



## Exercise and Carnitine Supplementation for People with Chronic Kidney Disease Who are Subjected to Dialysis

Ioannis Matziouridis<sup>1</sup>, Alexandra Avloniti<sup>1</sup>, Konstantinos Papanikolaou<sup>2</sup>, Areti Kapnia<sup>2</sup>, Athanasios Chatzinikolaou<sup>1</sup>, Ioannis G. Fatouros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education & Sport Science, Democritus University of Thrace, Komotini, Hellas

<sup>2</sup> Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Thessaly, Trikala, Hellas

### Abstract

The exercise previously does not consist for hemodialysis patients with chronic renal failure as considered that they could not cope due to complications of the disease. However, recent studies show that physical activity brings a variety of positive responses, reducing morbidity and mortality and improving the quality and duration of life. Moreover, long term administration of L-carnitine, which is lost during dialysis, positively affects these factors but to a lesser extent. Thus, when combined, long-term exercise and administration of L-carnitine act synergistically. For the analysis of the implications, we conducted an extensive literature review.

The review's results show that long-term cardiovascular exercise improves  $VO_{2peak}$  and respiratory and vascular system, along with carnitine increases the hematocrit value and the number of mitochondria, thus enhancing oxidative phosphorylation agent PGC-1, and adjusts the acquired natural immunity influencing the complement system, secretion of chemokines and regulates pro-inflammatory cytokine expression levels restricting organ fibrosis, mean arterial pressure, the rate of osteolysis, falling of eGFR and the production of metabolic by-products. Moreover, appears to cause diverse cellular responses regarding the levels of expression of TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , VEGF, BMPs and cytoplasmic molecules such as p38, NF-AT, NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK, and others. Thus, boosts growth paths and means of survival induction of antioxidant enzymes genes, improves fatty acid profile, the body's ability regarding the homeostasis of glucose and acid-base balance indicators. Moreover, cardiovascular and resistance exercise is shown to increase the levels of additional hormones, activating osteoblasts and increasing the levels of phosphagens intramuscularly acting alkaline while promoting myosynthesis. L-Carnitine has some of the above properties and strengthens the ability to exercise until exhaustion as it reduces the need for erythropoietin. So, they act synergistically.

In conclusion, it appears that the exercise and L-carnitine have many common actions but this of exercise is superior. Furthermore, the administration of carnitine can increase the acute exercise duration and their combination can enhance the positive effects of improving the clinical status of hemodialysis patients and increasing their lifespan, especially when erythropoietin is also administrated.

Keywords: *L-carnitine, exercise, ROS, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Treatment targets for kidney fibrosis*

### Άσκηση και Χορήγηση Καρνιτίνης Ατόμων με Χρόνια Νεφρική Νόσο που Υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση

Ιωάννης Ματζιουριδής<sup>1</sup>, Αλεξάνδρα Αυλωνίτη<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Παπανικολάου<sup>2</sup>, Αρετή Καπνιά<sup>2</sup>, Αθανάσιος Χατζηνικολάου<sup>1</sup>, Ιωάννης Γ. Φατούρος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ΤΕΦΑΑ, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο

<sup>2</sup>ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

---

#### Περίληψη

Η άσκηση παλαιότερα δεν συνίσταται στους αιμοδιαλυόμενους με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια διότι θεωρούνταν πως δε μπορούσαν να ανταπεξέλθουν λόγω των επιπλοκών της νόσου. Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η σωματική δραστηριότητα επιφέρει ποικίλες θετικές αποκρίσεις, συμβάλλοντας στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας, ενώ βελτιώνει και τη ποιότητα και διάρκεια ζωής τους. Επιπλέον, η μακροχρόνια χορήγηση L-καρνιτίνης, η οποία χάνεται κατά την αιμοδιάλυση, επιδρά και αυτή θετικά στους παραπάνω παράγοντες σε μικρότερο όμως βαθμό. Έτσι, η μακροχρόνια άσκηση και η χορήγηση L-καρνιτίνης όταν συνδυάζονται δρουν συνεργατικά. Για την ανάλυση των επιδράσεών τους πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη επισκόπηση της βιβλιογραφίας.

Από τα αποτελέσματα της ανασκόπησης προκύπτει πως η μακροχρόνια καρδιοαναπνευστική άσκηση βελτιώνει την  $VO_2$  peak και το αναπνευστικό πηλίκο, μαζί με την καρνιτίνη αυξάνει την τιμή του αιματοκρίτη και τον αριθμό των μιτοχονδρίων ενισχύοντας την οξειδωτική φωσφορυλίωση μέσω του PGC-1, ρυθμίζει την επίκτητη και φυσική ανοσία επιδρώντας στο σύστημα του συμπληρώματος, την έκκριση χημειοκινών και ρυθμίζει τα επίπεδα έκφρασης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών περιορίζοντας την ίνωση οργάνων, της μέσης αρτηριακής πίεσης, τους ρυθμούς οστεόλυσης και της πτώσης του eGFR καθώς και τη παραγωγή μεταβολικών παραπροϊόντων. Ακόμη, εμφανίζεται να προκαλεί ποικίλες κυτταρικές αποκρίσεις αναφορικά με τα επίπεδα έκφρασης των TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , VEGF, BMPs και κυτταροπλασματικών μορίων όπως ο p38, NF-AT, NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK και άλλα. Έτσι, ενισχύει μονοπάτια αύξησης και επιβίωσης μέσω επαγωγής γονιδίων αντιοξειδωτικών ενζύμων, βελτιώνει το λιπιδεμικό προφίλ, την ικανότητα του οργανισμού αναφορικά με την ομοιοδυναμική της γλυκόζης και των δεικτών οξεοβασικής ισορροπίας. Επιπλέον, η άσκηση αναερόβιου τύπου και αντιστάσεων εμφανίζεται να αυξάνει τα επίπεδα επιπλέον ορμονών, ενεργοποιώντας τους οστεοβλάστες και αυξάνοντας τα επίπεδα φωσφαγόνων ενδομυϊκά που δρουν αλκαλικά προάγοντας παράλληλα τη μυοσύνθεση. Η L-καρνιτίνη φέρει κάποιες από τις άνω δράσεις, ενώ ενισχύει την ικανότητα άσκησης μέχρι εξάντλησης καθώς μειώνει την ανάγκη για χορήγηση ερυθροποιητίνης. Έτσι δρουν συνεργατικά.

Συμπερασματικά, προκύπτει πως η άσκηση και η L-καρνιτίνη φέρουν πολλές κοινές δράσεις με αυτή της άσκησης να υπερτερεί. Επιπλέον, η χορήγηση καρνιτίνης μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια οξείας άσκησης, ενώ ο συνδυασμός τους μπορεί να ενισχύσει τα θετικά αποτελέσματα βελτιώνοντας την κλινική εικόνα των αιμοδιαλυόμενων και αυξάνοντας τη διάρκεια ζωής τους ιδιαίτερα όταν χορηγείται και ερυθροποιητίνη.

Λέξεις κλειδιά: *καρνιτίνη, άσκηση, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οξεοβασική ισορροπία,  $HCO_3^-$ , νεφροπάθεια*

---

## Γενική Εισαγωγή

Σύμφωνα με δεδομένα Ηνωμένων Πολιτειών, η νεφρική νόσος αυξάνει κάθε χρόνο με προσθήκη περίπου 100.000 ατόμων. Η χρόνια νεφρική νόσος έχει επίδραση στην οικονομία λόγω των δαπανών νοσηλείας αλλά και την μειωμένη απόδοση των ατόμων στο χώρο εργασίας (Snyder & Pendergraph, 2005). Η θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έγκειται σε απαλοιφή της αιτίας, π.χ. διάλυση λίθων δια υπερήχου, χορήγηση αντιβιοτικών σε λοιμώξεις, ανοσορρυθμιστικών σε αυτοανοσία (π.χ. ερυθματώδης λύκος), εξάλειψη όγκων και άλλα. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα, χαμηλή ποιότητα ζωής καθώς και μειωμένη ικανότητα φυσικής δραστηριοποίησης λόγω πτώσης GFR που οφείλεται συνήθως στο διαβήτη και την απόφραξη σπειραματικών τριχοειδών (Chertow, Burdick, Honour, Bonventre & Bates, 2005). Η ίνωση λόγω της φλεγμονής με την οποία συνδυάζεται, μειώνει την ικανότητα διήθησης των νεφρών και της ρύθμισης των ιοντικών συγκεντρώσεων μέσω της πτώσης στα επίπεδα των διαλύων, την ικανότητα ρύθμισης οξεοβασικής ισορροπίας και της πύκνωσης των ούρων (Louis & Hertig., 2015). Η επαγόμενη μεταβολική και αναπνευστική οξέωση και όχι τόσο η αλκάλωση, προκαλεί μαζική φθορά οργάνων όπως των νεφρών, των πνευμόνων, του ήπατος και του εγκεφάλου, ιστών των μυών και του αίματος, επιπλοκές καρδιαγγειακού συστήματος μέσω ίνωσης καρδιακής κοιλίας και φθοράς ερεθισματοπαγωγού συστήματος καθώς και άνοδο της μέσης αρτηριακής πίεσης λόγω των συνήθως υψηλών επιπέδων νατρίου και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης II (Kraut & Madias, 2010).

Η κατάσταση επιβαρύνεται ακόμη περισσότερο από το έντονο οξειδωτικό στρες το οποίο εμφανίζει βρόγχο θετικά αυτοανατροφοδοτούμενο με την οξέωση και από κοινού προάγουν την μαζική φλεγμονή μέσω έκκρισης κυτταροκινών, ενεργοποίησης του συστήματος συμπληρώματος και πρωτεόλυση δια ουβικουϊτινίωσης στα πρωτεοσωμάτια, ενώ η αυτοφαγία καθίσταται υπερβολικά ενεργή (Webster, 2006). Η αιμόλυση, η μυόλυση, το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου (εκροή αμινοξέων), η ανορεξία, η μειωμένη αποδοτικότητα του καρδιαγγειακού συστήματος, επίκτητες δομικές ατέλειες της καρδιάς και άλλων οργάνων, η πτώση της ικανότητας κάθαρσης, η απώλεια ιονικής ρύθμισης, η υψηλή συγκέντρωση ουρίας και ουρικού οξέος στα σωματικά υγρά και η διαταραχή της έκρυθμης λειτουργίας μεταβολικών οδών και η οστεόλυση που ακολουθούν (Merotra, Koppie & Wolfson, 2003) είναι έντονες, επιβαρύνοντας επιπλέον την οξεοβασική ισορροπία και την ικανότητα κάθαρσης των νεφρών, συμβάλλοντας στην εναπόθεση μπιρλουμπίνης και ινιδίων β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης στους ιστούς του μυός και στα σπειραματικά τριχοειδή όπου παρατηρείται και υπερπαραγωγή ROS, ροή ελεύθερου NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Fe<sup>3+</sup> και H<sup>+</sup> προκαλώντας χρόνια φλεγμονή. Τελικά, δυσχεραίνεται κυρίως η διατήρηση της ομοιοδυναμικής των ιόντων και ποικίλων μορίων (γλυκόζης, πεπτιδίων κ.α.) στον οργανισμό λόγω χαμηλής τιμής eGFR, διάτρητου συστήματος αγωγών και διαταραχή έκφρασης-κατανομής διαμεμβρανικών μορίων σε συγκεκριμένες επικράτειες του νεφρώνα (Fogo, 2007). Τέλος, αναφορικά με τη ροπή ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας, υπάρχει και γενετική προδιάθεση όπως έχει παρατηρηθεί από πολυκυστική νόσο από πολυμορφισμούς των γονιδίων MYH9, klotho και πιθανά του APOL-1 (Collares et al., 2014) καθώς και διαυλοπάθειες που προκύπτουν από μεταλλάξεις, ο ρυθμός των οποίων είναι πολύ υψηλός λόγω του χαμηλού Ph (Hubner & Jentsch, 2002).

Επιπλέον, παρατηρούνται υψηλά επίπεδα γαλακτικού λόγω ατελούς καύσης της γλυκόζης που μαζί με τη διαταραχή των δεικτών οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλεί άνοδο ανιωνικού χάσματος {AG= ([Na<sup>+</sup>] + [K<sup>+</sup>]) - ([Cl<sup>-</sup>] + [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>])}, συμβάλουν και στη πτώση της ισχυρής διαφοράς ιόντων (SID= [Na<sup>+</sup>] + [K<sup>+</sup>] + [Ca<sup>2+</sup>] + [Mg<sup>2+</sup>] - [Cl<sup>-</sup>] - [UA<sup>-</sup>], όπου UA= γαλακτικό, κετοξέα, σουλφιδικά και εξωγενώς χορηγούμενα οξέα ή SID= [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] + [A<sup>-tot</sup>], με [A<sup>-tot</sup>] = k<sub>1</sub>[Alb] + k<sub>2</sub>[P<sub>i</sub>], σταθερές διάστασης k<sub>1</sub> = 0.28 & k<sub>2</sub> = 1.8) (Bellomo, 2002; Sejersted & Sjøgaard, 2000). Ακόμη, επιβραδύνεται η διάδοση νευρικών ώσεων λόγω υψηλής συγκέντρωσης [H<sup>+</sup>] (Takatori et al, 2005). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι υψηλά, το οποίο αν και φέρει αντιοξειδωτική ικανότητα σε αυξημένη συγκέντρωση προκαλεί νεφρική φθορά, καρδιαγγειακές και εγκεφαλικές βλάβες (Johnson et al., 2003). Έτσι, τα άτομα αυτά εμφανίζουν καχεκτικό φαινότυπο και πτώση απόδοσης φυσιολογικών συστημάτων με αρνητικές συνέπειες στην απόδοση του μυοσκελετικού και νευρικού συστήματος, ενώ παρατηρείται υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα καθώς και επιδείνωση της ποιότητας ζωής (Rroji et al., 2016).

Επίσης, συγκεκριμένες διαταραχές κυτταρικών αποκρίσεων μπορούν να προκαλέσουν ίνωση και πτώση του GFR του νεφρού. Τέτοιες είναι, η υπερέκφραση της ενδοθηλίνης α,β και των υποδοχέων τους που προκαλεί διέγερση συμπαθητικής νευρώσεως με άνοδο της μέσης αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων αγγειοτενσίνης II (Ong, von Websky & Hoher, 2015). Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και τα χαμηλά επίπεδα της ινσουλίνης που προκαλούν παχυσαρκία, απώλεια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και ελέγχου δραστηριότητας διασυνδεδεμένης με την κίνηση της ιντεγκρίνης (ILK) που ενεργοποιείται από ιντεγκρίνη α/β, την υπερέκφραση των MMP-2 και ADAMs καθώς και της TIMP-1 (αναστολέα της MMP-1) που δρα αντι-ίνωσινικά μέσω λύσης του εναποτιθέμενου κολλαγόνου που καθίσταται ανθεκτικό λόγω διασταυρωτών πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων με

τρανογλουταμινάση (Eddy & Fogo, 2006). Ως περιοριστές της ινώσης φαίνεται να δρουν ο HGF που δρα μέσω αναστολέων, SnoN, Ski και ίσως του KCP, επί των κυτταροπλασματικών Smad-2,3 που ενεργοποιούνται από TGF- $\beta$ , η υπερέκφραση του οποίου προκαλεί ινώση, ενώ αναστέλλεται από φολιστατίνη και ριλαξίνη καθώς και -/- ιντεγκρίνης ανβ6. Επιπλέον, το σύστημα του συμπληρώματος μέσω της C5b-9 και της C5a προκαλεί βλάβη του νεφρικού σωλήνα, προκαλώντας πτώση GFR και πρωτεϊνουρία λόγω εστίων διάτρησης (Boor, Sebeková, Ostendorf, & Floege, 2007).

Οι χημειοκίνες MCP-1/CCL-2, M-CSF, SLC/CCL-21 και υποδοχείς τους CCL-5, CCR-1, CX3CR1 και CCR-7 δρουν μέσω του μηνυματοφόρου μορίου δεύτερου επιπέδου PI3Kγ προκαλώντας ινώση νεφρού όταν υπερδραστηριοποιούνται, όπως έχει παρατηρηθεί σε παρατεταμένη φλεγμονή νεφρικών σωληναρίων λόγω ROS & NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Οι κυτταροκίνες IL-1a/b, IL-8 & ο TNF- $\alpha$  ενεργοποιούν τους NF- $\kappa$ B, NF-AT, AP-1 και p38 AMPK που ενεργοποιούν B και T λεμφοκύτταρα, επιπλέον ο πολλαπλασιασμός τους ενισχύει την φλεγμονώδη αντίδραση και την ινώση, ο TNF- $\alpha$  προκαλεί απόπτωση π.χ. ενεργοποιώντας το καταρράκτη κασπασών και τον p38 που δρα μέσω του Bax (APAF-1). Κυτταροκίνες που δρουν αντι-ινωσινικά είναι η IL-10 (αναστολή NF- $\kappa$ B), η IL-4 και INF- $\gamma$  που περιορίζει τον αριθμό μεσοαγγειακών κυττάρων του νεφρού που ρυθμίζουν την αιματική ροή στα πειραματικά τριχοειδή μέσω της αγγειοτενσίνης II και εκκρίνουν φλεγμονώδη μόρια όπως προσταγλανδίνες, κυτταροκίνες (π.χ. IL-1) και PDGF, ενώ οι IL-5,6 & 13 φαίνεται να έχουν κάποια ανάμιξη στην ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης (Cook et al., 1999). Ακόμη, ινώση προκαλούν διαλυτά μόρια όπως οι PDGF-B,C,D και ο διαμεμβρανικός CTGF καθώς και κυτταροπλασματικοκαθοριστές c-Abl, c-kit & p38 MAPK, ενώ αντι-ινωσινικά δρουν προσδέτες υποδοχέων οι VEGFs (υπεραύξησή του προκαλεί ινώση) και ο BMP-7 που έχει αγωνιστή τον KCP που δρα στον υποδοχέα του και του διαλυτού αδρανοποιητή του USAG-1. Τέλος, ο υποδοχέας EGFR που ο διμερισμός του προωθείται από τον TGF- $\alpha$  καθώς τα επίπεδα αυτού και του TGF- $\beta$  αυξάνουν την αγγειοτενσίνη II, προκαλεί ινώση μέσω της ERK (Jiang et al., 2005).

Έτσι, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις επιδράσεις της L-καρνιτίνης, της άσκησης και της συνεργατικής τους δράσης στην ομοιοδυναμική φυσιολογικών και μοριακών συστημάτων καθώς και σε σχέση με ασθένειες που σχετίζονται με την χρόνια μεταβολική οξέωση, τον μεταβολισμό και την κυτταρική σηματοδότηση. Επίσης, θα διερευνηθεί και ο αντίκτυπος αυτών στην εξέλιξη της νόσου, τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και τη ποιότητα ζωής ατόμων με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

## Σχετικές θεωρίες - Ανασκόπηση σχετικών ερευνών

### *Επίδραση άσκησης και L-καρνιτίνης σε φυσιολογικά συστήματα και κυτταρικές αποκρίσεις*

Η άσκηση και η καρνιτίνη βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο μέσω ποικίλων δράσεων όταν η άσκηση φέρεται να δρα σε πιο έντονο βαθμό υπέρ αυτών. Η καρδιοαναπνευστική και αναερόβια άσκηση αυξάνει την ικανότητα φυσικής δραστηριοποίησης μέσω αύξησης της VO<sub>2peak</sub>, ενώ συμβάλλει μαζί με την καρνιτίνη στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας μέσω της ερυθροποίησης και της παραγωγής HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Η άσκηση δια της αύξησης του αερισμού μειώνει την pCO<sub>2</sub> και αυξάνει την pO<sub>2</sub>, περιορίζοντας την αναπνευστική οξέωση (Wahl, Hein, Achtzehn, Bloch & Mester, 2014). Η μεταβολική οξέωση αποτρέπει μέσω της ρύθμισης της ομοιοδυναμικής των ιόντων από την έκφραση ιοντικών διαύλων και της ερυθροποίησης που ρυθμίζει τα επίπεδα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> & H<sup>+</sup>. Επιπλέον, η άσκηση αυξάνει την αποδοτικότητα των νεφρών (στο βαθμό λειτουργίας), μέσω αύξησης της αιματικής ροής στα πειραματικά τριχοειδή, ρυθμίζοντας την ΜΑΠ μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης/Na<sup>+</sup> από ANP που εκλύεται από καρδιακά κοιλιακά τοιχώματα υπό διάταση λόγω υψηλής πίεσης (άσκηση με αντιστάσεις) (Silva et al., 2015). Ακόμη, η αερόβια άσκηση συμβάλλει στην ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ρυθμίζοντας την ομοιοδυναμική της γλυκόζης που είναι ένας σημαντικός παράγοντας διαταραχής του GFR στους διαβητικούς μέσω της διάνοιξης μηχανοευαίσθητων διαύλων. Η έντονη αναερόβια άσκηση προάγει την αύξηση των Pi και της φωσφοκρεατινίνης που δρουν αλκαλικά ενδοκυτταρικά κατά την άσκηση, ενώ συμβάλλει στην έκφραση ορμονών όπως της ινσουλίνης και της αυξητικής ορμόνης που βελτιστοποιούν τις καύσεις των FFA και της γλυκόζης, παρουσία O<sub>2</sub>, αποδίδοντας κέρδος HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Walsh et al., 2014). Η άσκηση με αντιστάσεις προάγει τη μυϊκή υπερτροφία, καταλύοντας την μύλωση και προάγει την αύξηση της οστικής πυκνότητας, μειώνοντας τα HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> και τα H<sup>+</sup> που απελευθερώνονται από την οστεόλυση και το ρεύμα NH<sub>4</sub><sup>+</sup> που προκύπτει από την πρωτεόλυση, προκαλώντας φλεγμονή στο βρόγχο των πειραματικών τριχοειδών. Επίσης αυξάνει τα επίπεδα έκκρισης ορμονών όπως της τεστοστερόνης, του IGF-1, της ινσουλίνης και άλλων (Christopher et al., 2010). Η αναερόβια άσκηση και η άσκηση με αντιστάσεις προάγουν την έντονη έκλυση κατεχολαμινών και αδρενεργικών ορμονών, καθώς και αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος που εντός κάποιων ορίων δρα ευεργετικά ως ισχυρό αντιοξειδωτικό. Φαίνεται, πως όλα τα είδη

άσκησης αλλά κυρίως η υψηλής έντασης, αρκετά πάνω από το αερόβιο κατώφλι (4 mmol), προάγουν πιο ισχυρές προσαρμογές μακροχρόνια αναφορικά με την επαναφορά της ομοιοδυναμικής των κατιόντων  $K^+$  &  $Na^+$  και των επιπέδων ουρικού οξέος που είναι απαραίτητα στις νευρικές και νευρομυϊκές συνάψεις, ενώ στη διαταραχή της συγκέντρωσης καλίου οφείλεται κυρίως η εμφάνιση της εξάντλησης λόγω αδυναμίας επαναπόλωσης των μεμβρανών (Nakagawa et al., 2008).

Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα πως σε επίπεδο κυτταρικών αποκρίσεων, η αερόβια άσκηση κυρίως και η καρνιτίνη προάγουν την ενεργοποίηση της μιτοχονδριογέννεσης και της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μέσω αύξησης της παραγωγής του PGC-1 $\alpha$  που επάγεται από NOS/cGMP, την p38/MAPK, τα υψηλά επίπεδα κυτσοσολικού  $Ca^{2+}$  (TRPV-1, IP<sub>3</sub> & DAG) ενεργοποιητή της καλσινευρίνης και της καλμοδουλίνης και της AMPK μέσω της αύξησης του λόγου AMP/ATP. Επιπλέον, μέσω αύξησης της  $[Ca^{2+}]$ , ενεργοποιείται η διαμεμβρανοποίηση των Glut-3,4 για τη πρόσληψη γλυκόζης αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ακόμη, προάγει τη ρύθμιση των μονοπατιών MAPK, NF- $\kappa$ B, AP-1 και NF-K $\kappa$ B τα οποία πρέπει να λειτουργούν σε ισορροπία μιας και μεταξύ τους αναπτύσσεται αρνητικός βρόγχος ανατροφοδότησης (Vitor, Carley, Zhen, & Arend, 2010). Οι MAPK προάγουν την αύξηση και την επιβίωση, ενώ ο p50/p65 προκαλεί χρόνια μυοσκελετική ατροφία όταν οι ρυθμοί ενεργοποίησης του δεν είναι οι βέλτιστοι. Επίσης, επάγει ποικίλα γονίδια όπως αυτά των κυτταροκινών, χημειοκινών, αντιοξειδωτικών μεταλοενζύμων, υποδοχέων και προσδετών τους και πολλά άλλα (Pahl, 1999). Η αναερόβια άσκηση, όπως και η καρδιοαναπνευστική ενισχύουν την έκλυση τεστοστερόνης που μέσω της src ενεργοποιεί την Ras/Erk που προωθεί την κυτταρική αύξηση, ενώ μέσω της φωσφολιπάσης C (PLC) αυξάνει τα επίπεδα  $Ca^{2+}$  (IP<sub>3</sub> & DAG). Ακόμη, προκαλεί έκλυση αδρενεργικών ορμονών που κινητοποιούν τα λίπη και το γλυκογόνο αυξάνοντας τα επίπεδα Camp που ενεργοποιεί την εξωκυττάρωση και την PKA που επιπλέον προωθεί γεγονότα αύξησης και διαφοροποίησης. Επιπλέον, προωθεί την μιτοχονδριογέννεση και την οξειδωση των λιπών μέσω της AMPK και των  $Ca^{2+}$  (καλμοδουλίνη και καλσινευρίνη) που ενεργοποιεί τον PGC-1 $\alpha$ . Τέλος, αυξάνει τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης, η οποία προκαλεί έκκριση IGF-1 από το ήπαρ ενεργοποιώντας το μονοπάτι MAPK. Οι παραπάνω ορμόνες όπως και η καταβολική ορμόνη κορτιζόλη και η ινσουλίνη εκλύονται και από πρόγραμμα άσκησης με αντιστάσεις (Nakamura et al., 2011). Τέτοια, προγράμματα περιορίζουν διαδικασίες εκτεταμένης αυτοφαγίας και μύθωσης από τα πρωτεοσωμάτια μέσω αναστολής της FoxO3,4 από την Akt/PKB μετά από άσκηση με αντιστάσεις (Williamson, Raue, Slivka & Trappe, 2010).

Η καρνιτίνη είναι ένα συμπλήρωμα που χορηγείται στους αιμοδιαλυόμενους με σκοπό τη βελτίωση της κλινικής τους εικόνας. Εμφανίζεται ως ένα μόριο που πιθανά βελτιώνει την καύση των λιπών και προάγει τη δημιουργία διττανθρακικών μειώνοντας τη  $pCO_2$ . Πιο αναλυτικά, προάγει τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μακράς αλυσού δια της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης παρουσία ενζύμων ακυλοτρανσφεράσης I, II και διαμεμβρανικής πρωτεΐνης φορέα (μετατοπάση). Εντός της μήτρας, το ακυλο-CoA υπόκειται σε  $\beta$  (και  $\delta$ ) - οξείδωση αποδίδοντας ενέργεια, ενδιάμεσα για το κύκλο κιτρικού οξέος και κετονοσώματα (Vaz & Wanders, 2002). Επιπλέον, πιστεύεται πως η καρνιτίνη σε συνεργασία με τη παλμιτοϋλοτρανσφεράση και τη φλυπάση, προάγει την ενίσχυση των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων συμβάλλοντας στην αύξηση του Hct (Arduini et al., 1992) και της αερόβιας ικανότητας του οργανισμού καθώς και της ικανότητας να αποσύρει  $H^+$  από τον ορό παρέχοντάς του συγχρόνως  $HCO_3^-$  ανταλλάσσοντάς τα με  $Cl^-$  μέσω αντιμεταφορέα ερυθροκυττάρων. Έτσι, συμβάλει σε άνοδο της SID και πώση του AG. Ακόμη, μέσω της σύνδεσης  $CO_2$  από ερυθροκύτταρα ελαττώνεται η  $pCO_2$  και αυξάνεται η  $pO_2$ , περιορίζοντας την αναπνευστική οξέωση, ενώ απορροφά το  $LaH$  και τα  $H^+$  που παράγονται από την αναερόβια γλυκόλυση συμβάλλοντας στην αύξηση της SID και το περιορισμό της μεταβολικής οξέωσης. Επιπρόσθετα, περιορίζει την οστεόλυση που αποδίδει επιπλέον  $H^+$ ,  $P_i$  και  $Ca^{2+}$  (ελάττωση της SID) στη κυκλοφορία μέσω προμήθειας FFA στους οστεοβλάστες ενεργοποιώντας τους (Xie et al., 2008).

Επιπλέον, η καρνιτίνη σε επίπεδο κυτταρικών αποκρίσεων, προάγει την ελάττωση της παραγωγής της MDA και των TBARS, αυξάνει τη παραγωγή μεταλλοενζύμων GPx, SOD και CAT, εξουδετερώνοντας τις ενεργές ρίζες οξυγόνου που επάγουν το μονοπάτι NF- $\kappa$ B (ROS  $\rightarrow$  IKK  $\rightarrow$  I $\kappa$ B  $\rightarrow$  NF- $\kappa$ Bp50/p65) το οποίο με τη σειρά του προκαλεί έκφραση γονιδίων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (CRP, TNF- $\alpha$  & IL-1,6) προκαλώντας χρόνια φλεγμονή και ίνωση πολλών οργάνων και κυρίως του νεφρού και των πνευμόνων όταν είναι ιδιοσυστατικά ενεργά, ενώ ο TNF- $\alpha$  ενεργοποιεί την απόπτωση μέσω του συστήματος κασπασών και του Bax/APAF-1 (Fatouros et al., 2010; Kumar et al., 2007). Η ίνωση των νεφρών συνεπάγεται με μικρότερο αριθμό ιοντικών διαύλων και αδυναμία ρύθμισης ιονικής δράσης των ιόντων. Επιπλέον, προκαλεί μείωση εκροής αμινοξέων λόγω περιορισμού του καταβολισμού των πρωτεϊνών η οποία ενισχύει συμβάντα οξέωσης (Liao et al., 2012) τα οποία αλληλοενισχύονται με αυτά του οξειδωτικού στρες. Ακόμη, η καρνιτίνη ρυθμίζει ποικίλα μονοπάτια όπως αυτό του υποδοχέα παροδικού δυναμικού βανιλοϊδούς 1 (TRPV-1), το οποίο δημιουργεί ρεύμα εισροής  $Ca^{2+}$  (Khajavi et al., 2014) στο κυτταρόπλασμα, το οποίο ως δεύτερο μηνυματοφόρο μόριο ενεργοποιεί την καλσινευρίνη και την καλμοδουλίνη οι οποίες μεταξύ πολλών μορίων ενεργοποιούν

τον PGC-1 και τον NF-AT που δρουν ενδοκυτταρικά μέσω πρόσδεσης σε cis-ρυθμιστικά στοιχεία (Khajavi et al., 2014). Ο PGC-1 προωθεί την μιτοχονδριογένεση και την οξειδωση των FFA, ενώ ο NF-AT (Burn et al., 2011) προωθεί γεγονότα νεφρικής ανάπλασης περιορίζοντας την ίνωση και την απώλεια ιοντικών διαύλων. Ακόμη, διεγείρουν το μονοπάτι πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από τα μιτογόνα (IGF-1/P3IK/MAPK), ενώ αναστέλλει τον Murf-1 που προκαλεί μύδωση μέσω του συστήματος πρωτεοσωματίων - ουβικουΐτινης (Liu, 2004). Το μονοπάτι MAPK περιορίζει τη δράση του NF-κB και των Foxos μέσω της Akt/PKB, περιορίζοντας την εκτεταμένη αυτοφαγία, την πρωτεόλυση και την ατροφία - ίνωση που προκαλούνται από ιδιοστατικά ενεργό ετεροδιμερές p50/p65 (Kraemer, Chu and Castracane, 2002).

#### *Επιδράσεις συνδυασμού άσκησης και L-καρνιτίνης στους αιμοδιαλυόμενους*

Η άσκηση με συγχρόνηση L-καρνιτίνης που χάνεται κατά την αιμοδιάλυση, προκαλεί πιο ισχυρές προσαρμογές από ότι αν θα χορηγούνταν καρνιτίνη ή επιτελούνταν μόνο άσκηση στους αιμοδιαλυόμενους. Από κοινού μειώνουν τους ρυθμούς πτώσης του GFR περιορίζοντας την ίνωση μέσω ελάττωσης της χρόνιας φλεγμονής που επάγεται από ROS (Fatouros et al., 2010) και τη μεταβολική οξέωση καθώς και την υψηλή συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  και ουρικού οξέος που είναι τα κυρίως υπεύθυνα μόρια νεφρικής φθοράς (Wang, Heigenhauser & Wood, 1996). Ακόμη, ελαχιστοποιούνται βλάβες που προκαλούνται στα κυψελιδικά τριχοειδή των νεφροπαθών και δυσχεραίνουν την ανταλλαγή αερίων διαταράσσοντας τις μερικές πιέσεις τους προκαλώντας αναπνευστική οξέωση, ενώ βελτιώνουν την τιμή της ΜΑΠ μέσω της επαναφοράς του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης. Επιπλέον, μειώνουν τα επίπεδα πρωτονίων και γαλακτικού μέσω της βελτιστοποίησης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, της ερυθροποίησης, της ανόδου των Pi και της CPr που δρουν αλκαλικά και των ορμονικών αποκρίσεων καθώς και των παραγόμενων  $\text{HCO}_3^-$  (Husain-Syed et al., 2015). Επιπρόσθετα, μέσα από προγράμματα άσκησης αντιστάσεων προάγεται η αύξηση της μυϊκής μάζας που λειτουργεί ως απορροφητής των πρωτονίων και του γαλακτικού ρυθμίζοντας το pH. Αυτό έχει ως συνέπεια την άνοδο της SID και του pH και την πτώση του AG περιορίζοντας την μεταβολική οξέωση που εκκινεί φλεγμονώδεις διεργασίες, ενισχύοντας την παραγωγή των ROS μέσω της καταστροφής των αντιοξειδωτικών ενζύμων από τα πρωτεοσωμάτια. Τούτα, ενεργοποιούνται σε χαμηλό pH ως πρωτεΐνες απόκρισης σε συνθήκες στρες και ευθύνονται για τους υψηλούς ρυθμούς πτώσης του GFR (Sejstred & Sjogaard, 2000). Επιπλέον, η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική και ταχεία διάδοση των νευρικών ώσεων. Επίσης, σε προγράμματα οξείας άσκησης η χορήγηση καρνιτίνης φαίνεται να προκαλεί μείωση των επιπέδων ROS όπως προκύπτει από τα επίπεδα MDA και TBARS, αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων (SOD, GPx, CAT) και μείωση της έκφρασης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α και άλλων) και την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος (CRP), (Hua et al., 2015).

Η άσκηση ρυθμίζει την έκλυση λεπτίνης, συγκεκριμένες μορφές αυτής προκαλούν αύξηση επιπέδων ινσουλίνης περιορίζοντας την παχυσαρκία που επιβαρύνει τη λειτουργία των νεφρών (Kraemer et al., 2002). Επιπλέον, αυξάνει τα επίπεδα ριλαξίνης και της φολιστατίνης που αδρανολογούν διαλυτά μόρια οικογένειας TGF-β προς όφελος της μυϊκής αύξησης και της αντι-ίνωσης του νεφρού (Nam, Son, Lee YS & Lee KW, 2015). Ακόμη, ρυθμίζουν το βαθμό συμπαθητικής διέγερσης μέσω του ET-A/B που δρα διεγερτικά στην καρδιακή συχνότητα και τη συστολή των αγγείων μέσω έκκρισης αγγειοτενσίνης, η οποία προκαλεί ίνωση (Chatziantoniou & Dussaule, 2005). Ρυθμίζει τα επίπεδα των TIMP-1, MMP-1 & MMP-2 και των ADAMs που εμπλέκονται στην ίνωση και περιορίζει τη δράση του συστήματος του συμπληρώματος που προκαλεί καταστροφή των σωληναριακών αγωγών (Deng et al., 2014). Ακόμη, είναι πιθανό τα επίπεδα των BMP-7, VEGF & KCP να αυξάνονται, ενώ αυτά των USAG-1, PDGFs, CTGF, c-Abl, c-kit & p38 να ελαττώνονται δρώντας ευεργετικά αναφορικά με την νεφρική ίνωση (Boor et al, 2007). Τόσο η καρνιτίνη όσο και η άσκηση ρυθμίζουν τους παραπάνω παράγοντες, βελτιώνοντας τη ποιότητα ζωής και ελαττώνοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Τέλος, η χορήγηση καρνιτίνης βελτιώνει το χρόνο οξείας άσκησης μέχρι εξάντλησης, μέσω πιθανά της βελτιστοποίησης της καύσης των λιπαρών οξέων.

#### **Σχόλια και συζήτηση**

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει πως η άσκηση σε αιμοδιαλυόμενους όπως και στον υγιή πληθυσμό, επιφέρει συγκεκριμένες αποκρίσεις και προσαρμογές σε συνάρτηση με τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά της καθώς και το είδος της, ενώ αυτές ενισχύονται με την συγχρόνηση L-καρνιτίνης που δρα συνεργατικά ιδιαίτερα με την καρδιοαναπνευστική άσκηση. Πρέπει να σημειωθεί πως η έλλειψη καρνιτίνης δεν υφίσταται σε υγιείς πληθυσμούς πάρα μόνο σε αυτούς που δεν έχουν κάποια από τα ένζυμα που τη παράγουν ή αιμοκαθαυόμενους που την απωλούν όταν το αίμα διέρχεται από το φίλτρο αιμοδιάλυσης. Όλες αυτές οι δράσεις βελτιώνουν τη ποιότητα ζωής καθώς ελαττώνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα επιμηκώνοντας τη διάρκεια ζωής των αιμοδιαλυόμενων (Ikizler, 2011). Η μακροχρόνια άσκηση



και η χορήγηση L-καρνιτίνης σε αιμοκαθαρούμενους πιθανά συμβάλει στην ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας μέσω της βελτίωσης της ομοιοδυναμικής των ιόντων κυρίως των  $H^+$ ,  $Na^+$  &  $K^+$  προκαλώντας άνοδο έκφρασης πιθανά των διαμεμβρανικών υποδοχέων αντι- ή συμμεταφοράς και της ερυθροποίησης που προάγεται από τη βελτιστοποίηση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και από ορμονικές αποκρίσεις (κυρίως ερυθροποιητίνη) αυξάνοντας την ημίσεια ζωή των ερυθροκυττάρων και ενισχύοντας την μεμβράνη τους και το πολλαπλασιασμό τους (Roman, Figys, Steurs & Zizi, 2005). Η ερυθροποίηση συμβάλει στην απομάκρυνση των  $H^+$  από την κυκλοφορία, τη παραγωγή  $HCO_3^-$  και LaH περιορίζοντας το φαινόμενο Bohr αυξάνοντας έτσι τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου και την αποδοτικότητα της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης. Επιπλέον, μειώνουν τη  $pCO_2$  και αυξάνουν τη  $pO_2$  μέσω της αύξησης του πνευμονικού αερισμού. Όλα αυτά περιορίζουν την αναπνευστική και μεταβολική οξέωση με άνοδο της SID και του pH που είναι πολύ σημαντικό αναφορικά με τους ρυθμούς πτώσης του GFR του νεφρού. Με τη μακροχρόνια άσκηση και τη χορήγηση καρνιτίνης, το αναπνευστικό πηλίκο μειώνεται λόγω μείωσης των επιπέδων  $CO_2$  που παράγεται από τους μύες λόγω βελτιστοποίησης των καύσεων από την αύξηση των οξειδωτικών ενζύμων και των  $HCO_3^-$  του ορού. Όλα τα παραπάνω αυξάνουν τη  $VO_{2peak}$  και την ικανότητα παραγωγής έργου των αιμοδιαλυόμενων που είναι ιδιαίτερα περιορισμένη (Kletzmayer et al., 1999).

Ακόμη, η μακροχρόνια χορήγησή της (όπως και η μακροχρόνια άσκηση) συμβάλει στην εξουδετέρωση των παραγόμενων ROS μετά από οξεία άσκηση μέσω της αύξησης του αποθέματος των αντιοξειδωτικών ενζύμων, περιορίζοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση ή την παραγωγή κυτταροκινών και άλλων πρωτεϊνών της φυσικής και επίκτητης ανοσίας του οργανισμού. Επιπλέον, η αύξηση ορμονικών εκκρίσεων όπως αυτή της κορτιζόλης, της ινσουλίνης, της αυξητικής ορμόνης, του IGF-1, της τεστοστερόνης και ορμονών βραδείας απόκρισης (αδρενεργικές και κατεχολαμίνες) και άλλων, έχουν ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση των λιπών και του γλυκογόνου καθώς και τη βελτιστοποίηση της καύσης τους και μαζί με την ευαισθητοποίηση της λεπτίνης και της ινσουλίνης αποτρέπουν τη παχυσαρκία που επιβαρύνει και φθείρει τους νεφρούς. Επίσης, η βελτιστοποίηση των ορμονικών εκκρίσεων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής μάζας επιδρώντας θετικά στην ικανότητα άσκησης καθώς και την απορρόφηση κατιόντων υδρογόνου μέσω αύξησης των Pi και της PCr, ενώ ο περιορισμός της μόλυνσης μειώνει την παραγωγή του  $NH_4^+$  που φθείρει το σπειραματικό επιθήλιο μαζί με τις ROS, ενεργοποιώντας τοπικά το σύστημα του συμπληρώματος και τη φλεγμονή με αποτέλεσμα τη μείωση μελλοντικής πρωτεϊνουρίας.

Επιπρόσθετα, περιορίζεται η οστεόλυση μέσω της βελτιστοποίησης και της διάθεσης FFA καθώς και της ανόδου των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της απελευθέρωσης Pi,  $H^+$  και  $Ca^{2+}$  εννοώντας συνολικά τη SID (Orsal et al., 2013). Τα επίπεδα ουρικού οξέος επίσης ελαττώνονται με την άσκηση περιορίζοντας την υπερουραιμία που αν και δρα ως ισχυρό αντιοξειδωτικό, σε υψηλές συγκεντρώσεις για παρατεταμένο χρονικό διάστημα προκαλεί φθορά των νεφρών. Η εκφόρτιση του συμπαθητικού νεύρου του μυός είναι συνδεδεμένη με το pH των μυών κατά την άσκηση. Έτσι, και το pH του ορού μπορεί να επηρεάσει κατά τον ίδιο τρόπο συνολικά τη συμπαθητική νεύρωση. Τελικά, παρατηρήθηκε σύνδεση της μυϊκής συμπαθητικής νευρωνικής δραστηριότητας με το pH ( $-\log[H^+]$ ) αλλά όχι με τα επίπεδα PCr, Pi και ADP. Πιο αναλυτικά, η ελάττωση της ενδοκυτταρικής  $[H^+]$  συνδέονταν με αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης στο μυ. Τούτο σημαίνει πως η βελτιστοποίηση των όσεων συμπαθητικής μοίρας και λειτουργίας των οργάνων όπως της αποδοτικότητας της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών και λοιπών οργάνων μπορεί να επιτευχθεί από την ελάττωση  $[H^+]$  (Victor, Bertocci, Pryor & Nunnally, 1988).

Από άποψη κυτταρικής σηματοδότησης οι διάφορες μορφές άσκησης με συγκεκριμένα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά, μαζί με την συγχορήγηση της καρνιτίνης, προκαλούν επαγωγή και ρύθμιση ισορροπιών πολλών μονοπατιών. Η μιτοχονδριογένεση και η καύση των λιπών πραγματοποιείται από τον PGC-1 του οποίου τα επίπεδα αυξάνονται από την καρνιτίνη μέσω του TRPV-1 που αυξάνει τα επίπεδα  $Ca^{2+}$  και τη δραστηριότητα καλμοδουλίνης και καλσινευρίνης. Αυτές οι επαγωγές συν αυτή της p38, AMPK και άλλων, προωθούνται και από την άσκηση. Επιπλέον, με την άνοδο των επιπέδων ασβεστίου ενδοκυτταρικά η διαμεμβρανοποίηση των Glut-3/4 αυξάνει μαζί με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη πρόσληψη της γλυκόζης (συν τη διάνοιξη μηχανοενεργοποιούμενων διαύλων γλυκόζης και ιόντων) επαναφέροντας τα φυσιολογικά επίπεδα ώσμωσης του ορού. Τα δύο σημαντικότερα μονοπάτια μυϊκού μεταβολισμού όπως του NF-kB και των MAPK που αναστέλλει το πρώτο, φαίνεται να ρυθμίζουν την ισορροπία επαγωγής τους από την άσκηση και την καρνιτίνη. Η μακροχρόνια άσκηση και πιθανά η συγχορήγηση καρνιτίνης, αυξάνει την δραστηριότητα του μονοπατιού MAPK που περιορίζει τη δράση του NF-kB και των FoxOs έως της Akt/PKB περιορίζοντας γεγονότα ιστικής αποικοδόμησης μέσω υπερενεργής αυτοφαγίας και δράσης πρωτεοσωματιών, της ίνωσης όπως αυτή του νεφρού και της μόλυνσης που προκαλεί εναπόθεση ινιδίων β2-μικροσφαιρίνης που συμβάλει στην απόφραξη σπειραματικών τριχοειδών. Ακόμη, το σύστημα του συμπληρώματος, πλασμινογόνου/ουροκινάσης, μεταλλοπρωτεϊνών και μνηματοφόρων μορίων πρώτου και δεύτερου επιπέδου όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες, γονίδιο klotho, το μονοπάτι Notch, το μονοπάτι Shh,

μονοπατιWnt, μονοπάτι Hippo/YAP, BMPs, FGFs, PDGF,  $\beta$ -κατεΐνη, HGF, VEGF, KCP,USAG-1, CTGF, c-Abl, c-kit, p38, JNK και πιθανά άλλων τροποποιούνται με την άσκηση και πιθανά τη συγχρόνηση καρνιτίνης έτσι ώστε γεγονότα φθοράς και ίνωσης σωληναριακού επιθηλίου να περιορίζονται (Boor et al., 2007).

### Πρακτικές εφαρμογές και προτάσεις

Η μακροχρόνια άσκηση αυξάνει τα αντιοξειδωτικά ένζυμα που είναι σε χαμηλά επίπεδα στους νεφροπαθείς, ενώ περιορίζει την δράση των λιγκασών ουβικουΐτινης και πρωτεοσωματίων που είναι υπερενεργά σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, ειδικά αυτών που υποφέρουν από διαβήτη. Έτσι, η άσκηση σε συνδυασμό με την χορήγηση αναστολέων των πρωτεοσωματίων μπορεί να ελαττώσει την μυϊκή φλεγμονή και την απώλεια που αυξάνει το ρεύμα αμμωνίου και το τραυματισμό του σπειράματος των νεφρών με παρατεταμένη φλεγμονή. Επιπλέον, μέσω της άσκησης με χορήγηση ερυθροποιητίνης και καρνιτίνης ενισχύεται ο Hct με αποτέλεσμα τη ρύθμιση του pH μέσω της ανόδου της ισχυρής διαφοράς ιόντων (SID) λόγω αύξησης της  $[\text{HCO}_3^-]$ , της απορρόφησης  $\text{H}^+$  και αύξησης της  $\text{pO}_2$ . Επίσης, η καρνιτίνη όπως και η μακροχρόνια άσκηση μειώνουν τα επίπεδα κυτταροκινών όπως του TNF- $\alpha$ , IL-1 και CRP, ενώ η μακροχρόνια άσκηση αυξάνει τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης και της IL-10, μιας ανοσοκατασταλτικής κυτταροκίνης καθώς και άλλων, περιορίζοντας γεγονότα μύλωσης και οστεόλυσης. Επιπρόσθετα, η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης που επάγει την απελευθέρωση της σωματομεδίνης c (IGF-1) από το ήπαρ, της τεστοστερόνης και άλλων όπως οι VAGFs, οι FGFs που μέσα σε κάποια όρια λειτουργούν αντίστροφικά και ως αγγειογενετικά, ενώ μπορούν να χορηγηθούν και εξωγενώς. Σε διαβητικούς μπορεί να χορηγηθεί ινσουλίνη που μαζί με την μετορμίνη προωθούν την διαμεμβρανικοποίηση των Glut-3/4, ενώ παρατηρείται και αύξηση επιπέδων IGF-II.

Ακόμη, η βελτιστοποίηση της καύσης των λιπαρών οξέων (FFA) μέσω της άσκησης προάγει το κέρδος διττανθρακικών και την ενεργοποίηση οστεοβλαστών που μειώνουν τους ρυθμούς της οστεόλυσης και την παραγωγή φωσφορικών ανιόντων και πρωτονίων που μειώνουν τη SID. Με την άσκηση αυξάνουν τα επίπεδα ριλαξίνης και φολιοστατίνης (μπορεί και να χορηγηθεί) που απενεργοποιούν τη μυοστατίνη και άλλους TGF- $\beta$  με αποτέλεσμα την αναστροφή ή τη σταθεροποίηση της ίνωσης του νεφρού και της μύλωσης. Τα αυξητικά μηνύματα που είναι πιο αυξημένα λόγω άσκησης και χορήγησης αυξητικών παραγόντων μπορούν να μειώσουν την υπεραυτοφαγία των μυών η οποία περιορίζεται από τη σηματοδότηση IGF-1/IRS-1/PI3K/Akt που επάγουν το σύμπλεγμα mTORC το οποίο προάγει την αύξηση και την πρωτεϊνοσύνθεση, ενώ παρεμποδίζουν τη σύσταση αυτοφαγοσωματίων και αναστέλλουν τους ενεργοποιητές της, όπως την Foxo και τον JNK μέσω της αναστολής του NF- $\kappa$ B, ενώ πρέπει να σημειωθεί πως οι ROS προάγουν την αύξηση της ενεργότητας τόσο του NF- $\kappa$ B όσο και της AMPK που επίσης προωθεί την αυτοφαγία. Έτσι, η υπεραυτοφαγία και η μύλωση αποτρέπονται με όλα τα παραπάνω οφέλη, ενώ πρέπει να σημειωθεί πως οι αργές μυϊκές ίνες, που είναι και ο βασικός στόχος της αυτοφαγίας, διαθέτουν διαμεμβρανικά μόρια που αυξάνονται με την άσκηση και στόχος τους είναι η απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος από την κυκλοφορία που μειώνει τη SID, όπως και των πρωτονίων. Επιπλέον, με την άσκηση αναστέλλεται πιθανά και η ILK που μαζί με την χορήγηση αναστολέων επιβραδύνουν την ίνωση και τη πτώση του GFR του νεφρού.

Νέα θεραπεία αποτελεί η χορήγηση συνθετικών ολιγονουκλεοτιδίων anti-miRNAs και miRNAs που μπορούν να βελτιώσουν την  $\text{VO}_2\text{max}$ , να περιορίσουν την μύλωση, την ίνωση, την υπερτροφία του μυοκαρδίου, τη διαταραχή του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς και γενικότερα να επιδιορθώσουν το διαταραγμένο προφίλ των ci-miRNAs που φέρουν οι νεφροπαθείς και το οποίο πιθανά επηρεάζεται θετικά μέσω της μακροχρόνιας άσκησης. Επιπλέον, η χορήγηση  $\text{H}_2\text{CO}_3\text{Na}$  επαναφέρει τη SID όταν ακόμη δε γνωρίζουμε πως επιδρά το pH στα ci-miRNAs που βρίσκονται φορτωμένα σε πρωτεΐνες όπως η HDL και η RBP. Η χορήγηση βιταμινών συμπλέγματος B, C, E και D καθώς και αντιοξειδωτικών επιδεικνύουν ποικίλες δράσεις. Βελτιστοποιούν τις καύσεις του οργανισμού, του κύκλου του κυτταρικού οξέος άρα και τη παραγωγή πορφυρινών, αμινοξέων και νουκλεοτιδίων καθώς και άλλων μεγαλομοριακών ενώσεων μέσω προμήθειας ανθρακοσκελετών. Επίσης, δρουν ως αντιοξειδωτικά περιορίζοντας φαινόμενα φλεγμονής. Τέλος, η βιταμίνη D ενεργοποιεί το γονίδιο klotho που αναστέλλεται από το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης και την υπερφωσφαταιμία, το οποίο περιορίζεται από την άσκηση και από τους αναστολείς RAS. Το γονίδιο klotho παρεμποδίζει την ίνωση των μεσεγγυματικών κυττάρων κατά την μετατροπή του επιθηλίου προς μεσεγγύμα του σπειράματος και του σωληναριακού αγωγού. Η άσκηση μπορεί να δράσει όπως προαναφέρθηκε ανοσορυθμιστικά, όμως μπορεί να γίνει και παρέμβαση με IgantiSAP για καθαρισμό των αμιλοειδών από τα μακροφάγα και την αποφυγή αμιλοειδωσης, anti-ICAM και anti-TNF- $\alpha$  προς αποφυγή προσκόλλησης ουδετερόφιλων και διήθησης των μακροφάγων που παράγουν κυτταροκίνες προκαλώντας ίνωση του μεσεγγύματος και φλεγμονή μέσω συσσώρευσης λεμφοκυττάρων προς αποφυγή φαινομένων αυτοανοσίας. Τέλος, αν θέλουμε να ελαττώσουμε τους ρυθμούς μύλωσης και να αυξήσουμε τα αποθέματα της φωσφοκρεατίνης και



γλυκογόνου θα πρέπει να επιλέξουμε προγράμματα άσκησης αναερόβιου τύπου και με αντιστάσεις σε όσους ασθενείς η καρδιοαναπνευστική λειτουργία είναι ικανοποιητική, η καρδιοαναπνευστική άσκηση μπορεί να αυξήσει τη  $VO_2peak$ , όπως και η αναερόβια, αλλά μπορεί να ενισχύσει φαινόμενα αυτοφαγίας εάν υπερχρησιμοποιηθεί ως μέθοδος.

### Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Μελλοντικά θα μπορούσε να εξεταστεί η επίδραση των διαφόρων τύπων άσκησης στο ανιονικό χάσμα (AG) και την ισχυρή διαφορά ιόντων (SID) που βελτιστοποιούν το pH. Επιπλέον, πρέπει να εξεταστούν τα επίπεδα έκφρασης του *klotho* ως πολύ βασικό αντιτρωσινικό γονίδιο, μετά από μακροχρόνια άσκηση και τη χορήγηση των προαναφερόμενων παραγόντων. Ακόμη, θα πρέπει να εξεταστεί η μετατροπή του προτύπου των *ci-miRNAs* μετά από οξεία και μακροχρόνια άσκηση η οποία θα μπορούσε να επαναφέρει το φυσιολογικό προφίλ. Επίσης, θα μπορούσαν να εξεταστούν τα επίπεδα του KCP (πρωτεΐνη με επικράτεια πλούσια σε κυστεΐνη) ενός αναστολέα του μονοπατιού ακτιβίνης, του SmoN, του Ski, του παράγοντα αναστολής σηματοδότης κυτταροκινών (SOCS) μιας ανοσοκατασταλτικής πρωτεΐνης, τα επίπεδα ηπατικού αυξητικού παράγοντα (HGF) μετά από διαφόρων τύπων άσκησης όπως με αντιστάσεις, οξείας και μακροχρόνιας άσκησης καρδιοαναπνευστικού και αναερόβιου τύπου. Επιπλέον, θα πρέπει να εξεταστεί μετά την άσκηση, η διαθεσιμότητα των παραγόντων και η ενεργότητα των μονοπατιών τους, όπως του παράγοντα επαγόμενου από υποξία (HIF), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), του παράγοντα μορφογένεσης οστών (BMP), του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από αιμοπετάλια (PDGF), των μεταλοπρωτεϊνών (MMPs), του Wnt, του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGF), του *sonichedgehog* (Shh), της ιντεγκρινοδιασυνδεδεμένης κινάσης (ILK), του Toll-like υποδοχέα (TLR), του Hippo/Yap, του Numb και του μονοπατιού Notch το οποίο δρα αντίθετα από το Wnt/b-catenin, αντιτρωσικά καθώς και των δευτέρων μνηματοφόρων μορίων τους καθώς μπορούν έτσι να βρεθούν και πιθανές διασταυρωτές αλληλεπιδράσεις των μονοπατιών. Επιπρόσθετα, πρέπει να ερευνηθεί η επίδραση της άσκησης σε συγκεκριμένα *miRNAs* που προκαλούν ίνωση ή την αντιστρέφουν, ενώ θα πρέπει να μελετηθεί αν υπάρχει επικοινωνία νεφρού και μυϊκού συστήματος αναφορικά με την ανταλλαγή *miRNAs* μέσω κυστιδίων και το πως η άσκηση μπορεί να επιδράσει στη ποιότητα αυτής. Τέλος, ο έλεγχος των παραμέτρων πρέπει να γίνει σε όλα τα είδη άσκησης όπως η καρδιοαναπνευστική, η αναερόβια και με αντιστάσεις καθώς και με συνδυασμό τους.

### Σημασία για την Ποιότητα Ζωής

Η άσκηση βελτιώνει τη φυσική κατάσταση των ατόμων με CKD καθώς και την κινητική ικανότητα μειώνοντας παράλληλα και τη θνητότητα. Θετική επίδραση επιδεικνύει και στην ικανότητα βάδισης καθώς και την καρδιαγγειακή λειτουργία όπως και στη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας λόγω της ρύθμισης του ερεθισματοαγωγού συστήματος. Επιπλέον, η άσκηση προάγει τη ρύθμιση του λιπιδεμικού προφίλ και των δεικτών φλεγμονής οι οποίοι ελαττώνονται. Ακόμη, η σύσταση του σώματος αλλάζει με αύξηση της μυϊκής μάζας και ελάττωση του λίπους, ενώ αυξάνει και η μυϊκή δύναμη. Παρατηρείται επιβράδυνση του ρυθμού πτώσης του GFR και της εξέλιξης της νόσου. Επιπρόσθετα, με την άσκηση βελτιώνεται η ταχύτητα διάδοσης του αρτηριακού παλμού κατά μήκος του κυκλοφορικού, ενώ οι αρτηρίες καθίστανται πιο ελαστικές. Τα άτομα με CKD συνήθως υποφέρουν συγχρόνως από διαβήτη, φέρουν χαμηλή  $VO_2max$  και μυϊκή δύναμη, παραμέτρους που η άσκηση μπορεί να βελτιώσει. Επιπλέον, η άσκηση περιορίζει τη διαταραχή του pH και αυξάνει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης, οι νευρομυϊκές συνάψεις βελτιστοποιούνται με αποτέλεσμα οι εγκεφαλικές και νευρικές γενικά λειτουργίες να βελτιώνονται. Η καθημερινότητα για τα άτομα με CKD είναι δύσκολη και μπορεί να βελτιωθεί αισθητά με την άσκηση. Ακόμη, μπορεί να επιτευχθεί ελάττωση των οξεοβασικών συμβάντων, ενώ ο συνδυασμός χορήγησης ποικίλων φαρμάκων μπορεί να ελαττώσει τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, να δώσει τη δυνατότητα κατ' οίκον ενδοπεριτοναϊκής κάθαρσης ή και να ελαττώσει τις συνεδρίες διευκολύνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων. Έτσι, η αποδοτικότητα στο χώρο εργασίας βελτιώνεται, ενώ η νοσηρότητα περιορίζεται και η διάρκεια ζωής αυξάνει. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση των ατόμων με CKD οι οποίοι σε πολλές περιπτώσεις υποφέρουν από κατάθλιψη, βελτιώνεται. Τέλος, η άσκηση προάγει αύξηση των νευροτροφικών παραγόντων (NGF, BDNF) ενισχύοντας την μνήμη και τις γνωστικές ικανότητες των ατόμων με CKD. Συνοψίζοντας, η άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη ποιότητα ζωής των ατόμων με CKD, να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα καθώς και τη κατάθλιψη που συνήθως βιώνουν.

## Βιβλιογραφία

- Arduini, A., Mancinelli, G., Radatti, G. L., Dottori, S., Molajoni, F., & Ramsay, R. R. (1992). Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 25(18), 1273-1281.
- Bellomo, R. (2002). Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Journal of Critical Care*, 6(4), 322-326.
- Boor, P., Sebeková, K., Ostendorf, T., & Floege, J. (2007). Treatment targets in renal fibrosis. *Journal of Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(12), 3391-3407.
- Burn, S. F., Webb, A., Berry, R. L., Davies, J. A., Ferrer-Vaquer, A., Hadjantonakis, A. K., et al., (2011). Calcium/NFAT signaling promotes early nephrogenesis. *Developmental Biology*, 352(2), 288-298.
- Chatziantoniou, C., & Dussaule, J. C., (2005). Insights into the mechanisms of renal fibrosis: is it possible to achieve regression? *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 289(2), 227-234.
- Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., & Bates, D. W. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(11), 3365-3370.
- Christopher, S. F., Erin, L. G., Micah, J. D., Kyle, L. T., Satoshi, F., Takashi A., et al., (2010). Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *Journal of Applied Physiology*, 108(5), 1199-1209.
- Collares, V. S., Titan, S. M., Pereira, A. C., Malafrente, P., Cardena, M. M., Santos, S., et al., (2014). MYH9 and APOL1 gene polymorphisms and the risk of CKD in patients with lupus nephritis from an admixture population. *PLoS One*, 9(3), e87716
- Cook, H. T., Singh, S. J., Wembridge, D. E., Smith, J., Tam, F. W., & Pusey, C. D. (1999). Interleukin-4 ameliorates crescentic glomerulonephritis in Wistar Kyoto rats. *Kidney International* 55(4), 1319-1326.
- Deng, R., Su, Z., Hua, X., Zhang, Z., Li, D. Q., & Pflugfelder, S. C. (2014). Osmoprotectants suppress the production and activity of matrix metalloproteinases induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *Molecular Vision*, 12(20), 1243-1252.
- Eddy, A. A., & Fogo, A. B. (2006). Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11), 2999-3012.
- Fatouros, I. G., Douroudos, I., Panagoutsos, S., Pasadakis, P., Nikolaidis, M. G., Chatzinikolaou, A., et al. (2010). Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(10), 1809-1818.
- Fogo, A. B. (2007). Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 22(12), 2011-2022.
- Hua, X., Su, Z., Deng, R., Lin, J., Li, D. Q., & Pflugfelder S. C. (2015). Effects of L-Carnitine, Erythritol and Betaine on Pro-inflammatory Markers in Primary Human Corneal Epithelial Cells Exposed to Hyperosmotic Stress. *Current Eye Research*, 40(7), 657-667.
- Hubner, C. A., & Jentsch, T. J. (2002). Ion channel diseases. *Human Molecular Genetics*, 11(20), 2435-2445.
- Husain-Syed, F., McCullough, P. A., Birk, H. W., Renker, M., Brocca, A., Seeger, W., et al., (2015). Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(22), 2433-2448.
- Ikizler, T. A. (2011). Exercise as an anabolic intervention in patients with end-stage renal disease. *Journal of Renal Nutrition*, 21(1), 52-56.
- Jiang, W. G., Martin, T. A., Parr, C., Davies, G., Matsumoto, K., & Nakamura, T. (2005). Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 53(1), 35-69.
- Johnson, T. S., El-Koraie, A. F., Skill, N. J., Baddour, N. M., El-Nahas, A. M., Njloma, M., et al., (2003). Tissue transglutaminase and the progression of human renal scarring. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(8), 2052-2062.
- Khajavi, N., Reinach, P. S., Skrzypski, M., Lude, A., & Mergler, S. (2014). L-carnitine reduces in human conjunctival epithelial cells hypertonic-induced shrinkage through interacting with TRPV1 channels. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 34(3), 790-803.
- Kletzmayer, J., Mayer, G., Legenstein, E., Heinz-Peer, G., Leitha, T., Hörl, W. H., et al., (1999). Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney International Supplements*, 55(69), 93-106.
- Kraemer, R. R., Chu, H., & Castracane, V. D. (2002). Leptin and exercise. *Experimental Biology and Medicine*, 227(9), 701-708.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology*, 6(5), 274-285.

- Kumar, A., Singh, R. B., Saxena, M., Niaz, M. A., Josh, S. R., Chattopadhyay, P., et al., (2007). Effect of carnitine Q-gel (ubiquinol and carnitine) on cytokines in patients with heart failure in the Tishcon study. *Acta Cardiologica*, 62(4), 349-354.
- Liao, H. W., Tsai, I. L., Chen, G. Y., Kuo, C. T., Wie, M. F., Hwang, T. J., et al., (2012). Simultaneous detection of single nucleotide polymorphisms and copy number variations in the CYP2D6 gene by multiplex polymerase chain reaction combined with capillary electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 11(763), 67-75.
- Liu, Y. (2004). Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanisms of action. *American Journal of Renal Physiology*, 287(1), F7-F16.
- Louis, K., & Hertig, A. (2015). How tubular epithelial cells dictate the rate of renal fibrogenesis? *World Journal of Nephrology*, 4(3), 367-373.
- Merotra, R., Kopple, J. D., & Wolfson, M. (2003). Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney International Supplements*, (88), S13-25.
- Nakamura, Y., Aizawa, K., Imai, T., Kono, I., & Mesaki, N. (2011). Hormonal responses to resistance exercise during different menstrual cycle states. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(6), 967-973.
- Nakagawa, T., Cirillo, P., Sato, W., Gersch, M., Sautin, Y., Roncal, C., et al., (2008). The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Internal and Emergency Medicine*, 3(4), 313-318.
- Nam, M. H., Son, W. R., Lee, Y. S., & Lee, K. W. (2015). Glycolaldehyde-derived advanced glycation end products (glycol-AGEs)-induced vascular smooth muscle cell dysfunction is regulated by the AGES-receptor (RAGE) axis in endothelium. *Cell Communication and Adhesion*, 22(2-6), 67-78.
- Ong, A. C., Websky, V. K., & Hocher, B. (2015). Endothelin and tubulointerstitial renal disease. *Seminars in Nephrology*, 35(2), 197-207.
- Orsal, E., Halici, Z., Bayir, Y., Cadirci, E., Bilen, H., Ferah, I., et al., (2013). The role of carnitine on ovariectomy and inflammation-induced osteoporosis in rats. *Experimental Biology and Medicine*, 238(12), 1406-1412.
- Pahl, H. L. (1999) Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*, 18(49), 6853-6866.
- Roman, I., Figys, J., Steurs, G., & Zizi, M. (2005). In vitro interactions between the two mitochondrial membrane proteins VDAC and cytochrome c oxidase. *Biochemistry*, 44(39), 13192-13201.
- Rroji, M., Eloit, S., Dhondt, A., Biesen, V. W., Glorieux, G., Neiryneck, N., et al., (2016). Association of advanced age with concentrations of uraemic toxins in CKD. *Journal of Nephrology*, 29(1), 81-91.
- Sejersted, O. M., & Sjøgaard, G. (2000). Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiological Reviews*, 80(4), 1411-1481.
- Silva, S. D., Zampieri, T. T., Ruggeri, A., Ceroni, A., Aragão, D. S., Fernandes, F. B., et al., (2015). Downregulation of the vascular Renin-Angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. *Circulation Journal*, 79(6), 1372-1380.
- Snyder, S., & Pendergraph, B. (2005). Detection and evaluation of chronic kidney disease. *American Family Physician*, 72(9), 1723-1732.
- [Takatori, S.](#), [Hirai, K.](#), [Ozaki, S.](#), [Tangsucharit, P.](#), [Fukushima-Miyashita, S.](#), [Goda, M.](#), et al., (2005). Protons modulate perivascular axo-axonal neurotransmission in the rat mesenteric artery. [British Journal of Pharmacology](#), 171(24), 5743-5756.
- Vaz, F. M., & Wanders, R. J. (2002). Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochemistry Journal*, 1(361), 417-429.
- Victor, R. G., Bertocci, L. A., Pryor, S. L., & Nunnally, R. L. (1988). Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 82(4), 1301-1305.
- Vitor, A., L., Carley, R. B., Zhen, Y., & Arend, b. (2010). PGC-1 $\alpha$  regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 299(2), E145-E161.
- Wahl, P., Hein, M., Achtzehn, S., Bloch, W., & Mester, J. (2014). Acute metabolic, hormonal and psychological responses to cycling with superimposed electromyostimulation. *European Journal of Applied Physiology*, 114(11), 2331-2339.
- Wang, Y., Heigenhauser, G. J., & Wood, C. M. (1996). Ammonia movement and distribution after exercise across white muscle cell membranes in rainbow trout. *American Journal of Physiology*, 271(3), R738-R750.
- Webster, K. A. (2006). Puma joins the battery of BH3-only proteins that promote death and infarction during myocardial ischemia. *American Journal of Physiology and Heart Circulatory Physiology*, 291(1), H20-2.
- Williamson, D. L., Raue, U., Slivka, D. R., & Trappe, S. (2010). Resistance exercise, skeletal muscle FOXO3A, and 85-year-old women. *Journal of Gerontology: Biological Science and Medicine Sciences*, 65(4), 335-343.
- Xie, H., Tang, S. Y., Li, H., Luo, X. H., Yuan, L. Q., Wang, D., et al., (2008). L-carnitine protects against apoptosis of murine MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Amino Acids*, 35(2), 419-423.