



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrés hemodinámico inducido por ejercicio: bases fisiológicas e impacto clínico



Iván Rodríguez-Núñez^{a,b,c,d,*}, Fernando Romero^c y María Javiera Saavedra^d

^a Laboratorio de Biología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

^b Carrera de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile

^c Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera. Laboratorio de Neurociencia y Biología de péptidos CEBIOR-CEGIN BIOREN, Depto. Ciencias Preclínicas, Facultad Medicina, UFRO, Temuco, Chile

^d Programa de Magíster en Kinesiología Cardiorrespiratoria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

Recibido el 16 de junio de 2015; aceptado el 17 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Endotelio;
Ejercicio;
Neovascularización fisiológica;
Moduladores de la angiogénesis;
Enfermedad cardiovascular;
Chile

Resumen La regulación fisiológica de la función vascular es esencial para la salud cardiovascular y depende de un adecuado control de mecanismos moleculares desencadenados por células endoteliales en respuesta a estímulos mecánicos y químicos inducidos por flujo sanguíneo. La disfunción endotelial es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, donde un desequilibrio entre la síntesis de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras constituye uno de sus principales mecanismos. En este contexto, el estrés de flujo es uno de los estímulos más importantes para mejorar la función vascular, gracias a que la mecanotransducción endotelial generada por la estimulación de diversos mecanosensores endoteliales induce la generación de estímulos intracelulares que culmina con un incremento en la biodisponibilidad de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico y, a largo plazo, con la inducción de mecanismos angiogénicos. Estos mecanismos permiten proporcionar el sustento fisiológico a los efectos del ejercicio físico sobre la salud vascular. En la presente revisión se discuten los mecanismos moleculares implicados en la respuesta vascular modulada por estrés de flujo inducido por ejercicio y su impacto en la reversión del daño vascular asociado a las enfermedades cardiovasculares más prevalentes en nuestra población.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Laboratorio de Biología del Ejercicio (LBE), Edificio Los Maitenes 4° piso, Universidad San Sebastián. Lientur n° 1457. Concepción, Chile. Teléfono: +56 41 248 7241.

Correo electrónico: ivan.rodriguez@uss.cl (I. Rodríguez-Núñez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2016.03.001>

1405-9940/© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Endothelium;
Exercise;
Physiologic
neovascularization;
Angiogenesis
modulating agents;
Cardiovascular
disease;
Chile

Exercise-induced shear stress: Physiological basis and clinical impact

Abstract The physiological regulation of vascular function is essential for cardiovascular health and depends on adequate control of molecular mechanisms triggered by endothelial cells in response to mechanical and chemical stimuli induced by blood flow. Endothelial dysfunction is one of the major risk factors for cardiovascular disease, where an imbalance between synthesis of vasodilator and vasoconstrictor molecules is one of its main mechanisms. In this context, the shear stress is one of the most important mechanical stimuli to improve vascular function, due to endothelial mechanotransduction, triggered by stimulation of various endothelial mechanosensors, induce signaling pathways culminating in increased bioavailability of vasodilators molecules such as nitric oxide, that finally trigger the angiogenic mechanisms. These mechanisms allow providing the physiological basis for the effects of exercise on vascular health. In this review it is discussed the molecular mechanisms involved in the vascular response induced by shear stress and its impact in reversing vascular injury associated with the most prevalent cardiovascular disease in our population.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La disfunción endotelial es una condición que se caracteriza por un desequilibrio en la regulación de la homeostasis vascular, predisponiendo a la pared de los vasos sanguíneos al desarrollo de vasoconstricción, adhesión de leucocitos, activación plaquetaria, estrés oxidativo, trombosis y coagulación¹⁻³. Hoy en día es ampliamente aceptado que este desequilibrio subyace a la patogénesis de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y metabólicas¹⁻⁶.

La relación entre flujo sanguíneo y función endotelial es determinante para la función vascular. Se ha demostrado que el estrés de flujo (EF) constituye el principal estímulo mecánico sobre el endotelio vascular⁷, generando una respuesta adaptativa gracias a la regulación en la expresión de proteínas que cumplen funciones vasodilatadoras, antiinflamatorias, antioxidantes y de factores de crecimiento involucrados en procesos de angiogénesis y vasculogénesis^{8,9}. Las vías de señalización implicadas se integran desde el estímulo mecánico percibido por la célula, hasta la generación de una señal intracelular vía segundos mensajeros que da origen a una respuesta adaptativa del lecho vascular¹⁰.

En la presente revisión se pretende discutir, de manera integral, el efecto de las distintas modalidades de ejercicio físico sobre el patrón de flujo sanguíneo, las respuestas y adaptaciones microvasculares inducidas por la modulación del EF sobre la pared vascular, así como también el efecto fisiológico del ejercicio en la reversión de la disfunción endotelial en la ECV.

Estrés de flujo

Las fuerzas hemodinámicas ejercidas por la sangre expulsada por el corazón durante el ciclo cardíaco impactan significativamente en la pared vascular. Estas fuerzas corresponden a la presión de pulso y al EF. La presión de pulso (diferencia entre la presión sistólica y la diastólica) produce

tensión radial en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que induce la distensión de su pared durante la sístole. Por su parte el EF corresponde al estrés friccional que ejerce el flujo sanguíneo sobre el endotelio vascular. En la mayoría de los estudios el EF es medido de acuerdo a la ley de Poiseuille. *In vitro*, el EF es generalmente derivado desde las mediciones de flujo (q), radio de la luz (r) y viscosidad del medio (η) según la siguiente ecuación¹¹.

$$T = 4\eta q / (\pi r^3)$$

Por su parte, en estudios clínicos, el EF puede ser calculado a través de la viscosidad sanguínea y la tasa de cizallamiento (γ); siendo este último estimado desde las mediciones de velocidad de flujo sanguíneo (V_m) y diámetro arterial interno al final del diástole (d) según la ecuación:

$$Y = 8V_m/d$$

Donde V_m es la velocidad media de flujo y d el diámetro interno del vaso al final de la diástole. Aplicando la ley de Poiseuille, se ha calculado que el valor del EF en arterias de conducción es de 1.5 Pa (15 dyn/cm⁻²)¹¹.

Diversos métodos se encuentran actualmente disponibles para determinar la tasa de cizallamiento en vasos sanguíneos de acuerdo a su calibre. En arteriolas es habitualmente empleado el método basado en partículas fluorescentes como trazadores de velocidad de flujo; en arterias de conducción, doppler pulsado multicanal, técnicas de ultrasonido y resonancia magnética¹².

La magnitud y tipo de EF producido sobre la pared de los vasos, así como la anatomía del árbol vascular, son determinantes para la respuesta al EF¹². En zonas de curvatura y ramificación arterial, donde el flujo es bajo y oscilatorio, tienden a ocurrir los eventos ateroscleróticos iniciales^{13,14}. Suo et al. demostraron que los patrones de flujo en aorta ascendente contribuyen a un medioambiente proaterosclerótico principalmente donde el EF fue bajo y oscilatorio.

Esto ocurre específicamente en la vecindad de los senos de *Valsalva*, indicando que un EF bajo se asocia con mayor incidencia de lesiones, mientras que un EF alto se asocia con aéreas resistente a lesión¹⁴. Adicionalmente, se ha observado que el EF se relaciona positivamente con un aumento del engrosamiento de la pared arterial y de manera negativa con la formación de placas de ateroma con estenosis avanzada¹⁵.

A nivel molecular, la respuesta electrofisiológica del endotelio al EF laminar genera una respuesta caracterizada por hiperpolarización inmediata y despolarización tardía, mientras que el EF oscilatorio genera solo hiperpolarización, siendo el canal de K⁺ rectificador interno (Kir) y al canal de Cl⁻ rectificador externo (ORCC) los principales mecanosensores de esta respuesta^{16,17}. Las corrientes hiperpolarizantes producidas por el flujo laminar permite la generación de un influjo de Ca²⁺ en la célula endotelial, activando vías de señalización dependientes del complejo Ca²⁺/calmodulina como la del óxido nítrico (NO)^{16,18}. Recientemente Figueroa et al. demostraron, en vasos de resistencia, que el EF induce la producción de NO en células endoteliales. Adicionalmente observaron que para este mecanismo se requiere de la translocación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) desde la membrana celular a compartimentos intracelulares, mediante un mecanismo mediado por Ca²⁺; así como también de la fosforilación mediada por la vía de señalización mediada por fosfoinositol 3 kinasa-Akt (PI3K-Akt)¹⁹.

La respuesta crónica al EF, junto con involucrar la activación del complejo eNOS/NO²⁰, también se asocia a la activación de vías de señalización mediadas por cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) y cinasas c-Jun (JNK)²¹. Adicionalmente, existe un aumento en la expresión de genes vinculados con la defensa antioxidante y anticoagulación, así como también disminución en la expresión de genes vinculados a proliferación de matriz extracelular y proteínas de adhesión⁹. Los mecanismos desencadenados por EF, a largo plazo, inducen la diferenciación de células progenitoras endoteliales (CPE)²², así como también, la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor, lo cual da inicio a la angiogénesis²³⁻²⁶.

Estrés de flujo durante el ejercicio: bases fisiológicas

En reposo, el flujo sanguíneo en las arterias de conducción posee un patrón monofásico, puesto que sigue un curso anterógrado durante la sístole y se reduce a cero durante la diástole²⁷. Sin embargo, en ejercicio, existe una gran variabilidad de patrones de flujo en respuesta a las distintas cargas de trabajo. En arteria braquial se han observado aumentos significativos del flujo sanguíneo máximo durante la sístole conforme aumenta la carga de trabajo de extremidades inferiores. No obstante, en diástole se observa un patrón de flujo retrógrado²⁷. En arterial braquial fue observado que el flujo retrógrado diastólico disminuye el flujo sanguíneo medio en intensidades bajas de ejercicio. Lo cual es revertido a medida que aumenta progresivamente la carga de trabajo^{27,28}. Por otra parte, en el ejercicio focalizado en miembros superiores solo se han evidenciado

incrementos del flujo anterógrado proporcionales a la intensidad de trabajo²⁹.

Respecto al EF inducido por las distintas modalidades de ejercicio, Gurovich et al. demostraron que el ejercicio de resistencia aumenta el EF anterógrado y retrógrado tanto en la arteria braquial como en la arteria femoral de una manera dependiente de la intensidad. Por otra parte, durante el entrenamiento de fuerza también aumentó el EF anterógrado y retrógrado en la arteria femoral, sin embargo, en la arteria braquial solo el EF anterógrado incrementó significativamente. Adicionalmente, se observó un aumento en el número de Reynolds en ambos patrones de flujo (anterógrado y retrógrado) durante el ejercicio, evidenciando la presencia de flujo turbulento anterógrado (número de Reynolds > 4,000) durante el ejercicio de resistencia en arteria femoral y braquial, así como flujo subturbulento retrógrado y anterógrado (número de Reynolds entre 2,000 y 4,000) durante el ejercicio de fuerza en ambas arterias³⁰.

Ejercicio agudo

Como fue revisado precedentemente, el ejercicio produce cambios en el patrón de flujo sanguíneo caracterizados por incrementos en el EF sobre la pared de las arterias de conducción^{27,28}. Esto desencadena la liberación de sustancias vasodilatadoras desde el endotelio y produce la vasodilatación mediada por flujo (VMF)³¹. Se ha demostrado que el NO es esencial para la VMF en arterias de conducción humana, puesto que la infusión del inhibidor de eNOS N^G-monometil-L-arginina inhibe esta respuesta tanto en vasos de miembros superiores como inferiores³¹⁻³³. Incluso, se ha observado que el ejercicio de extremidades inferiores genera adaptaciones vasculares dependientes de NO en extremidades superiores inactivas, lo cual demuestra que el estrés hemodinámico inducido por ejercicio modula la síntesis de NO a nivel sistémico^{27,28}. Recientemente Green et al., mediante una revisión sistemática de la literatura, demostraron que más del 50% de la respuesta dilatadora durante la VMF, observada en humanos, es atribuible al aumento en la biodisponibilidad de NO desencadenado por el flujo sanguíneo³⁴. Estos resultados confirman, con un alto nivel de evidencia, la asociación existente entre NO y EF.

En relación con el efecto de las variaciones del flujo vascular, algunos estudios muestran que el patrón de flujo sanguíneo desarrollado durante el ejercicio agudo afecta la biodisponibilidad de NO, debido a que la VMF sería inhibida al disminuir el EF anterógrado, así como también incrementos absolutos del EF retrógrado podrían reducir la reactividad vascular^{35,36}. Por otra parte, se ha observado que altas intensidades de ejercicio físico (90% VO₂ máx) podrían atenuar las ganancias en la función endotelial producidas por el ejercicio dinámico debido al alto nivel estrés oxidativo generado a esas cargas de trabajo³⁷⁻³⁹.

Los mecanismos subyacentes de la respuesta vascular al ejercicio agudo han sido atribuidos a incrementos en la fosforilación de diversos aminoácidos de proteínas claves asociadas con la regulación de la actividad de la enzima eNOS. En este contexto, Zhang et al. observaron, en roedores, que 50 min de ejercicio en cinta rodante incrementa la fosforilación de Akt/proteína cinasa B (Akt/PKB) en serina

473, proteína CREB en serina 133 y proteína cinasa activada por AMP (AMPK) en treonina 173. Los cuales, confluyen en la fosforilación de la eNOS en serina 1177 y serina 617. Además verificaron que la inhibición de la vía de señalización Akt/PKB reduce la fosforilación de eNOS en un 50%; no obstante, no sería un factor limitante para su activación⁴⁰.

Recientemente han adquirido relevancia los estudios dirigidos a determinar los cambios en la regulación bioenergética de la célula endotelial inducidos por EF y ejercicio. Hoy en día, existe un sinnúmero de reportes que confirman que la principal fuente de trifosfato de adenosina de la célula endotelial no es la fosforilación oxidativa mitocondrial, sino la glucólisis⁴¹⁻⁴³. Incluso, observaciones muestran que la conversión de fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato, a través de la enzima 6-fosfofructo-1-cinasa, sería un factor determinante en la supervivencia endotelial, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas⁴⁴.

En este contexto, es establecido que la activación de la vía eNOS/NO inhibe al complejo IV de la cadena transportadora de electrones (citocromo oxidasa c) de una manera inversamente proporcional a la concentración de O₂ tisular, es decir, cuando la concentración local de O₂ cae, el NO restringe la fosforilación oxidativa permitiendo difundir el O₂ a los tejidos periféricos⁴⁵. Recientemente Kim et al. aportaron datos interesantes a este mecanismo, al observar, en cultivo de células endoteliales de aorta humana, que el EF laminar indujo la expresión de proteínas claves relacionadas con la biogénesis mitocondrial, lo cual se asoció con un aumento significativo de la masa mitocondrial en las células expuesta al EF. No obstante, solo fue observado un incremento en la tasa de consumo de oxígeno endotelial luego de periodos prolongados de exposición al EF⁴⁶. En la [figura 1](#) se muestra una representación esquemática de los mecanismos que median la respuesta aguda del endotelio al ejercicio.

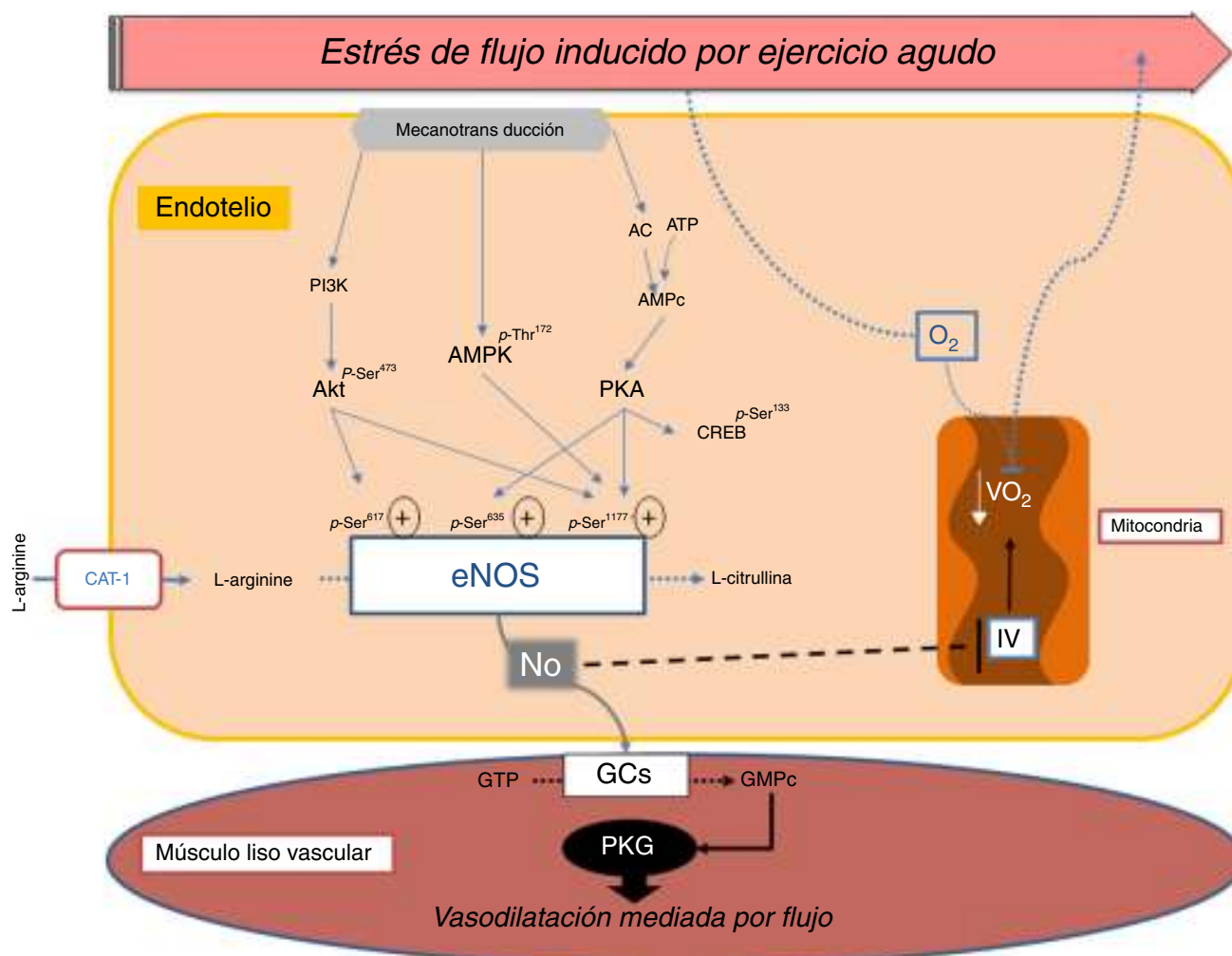


Figura 1 Imagen esquemática de los mecanismos implicados en la respuesta vascular inducida por estrés de flujo durante el ejercicio agudo.

El ejercicio induce un proceso de mecanotransducción a partir de la apertura de canales de potasio rectificadores internos (Kir2.1), canales de cloruro rectificadores externos (ORCC), activación de receptores acoplados a proteína G y receptores de tirosina cinasa (VEGFR). Lo cual, estimula la síntesis de NO vía eNOS. El NO activa la de guanilato ciclasa soluble (GCs) en el músculo liso vascular, que transforma GTP en GMP cíclico, lo que conlleva a la relajación del músculo liso vascular. Adicionalmente, el incremento en la biodisponibilidad de NO endotelial disminuye la respiración mitocondrial, favoreciendo la llegada del O₂ a nivel tisular.

Entrenamiento físico

La exposición repetitiva a ejercicio aeróbico durante periodos prolongados de entrenamiento aumenta la biodisponibilidad de NO en el endotelio, mediante el incremento en la expresión y activación de la enzima eNOS. A largo plazo, existe un aumento en la inducción de factores de transcripción, como el factor semejante a Krüppel-2^{47,48} y Sp1⁴⁹. Esto incrementa la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor en las células endoteliales, generando así la respuesta angiogénica^{26,50-52}.

Uno de los métodos de estudio del EF *in vivo* es mediante el tratamiento crónico con prazosina, un antagonista de los receptores α 1-adrenergicos, el cual provoca vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y del EF en arteriolas y capilares, de manera semejante a la respuesta observada durante el ejercicio físico^{53,54}. Milkiewicz et al. observaron que el EF inducido por prazosina aumentó la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial A y la relación capilar:fibra muscular luego de 2-4 días tras el inicio del tratamiento⁵⁴. Posteriormente, Baum et al. demostraron que la presencia de la enzima eNOS es fundamental para la angiogénesis inducida por prazosina en músculo esquelético, al observar (en roedores) que el tratamiento crónico con N-omega-nitro-L-arginina metil ester (inhibidor de la enzima eNOS) reduce significativamente el aumento en la relación C:F en los animales tratados⁵³.

Entre los mecanismos que subyacen al aumento en la actividad y expresión de la eNOS inducido por entrenamiento físico, se encuentra la activación de AMPK. Esta proteína es considerada uno de los reguladores claves de la respuesta metabólica durante el ejercicio, puesto que ajusta el consumo y gasto energético muscular de acuerdo a la demanda⁵⁵. Recientemente Kröler-Schön et al. demostraron que AMPK α 1 es un mediador clave en las adaptaciones funcionales del endotelio posterior al entrenamiento físico al observar, en un modelo de rata *knock-out* para esta enzima (AMPK α 1^{-/-}), que la ausencia de esta proteína suprime la expresión del ARNm y fosforilación de la enzima eNOS en el residuo de serina (ser) 1177, posterior a 8 semanas de ejercicio físico voluntario. Esto fue confirmado en los estudios de reactividad vascular, donde fue observada la inhibición del incremento de la dilatación dependiente de endotelio y del aumento en los niveles de nitritos plasmáticos, en los animales AMPK α 1^{-/-} posterior al periodo de entrenamiento⁵⁶.

El único precursor para síntesis de NO es el aminoácido L-arginina, el cual ha mostrado regular la actividad de la enzima eNOS⁵⁷⁻⁵⁹. Este aminoácido entra a la célula endotelial mediante el transportador de aminoácidos catiónicos (CAT-1), el cual es considerado el principal proveedor de sustrato para la síntesis de NO endotelial^{57,60}. Ha sido demostrado que el EF selectivamente incrementa el transporte de L-arginina en el endotelio, fenómeno requerido para la síntesis de NO inducido por EF⁶¹. Esto muestra la existencia de interdependencia entre el EF inducido por ejercicio y el transporte de L-arginina. En este sentido, algunos reportes sugieren que el entrenamiento físico aumenta el transporte de L-arginina, lo cual estaría fuertemente asociado con el incremento de la reactividad vascular inducido por ejercicio^{62,63}.

Por otra parte, a diferencia de lo que ocurre en el ejercicio agudo, periodos prolongados de ejercicio físico

inducen aumentos en la respiración y biogénesis mitocondrial en la célula endotelial, lo cual, ha sido demostrado, tanto en estudios *in vitro*⁴² como en modelos experimentales en roedores^{46,64}. Fue observado recientemente, en aorta abdominal de ratas, que 5 semanas de entrenamiento físico produjo una elevada expresión de ARNm de los marcadores de biogénesis mitocondrial PGC-1 α , NRF1, TFAM, p53R2 y SCO1, así como también un mayor contenido de ADN mitocondrial. Interesantemente, estas adaptaciones fueron «territorio-dependientes», debido a que se acentuaron en vasos sin curvatura. Además, en arterias mesentéricas fue observada una reducción del contenido mitocondrial en el grupo de animales entrenados⁴⁶. Estos resultados apuntan a que la transición metabólica de la célula endotelial (desde un metabolismo glucolítico a un metabolismo aeróbico) es parte de los mecanismos de adaptación inducidos por entrenamiento físico, lo cual pudiese ser un interesante *target* terapéutico desde el punto de vista farmacológico. Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que la inducción de la biogénesis mitocondrial generada por ejercicio se asocia fuertemente con los niveles de micropartículas circulantes (CD31⁺/CD42a⁻) liberadas por las células endoteliales, los cuales serían significativamente reducidos (~40%) después de 6 meses de entrenamiento aeróbico⁶⁵ (fig. 2).

Con relación al curso temporal de los cambios adaptativos inducidos por ejercicio, se ha visto en arterias de conducción humanas que los cambios funcionales anteceden a los estructurales, observándose incrementos en la biodisponibilidad de NO entre las primeras 2-6 semanas de entrenamiento, para posteriormente dar inicio a la respuesta angiogénica³⁵. Recientemente Schreuder et al. evaluaron el curso temporal de las adaptaciones vasculares en sujetos sanos y con diabetes tipo 2 durante 8 semanas de entrenamiento, observando incrementos en la función endotelial a partir de las 2 semanas de iniciado el protocolo en ambos grupos. Estos incrementos fueron mantenidos durante las 8 semanas de entrenamiento⁶⁶.

En la figura 2 se muestran los mecanismos de adaptación endotelial inducidos por periodos prolongados de ejercicio (entrenamiento físico).

Impacto clínico

Como ha sido mencionado a lo largo del texto, hoy en día es aceptado que la caída en la biodisponibilidad de NO es un factor patogénico de disfunción endotelial⁶⁷. Y debido su rol central en la respuesta inducida por EF³⁴, la VMF podría constituir un potencial marcador de riesgo cardiovascular⁶⁸. Peters et al. mediante un enfoque metaanalítico observaron que la medición de la VMF, en adición a los parámetros tradicionales de riesgo cardiovascular podría incrementar la exactitud en la estratificación de gravedad de la ECV⁶⁹. Por otra parte, estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones sostienen la existencia de una fuerte asociación entre la VMF y factores de riesgo cardiovascular⁷⁰⁻⁷². Recientemente, un metaanálisis realizado por Ras et al. mostró que la VMF braquial está inversamente asociada con ECV futuras, principalmente en aquellos pacientes con una ECV declarada⁷³. Todos estos antecedentes permiten establecer que intervenciones

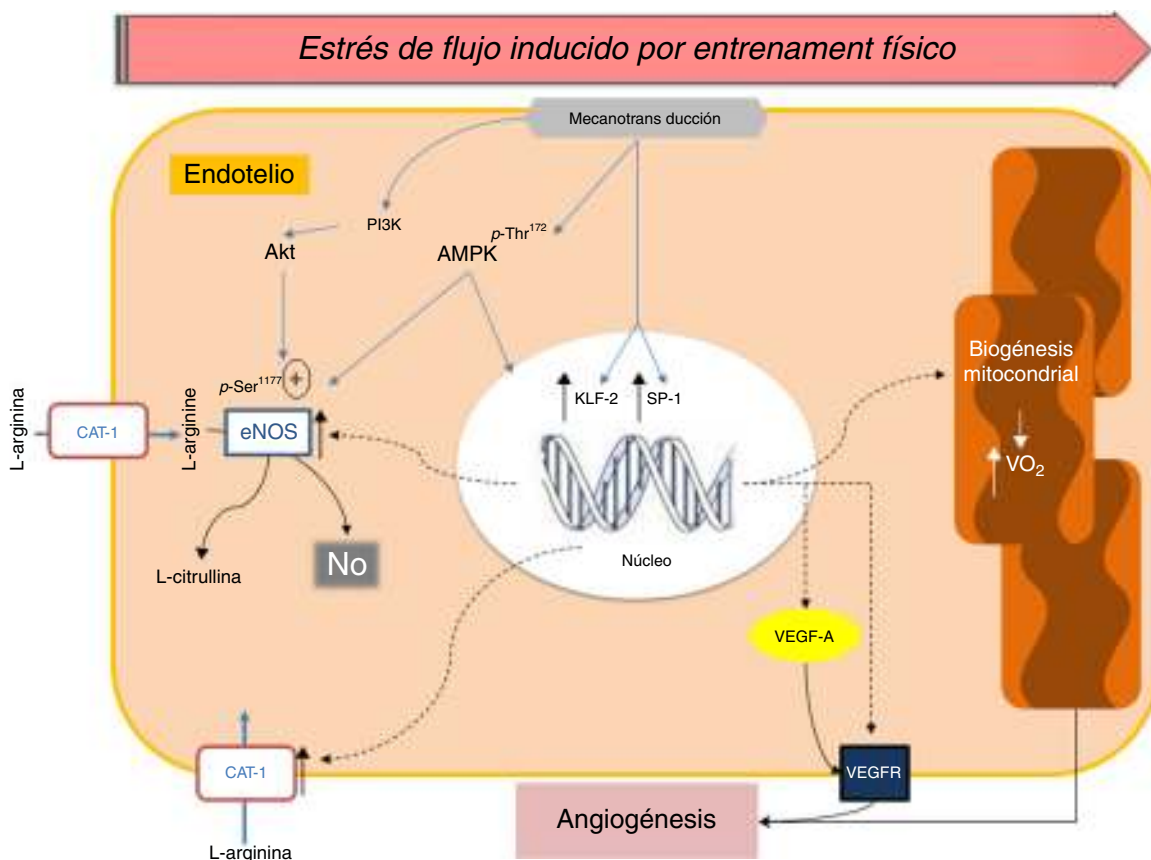


Figura 2 Imagen esquemática de los mecanismos implicados en la respuesta vascular inducida por estrés de flujo durante el entrenamiento físico.

El incremento sostenido del estrés de flujo sobre la pared endotelial induce mecanismos de señalización que aumentan la activación y expresión de enzimas como: Akt, eNOS, hCAT-1, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A) y su receptor (VEGFR). A su vez, la influencia del EF a largo plazo induce la biogénesis mitocondrial y su transición metabólica desde un metabolismo glucolítico a un metabolismo aeróbico.

terapéuticas dirigidas al restablecimiento de la VMF podrían contribuir de manera significativa a la prevención y tratamiento de las ECV⁷⁴. En los párrafos siguientes se discute la evidencia relacionada con el efecto del entrenamiento físico sobre la función endotelial en las ECV más prevalentes de nuestra población.

Hipertensión arterial

Hoy en día es ampliamente aceptado que la disminución en la biodisponibilidad de NO y la disfunción endotelial son susstratos claves en la patogénesis de la hipertensión arterial⁷⁵. En este contexto, existe un sinnúmero de estudios avalando el efecto beneficioso del ejercicio físico moderado sobre los incrementos de la dilatación mediada por flujo y presión arterial, tanto en sujetos con hipertensión arterial como en prehipertensos⁷⁶⁻⁸⁰. Interesantemente Nyberg et al. demostraron que 8 semanas de entrenamiento aeróbico de alta intensidad también disminuyó la presión arterial sistólica y la diastólica de sujetos con hipertensión arterial esencial, efecto que fue abolido con la inhibición de la síntesis de NO y sistema prostanoides⁸¹.

Aterosclerosis

La inhibición en la síntesis de NO, activación endotelial, adhesión e infiltración de leucocitos constituyen etapas esenciales en la formación de lesión aterosclerótica⁸². Se ha observado que el entrenamiento de intensidad moderada incrementa la expresión y fosforilación de AMPK en vasos de ratas ateroscleróticas, lo cual incrementa la activación y expresión de la enzima eNOS⁸³. En este contexto, el incremento en la biodisponibilidad de NO (inducido por ejercicio) ha mostrado estar asociado con la disminución en los niveles de angiotensina II, endotelina-1 y la expresión de citocinas proinflamatorias, así como también la expresión del receptor del factor de necrosis tumoral-6 en el lecho vascular de ratas *knock-out* para apolipoproteína E⁸⁴.

Estudios realizados en humanos confirman los mecanismos observados en modelos experimentales, al demostrar que la actividad física regular modula la respuesta inflamatoria de bajo grado asociada con la aterosclerosis, al incrementar niveles de citocinas antiinflamatorias, como interleucina (IL) 6, IL-8 e IL-5⁸⁵. Adicionalmente, algunos estudios sostienen, con un alto nivel de evidencia, que la actividad física disminuye los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, interferón γ ,

molécula de adhesión celular vascular-1, molécula de adhesión intercelular-1 y los niveles de la proteína C reactiva, así como también aumenta los niveles de CPE⁸⁶. Estos resultados confirman lo reportado por Jhamnani et al. donde se observó, mediante un enfoque metaanalítico, que el ejercicio físico y modificaciones del hábito alimenticio están fuertemente asociados con la disminución a largo plazo del riesgo aterosclerótico en arterias coronarias y carótidas⁸⁷.

Enfermedad coronaria

Hambrecht et al. demostraron que un programa de entrenamiento aeróbico de 30 min por 4 semanas incrementó significativamente la VMF de la arteria mamaria interna de pacientes subsidiarios de cirugía de revascularización miocárdica programada. Además, en el análisis *in vitro* se evidenció una mayor expresión y fosforilación de las enzimas eNOS y Akt en las células endoteliales de la arteria mamaria interna de los sujetos que realizaron ejercicio físico, demostrando que el entrenamiento físico aumenta la biodisponibilidad de NO, mediante modificaciones en la expresión y actividad de enzimas claves para su síntesis como eNOS y Akt, en este lecho vascular⁵⁰. Más tarde, Edwards et al. confirmaron estos resultados, al demostrar que 12 semanas de un programa de entrenamiento de moderada intensidad (< 85% VO₂ máx) son efectivas para aumentar la VMF, niveles de nitritos y nitratos plasmáticos, así como también los niveles de superóxido dismutasa circulantes en este grupo de pacientes⁸⁸. En adición a los efectos sobre la VMF, ha sido también demostrado el efecto beneficioso del entrenamiento físico sobre la biodisponibilidad y supervivencia de las CPE, lo cual se ha asociado fuertemente con niveles aumentados de NO en los vasos sanguíneos⁸⁹. Incluso han sido reportados los efectos aditivos de modalidades de entrenamiento basados en ejercicios acuáticos sobre los niveles de nitratos plasmáticos circulantes en este grupo de pacientes⁹⁰.

Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica (EVP) contempla una variada gama de síndromes arteriales (no coronarios) que son causados por la alteración en la estructura y función de las arterias que suplen la irrigación del cerebro, órganos viscerales y el miembro inferior, y que confluyen en estenosis y aneurismas vasculares⁹¹. Diversos estudios han mostrado los efectos positivos del entrenamiento físico en la reversión del deterioro funcional y calidad de vida de pacientes con EVP, destacando la importancia de los programas de entrenamiento supervisados, los cuales tendrían mejores efectos sobre la funcionalidad general⁹²⁻⁹⁴. Recientemente Tompra et al., mediante una revisión sistemática, demostraron que programas de entrenamiento de miembros tanto inferiores como superiores son efectivos en incrementar la funcionalidad, VO₂ peak y calidad de vida en pacientes con claudicación intermitente⁹⁵.

Se ha observado que los cambios hemodinámicos inducidos por el ejercicio declinan la lesión inflamatoria y favorecen la angiogénesis en este grupo de pacientes⁹⁶. Desde el punto de vista clínico, diversos estudios han observado que el entrenamiento moderado incrementa la VMF y

los niveles de nitritos plasmáticos en pacientes con EVP⁹⁷⁻⁹⁹. No obstante, estos efectos pueden ser afectados por enfermedades concomitantes a la EVP como la diabetes⁹⁴.

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) corresponde a un síndrome clínico complejo que se produce debido a una alteración estructural o funcional del miocardio, comprometiendo su capacidad para llenar el ventrículo o eyectar la sangre a la circulación general¹⁰⁰. Varios estudios han mostrado que la reactividad vascular se encuentra reducida en sujetos adultos con IC¹⁰¹ e IC congestiva^{102,103}, lo cual ha mostrado asociación con el desarrollo de un fenotipo protrombótico y proinflamatorio¹⁰³.

Estudios recientes han mostrado que diversas modalidades de entrenamiento físico han sido efectivas en mejorar la función endotelial en estos pacientes. Gerovasili et al. observaron incrementos absolutos superiores al 10% en la reactividad de la microcirculación periférica de pacientes con IC posterior a 3 meses de entrenamiento físico¹⁰⁴. Por su parte, Anagnostakou et al. demostraron que un programa de entrenamiento interválico de alta intensidad combinado con entrenamiento de fuerza induce efectos beneficiosos sobre la reactividad vascular en pacientes adultos con IC estable¹⁰⁵. Incluso, protocolos de entrenamiento basados en estimulación eléctrica funcional han mostrado efectos aditivos al entrenamiento físico convencional sobre la función endotelial en este grupo de pacientes^{106,107}. Recientemente Sandri et al., con el fin de determinar el impacto de la edad sobre la respuesta vascular al entrenamiento físico en este grupo de pacientes, estudiaron el efecto del entrenamiento físico sobre la función de CPE y VMF en pacientes con IC de 2 grupos de edades, jóvenes (< 55 años) y adultos mayores (> 65 años). Interesantemente, observaron que 4 semanas de entrenamiento moderado (60-70% VO₂ máx) fue efectivo en mejorar la cantidad y función de las CPE, lo cual fue asociado a un significativo incremento en la VMF en pacientes de ambos grupos de edades, no observándose diferencia entre jóvenes y adultos mayores¹⁰⁸.

Diabetes mellitus tipo 2

La disfunción endotelial es un factor clave en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, puesto que la existencia de un lecho vascular permeable es importante para una óptima distribución de la insulina en los tejidos¹⁰⁹. Diversos reportes han demostrado los efectos benéficos del ejercicio en este grupo de pacientes¹¹⁰⁻¹¹². Desde el punto de vista molecular se ha demostrado que el ejercicio previene la disfunción endotelial coronaria, incrementa la expresión de las enzimas eNOS, superóxido dismutasa 1 y 2 y también restaura el balance oxidativo en arteria coronaria de ratas con diabetes mellitus tipo 2¹¹³.

Desde el punto de vista clínico, Montero et al. demostraron, mediante un enfoque metaanalítico, que 14 semanas de entrenamiento de intensidad moderada (74% FC máxima) son efectivas en mejorar la VMF en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹¹².

Conclusiones

Hoy en día es aceptado que un bajo nivel de actividad física y capacidad cardiorrespiratoria constituye un importante factor de riesgo cardiovascular en niños, adolescentes y adultos¹¹⁴⁻¹¹⁶. En este contexto, la evidencia es contundente en establecer que, junto con constituir uno de los factores patogénicos iniciales, la disfunción endotelial posee un fuerte poder predictivo de riesgo cardiovascular⁷³. En virtud de lo anterior, y como fue discutido a lo largo del texto, los cambios hemodinámicos inducidos por ejercicio tienen un rol crucial en la generación de mecanismos biológicos de adaptación vascular que van a contribuir a la prevención y tratamiento de las ECV.

En la presente revisión fueron abordadas las bases fisiológicas que subyacen al impacto del entrenamiento físico sobre la función endotelial, tanto en modelos experimentales como en estudios clínicos, con el fin de discutir la ineludible interdependencia existente entre la investigación básica y clínica en este campo de estudio, aspectos que deben ser tomados en consideración en estudios ulteriores.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1983-92.
- Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:547-51.
- Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: Life style intervention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801-96.
- Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: Insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:448-55.
- Iantorno M, Campia U, di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28:169-76.
- Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1213-25.
- Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:16-26.
- Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: Role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res*. 2009;46:504-12.
- Hudlicka O, Brown MD, May S, et al. Changes in capillary shear stress in skeletal muscles exposed to long-term activity: Role of nitric oxide. *Microcirculation*. 2006;13:249-59.
- Johnson BD, Mather KJ, Wallace JP. Mechanotransduction of shear in the endothelium: Basic studies and clinical implications. *Vasc Med*. 2011;16:365-77.
- Rodriguez I, Gonzalez M. Physiological mechanisms of vascular response induced by shear stress and effect of exercise in systemic and placental circulation. *Front Pharmacol*. 2014;5:209.
- Reneman RS, Arts T, Hoeks AP. Wall shear stress-an important determinant of endothelial cell function and structure-in the arterial system in vivo. Discrepancies with theory. *J Vasc Res*. 2006;43:251-69.
- Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng*. 1993;115:588-94.
- Suo J, Oshinski JN, Giddens DP. Blood flow patterns in the proximal human coronary arteries: Relationship to atherosclerotic plaque occurrence. *Mol Cell Biomech*. 2008;5:9-18.
- Yang C, Canton G, Yuan C, et al. Advanced human carotid plaque progression correlates positively with flow shear stress using follow-up scan data: An in vivo MRI multi-patient 3D FSI study. *J Biomech*. 2010;43:2530-8.
- Lieu DK, Pappone PA, Barakat AI. Differential membrane potential and ion current responses to different types of shear stress in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C1367-75.
- Hoger JH, Ilyin VI, Forsyth S, et al. Shear stress regulates the endothelial Kir2.1 ion channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:7780-5.
- Luckhoff A, Busse R. Activators of potassium channels enhance calcium influx into endothelial cells as a consequence of potassium currents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1990;342:94-9.
- Figueroa XF, Gonzalez DR, Puebla M, et al. Coordinated endothelial nitric oxide synthase activation by translocation and phosphorylation determines flow-induced nitric oxide production in resistance vessels. *J Vasc Res*. 2013;50:498-511.
- Kolluru GK, Sinha S, Majumder S, et al. Shear stress promotes nitric oxide production in endothelial cells by sub-cellular delocalization of eNOS: A basis for shear stress mediated angiogenesis. *Nitric Oxide*. 2010;22:304-15.
- Wang Y, Chang J, Chen K-D, et al. Selective adapter recruitment and differential signaling networks by VEGF vs. shear stress. *J Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:8875-9.
- Obi S, Masuda H, Shizuno T, et al. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303:C595-606.
- Wyatt AW, Steinert JR, Mann GE. Modulation of the L-arginine/nitric oxide signalling pathway in vascular endothelial cells. *Biochem Soc Symp*. 2004:143-56.
- Chu TJ, Peters DG. Serial analysis of the vascular endothelial transcriptome under static and shear stress conditions. *Physiol Genomics*. 2008;34:185-92.
- Wang XL, Fu A, Raghavakaimal S, et al. Proteomic analysis of vascular endothelial cells in response to laminar shear stress. *Proteomics*. 2007;7:588-96.
- dela Paz NG, Walshe TE, Leach LL, et al. Role of shear-stress-induced VEGF expression in endothelial cell survival. *J Cell Sci*. 2012;125:831-43.
- Green D, Cheetham C, Reed C, et al. Assessment of brachial artery blood flow across the cardiac cycle: Retrograde flows during cycle ergometry. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93:361-8.
- Green D, Cheetham C, Mavaddat L, et al. Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: Contribution of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H899-907.
- Green DJ, Bilsborough W, Naylor LH, et al. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: Relative contribution of nitric oxide. *J Physiol*. 2005;562:617-28.
- Gurovich AN, Braith RW. Analysis of both pulsatile and streamline blood flow patterns during aerobic and resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:3755-64.

31. Goto C, Nishioka K, Umemura T, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens*. 2007;20:825–30.
32. Kooijman M, Thijssen DH, de Groot PC, et al. Flow-mediated dilatation in the superficial femoral artery is nitric oxide mediated in humans. *J Physiol*. 2008;586:1137–45.
33. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314–9.
34. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, et al. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63:376–82.
35. Tinken TM, Thijssen DH, Black MA, et al. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *J Physiol*. 2008;586:5003–12.
36. Thijssen DH, Dawson EA, Tinken TM, et al. Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans. *Hypertension*. 2009;53:986–92.
37. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, et al. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159:738–49.
38. Nikolaidis MG, Kyparos A, Spanou C, et al. Redox biology of exercise: An integrative and comparative consideration of some overlooked issues. *J Exp Biol*. 2012;215:1615–25.
39. Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003;108:530–5.
40. Zhang Q-J, McMillin SL, Tanner JM, et al. Endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in treadmill-running mice: Role of vascular signalling kinases. *Journal Physiol*. 2009;587:3911–20.
41. De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metab*. 2013;18:634–47.
42. Eelen G, Cruys B, Welti J, et al. Control of vessel sprouting by genetic and metabolic determinants. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24:589–96.
43. Verdegem D, Moens S, Stapor P, et al. Endothelial cell metabolism: Parallels and divergences with cancer cell metabolism. *Cancer Metab*. 2014;2:19.
44. De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. *Cell*. 2013;154:651–63.
45. Groschner LN, Waldeck-Weiermair M, Malli R, et al. Endothelial mitochondria-less respiration, more integration. *Pflugers Arch*. 2012;464:63–76.
46. Kim B, Lee H, Kawata K, et al. Exercise-mediated wall shear stress increases mitochondrial biogenesis in vascular endothelium. *PLoS One*. 2014;9:e111409.
47. Dekker RJ, van Soest S, Fontijn RD, et al. Prolonged fluid shear stress induces a distinct set of endothelial cell genes, most specifically lung Krüppel-like factor (KLF2). *Blood*. 2002;100:1689–98.
48. Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest*. 2006;116:49–58.
49. Urbich C, Stein M, Reisinger K, et al. Fluid shear stress-induced transcriptional activation of the vascular endothelial growth factor receptor-2 gene requires Sp1-dependent DNA binding. *FEBS Lett*. 2003;535:87–93.
50. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3152–8.
51. Heaps CL, Parker JL. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111:587–98.
52. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, et al. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010;55:312–8.
53. Baum O, da Silva-Azevedo L, Willerding G, et al. Endothelial NOS is main mediator for shear stress-dependent angiogenesis in skeletal muscle after prazosin administration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2300–8.
54. Milkiewicz M, Brown MD, Egginton S, et al. Association between shear stress, angiogenesis, and VEGF in skeletal muscles in vivo. *Microcirculation*. 2001;8:229–41.
55. Lee-Young RS, Griffee SR, Lynes SE, et al. Skeletal muscle AMP-activated protein kinase is essential for the metabolic response to exercise in vivo. *J Biol Chem*. 2009;284:23925–34.
56. Kröller-Schön S, Jansen T, Hauptmann F, et al. α 1AMP-activated protein kinase mediates vascular protective effects of exercise. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1632–41.
57. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, et al. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the «arginine paradox». *J Biol Chem*. 1997;272:31213–6.
58. Schafer SC, Wallerath T, Closs EI, et al. Dexamethasone suppresses eNOS and CAT-1 and induces oxidative stress in mouse resistance arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H436–44.
59. Konstantinidis G, Head GA, Evans RG, et al. Endothelial cationic amino acid transporter-1 overexpression can prevent oxidative stress and increases in arterial pressure in response to superoxide dismutase inhibition in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210:845–53.
60. Martens CR, Kuczmarski JM, Lennon-Edwards S, et al. Impaired L-arginine uptake but not arginase contributes to endothelial dysfunction in rats with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63:40–8.
61. Posch K, Schmidt K, Graier WF. Selective stimulation of L-arginine uptake contributes to shear stress-induced formation of nitric oxide. *Life Sci*. 1999;64:663–70.
62. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:523–30.
63. Martens CR, Kuczmarski JM, Kim J, et al. Voluntary wheel running augments aortic l-arginine transport and endothelial function in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307:F418–26.
64. Miller MW, Knaub LA, Olivera-Fragoso LF, et al. Nitric oxide regulates vascular adaptive mitochondrial dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H1624–33.
65. Kim JS, Kim B, Lee H, et al. Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H425–33.
66. Schreuder TH, Green DJ, Nyakayiru J, et al. Time-course of vascular adaptations during 8 weeks of exercise training in subjects with type 2 diabetes and middle-aged controls. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115:187–96.
67. Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: A simple molecule with complex actions. *Cardiovasc J Afr*. 2009;20:303–10.
68. Kozlov S, Balachonova T, Machmudova H, et al. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:950130.
69. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML. The incremental value of brachial flow-mediated dilation measurements in risk stratification for incident cardiovascular events: A systematic review. *Ann Med*. 2012;44:305–12.
70. Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated

- dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2008;31:2019–25.
71. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium.* 2001;8:157–66.
 72. Yang PT, Yuan H, Wang YQ, et al. Correlations between brachial endothelial function and cardiovascular risk factors: A survey of 2,511 Chinese subjects. *J Thorac Dis.* 2014;6:1441–51.
 73. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168:344–51.
 74. Louvaris Z, Vogiatzis I. Physiological basis of cardiopulmonary rehabilitation in patients with lung or heart disease. *Breathe.* 2015;11:120–7.
 75. Tsutsui M, Tanimoto A, Tamura M, et al. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice. *J Pharmacol Sci.* 2015;127:42–52.
 76. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004473.
 77. Montero D, Roche E, Martinez-Rodriguez A. The impact of aerobic exercise training on arterial stiffness in pre- and hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;173:361–8.
 78. Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, et al. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension.* 2011;58:943–9.
 79. Beck DT, Martin JS, Casey DP, et al. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens.* 2014;28:303–9.
 80. Beck DT, Casey DP, Martin JS, et al. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013;238:433–41.
 81. Nyberg M, Jensen LG, Thaning P, et al. Role of nitric oxide and prostanooids in the regulation of leg blood flow and blood pressure in humans with essential hypertension: Effect of high-intensity aerobic training. *J Physiol.* 2012;590:1481–94.
 82. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008;54:24–38.
 83. Zhou L, Wu J, Liu G, et al. Research about the effect of exercise on the vascular endothelial cells AMPK activated in atherosclerotic rat. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2013;29:271–4.
 84. Wu XD, Zeng K, Liu WL, et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int J Sports Med.* 2014;35:344–50.
 85. Pinto A, di Raimondo D, Tuttolomondo A, et al. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:4326–49.
 86. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, et al. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review. *Atherosclerosis.* 2014;235:150–61.
 87. Jhamnani S, Patel D, Heimlich L, et al. Meta-analysis of the effects of lifestyle modifications on coronary and carotid atherosclerotic burden. *Am J Cardiol.* 2015;115:268–75.
 88. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, et al. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:617–20.
 89. Paul JD, Powell TM, Thompson M, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007;27:65–73.
 90. Laurent M, Daline T, Malika B, et al. Training-induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: An extra benefit of water-based exercises? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:215–21.
 91. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113:e463–654.
 92. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, et al. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:Cd009638.
 93. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:Cd005263.
 94. Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2011;53:1557–64.
 95. Tompra N, Foster C, Sanchis-Gomar F, et al. Upper versus lower limb exercise training in patients with intermittent claudication: A systematic review. *Atherosclerosis.* 2015;239:599–606.
 96. Duscha BD, Robbins JL, Jones WS, et al. Angiogenesis in skeletal muscle precede improvements in peak oxygen uptake in peripheral artery disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2742–8.
 97. Allen JD, Stabler T, Kenjale AA, et al. Diabetes status differentiates endothelial function and plasma nitrite response to exercise stress in peripheral arterial disease following supervised training. *J Diabetes Complications.* 2014;28:219–25.
 98. Allen JD, Stabler T, Kenjale A, et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1138–44.
 99. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:165–74.
 100. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1–82.
 101. Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: Relationship to disease severity. *J Card Fail.* 2000;6:29–36.
 102. Edvinsson M-L, Uddman E, Andersson SE. Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8:82–7.
 103. Andersson SE, Edvinsson ML, Edvinsson L. Cutaneous vascular reactivity is reduced in aging and in heart failure: Association with inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:699–707.
 104. Gerovasili V, Drakos S, Kravari M, et al. Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29:385–91.
 105. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, et al. Effects of interval cycle training with or without strength training

- on vascular reactivity in heart failure patients. *J Card Fail.* 2011;17:585–91.
106. Karavidas A, Parissis JT, Matzaraki V, et al. Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation programs. *J Card Fail.* 2010;16:244–9.
 107. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 2013;166:760–7.
 108. Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging-effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015.
 109. Kolka CM, Bergman RN. The endothelium in diabetes: Its role in insulin access and diabetic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:13–9.
 110. Avery L, Flynn D, van Wersch A, et al. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care.* 2012;35:2681–9.
 111. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, et al. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia.* 2013;56:242–51.
 112. Montero D, Walther G, Benamo E, et al. Effects of exercise training on arterial function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013;43:1191–9.
 113. Lee S, Park Y, Zhang C. Exercise training prevents coronary endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Biomed Sci.* 2011;3:241–52.
 114. Ekelund U, Anderssen SA, Froberg K, et al. Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: The European youth heart study. *Diabetologia.* 2007;50:1832–40.
 115. Steele RM, Brage S, Corder K, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome in youth. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105:342–51.
 116. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Moya JM, et al. The role of physical activity and fitness on the metabolic syndrome in adolescents: Effect of different scores. The AFINOS Study. *J Physiol Biochem.* 2009;65:277–89.