients with intermittent claudication following treadmill training, a 5- to 15-percent reduction in total cholesterol levels has been observed as well as a reduction in LDL cholesterol (8%) [57, 58]. An elevation in HDL cholesterol level by almost 9% has also been observed [57]. Some reports [23] point to the potential reduction in triglyceride levels in patients with intermittent claudication following

krwi [3]. Odmłodzenie puli erytrocytów może korzystnie wpływać na zaopatrywanie tkanek w tlen poprzez fakt, iż młode komórki są elastyczniejsze, a więc łatwiej mogą pokonywać sieć naczyń włosowatych [43, 44]. Spadek lepkości krwi, wzrost odkształcalności erytrocytów i zmniejszenie ich skłonności do agregacji oraz związane z tym wydłużenie dystansu chromania jako efekt treningu fizycznego u pacjentów z chromaniem przestankowym kilkakrotnie odnotowali Ernst i wsp. [1, 35, 39, 45].

Ograniczenie oddziaływania czynników ryzyka miażdżycy

Wśród czynników ryzyka miażdżycy zarostowej kończyn dolnych wymienia się duże stężenie cholesterolu całkowitego. U pacjentów z chromaniem przestankowym stwierdza się często wartości przekraczające 6 mmol/l [26, 46–48]. Również zwiększone stężenie triglicerydów (> 1,7 mmol/l) oraz cholesterolu frakcji LDL jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby. Według *American Heart Association* u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych należy dążyć do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,59 mmol/l. Z kolei *British Heart Foundation* podkreśla, że istotne jest, aby w tej grupie chorych stężenie cholesterolu całkowitego nie przekraczało 5,2 mmol/l [49].

Na rozwój procesu miażdżycowego znaczny wpływ wywiera ilość dopływających z krwią lipoprotein o małej gęstości (LDL) wprowadzających do komórek cholesterol pochodzący z pokarmu lub syntezowany w wątrobie oraz ilość lipoprotein o dużej gęstości (HDL), które usuwają go z tkanek. Zwiększenie stężenia LDL uważa się więc za czynnik sprzyjający miażdżycy, zaś HDL za czynnik zapobiegający jej rozwojowi. Jeszcze większe znaczenie w rozwoju procesu miażdżycowego przypisuje się nadtlenkom lipidów [50–53]. Wolne rodniki powstające podczas procesów utleniania powodują peroksydację lipidów błon komórkowych. Powstaające nadtlenki lipidów mogą uszkadzać funkcję komórek śródbłonna i wywoływać pierwotne uszkodzenia ściany naczyń [50]. Ponadto hamują wytwarzanie prostacykliny i ułatwiają agregację płytek, a także są zdolne utleniać śródbłonkowe LDL [54]. Pojawienie się tej zmodyfikowanej formy LDL jest warunkiem poprzedzającym wzrost aktywności makrofagów i komórkową akumulację cholesterolu [52]. Wychwytywanie przez makrofagi zmodyfikowanego LDL prowadzi do odkładania się estrów cholesterolu w makrofagach i powoduje ich konwersję w komórki piankowate typowe dla uszkodzeń miażdżycowych [50, 51]. Uważa się również, że obecność HDL chroni komórki ściany naczyń

several weeks of treadmill training. The significance of these changes are additionally emphasised by studies by Kingwell et al. [59], demonstrating a lower level of total cholesterol in athletes compared to individuals leading a sedentary lifestyle and suggesting a relationship between low total cholesterol level and vascular endothelium-dependent vasodilatory tendency leading to decreased vascular resistance and increased flow rate. These results are a strong argument supporting the significance of increased physical activity as a factor reducing the risk of atherosclerosis. The relationship between high cholesterol and the weakened endothelium-dependent vasodilation response had already been reported previously [60]. Leung et al. [61] demonstrated that reducing cholesterol levels with pharmacotherapy or diet restores endothelium-dependent vasodilation. It has also been suggested that, from this point of view, physical exercise may constitute a non-pharmacological method to improve vascular flow related to improving the function of endothelium and nitric oxide release [59, 62].

Another potent risk factor for peripheral arterial occlusive disease is diabetes mellitus [5]. Compared to non-diabetics, the risk of intermittent claudication is 2 to 5-times higher. Of particular significance are the macro- and microvascular complications of diabetes [4, 5]. The risk of vascular complications may be limited by intensive glycaemic control, with physical activity playing a very important role in the process [5, 8]. However, glycaemic control alone and the resulting reduction of vascular complications do not directly reduce the risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes mellitus [5].

Excessive weight is another risk factor for peripheral arterial occlusive disease of the lower limbs, as it contributes to the development of other risk factors, such as hypertension, lipid disorders, or the previously mentioned diabetes mellitus [4]. Excessive weight is associated with reduced walking distance [4, 5]. Exercise training in patients with intermittent claudication has been shown to reduce weight and increase claudication distance as a result of limited energetic expenditure of the exercise [4, 5, 8].

Adaptive changes of peripheral blood flow

The effect of treadmill training on arterial blood flow improvement in the lower limbs and the ankle-brachial index (ABI) [21] in patients with intermittent claudication remains disputable [2–4, 6, 8]. No or insignificant post-exercise changes in the arterial blood flow are often reported and the ABI change poorly correlates with

przed skutkami utlenienia LDL do biologicznie aktywnego ox-LDL [51].

Wskazuje się na możliwość wpływu regularnego treningu fizycznego na normalizację gospodarki lipidowej u pacjentów z chromaniem przestankowym [39]. Duże znaczenie w kształtowaniu zmian w składzie lipoprotein osocza przypisuje się zwiększeniu aktywności lipazy lipoproteinowej pod wpływem treningu. U zdrowych osób po kilkunastu tygodniach treningu zwiększa się stężenie cholesterolu zawartego we frakcji HDL osocza z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Zazwyczaj towarzyszy temu zmniejszanie stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu. Zmiany te wiąże się ze zwiększeniem aktywności lipazy lipoproteinowej pod wpływem treningu w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych [55, 56]. Również u chorych z chromaniem przestankowym po treningu marszowym na bieżni kilkakrotnie obserwowano spadek stężenia cholesterolu całkowitego w zakresie 5–15%, a także cholesterolu frakcji LDL (8%) [57, 58]. Stwierdzono również wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o blisko 9% [57]. W niektórych doniesieniach [23] zwraca się ponadto uwagę na możliwe zmniejszenie stężenia triglicerydów u pacjentów z chromaniem przestankowym po kilku tygodniach treningu marszowego na bieżni. Znaczenie obserwowanych zmian podkreślają dodatkowo badania Kingwella i wsp. [59] wskazujące na mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego u lekkoatletów w stosunku do osób prowadzących siedzący tryb życia oraz sugerujące związek małego stężenia cholesterolu całkowitego z większą podatnością na wazodylatację zależną od śródbłonna naczyniowego, rezultatem czego miał być spadek oporu naczyniowego i wzrost przepływu. Niniejsze wyniki stanowią silny argument przemawiający za istotnym znaczeniem zwiększenia aktywności ruchowej jako czynnika zmniejszającego zagrożenie miażdżycą. Związek zwiększonego stężenia cholesterolu z osłabioną reakcją dylatacyjną zależną od śródbłonna obserwowano już wcześniej [60]. Leung i wsp. [61] wskazują, że zmniejszenie stężenia cholesterolu za pomocą farmakoterapii lub diety przywraca zależną od śródbłonna wazodylatację. Sugeruje się również, że pod tym względem ćwiczenia fizyczne mogą stanowić niefarmakologiczną metodę poprawy przepływu naczyniowego mającą związek z usprawnieniem funkcji śródbłonna i uwalnianiem tlenu azotu [59, 62].

Innym silnym czynnikiem rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest cukrzyca [5]. W porównaniu z osobami nieobciążonymi cukrzycą ryzyko wystąpienia chromania przestankowego jest 2–5-krotnie większe. Szczególną rolę odgrywają tu powikłania naczynio-

improved walking distance [2, 3, 6]. The increase in the ABI after four months of training from 0.36 to 0.43 reported by Womack et al. [63] was not confirmed by a subsequent study by Gardner et al. [10], who did not observe any changes in this respect following six months of exercise training but did show a significant increase in blood flow in the calf. Similar changes were demonstrated by Brendle et al. [64] in 2001, who attributed the increased blood flow observed after six months of exercise training to improved endothelium-dependent vasodilation. The slight change in the ABI from 0.73 to 0.77 they observed was, however, statistically non-significant.

One of the postulated factors that might improve microcirculation is the development of collateral circulation [1, 3, 8]. The process may involve the appearance of new collateral vessels or the widening of existing ones. The role of the various growth factors involved in the development of the collateral circulation is emphasised [2]. The factors include vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). In experimental models of peripheral ischaemia, these factors promote the formation of collateral vessels [5]. The growth factors are released because of ischaemia in working muscles [2]. Exercise training also increases local arterial blood flow, which contributes to the increased wall shear stress. The chronically increased exposure of the vascular wall to shear forces may stimulate the release of various growth factors, which may in turn stimulate vascular adaptive processes [2, 3].

The development of collateral circulation has been confirmed in studies in rats and dogs with ligated femoral arteries and subjected to exercise training. After a year, the blood flow rate returned to baseline values [65].

The improved microcirculation may also be associated with the phenomenon of peripheral blood flow redistribution. When the artery supplying blood to two vascular beds is functionally occluded, maximum vasodilation occurs in the distal vascular bed, while partial vasodilation is observed in the proximal vascular bed. This is why, during physical exercise, only the proximal vascular bed is capable of increasing blood flow through further vasodilation and can therefore "steal" blood from the distal bed. This phenomenon is called the "proximal steal effect". Blood flow redistribution may improve muscular perfusion by increasing the inflow of blood to ischaemic parts of the muscles (e.g. to the distal vascular bed). Thanks to this process, the proximal steal effect can be limited. One of the possibilities contributing to flow redistribution is the increased cross

we w postaci zmian makro- i mikropatycznych w obrębie naczyń [4, 5]. Ryzyko powikłań naczyniowych może być ograniczone poprzez intensywną kontrolę glikemii, a duże znaczenie w tym zakresie ma wysiłek fizyczny [5, 8]. Jednakże sama kontrola glikemii i uzyskane dzięki temu zmniejszenie powikłań naczyniowych nie wpływa bezpośrednio na ograniczenie ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę typu 2 [5].

Kolejnym czynnikiem rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest nadmierna masa ciała, która przyczynia się do współwystępowania innych czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej czy wymieniona wcześniej cukrzyca [4]. Z nadmierną masą ciała związane jest ograniczenie dystansu marszu [4, 5]. Wykazano, że trening fizyczny u chorych z chromaniem wpływa na zmniejszenie masy ciała i przez to przyczynia się do wydłużenia dystansu chromania w związku z ograniczeniem wydatku energetycznego wysiłku [4, 5, 8].

Zmiany adaptacyjne przepływu obwodowego

Wpływ treningu marszowego na bieżni na poprawę przepływu tętniczego w kończynach dolnych i wzrost wskaźnika kostka–ramię (ABI) [21] u pacjentów z chromaniem przestankowym pozostaje sprawą dyskusyjną [2–4, 6, 8]. Często wskazuje się na brak lub mało istotne potreningowe zmiany w przepływie tętniczym, a zmiana indeksu ABI słabo koreluje z poprawą dystansu marszu [2, 3, 6]. Obserwowanego przez Womacka i wsp. [63] w 1997 roku wzrostu wartości ABI po 4 miesiącach treningu z 0,36 do 0,43 nie potwierdzały późniejsze badania Gardniera i wsp. [10], który po 6-miesięcznym okresie treningu nie stwierdził żadnych zmian w tym zakresie, natomiast wykazał istotny wzrost przepływu krwi w łydce. Podobne zmiany odnotowali Brendle i wsp. [64] w 2001 roku, uzasadniając obserwowany po 6-miesięcznym okresie treningu wzrost przepływu poprawą zależnej od śródbłonna dylatacji. Zauważona przez nich niewielka zmiana wartości ABI z 0,73 na 0,77 była jednak nieistotna statystycznie.

Jednym z postulowanych czynników, który może wpływać na poprawę mikrokrążenia, jest rozwój krążenia obocznego [1, 3, 8]. Proces ten może polegać na powstawaniu nowych lub poszerzeniu istniejących już naczyń kolateralnych. Podkreśla się tu rolę różnych czynników wzrostu, które biorą udział w rozwoju krążenia obocznego [2]. Wśród nich wymienia się między innymi naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF) i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF). W modelach eksperymentalnych niedokrwie-

sectional area of the collateral vessels. Studies have shown that exercise training shortens the duration of post-exercise hyperaemia. This suggests that exercise training normalises muscular blood flow during walking, most likely as a result of reduced resistance in the collateral circulation [3]. The effect of exercise training on the development of collateral circulation in patients with PAOD of the lower limbs has not, however, been fully confirmed yet [2, 3, 6]. It has, however, been demonstrated that in patients with intermittent claudication who undergo treadmill training, improved function of the vascular endothelium is observed. Increased secretion of nitric oxide (NO), which plays a role in flow-dependent vasodilation, is observed [3]. As the blood flow increases, so does the wall shear stress. Nitric oxide mediates arterial dilation, which brings the shear forces to a normal level [2, 3, 21, 64]. Of note is the fact that increased NO secretion in patients with intermittent claudication has been observed after only 14 days of intensive exercise training. However, 10 days after training cessation, the NO level returned to baseline, which emphasises the necessity of regular and systematic training in this patient group [21].

A reduced quantity of nitric oxide in vascular walls in patients with arteriosclerosis seems the earliest perceptible stage of atherosclerosis and leads to increased leukocyte adhesion and platelet aggregation [21]. The causes of this defect include increased oxidative inactivation of nitric oxide by peroxide anions [66]. Long-term exercise training in patients with intermittent claudication is believed to increase the synthesis of both NO and prostacyclin. Prostacyclin, which is formed by endothelial cells, is a vasodilatory and anti-aggregative factor, and its synthesis is inhibited by LDL lipid peroxides [21, 67, 68]. An improvement in the vasodilatory function of the endothelium observed as a result of exercise training in patients with intermittent claudication and in patients with ischaemic heart disease [21, 66, 69, 70] confirmed in animal experiments [71–74] and manifesting as an increase in vascular endothelial reactivity to certain physiological factors such as increased blood flow caused by physical exertion and increased synthesis and release of NO, should therefore be reflected in reduced vascular resistance, improved blood flow, and, possibly, in increased blood pressure in the lower limbs.

Improved economics and biomechanics of walking

The pain experienced by patients with peripheral arterial occlusive disease of the lower limbs during walking limits their exercise tolerance and overall physical

nia obwodowego czynniki te powodują powstawanie naczyń kolateralnych [5]. Czynniki wzrostu uwalniane są pod wpływem niedokrwienia pracujących mięśni [2]. Trening fizyczny powoduje również zwiększony miejscowy przepływ tętniczy krwi, który przyczynia się do wzrostu obciążenia ściany naczynia siłami ścinającymi (*wall shear stress*). Przewlekłe nasilone działanie sił ścinających na ścianę naczynia także może stymulować uwalnianie różnych czynników wzrostu, które mogą prowadzić do pobudzania naczyniowych procesów adaptacyjnych [2, 3].

Potwierdzenie rozwoju krążenia obocznego uzyskano w badaniach prowadzonych na szczurach i psach z podwiązanymi tętnicami udowymi, poddanych treningowi fizycznemu. Po roku zaobserwowano powrót przepływu krwi do wartości mierzonych przed ingerencją [65].

Poprawa mikrokrążenia może również wiązać się ze zjawiskiem redystrybucji obwodowego przepływu krwi. Gdy dochodzi do czynnościowego zamknięcia tętnicy dostarczającej krew do dwóch łożysk naczyniowych, w dystalnym łożysku naczyniowym występuje maksymalna wazodylatacja, natomiast w proksymalnym — dylatacja częściowa. Dlatego też podczas wysiłku fizycznego jedynie proksymalne łożysko naczyniowe ma możliwość zwiększania przepływu krwi poprzez dalszą wazodylatację i dzięki temu może „podkraść” krew z dystalnego łożyska. Określa się to mianem „efektu podkradania proksymalnego”. Redystrybucja przepływu krwi może poprawić perfuzję mięśniową poprzez zwiększenie dopływu krwi do niedokrwionych obszarów mięśni (np. do łożyska dystalnego). Dzięki temu procesowi zjawisko podkradania proksymalne może zostać ograniczone. Jedną z możliwości składających się na redystrybucję przepływu jest zwiększenie powierzchni przekroju naczyń kolateralnych. Badania wykazały, że trening fizyczny wywołuje skrócenie czasu trwania przekrwienia powysiłkowego. Można wyciągnąć wniosek, że trening fizyczny wpływa na normalizację przepływu mięśniowego w trakcie marszu, najprawdopodobniej jako efekt zmniejszonego oporu krążenia obocznego [3]. Jednak dotychczas w pełni nie potwierdzono wpływu treningu na rozwój krążenia obocznego u pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych [2, 3, 6]. Wykazano natomiast, że u pacjentów z chromaniem przestankowym poddanych treningowi marszowemu dochodzi do poprawy czynności śródbłonna naczyniowego. Obserwuje się zwiększenie wydzielania tlenu azotu (NO), który odgrywa rolę w zależnej od przepływu wazodylatacji [3]. Wraz ze wzrostem przepływu krwi nasilają się siły ścinające. Tlenek azotu pośredniczy w poszerzeniu tętnic, co spro-

activity [4]. This is caused by greater oxygen consumption during exercise compared to healthy individuals [4, 6]. Abnormalities of the gait pattern are some of the reasons [4, 6, 8]. Gait abnormalities in patients with intermittent claudication manifest as placing a greater focus on stability. Gardner et al. [75] observed that the duration of the swing phase is reduced by 5% and that of the stance by 3%. During the stance phase, the double support stance period is increased by 16% while the single support stance period is decreased by 5%. The gait is slower and patients make shorter steps and repeat them at a slower rate. This results in increased oxygen cost of the gait and a greater energetic expenditure, leading to deteriorated economics of walking [4].

Reduced oxygen consumption at a given exercise load is observed during regular treadmill training in patients with intermittent claudication [8]. The improvement of the gait pattern achieved as a result of treadmill training is suggested to be one of the factors significantly affecting the patient's ability to perform activities of daily living [6, 63]. Treadmill training might also increase the involvement of proximal muscles, which are subjected to less ischaemia, thanks to which the patient can walk a longer distance before pain develops [1, 5].

After the end of the training programme, patients with intermittent claudication have lower heart rates both at rest and during exercise with a given load [6]. Ventilation and peak oxygen consumption also increase during exercise. This improvement in cardiovascular performance is suggested to contribute to economisation of walking in patients with peripheral arterial occlusive disease of the lower limbs.

Psychogenic determinants of pain perception

The outcome of exercise training is also influenced by psychological determinants. Rosfors et al. [76] demonstrated that the patient's belief that the physical exercises will improve the walking distance significantly affects the outcome of the training. It is also important how the patient copes with stress, as stress reactions trigger a number of biochemical changes, such as the release of catecholamines and angiotensin II and increased insulin resistance. In the vascular system these changes will result in increased stiffness of the large arteries, increased peripheral vascular resistance, and increased blood redistribution in the microcirculation [4]. It is also possible that during treadmill training in patients with PAOD of the lower limb analgesic endorphins are released, which could increase the pain tolerance developing in the muscles subjected to ischaemia [3, 6].

wadza siły ścinające do normalnego poziomu [2, 3, 21, 64]. Warto zauważyć, że wzrost wydzielania NO u pacjentów z chromaniem przestankowym zaobserwowano już po 14 dniach intensywnego treningu. Jednak po 10 dniach od zaprzestania treningu stężenie NO powracało do wyjściowych wartości, co potwierdza potrzebę regularnego i systematycznego treningu w tej grupie pacjentów [21].

Zmniejszenie ilości NO w ścianach naczyń u pacjentów z arteriosklerozą wydaje się najwcześniej uchwytym etapem procesu miażdżycowego, prowadzącym do wzrostu adhezji leukocytów i agregacji płytek [21]. Wśród przyczyn prowadzących do tego defektu wymienia się wzrost oksydacyjnej inaktywacji NO poprzez aniony nadtlennkowe [66]. Uważa się, że zastosowanie długotrwałego treningu fizycznego u pacjentów z chromaniem przestankowym wpływa na zwiększenie zarówno syntezy NO, jak i prostacykliny. Prostacyklina wytwarzana przez komórki śródbłonna jest czynnikiem o działaniu wazodylatacyjnym i antyadhezyjnym, a jej synteza jest hamowana przez nadtlennki lipidów LDL [21, 67, 68]. Poprawa wazodylatacyjnej funkcji śródbłonna obserwowana jako skutek treningu fizycznego zarówno u pacjentów z chromaniem przestankowym, jak i u osób z chorobą niedokrwinną serca [21, 66, 69, 70], a także potwierdzona eksperymentami na zwierzętach [71–74], wyrażająca się wzrostem reaktywności śródbłonna naczyniowego na niektóre fizjologiczne czynniki, między innymi na zwiększony przepływ powodowany wysiłkiem fizycznym i wzrostem syntezy i uwalniania NO, powinna zatem znaleźć swoje odbicie w zmniejszeniu oporów naczyniowych, poprawie przepływu i ewentualnym wzroście ciśnienia krwi w kończynach dolnych.

Poprawa ekonomii i biomechaniki marszu

Występujące u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych podczas chodzenia dolegliwości bólowe ograniczają ich tolerancję wysiłku i ogólną aktywność fizyczną [4]. Jest to też spowodowane większym zużyciem tlenu podczas wysiłku w porównaniu z osobami zdrowymi [4, 6]. Wynika to między innymi z zaburzenia prawidłowego wzorca chodu [4, 6, 8]. Zaburzenia chodu u pacjentów z chromaniem wyrażają się w skupieniu większej uwagi na stabilności. Gardner i wsp. [75] zauważają, że skróceniu o 5% ulega faza przenoszenia, a faza podporu wzrasta o 3%. W trakcie fazy podporu o 16% wydłuża się czas obunożnego podparcia, a o 5% skraca się czas podparcia jednożnego. Chód jest wolniejszy, a chorzy stawiają krótsze kroki i powtarzają je w wolniejszym tempie. Skutkuje to wzrostem kosztu

Reduced inflammation and the role of ischaemic preconditioning

In addition to the evident benefits, exercise training is associated with potential risks, particularly training based on exertions leading to ischaemia and subsequent reperfusion of the lower limbs. On numerous occasions, while assessing the increase in the activity of inflammation markers, it was observed that a single exercise leading to ischaemic pain of the lower limb is associated with the development of local inflammation and even a risk of systemic inflammatory response [6, 77–79]. Adverse proinflammatory reactions recur during everyday activity, when claudication occurs, and during treadmill training. Particularly untoward processes occur during reperfusion and lead to increased formation of free radicals, activation of neutrophils, and initiation of the inflammatory cascade that leads to vascular endothelial damage [6, 8]. The inflammatory response is not restricted locally, as it may develop at distant locations from the primary ischaemic focus. This is confirmed by the development of microalbuminuria, reflecting the increased permeability of the vascular endothelium. Following exercise carried out until refusal (maximum severity of pain) in patients with intermittent claudication, an increase in microalbuminuria has been observed as well as neutrophil degranulation, activation, increased counts and reduced flexibility, increased levels of thromboxane B₂ (TxB₂), von Willebrand factor (vWF), cytokines: interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), adhesion molecules: vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1) and intracellular adhesion cell molecule 1 (ICAM1) and selectins [37, 80–85]. What is more, an increased level of selectins (E, L and P) was also observed even when the exercise was discontinued as early as when lower limb muscle pain developed [86].

Suggestions have, however, been put forward that training based on this kind of exercise does not lead to progression of atherosclerosis but reduces the severity of inflammation associated with intermittent claudication. Tisi et al. [37] observed a significant reduction in serum amyloid A (SAA) protein after training, a slight reduction in C-reactive protein (CRP), and reduced post-exercise microalbuminuria. Capecchi et al. [87] demonstrated reduced activation of neutrophils. Turton et al. [88] observed reduced activation and degranulation of neutrophils. There is no consensus that explains the reduced systemic inflammation. It is supposed that the main role here is played by ischaemic preconditioning [6], which has a protective function during ischaemia and reperfusion [89]. This mechanism was first described in 1986 by Murry et al. [77]. Based on ex-

tlenowego marszu i większym wydatkiem energetycznym, czyli pogorszeniem ekonomii chodu [4].

Zmniejszenie zużycia tlenu przy danym obciążeniu wysiłkiem obserwuje się w trakcie regularnego treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym [8]. Sugeruje się, że poprawa wzorca chodu uzyskana w trakcie treningu marszowego jest jednym z czynników mających znaczny wpływ na zdolność do uczestnictwa w codziennych aktywnościach życiowych [6, 63]. Przypuszcza się również, że w wyniku treningu marszowego do pracy zostają zaangażowane w większym stopniu mięśnie proksymalne, które są mniej niedokrwione. Dzięki temu pacjent może pokonać większy dystans, zanim pojawi się ból [1, 5].

Po zakończonym programie treningowym u pacjentów z chromaniem stwierdza się mniejszą częstotliwość rytmu serca zarówno w czasie spoczynku, jak i podczas wysiłku przy danym obciążeniu [6]. Zwiększa się również wentylacja i szczytowa konsumpcja tlenu podczas wysiłku. Sugeruje się, że ta poprawa wydolności krążeniowo-oddechowej również przyczynia się do ekonomizacji chodzenia u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

Psychogenne uwarunkowania percepcji bólu

Wskazuje się, że na końcowy efekt treningu mają również wpływ uwarunkowania psychologiczne. Rosfors i wsp. [76] wykazali, że przekonanie chorego o tym, że ćwiczenia spowodują poprawę w dystansie marszu, ma znaczący wpływ na końcowy efekt treningu. Ważne jest również to, jak pacjent radzi sobie ze stresem, gdyż reakcje stresowe wywołują wiele zmian biochemicznych, takich jak uwolnienie katecholamin, angiotensyny II, wzrost oporności na insulinę. W układzie naczyniowym efektem tych zmian będzie zwiększenie sztywności dużych tętnic, oporu naczyń obwodowych i redystrybucji krwi w naczyniach mikrokrążenia [4]. Możliwe jest także, iż podczas treningu marszowego u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych dochodzi do zwiększonego wydzielania działających przeciwbólowo endorfin. Przypuszcza się, że może to wpływać na zwiększenie tolerancji bólu pojawiającego się w niedokrwionych mięśniach [3, 6].

Zmniejszenie odczynu zapalnego i rola mechanizmu niedokrwiennej adaptacji

Oprócz niewątpliwych korzyści istnieją także potencjalne zagrożenia związane zwłaszcza z treningiem, którego podstawą jest wysiłek doprowadzający do ischemii mięśni kończyn dolnych i następującej po niej reperfuzji. Wielokrotnie, oceniając wzrost aktywności

periments on animal models, it was demonstrated that repeated brief episodes of submaximal myocardial ischaemia protect from the negative consequences of longer-lasting episodes of ischaemia, such as during myocardial infarction [6, 77]. It is hypothesised that an analogous effect to that observed in the myocardium is present in patients with intermittent claudication in their lower limbs [6].

While the presence of ischaemic preconditioning in patients with intermittent claudication during treadmill training has not been sufficiently confirmed so far, there is no doubt about its positive systemic effects, which lead to increased locomotor possibilities and improved quality of life. However, there is still no consensus as to the moment at which walking exercise in interval training should be discontinued in patients with intermittent claudication. The previous position proposing that patients should exercise until they reach the maximum severity of pain [11] has been slightly tempered and according to TASC II guidelines, exercise should be discontinued when the pain becomes moderate: 4 points on the American College of Sport Medicine Scale (ACSM). In addition, studies investigating the vascular endothelium [90] confirm that exercise continued until the maximum severity of pain is reached impair endothelial function, which is not observed with submaximal exertions. What is more, submaximal exercise training is suggested to improve vascular endothelial function and reduce the levels of inflammation markers [91]. How severe should the pain be before exercise is discontinued? Is training based on exertion that is discontinued with the appearance of pain an equally effective, safer, and better-tolerated form of treatment for patients with intermittent claudication? No head-to-head comparisons of the various treadmill training models in this respect have been conducted so far.

The paper was funded by a grant awarded by the Ministry of Science and Higher Education between 2008 and 2010 as research project number N N404 026035.

References

- Ernst E, Fialka V (1993) A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch Intern Med*, 153: 2357–2360.
 - Mika P, Spodaryk K, Cencora A (2005) Zmiany dystansu marszu i przepływu tętniczego w kończynach dolnych podczas treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym. *Reh Med*, 9: 9–15.
 - Remijnse-Tamerius HC, Duprez D, De Buyzere M, Oeseburg B, Clement DL (1999) Why is training effective in the treatment of patients with intermittent claudication? *Int Angiol*, 18: 103–112.
- markerów zapalnych, obserwowano, że jednorazowy wysiłek prowadzący do niedokrwiennego bólu mięśni kończyn dolnych wiąże się z rozwojem lokalnej, a nawet ryzykiem rozwoju systemowej reakcji zapalnej [6, 77–79]. Niekorzystne reakcje prozapalne powtarzają się u chorego w ciągu codziennej aktywności, kiedy dochodzi do chromania, jak również podczas treningu marszowego na bieżni. Szczególnie niekorzystne procesy zachodzą w czasie reperfuzji. Ich efektem jest wzrost produkcji wolnych rodników, aktywacja neutrofilów i uruchomienie kaskady zapalnej doprowadzające do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego [6, 8]. Reakcja zapalna nie jest ograniczona miejscowo, gdyż może pojawić się w miejscach odległych od początkowego ogniska niedokrwienia. Potwierdza to występowanie mikroalbuminurii świadczącej o zwiększonej przepuszczalności śródbłonna naczyniowego. Po wysiłku prowadzonym do odmowy jego kontynuacji (maksymalne nasilenie dolegliwości bólowych) u pacjentów z chromaniem przestankowym obserwowano wzrost mikroalbuminurii, degranulację, aktywację i wzrost liczby neutrofilów oraz obniżenie ich odkształcalności, wzrost stężenia tromboksanu B₂ (TxB₂), stężenia czynnika von Willebranda (vWF), a także wzrost stężenia cytokin, takich jak interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), molekuł adhezyjnych: naczyniowych (VCAM1) i międzykomórkowych (ICAM1) oraz selektyn [37, 80–85]. Ponadto, wzrost stężenia selektyn (E, L, P) obserwowano nawet w sytuacji, gdy wysiłek przerywano już w chwili pojawienia się bólu mięśni kończyn dolnych [86].
- Pojawiają się jednak sugestie, że trening opierający się na tego rodzaju wysiłku nie tylko nie prowadzi do progresji procesu miażdżycowego, lecz nawet powoduje łagodzenie stanu zapalnego związanego z chromaniem przestankowym. Tisi i wsp. [37] zaobserwowali istotny spadek stężenia osoczonego białka amyloidowego (SAA) po treningu, niewielkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz zmniejszenie powysiłkowej mikroalbuminurii. Natomiast Capecchi i wsp. [87] stwierdzili zmniejszenie aktywacji neutrofilów. Również Turton i wsp. [88] obserwowali obniżenie aktywacji i degranulacji neutrofilów. Nie ma jednoznacznego stanowiska, które tłumaczyłoby zmniejszenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Przyпуска się, że główną rolę odgrywa tu mechanizm niedokrwiennej adaptacji (*ischemic preconditioning*) [6], który pełni funkcję ochronną zarówno w okresie niedokrwienia, jak i reperfuzji [89]. Mechanizm ten opisali Murry i wsp. w 1986 roku [77]. Na podstawie badań doświadczalnych prowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że powtarzające się krótko-

4. Brzostek T, Mika P, Bromboszcz J (2004) Miażdżycza tętnic kończyn dolnych — patofizjologia, klinika, leczenie i rehabilitacja. *Reh Med*, 8: 38–50.
 5. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) (2000) Management of peripheral arterial disease (PAD). Section B: intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19: 47–66.
 6. Tan KH, Cossart L, Edwards PR (2000) Exercise training and peripheral vascular disease. *Br J Surg*, 87: 553–562.
 7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group (2007) Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33: S1–S70.
 8. Witkiewicz W (2007) Rehabilitacja w chorobach naczyń. W: Noszczyk W. *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. PZWL, Warszawa: 866–868.
 9. Nehler MR, Hiatt WR (1999) Exercise therapy for claudication. *Ann Vasc Surg*, 13: 109–114.
 10. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD et al (2000) Improved functional outcomes following exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Gerontol*, 55A: 570–577.
 11. Gardner AW, Poehlman ET (1995) Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A metaanalysis. *JAMA*, 274: 975–980.
 12. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (2006) LW&W, Philadelphia.
 13. Mika P (2010) Rehabilitacja w miażdżycy tętnic kończyn dolnych. W: Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia*. Vol II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków: 862–864.
 14. Clyne CA, Weller RO, Bradley WG, Silber DI, O'Donnell TF, Callow AD (1982) Ultrastructural and capillary adaptation of gastrocnemius muscle to occlusive peripheral vascular disease. *Surgery*, 92: 434–440.
 15. McGuigan MRM, Bronks R, Newton RU et al (2001) Muscle fiber characteristics in patients with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc*, 33: 2016–2021.
 16. Henriksson J, Nygaard E, Andersson J, Eklof B (1980) Enzyme activities, fibre types and capillarization in calf muscles of patients with intermittent claudication. *Scand J Clin Lab Invest*, 40: 361–369.
 17. Hammarsten J, Bylund-Fellenius AC, Holm J, Schersten T, Krotkiewski M (1980) Capillary supply and muscle fibre types in patients with intermittent claudication: relationships between morphology and metabolism. *Eur J Clin Invest*, 10: 301–305.
 18. Angquist KA, Sjostrom M (1980) Intermittent claudication and muscle fiber fine structure: morphometric data on mitochondrial volumes. *Ultrastruct Pathol*, 1: 461–470.
 19. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP (1996) Effect on exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*, 81: 780–788.
 20. Regensteiner JG, Wolfel EE, Brass EP et al (1993) Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation*, 87: 413–421.
 21. Arosio E, Cuzzolin L, De Marchi S et al (1999) Increased endogenous nitric oxide production induced by physical exercise in peripheral arterial occlusive disease patients. *Life Sci*, 65: 2815–2822.
- trwale epizody submaksymalnego niedokrwienia mięśnia sercowego chronią przed negatywnymi skutkami jego dłuższego niedokrwienia, na przykład podczas zawału [6, 77]. Przypuszcza się, że analogiczny efekt, jaki pojawia się podczas mechanizmu niedokrwiennej adaptacji mięśnia sercowego, w odpowiedzi na powtarzające się epizody niedokrwienia, występuje u chorych z chromaniem przestankowym w obrębie mięśni kończyn dolnych [6].
- Chociaż dotychczas wystarczająco dobrze nie potwierdzono występowania mechanizmu niedokrwiennej adaptacji w pacjentów z chromaniem przestankowym podczas treningu marszowego, nie ma wątpliwości co do jego pozytywnych skutków ogólnoustrojowych, czego efektem jest wzrost możliwości lokomocyjnych i poprawa jakości życia chorych. Wątpliwości budzi natomiast moment, w którym powinno się przerywać wysiłki marszowe w treningu interwałowym pacjentów z chromaniem przestankowym. Wcześniejsze stanowisko proponujące wysiłki do maksymalnego nasilenia dolegliwości bólowych [11] zostało nieco złagodzone i zgodnie z wytycznymi TASC II uważa się obecnie, że wysiłek powinien być przerywany, gdy ból osiągnie średnie natężenie — 4. stopień według *American College of Sports Medicine (ACSM)*. Również wyniki badań dotyczących śródbłonna naczyniowego [90] potwierdzają, że ćwiczenia prowadzone do maksymalnego nasilenia dolegliwości bólowych upośledzają jego funkcję, czego nie obserwuje się w wysiłkach submaksymalnych. Ponadto sugeruje się, że trening, którego podstawą są submaksymalne ćwiczenia, może prowadzić do poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego z równoległym zmniejszeniem stężenia markerów zapalnych [91]. Jaki zatem powinien być poziom bólu, przy którym należy przerywać wysiłek? Nasuwa się również pytanie, czy trening opierający się na wysiłku przerywanym już w chwili pojawienia się bólu nie byłby równie skuteczną, a przy tym bezpieczniejszą i lepiej tolerowaną formą terapii dla chorych z chromaniem przestankowym. Dotychczas brakuje jednak badań porównujących bezpośrednio różne modele treningu marszowego w tym aspekcie.
- Praca naukowa finansowana ze środków na naukę MNiSW w latach 2008–2010 jako projekt badawczy nr N N404 026035.
22. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP (1990) Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*, 81: 602–609.

23. Pancera P, Prior M, Zannoni M, Lucchese L, De Marchi S, Arosio E (1995) Micro- and macrocirculatory, and biohumoral changes after a month of physical exercise in patients with intermittent claudication. *Scand J Rehab Med*, 27: 73–76.
24. Mika P, Spodaryk K, Cencora A, Mika A (2006) Red blood cell deformability in patients with claudication after pain-free treadmill training. *Clin J Sport Med*, 16: 335–340.
25. Jarrett F (1993) Chromanie przestankowe. *Chirurg Wsp*, 1: 322–326.
26. Turczyński B, Sroczyński J, Matyszczak B, Szczepny S (1991) Lepkość krwi i osocza a dystans chromania przestankowego u chorych na zarostową miażdżycę tętnic kończyn dolnych. *Pol Arch Med Wewn*, 85: 41–49.
27. Dupuy-Fons C, Brun JF, Quere I, Bardet L, Janbon C (1996) Rheology and occlusive arterial disease of the legs. *J Malad Vasc*, 21: 165–170.
28. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E (1993) Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 87: 1915–1920.
29. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ (1991) Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 83: 836–844.
30. Turczyński B, Machalski M, Kossmann S, Maślankiewicz A, Szwed Z (1982) Niektóre właściwości reologiczne krwi u palaczy tytoniu. *Pol Tyg Lek*, 37: 1385–1387.
31. Wawrzyniak E (1996) Lepkość krwi — podstawowe pojęcia i zależności. *Diagn Lab*, 32: 449–502.
32. Lowe GD, Saniabadi A, Turner A, Lieberman P, Pollock J, Drury J (1986) Studies on haematocrit in peripheral arterial disease. *Klin Wochenschr*, 64: 969–974.
33. Mustonen P, Lepantalo M, Lassila R (1998) Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degeneration in patients with peripheral atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18: 244–249.
34. Telford RD, Kovacic JC, Skinner SL, Hobbs JB, Hahn AG, Cunningham RB (1994) Resting whole blood viscosity of elite rowers is related to performance. *Eur J Appl Physiol*, 68: 470–476.
35. Ernst E, Matrai A (1987) Intermittent claudication, exercise, and blood rheology. *Circulation*, 76: 1110–1114.
36. Feinberg RL, Gregory RT, Wheeler JR, Synder SO, Gayle RG, Parent FN (1992) The ischemic window: a method for the objective quantitation of the training effect in exercise therapy for intermittent claudication. *J Vasc Surg*, 16: 244–250.
37. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP (1997) Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Endovasc Surg*, 14: 344–350.
38. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y (1992) A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost*, 68: 261–263.
39. Ernst E (1992) Exercise: the best therapy for intermittent claudication. *Br J Hosp Med*, 48: 303–307.
40. Shiga T (1994) Oxygen transport in microcirculation. *Jap J Physiol*, 44: 19–34.
41. Ernst E, Matrai A, Aschenbrenner E (1985) Blood rheology in athletes. *J Sports Med*, 25: 207–210.
42. Gardner AW, Killewich LA, Katzel LI et al (1999) Relationship between free-living daily physical activity and peripheral circulation in patients with intermittent claudication. *Angiology*, 50: 289–297.
43. Cicha I (1997) Reologia erytrocytów — podstawowe parametry i metody pomiarów. *Acta Haematol Pol*, 28: 223–229.
44. Kołodziejczyk J (1999) Wysiętek fizyczny a hemoreologia. *Med Sport*, 3: 117–121.
45. Ernst E (1987) Influence of regular physical activity on blood rheology. *Eur Heart J*, 8: 59–62.
46. Agewall S, Wikstrand J, Wendelhag I, Tengborn L, Fagerberg B (1996) Femoral artery wall morphology, hemostatic factors and intermittent claudication: ultrasound study in men at high and low risk for atherosclerotic disease. *Haemostasis*, 26: 45–57.
47. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PW (1997) Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 96: 44–49.
48. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH (2000) Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation*, 102: 1634–1638.
49. Banta MR, Ma F, Bravata DM, Kirsner RS, Federman DG (2006) Incidence of and factors associated with achieving target lipid levels in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med*, 21: 711–714.
50. Bartnikowska E, Płachta H, Obara A, Piechota W (1992) Wskaźniki przemiany lipidowej w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych i angiopatii cukrzycowej. *Post Nauk Med*, 5: 193–197.
51. Liao F, Andalibi A, Lusic AJ, Fogelman AM (1995) Genetic control of the inflammatory response induced by oxidized lipids. *Am J Cardiol*, 75: 65B–66B.
52. Witztum JL (1994) The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 344: 793–795.
53. Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN (1990) Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol*, 258: G185–G190.
54. Leake DS (1993) Oxidised low density lipoproteins and atherogenesis. *Br Heart J*, 69: 476–478.
55. Cox CM (1994) Interaction between diet, exercise and lipids or lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 5: 29–35.
56. Jennings GL, Nelson L, Nestel P, Esler M., Komer P, Burton D (1986) The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation*, 73: 30–40.
57. Tan KH, Cotterrell D, Sykes K, Sissons GRJ, de Cossart L, Edwards PR (2000) Exercise training for claudicants: changes in blood flow, cardiorespiratory status, metabolic functions, blood rheology and lipid profile. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 20: 72–77.
58. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, Katzel LI (2000) Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*, 31: 670–677.
59. Kingwell BA, Tran B, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM

- (1996) Enhanced vasodilation to acetylcholine in athletes is associated with lower plasma cholesterol. *Am J Physiol*, 270: H2008–H2013.
60. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H (1990) Response of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation*, 81: 482–490.
 61. Leung WH, Lau CP, Wong CK (1993) Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet*, 341: 1496–1500.
 62. Lassila R, Peltonen S, Lepantalo M, Saarinen O, Kauhanen P, Manninen V (1993) Severity of peripheral arteriosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscl Thromb*, 13: 1738–1742.
 63. Womack CJ, Sieminski DJ, Katzel LI, Yataco A, Gardner AW (1997) Improved walking economy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Med Sci Sports Exerc*, 29: 1286–1290.
 64. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzel LI (2001) Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 87: 324–329.
 65. Weiss Th., Fujita Y., Kreimeier U., Messmer K (1992) Effect of intensive walking exercise on skeletal muscle blood flow in intermittent claudication. *Angiology*, 43: 63–71.
 66. Varin R, Mulder P, Richard V (1999) Exercise improves flow-mediated vasodilation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. *Circulation*, 99: 2951–2957.
 67. Szczeklik A (2006) Prostacyclin: discovery, properties and first clinical applications. *Kardiologia Pol*, 64: 1–2.
 68. Kowalski R (2008) Porównanie efektów na bieżni ruchomej z treningiem na cykloergometrze rowerowym u chorych na miażdżycę tętnic kończyn dolnych. Praca doktorska. Wyd. Lek. UJ, Kraków.
 69. Horning B, Maier V, Drexler H (1996) Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 93: 210–214.
 70. Laughlin MH, McAllister RM, Jasperese JL, Crader SE, Williams DA, Huxley VH (1996) Endothelium-mediated control of the coronary circulation. Exercise training-induced vascular adaptations. *Sports Med*, 22: 228–250.
 71. Chen H, Hising-Tan L (1993) Physical conditioning can modulate endothelium-dependent vasorelaxation in rabbits. *Arterioscl Thromb*, 13: 852–856.
 72. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH (1993) Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol*, 75: 1354–1363.
 73. Muller JM, Myers PR, Laughlin MH (1994) Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. *Circulation*, 89: 2308–2314.
 74. Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G (1994) Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol*, 76: 2241–2247.
 75. Gardner AW, Forrester L, Smith GV (2001) Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 6: 31–34.
 76. Rosfors S, Arnetz BB, Bygdemann S, Skoldo L, Lahnborg G, Eneroth P (1990) Important predictors of the outcome of physical training in patients with intermittent claudication. *Scand J Rehab Med*, 22: 135–137.
 77. Drożdż W, Lejman W (2005) Znaczenie zespołu „niedokrwienie–reperfuzja” w patomechanizmie miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych. *Pol Przegl Chir*, 77: 869–889.
 78. Paluszak J, Zapalski S, Chęciński P et al (1994) Wpływ wolnych rodników i nadtlenków na zmiany metabolizmu w przebiegu ostrego doświadczalnego niedokrwienia kończyny. *Pol Przegl Chir*, 66: 1124–1131.
 79. Kaseja K, Ciechanowski K (1997) Chromanie przestankowe — patogeneza i skutki ogólnoustrojowe. *Pol Przegl Chir*, 69: 430–435.
 80. Neumann FJ, Waas W, Diehm C, Weiss T, Haupt HM, Zimmermann R (1990) Activation and decreased deformability of neutrophils after intermittent claudication. *Circulation*, 82: 922–929.
 81. Hickey NC, Hudlicka O, Gosling P, Shearman CP, Simms MH (1993) Intermittent claudication incites systemic neutrophil activation and increased vascular permeability. *Br J Surg*, 80: 181–184.
 82. Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, Lardi AM, McCollum CN (1994) Systemic responses in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. *Br J Surg*, 81: 1738–1741.
 83. Khaira HS, Maxwell SR, Shearman CP (1995) Antioxidant consumption during exercise in intermittent claudication. *Br J Surg*, 82: 1660–1662.
 84. Kirkpatrick UJ, Mossa M, Blann AD, McCollum CN (1997) Repeated exercise induces release of soluble P-selectin in patients with intermittent claudication. *Thromb Haemost*, 78: 1338–1342.
 85. Turton EP, Spark JI, Mercer KG et al (1998) Exercise-induced neutrophil activation in claudicants: a physiological or pathological response to exhaustive exercise. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 16: 192–196.
 86. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L et al (2003) High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNF α) adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after treadmill test. *Vasc Med*, 8: 15–19.
 87. Capecci PL, Pasini FL, Cati G, Colafati M, Acciavatti A, Ceccatelli L (1997) Experimental model of short-time exercise-induced preconditioning in POAD patients. *Angiology*, 48: 469–480.
 88. Turton EPL, Coughlin PA, Kester RC, Scott DJA (2002) Exercise training reduces the acute inflammatory response associated with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 23: 309–316.
 89. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S (2005) Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 29: 106–115.
 90. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction (2008) A key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis*, 197: 1–11.
 91. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R, Deinite G, Martini R (2007) Acute impairment of the endothelial function by maximal treadmill exercise in patients with claudication, and its improvement after supervised physical training. *Int Angiol*, 26: 12–17.