

Revisión

Función endotelial y ejercicio físico

J.M. Fernández, F. Fuentes-Jiménez y J. López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). España.

Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2009.

Aceptado el 2 de junio de 2009.

Palabras clave:

Endotelio.

Óxido nítrico.

Ejercicio y función endotelial

Estrés oxidativo.

Key words:

Endothelium.

Nitric oxide.

Exercise and endothelial function.

Oxidative stress.

RESUMEN

La función endotelial es un factor clave en la conservación de la salud vascular, que además sirve como marcador clínico para pronosticar el desarrollo y/o resultado de la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular. En individuos saludables, el ejercicio físico es un estímulo capaz de mejorar la función del endotelio sano, siendo por ello una estrategia de gran relevancia en medicina preventiva. Por otro lado, en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado o patología cardíaca crónica, las estrategias farmacológicas actuales de tratamiento sólo corrigen ligeramente la disfunción endotelial, mientras que el entrenamiento sistemático con ejercicio físico restituye de forma efectiva gran parte de la función endotelial. Este efecto del ejercicio se relacionaría con el estímulo metabólico y mecánico que provoca el propio esfuerzo físico y que conduce a una mayor producción y/o biodisponibilidad de óxido nítrico, el principal factor vasodilatador dependiente del endotelio. Sin embargo, debido a la gran variabilidad en la duración e intensidad de los protocolos experimentales, así como en las propias modalidades de ejercicio investigado (ejercicios aeróbicos continuos o discontinuos o ejercicios de fuerza) existe una gran cantidad de evidencias científicas que precisan ser analizadas en forma sistemática y ordenada. Por ello el objetivo de esta revisión es resumir los principales fenómenos que pueden explicar la mejora de la función endotelial observada después de una sesión aguda o de un programa sistemático de ejercicio físico, tanto en individuos sanos, como en aquellos con riesgo cardiometabólico o enfermedad cardiovascular.

© 2009 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

ABSTRACT

Endothelial function and physical exercise

Endothelial function is a key factor in maintaining vascular health and also serves as a clinical marker for the development and/or progression of arteriosclerosis and cardiovascular disease. In healthy individuals, the stimulus provided by physical exercise improves the functioning of the healthy endothelium, making exercise a very important strategy in preventive medicine. In patients with increased cardiovascular risk or chronic heart disease, the pharmacological therapies currently in use have only a slight corrective effect on endothelial dysfunction, while regular training with physical exercise effectively restores a large part of the endothelial function. This effect of the exercise would be related to the metabolic and mechanical stimulus (shear stress) that brings about the physical effort and that leads to an increased production and/or nitric oxide bioavailability, the main vasodilator factor derived of the endothelium. However, owing to the marked variability in the duration and intensity of exercise studied in experimental protocols and in the types of exercise investigated (continuous or discontinuous aerobic exercise, or resistance training) a great deal of scientific evidence is available that requires systematic and ordered analysis. The objective of this review is, therefore, to summarize the principal phenomena that can explain the improvement in endothelial function observed after an acute session or a systematic program of physical exercise in both healthy individuals and in patients with cardiometabolic risk or cardiovascular disease.

© 2009 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

Correspondencia:

J. M. Fernández.

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n.

14004 Córdoba. España.

Correo electrónico:

juf_nutryinves@yahoo.com

Introducción

El endotelio es actualmente reconocido como un órgano dinámico con importantes funciones autocrinas y paracrinas, que le permiten mantener la homeostasis vascular a través de múltiples y complejas interacciones entre las células endoteliales y la luz de vaso. Las principales funciones homeostáticas del endotelio involucran: a) la regulación del tono vascular a través de una producción balanceada de factores vasodilatadores y vasoconstrictores; b) el mantenimiento de la fluidez y la coagulación de la sangre mediante la producción de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico; y c) la producción de citocinas y moléculas de adhesión que regulan la función inflamatoria vascular¹.

El término "función endotelial" (FE) se refiere específicamente a la conservación de esta amplia variedad de funciones, lo que desde un punto de vista fisiológico y clínico se expresa a través de la óptima dilatación del tejido vascular y la capacidad de prevenir la vasoconstricción anormal. Esta condición resulta en un fenotipo endotelial normal, capaz de evitar el desarrollo y expresión clínica de patologías como la arteriosclerosis². Entre los compuestos responsables de la capacidad vasodilatadora del endotelio, el óxido nítrico (NO) es probablemente el principal factor relajante producido por la isoforma endotelial de la enzima óxido-nítrico sintetasa (eNOS). El NO se opone además a la lesión vascular y al desarrollo de patologías como la arteriosclerosis a través de su efecto antiagregante, antiproliferativo e inhibitorio de los fenómenos inflamatorios³. Por el contrario, las anomalías de una o varias de las vías metabólicas que regulan la FE, como la producción y/o biodisponibilidad del NO, conducen a la disfunción endotelial. Esta última es característica de la enfermedad cardiovascular y frecuentemente se presenta de forma conjunta con los diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, obesidad, diabetes hipercolesterolemia etc.), siendo un importante factor pronóstico sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular⁴.

El ejercicio físico fue asociado primeramente a la mejora de la FE a partir de que Delp et al⁵ publicaran a principios de los años noventa que 12 semanas de entrenamiento físico en ratas mejoraban la relajación endotelial en respuesta a la infusión de acetilcolina, un vasodilatador dependiente del endotelio. A partir de ello, una creciente cantidad de evidencias científicas continuaron mostrando el ejercicio como una potencial estrategia para la mejora de la FE. Por ello, este artículo tiene como objetivo realizar una revisión acerca de los efectos agudos y crónicos del ejercicio físico sobre la mejora o restitución de la FE, tanto en sujetos sanos como en aquellos con manifiesta disfunción endotelial, intentando ayudar en la clarificación del papel que tiene el tipo de ejercicio sobre la producción y/o biodisponibilidad del NO. Asimismo, pretende analizar de forma crítica las recientes evidencias experimentales sobre los efectos del ejercicio físico en la capacidad regenerativa del endotelio y por consiguiente sobre la mejora de la disfunción endotelial.

El NO como factor vasodilatador dependiente del endotelio

El NO es un radical libre de naturaleza lipofílica sintetizado por las células del endotelio vascular que actúa como principal factor vasodilatador derivado de endotelio y regulador de un amplio número de procesos homeostáticos locales. Como vasodilatador, su mecanismo de acción se basa en la relajación directa de la célula muscular lisa a nivel local, a través de un incremento en la actividad de la guanilato ciclasa

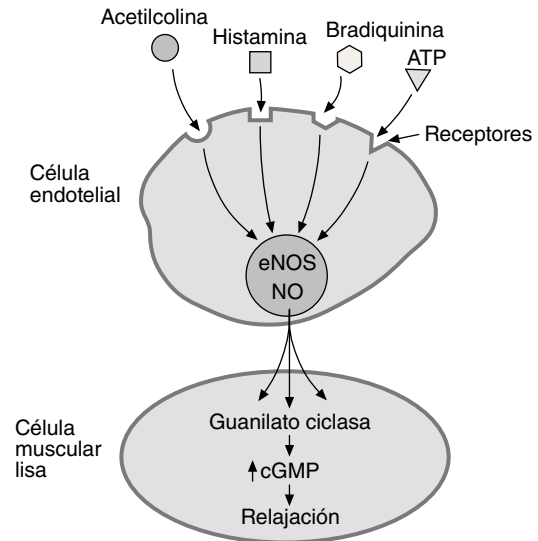


Fig. 1. Relajación del endotelio provocada por el óxido nítrico (NO). El NO sintetizado por la enzima óxido-nítrico sintetasa (eNOS) en la célula endotelial es liberado tras el estímulo generado enteramente, o al menos en parte, por diferentes sustancias vasoactivas. El NO difunde dentro de la célula muscular lisa donde incrementa la actividad de la guanilato ciclasa y la concentración de guanosin monofosfato cíclico (cGMP) generando relajación celular y dilatación del vaso afectado.

y en la concentración de guanosin monofosfato cíclico (cGMP) (fig. 1). El NO además actúa como inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, inhibidor de la expresión de moléculas de adhesión e incluso como un antioxidante al compensar los efectos del anión superóxido⁶.

Aunque el endotelio posee una producción constitutiva de NO por actividad de la eNOS, ciertas condiciones como la inflamación activan vías paralelas y el NO puede ser sintetizado también a partir de la regulación positiva de la isoforma inducible de NOS⁷. Además, la síntesis constitutiva de NO está regulada en condiciones normales por diferentes factores ambientales como el ejercicio físico y la disponibilidad de nutrientes aportados por la dieta⁸. Estudios realizados con cultivos de células intactas demostraron que la síntesis de NO es altamente dependiente de la disponibilidad de glucosa⁹ y que una deficiencia de esta última y/o proteínas provoca una reducción de la síntesis de NO a nivel del endotelio y en otras líneas celulares^{8, 10}. En consecuencia, la regulación de la NOS y la biodisponibilidad de su producto son aspectos críticos para la homeostasis de la FE, y pueden prevenir o favorecer la ocurrencia de lesiones endoteliales.

Estudio de la FE a través de la dilatación arterial

El método de referencia para la evaluación de la FE consiste en medir la vasodilatación de las arterias coronarias a través de la infusión intracoronaria de un agonista como la acetilcolina. Este compuesto actúa sobre las células endoteliales provocando la liberación de NO y la dilatación de las arterias¹¹. Sin embargo, existen importantes limitaciones en el uso de este método que vienen determinadas por su costo, el nivel de especialización que requiere para su realización y, sobre todo, por la naturaleza invasiva de la técnica¹².

Una posible alternativa a la coronariografía surgió de la idea de que la respuesta vasodilatadora estimulada por el incremento en el flujo

sanguíneo de una arteria periférica es mediada por su endotelio¹³. Tomando como base este concepto y con el objetivo de estandarizar una técnica más sencilla para valorar de forma indirecta la FE, Celermajer¹⁴ creó la prueba de la hiperemia reactiva posisquemia (IRH), que permite medir la vasodilatación dependiente del endotelio en arterias periféricas (braquial, radial y femoral). La mencionada prueba consiste en el incremento de la irrigación sanguínea de un órgano o tejido por restitución del flujo tras liberar la oclusión transitoria de una arteria. En estas condiciones, la repercusión ocasiona un aumento agudo de las fuerzas de cizalla sobre la pared vascular que conduce a la apertura de los canales de potasio y por consiguiente a la hiperpolarización de la célula endotelial¹⁵. Esta modificación del gradiente eléctrico provoca la entrada de calcio a la célula endotelial, incrementando la actividad de la NOS y la producción de NO, lo cual termina por inducir una respuesta vasodilatadora aguda^{16, 17}. Si bien otros factores también han sido involucrados en la vasodilatación mediada por el flujo, como es el caso de la regulación neuronal del tono vasomotor y la liberación de prostaglandinas¹⁸, es el estrés mecánico provocado por la restitución del flujo sanguíneo el principal responsable de la respuesta dilatadora dependiente del NO¹⁵.

La prueba de IRH puede ser realizada con el soporte de diferentes tecnologías, como la ultrasonografía de alta resolución o la flujometría por láser doppler. La ultrasonografía de la arteria braquial es una técnica ampliamente usada en investigación clínica que permite medir la FE periférica¹⁹; observándose correlación de esta medida con la FE de las arterias coronarias²⁰. Sin embargo, la realización de ultrasonografía aún conserva dos importantes limitaciones (la disponibilidad de un equipo tecnológico de alto costo, junto con la necesidad de radiólogos o ultrasonografistas especializados^{12, 21}), además de ser una técnica que requiere de al menos 30 minutos para su realización, con la consecuente dificultad para el estudio de la FE aguda tras una intervención dietética, farmacológica o de ejercicio físico.

Por otra parte, el láser doppler usado para determinar el grado de dilatación arterial a través de flujometría es una opción relativamente sencilla, que requiere personal menos especializado y cuya técnica de realización no requiere más de 10 minutos. Si bien hasta la fecha no se ha demostrado una correlación directa con la FE medida en las arterias coronarias, diferentes estudios han demostrado que el láser doppler tiene una aceptable sensibilidad para el estudio de la respuesta endotelial periférica²²⁻²⁴. Esta variable se relaciona además con diferentes factores que modulan la respuesta dilatadora del endotelio, como la biodisponibilidad del NO y la activación endotelial (ICAM, VICAM) afectadas por la ingesta dietética²². Por último, el láser doppler ha mostrado tener una aceptable reproducibilidad en la medida de la respuesta vasodilatadora, con una variabilidad interestudio de 8,8% entre intervalos de medición de 3 semanas^{24, 25} y una variabilidad intraestudio de 8,7% sobre un total de 10 mediciones realizadas en sujetos sanos en el mismo día de estudio²⁶.

FE y estrés oxidativo

La reducción en la bioactividad y/o biodisponibilidad del NO ha sido relacionada con el deterioro de la FE en pacientes con diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hipertensión arterial etc.) arteriosclerosis y síndrome metabólico²⁷. En estas patologías, el estrés oxidativo es la condición común capaz de explicar este deterioro de la función vascular mediada por alteraciones en el sistema del NO^{28, 29}. Durante el desequilibrio redox, el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$)

rápidamente reacciona con el NO inactivándolo y reduciendo la capacidad vasodilatadora del endotelio. Esta reacción bioquímica conduce además a la producción de peroxinitrito, un intermediario altamente reactivo que favorece la nitración de proteínas y el daño oxidativo de los lípidos circulantes, por lo que guarda una relación directa con la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la progresión del daño endotelial³⁰. Por otra parte, la sobreproducción de $O_2^{\cdot-}$ podría provocar la depleción de los sistemas antioxidantes endógenos, contribuyendo al deterioro de la FE y al proceso arteriosclerótico^{31, 32}.

Existen distintas fuentes de producción de $O_2^{\cdot-}$ a nivel endotelial, entre las que se encuentran principalmente: a) la actividad de células inmunitarias y las reacciones inflamatorias⁷, b) el complejo enzimático NAD(P)H oxidasa que cataliza la reducción del oxígeno molecular usando NAD(P)H³³, y c) el sistema enzimático de la xantina oxidasa que cataliza la reducción de la hipoxantina a xantina durante el metabolismo de las purinas³⁴. Además, diferentes hábitos de vida, como el tabaquismo y modelos dietéticos pobres en antioxidantes alimentarios o ricos en carbohidratos y/o grasas saturadas, pueden incrementar la producción de radicales libres provocando estrés oxidativo y deterioro de la FE³⁰. La hipertrigliceridemia posprandial es uno de los principales fenómenos asociados al estrés oxidativo y a la reducción de la FE tras la ingesta aguda de comidas ricas en grasa saturada, tanto en sujetos sanos^{22, 35}, como en pacientes con respuesta lipémica posprandial incrementada (como es el caso de pacientes diabéticos o con síndrome metabólico)^{36, 37}. La hiperglucemia posprandial ocasionada por la ingesta aguda de alimentos ricos en hidratos de carbono, así como aquella que ocurre crónicamente en la diabetes mellitus, es otro fenómeno asociado a la sobreproducción de $O_2^{\cdot-}$ y a la disminución de la actividad de la eNOS y/o a la destrucción del NO disponible³⁸. La reducción en la actividad de la eNOS bajo condiciones de hiperglucemia conduce al deterioro de la FE³⁹; y en animales *knockout* para eNOS se ha observado una progresión acelerada hacia la retinopatía diabética⁴⁰, lo que evidencia la importancia de la producción de NO en la patogénesis vascular.

Ejercicio físico y FE

Durante el reposo, los aproximadamente 5 litros de sangre que se distribuyen por el organismo en un minuto se reparten principalmente hacia las vísceras como el hígado, cerebro y riñones; mientras que sólo una quinta parte de ese volumen sanguíneo se destina al músculo esquelético. Contrariamente, en condiciones de ejercicio físico, la irrigación sanguínea de los tejidos se modifica según su nivel de actividad metabólica, por lo que el incremento de la intensidad de la contracción muscular se acompaña también de un aumento en la proporción del gasto cardíaco dirigido hacia las masas musculares⁴¹. Esta redistribución sistémica del flujo sanguíneo está determinada por la estimulación simpaticoadrenal dependiente de la intensidad del ejercicio y del tamaño de la masa muscular implicada⁴². Los riñones y las vísceras esplácnicas experimentan una importante reducción de 4 o 5 veces menor cantidad de sangre que la que reciben en condiciones de reposo. Esta reducción del flujo sanguíneo ocurre incluso ante una baja intensidad relativa del ejercicio (90 lpm de frecuencia cardíaca)⁴³.

Dos factores contribuyen a la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos no activos: a) la activación simpaticoadrenal específica y b) las sustancias locales que estimulan la vasoconstricción o potencian el efecto de otros vasoconstrictores⁴⁴. Por el contrario, a nivel de los tejidos que precisan un incremento del flujo sanguíneo, es decir los músculos acti-

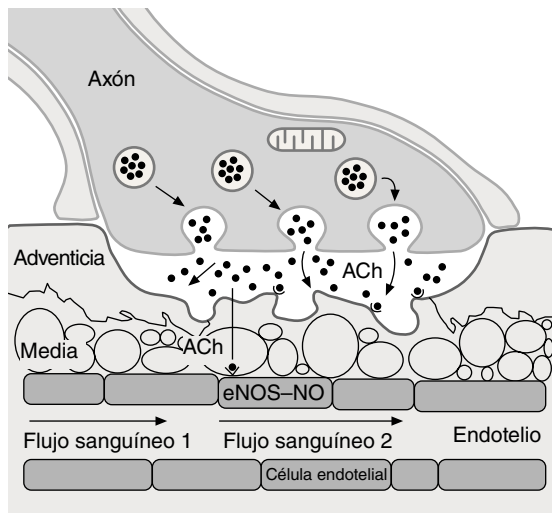


Fig. 2. Estimulación de la síntesis y liberación de óxido nítrico (NO) durante el ejercicio. ACh: acetilcolina; eNOS: enzima óxido-nítrico sintetasa.

vos, la contracción repetida de las fibras conduce a un fenómeno denominado "simpaticolisis funcional", donde la vasoconstricción simpática es superada por las demandas metabólicas de los miocitos, provocando la vasodilatación de los vasos circundantes⁴⁵. Esta simpaticolisis permite la distribución de nutrientes hacia el músculo activo previa atenuación adrenérgica, lo que da paso a una incrementada dilatación mediada principalmente por el NO^{46,47}. Para ello, los nervios motores aumentan la liberación de acetilcolina estimulando la producción y liberación de NO (fig. 2). Además, de forma antagónica ambas sustancias pueden inhibir la liberación de adrenalina y noradrenalina⁴⁸.

Efectos agudos del ejercicio sobre la FE

Se ha observado, tanto en jóvenes sedentarios como en aquellos físicamente entrenados, que una sesión única de ejercicio físico (5 series de 5 minutos de trote al 90% Vo_{2max}) es suficiente para provocar un significativo incremento de la vasodilatación mediada por el flujo y de la biodisponibilidad de NO durante las siguientes 48 horas después de finalizado el esfuerzo⁴⁹. Un efecto semejante sobre la capacidad vasodilatadora del endotelio también fue descrito en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, quienes mostraron un incremento de la IRH tras una sesión aguda de ejercicio físico (25 minutos de pedaleo continuo)⁵⁰.

Este incremento en la respuesta dilatadora del endotelio parece estar determinado por dos efectos diferentes del ejercicio pero estrechamente relacionados entre sí: por un lado, estaría el potente estímulo mecánico que provoca el ejercicio sobre la pared vascular, por otro, el incremento de las necesidades metabólicas en los músculos activos que precisan de la captación de sustratos energéticos para mantener la contracción de las fibras. En ambos fenómenos, el NO parece tener el papel principal para determinar la respuesta endotelial frente al ejercicio, tal como fue demostrado a partir del incremento agudo en la síntesis y utilización de NO durante e inmediatamente después del ejercicio físico^{51,52}.

Efecto mecánico o físico provocado por el ejercicio

Durante el ejercicio se produce un incremento en la velocidad del flujo sanguíneo a través de los vasos, lo cual provoca un aumento de las fuerzas de fricción sobre la pared vascular. El estrés mecánico resultante de este fenómeno está directamente relacionado con la velocidad y visco-

sidad de la sangre⁵³ y se constituye como el principal estímulo para la producción endotelial aguda de NO que tiene como objetivo incrementar proporcionalmente el diámetro del vaso. A nivel molecular, el estrés mecánico provoca un incremento en la transcripción del ARNm y proteína de la eNOS modulado por apertura de los canales de K^+ en la célula endotelial. Este fenómeno junto con la acumulación de nitrito (un compuesto estable que resulta de la degradación del NO) incrementan la capacidad que tiene la célula expuesta al estímulo de producir NO y subsecuentemente la dilatación del vaso⁵⁴.

La intensidad del estrés mecánico generado es, por lo tanto, proporcional a la duración e intensidad del ejercicio físico realizado, así como a la masa muscular involucrada en el esfuerzo⁵⁵. Además, el tipo de ejercicio también modula de forma directa la intensidad de las fuerzas de fricción y por consiguiente la producción del NO^{56,57}. Esta particularidad dependiente del tipo de ejercicio se debe a las diferencias provocadas en el comportamiento del flujo sanguíneo y particularmente a la oscilación entre un flujo sistólico anterógrado y el diastólico retrogrado provocado en cada tipo de ejercicio físico. Una mayor oscilación entre estos flujos determina un incremento en las fuerzas de fricción; lo cual explica los hallazgos de una mayor vasodilatación mediada por el NO en los miembros superiores inactivos, tras la realización de ejercicios del miembro inferior, como es el caso del ciclismo, trote y caminata^{58,59}, donde el flujo total es incluso menor que en los ejercicios del miembro superior, pero con un mayor componente retrógrado en el flujo⁶⁰.

Efecto metabólico provocado por el ejercicio

Durante el ejercicio el NO es también un potencial modulador del metabolismo del músculo esquelético que favorece la captación celular de combustibles como la glucosa. En este sentido, diferentes estudios en modelos animales habían observado que el incremento en la síntesis de NO durante el ejercicio respondía a la necesidad del músculo de preservar las reservas energéticas favoreciendo la entrada de glucosa al músculo^{61,62}. Sin embargo, esta evidencia fue confirmada recientemente en seres humanos a través de un estudio realizado por Bradley et al en el que un inhibidor de la NOS (L-NMMA) infundido en la arteria femoral durante un ejercicio aeróbico en cicloergómetro, redujo la captación de glucosa en un 48% comparado con la infusión de una solución salina de control⁶³. En este sentido, los mecanismos exactos que explican la captación de glucosa mediada por el NO son aún parcialmente comprendidos, aunque se sabe que actúan de forma independiente y paralela a los mecanismos inducidos por la insulina (como la activación de los GLUT4) y que no resultan significativamente afectados cuando se inhibe experimentalmente la NOS⁶⁴.

Por otra parte, diferentes estudios sobre el comportamiento de la vasculatura coronaria y periférica en animales sugieren que un corto periodo de ejercicio físico incrementa la actividad de la NOS, así como la producción y bioactividad del NO provocando un efecto que compensa el incremento del estrés mecánico inducido por el esfuerzo⁵⁵. Sin embargo, transcurridas las primeras semanas, la estructura de la pared vascular podría ser remodelada por efecto del NO y posiblemente otros mediadores, cuyo resultado es un incremento crónico de la luz del vaso^{65,66}. Por consiguiente, el estrés mecánico resultaría estructuralmente normalizado y la actividad del sistema vasodilatador del NO retornaría a niveles previos al inicio del programa de ejercicio (fig. 3). Esta hipótesis ha sido fundamentada también por estudios que no hallaron modificaciones en la producción basal de NO y en la vasodilatación en deportistas altamente entrenados⁶⁸. Sin embargo, aunque parece lógico esperar una adaptación vascular al estrés mecánico inducido por el

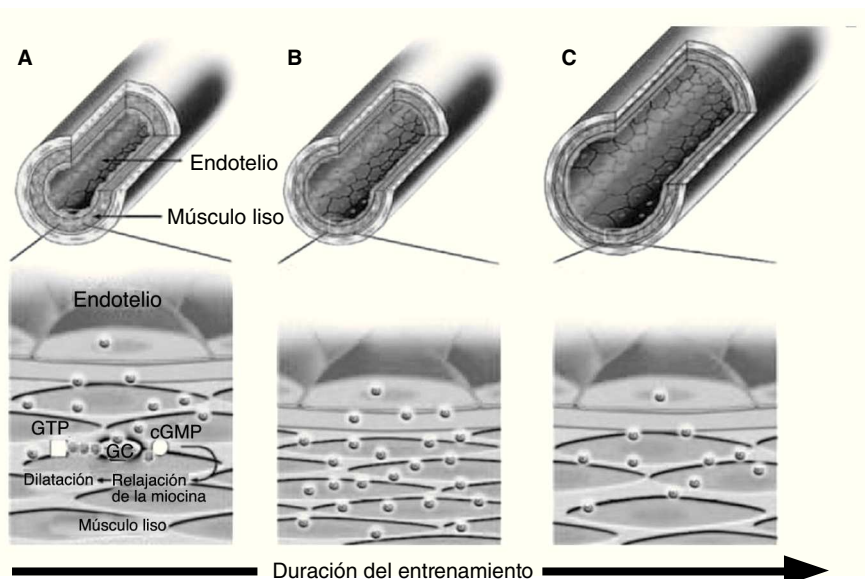


Fig. 3. Respuesta hipotética de las arterias sobre la producción de NO y diámetro arterial como adaptación frente al estrés mecánico inducido por un entrenamiento sistemático. A. En un vaso no entrenado, la liberación basal de NO provoca vasodilatación de las células del músculo liso regulando homeostáticamente el estrés de la pared vascular. B. En respuesta a un periodo medio de entrenamiento el incremento del estrés mecánico asociado al aumento agudo en el flujo provocado repetidamente por cada sesión de ejercicio, estimula el incremento en la producción de NO y la consecuente vasodilatación. C. Tras un periodo largo de entrenamiento con ejercicio físico ocurriría una adaptación estructural causada por una remodelación mediada por el NO, que resultaría en un incremento crónico en el calibre del vaso normalizando el estrés mecánico y el NO retornaría a niveles previos. Adaptado de Maiorana et al (2003)⁶⁷.

ejercicio sistemático, esta hipótesis no contempla otras variables que constantemente pueden incrementar la necesidad de síntesis de NO. Éste sería el caso de la hora del día en la que se realiza el ejercicio físico, lo cual puede incrementar sustancialmente el grado de estrés mecánico sobre la pared vascular⁶⁹; también las constantes variaciones en las necesidades metabólicas de la musculatura que derivan de la progresión de cargas e intensidades del entrenamiento; el entrenamiento de nuevos grupos musculares y de los periodos de reposo-entrenamiento que forman parte de la historia natural de la vida deportiva de los atletas. Incluso, otros factores externos, como la suplementación dietética antes, durante o después del esfuerzo, podrían modificar la respuesta vasodilatadora generada por el ejercicio.

Efectos crónicos del ejercicio sobre la FE

El incremento de los niveles de actividad física y de la capacidad cardiorespiratoria inducida por el ejercicio está directamente relacionado con la reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. Entre los posibles mecanismos que determinan estos beneficios del ejercicio en la población general se encuentra la mejora de la FE⁷⁰. En este sentido, Clarkson et al⁷¹ observaron un significativo incremento de la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial de individuos jóvenes y saludables tras realizar un programa de 10 semanas de entrenamiento de moderada intensidad que incluyó ejercicios aeróbicos (4,8 km de trote por día) y anaeróbicos (ejercicios de fuerza del hemicuerpo superior). Esta observación en una población saludable fue posteriormente reforzada por el hallazgo de una significativamente mayor vasodilatación mediada por el endotelio en adultos mayores (entre 61 a 83 años) con un alto nivel de entrenamiento físico ($> 40 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de $\text{VO}_{2\text{max}}$) con relación a sus pares sedentarios ($\leq 27 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de $\text{VO}_{2\text{max}}$)^{72, 73}. Resulta relevante destacar que en estos estudios el tipo de ejercicio analizado siempre condicionaba un significativo esfuerzo de los miembros inferiores, con un efecto vasodilatador que evidentemente

no se limitó solamente a los vasos próximos a la masa muscular activa. Estas evidencias sugieren por lo tanto que la actividad local de grupos musculares del hemicuerpo inferior constituye un potente estímulo NO a nivel del cuerpo entero; y en consecuencia demuestra la importancia de las fuerzas físicas (como la elevación de la frecuencia cardiaca, presión sanguínea, viscosidad de la sangre etc.) que este tipo de deportes inducen sobre el lecho vascular en tejidos no necesariamente activos.

Sin embargo, otros estudios también han demostrado que algunos tipos de ejercicio físico localizado, por ejemplo aquellos que usan el hemicuerpo superior y en particular un solo brazo, no resultan suficientes para modificar la función endotelial periférica en sujetos sanos^{74,75}. Esta ausencia de beneficios podría tener diferentes explicaciones, como un insuficiente estímulo mecánico derivado de la pequeña masa muscular reclutada y por consiguiente de la ocurrencia de fenómenos hemodinámicos de menor intensidad⁵⁵. Además, la duración del programa de entrenamiento experimental y la trayectoria deportiva de los sujetos estudiados también podrían provocar una normalización estructural del estrés mecánico que induce el ejercicio y producir la ausencia de beneficios en términos de FE. Hasta la fecha, este fenómeno ha sido solamente demostrado con un diseño longitudinal de investigación en individuos sanos con un programa de entrenamiento de 3 meses con 3 sesiones semanales que incluían diferentes ejercicios de fuerza del hemicuerpo superior e inferior⁷⁶, pero podría ocurrir en otros tipos de ejercicios aún no estudiados.

En otro sentido, hay evidencia científica suficiente que demuestra que la práctica regular de un programa de ejercicio físico mejora significativamente la FE en individuos con disfunción endotelial y diferentes patologías como obesidad, síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular (tabla 1). En estas condiciones, hay dos mecanismos principalmente que podrían explicar la mejora de FE mediada por el ejercicio de forma independiente al cambio de los factores de riesgo cardiovascular; por un lado, el ejercicio produciría una mejora en la síntesis y biodisponibilidad del NO⁹¹ y, por otro, una significativa reducción de la

Tabla 1

Resumen de estudios recientes sobre el efecto del ejercicio físico en la función endotelial en sujetos con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular

Estudio	Método	Ejercicio	Efecto sobre la función vasodilatadora mediada por NO	Mejora del sistema NO
Obesidad				
Sciacqua et al ⁷⁷	Pletismografía de oclusión venosa en adultos	30 minutos de caminata/día; 3 días/semana; 10-16 semanas	Tras la pérdida de peso: mejora de la respuesta a mayores dosis de ACh y ningún cambio con SNP	↑
Watts et al ⁷⁸	Ultrasonografía arterial con doppler en adolescentes	Circuito de entrenamiento; 8 semanas; 3 sesiones/semana	Incremento de la FMD. Mejora no relacionada con el cambio de adiposidad	↑
Woo et al ⁷⁹	Ultrasonografía arterial con doppler en niños	Dieta y ejercicio contra dieta sola Diseño de 6 semanas con seguimiento de 12 meses	Hacia las 6 semanas ambos grupos mejoraron la FMD. Únicamente el grupo con ejercicio mantuvo la mejora en FMD hacia el mes 12	↑
Schjerve et al ⁸⁰	Ultrasonografía arterial en adultos IMC > 30 kg/m ²	Entrenamiento aeróbico moderado (caminata continua: 47 minutos al 60-70% de la FCM) o intenso (trote: 4 intervalos de 4 minutos al 85-95% de la FCM) o entrenamiento de fuerza 4 series con 5 repeticiones al 90% de 1RM. Tres sesiones/semana; 12 semanas	Mejora de la FMD en todos los grupos. Mayor efecto con ejercicio aeróbico de alta intensidad	↑
Síndrome metabólico e hipercolesterolemia				
Lavrencic et al ⁸¹	Ultrasonografía arterial en adultos con síndrome metabólico	20 min de calentamiento y 30 min de pedaleo al 80% de su FCM teórica; 3 veces/semana; 12 semanas	Incremento de la FMD. Mejora no relacionada con el cambio de lípidos ni sensibilidad a la insulina	↑
Walsh et al ⁸²	Ultrasonografía arterial en adultos con hipercolesterolemia no tratada y tratada	Programa combinado de caminata y ejercicios de fuerza (70-85% de la FCM); 3 sesiones/semana; 8 semanas	Mejora de la FMD y respuesta a la ACh en el grupo tratado con fármacos y ejercicio. Mejora de la respuesta del flujo frente al N-monometil-L-arginina en los no tratados con fármaco	↑
Tjønnå et al ⁸³	Ultrasonografía arterial en adultos con síndrome metabólico	Ejercicio aeróbico continuo (caminata al 70% de la FCM medida) o ejercicio aeróbico discontinuo (4 intervalos de 4 minutos al 90% de la FCM medida); 3 sesiones/semana; 16 semanas	Mejora de la FMD con ambos entrenamientos, pero mayor con el ejercicio discontinuo. Incremento de la biodisponibilidad de NO	↑
Diabetes				
Fuchsjäger-Mayrl et al ⁸⁴	Ultrasonografía arterial con doppler en diabetes tipo 1	Ejercicio en cicloergómetro; 1 hora; 2-3 veces/semana; 4 meses	Incremento de la FMD. Ningún cambio en respuesta al gliceril trinitrato	↑
Wycherley et al ⁸⁵	Ultrasonografía arterial en sujetos obesos con diabetes tipo 2	Ejercicio aeróbico progresivo de caminata (desde 60 a 80% de la FCM en la última semana); 4-5 sesiones/semana; 12 semanas. Diseño con o sin restricción calórica (30%)	Sin mejora de la FMD. En ambos grupos mejora de estado oxidativo, composición corporal y sensibilidad a la insulina	↔
Cohen et al ⁸⁶	Flujometría por láser doppler en adultos con diabetes tipo 2	Ejercicio de fuerza progresivo durante 2 meses y mantenimiento no supervisado durante 12 meses; 14 meses	Mejora en la respuesta vascular frente a la ACh y SNP. Correlación entre el control glucémico y la FE	↑
Insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad arterial coronaria				
Walsh et al ⁸⁷	Ultrasonografía de la arteria braquial en adultos con EAC	Entrenamiento de circuito (aeróbico + fuerza); 3 sesiones semanales (2 supervisadas + 1 en casa); 8 semanas	Mejora de la FMD. Ningún cambio con el gliceril trinitrato	↑
Hambrecht et al ⁸⁸	Ultrasonografía y angiografía intravascular coronaria en adultos con EAC	Pedaleo (70% VO _{2max}); 3 sesiones/día; 10 minutos; 4 semanas	Incrementada velocidad y pico de flujo en respuesta a la ACh. Incremento en la expresión y fosforilación de la eNOS en muestras de arteria coronaria	↑
Miche et al ⁸⁹	Ultrasonografía de la arteria braquial en adultos con ICC	Entrenamiento de pedaleo (60-80% VO _{2max}); 3 sesiones/semana; caminata de 6 minutos; 2/sesiones/semana; ejercicios de fuerza: 2 sesiones/semana. 4 semanas totales	Ninguna mejora de la FMD después del programa de entrenamiento. Significativa mejoría de otros parámetros cardiopulmonares	↔
Wisløff et al ⁹⁰	Ultrasonografía de la arteria braquial en adultos con ICC	Entrenamiento aeróbico discontinuo de alta intensidad (4 intervalos de 4 min al 90% de la FCM medida) o aeróbico continuo de moderada intensidad (47min de caminata continua al 70% de la FCM medida). 3 sesiones/semana; 12 semanas	Mejora de la FMD con ambos entrenamientos, pero mayor con el ejercicio discontinuo	↑

ACh: acetilcolina; EAC: enfermedad arterial coronaria; eNOS: enzima óxido-nítrico sintetasa; FCM: frecuencia cardíaca máxima; FE: función endotelial; FMD, vasodilatación mediada por el flujo; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IMC: índice de masa corporal; NO: óxido nítrico; SNP: nitroprusiato de sodio.

lipemia posprandial, lo que favorecería no sólo una disminución de la disfunción endotelial posprandial, sino también de aquella que ocurre incluso varias horas después de haber sido realizada la ingesta de una comida rica en grasas y carbohidratos⁹². En este sentido, Silvestre et al⁹³ demostraron que una sesión aguda de ejercicio físico (6 ejercicios de fuerza y 30 minutos de trote) reduce significativamente el área incremental de lipemia posprandial en individuos jóvenes y sanos, cuando el esfuerzo es realizado incluso 16 horas antes de la ingesta de grasa. Además, el efecto del ejercicio sobre la lipemia posprandial, y en especial sobre la clarificación de los triglicéridos en plasma, ha sido observado tanto tras la realización de ejercicios aeróbicos⁹⁴ como después de diferentes ejercicios de fuerza⁹⁵.

Ejercicio, células progenitoras del endotelio, angiogénesis y FE

La mejora de la FE no depende solamente de las células que residen en la pared de los vasos sanguíneos, sino también de las células progenitoras del endotelio (CPE) derivadas de la médula ósea⁹⁶. En este sentido, se ha demostrado recientemente la importancia de las CPE en el potencial regenerativo del endotelio, debido a que tras su producción en la médula ósea migran a través de la circulación sistémica hacia los sitios de lesión o recambio tisular para reemplazar a las células agudamente dañadas o muertas del endotelio vascular⁹⁷. Además, las CPE tienen la capacidad de modular diferentes procesos complejos de regeneración endotelial y miocárdica, como la angiogénesis, miogénesis y apoptosis de cardiomiocitos⁹⁸. Por ello, el potencial regenerativo de las CPE no solo funciona para restituir el daño celular agudo, sino también como un mecanismo dinámico de protección vascular a largo plazo, favoreciendo la FE y previniendo la arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares⁹⁷.

En un paciente con una acumulación de factores de riesgo cardiovascular se ha observado una significativa disminución en el nivel de CPE circulantes⁹⁹ que resulta en parte de una reducción en la movilización de CPE desde la médula ósea (disponibilidad de CPE), junto con el incremento del área vascular sometida a lesiones (necesidad de CPE) y una reducción en la vida media de las CPE circulantes. Además, la disminución global de CPE en la sangre de los pacientes se correlaciona de forma directa con un mayor empeoramiento de la FE y un incremento aún mayor del riesgo cardiovascular¹⁰⁰. En este sentido, el ejercicio físico es una modificación en el hábito de vida de estos pacientes capaz de incrementar los niveles de CPE. Paralelamente, en varios estudios realizados en seres humanos se ha observado que la mejora del estado oxidativo^{101, 102}, así como la reducción del peso corporal¹⁰³ y la mejora del perfil lipídico¹⁰⁴, pueden incrementar significativamente el nivel de CPE en este tipo de pacientes. Si bien estos estudios han investigado el comportamiento de los niveles de CPE tras diferentes estrategias dietéticas o fármacos, resulta lógico pensar que los mismos estímulos, pero provocados por el ejercicio, pueden ser los responsables del efecto sobre la liberación de las CPE. Además, determinados fenómenos metabólicos específicos provocados por cada sesión de ejercicio físico, como la isquemia fisiológica de algunos tejidos¹⁰⁵ y el incremento en la producción de NO tras el esfuerzo, tienen un demostrado efecto positivo sobre los niveles circulantes de CPE¹⁰⁶.

Conclusiones

La función endotelial y específicamente los mecanismos vasodilatadores relacionados con el NO tienen una importancia clave en el manteni-

miento de la salud vascular y en el pronóstico de los pacientes con riesgo o padecimiento de enfermedad cardiovascular. Con relación al ejercicio, resulta evidente que la mejora aguda y crónica de la vasodilatación dependiente del endotelio en las arterias periféricas es altamente sensible a la naturaleza del estrés mecánico, modulado por las propias características del esfuerzo (modalidad, intensidad, duración del esfuerzo agudo y del entrenamiento sistemático, grupos musculares que involucra etc.), por lo que resulta fundamental la realización de más investigaciones con protocolos estandarizados de ejercicio. El NO parece ser, además, un mediador metabólico entre la circulación sanguínea y la masa muscular, permitiendo la entrega de sustratos energéticos a los músculos implicados en el esfuerzo y constituyéndose así en otro mecanismo que explica el incremento de la vasodilatación periférica inducida por el ejercicio. En este sentido existen suficientes evidencias que sustentan al ejercicio físico sistemático como una estrategia de importante efectividad, tanto en la mejora de la función dilatadora del endotelio sano, como en la de aquel que resulta lesionado por diferentes factores de riesgo cardiometabólico o enfermedad vascular manifiesta. Por otro lado, aunque recientes estudios hayan observado un efecto positivo del ejercicio físico sobre los niveles de células precursoras del endotelio, un recurso fundamental en la capacidad regenerativa del endotelio y en la mejora de la disfunción endotelial, futuras investigaciones sistemáticas deberán confirmar estos hallazgos y especialmente analizar los potenciales mecanismos que explican la influencia del esfuerzo sobre la liberación y diferenciación de este tipo de células.

Bibliografía

1. Badimon L, Martínez González J. Disfunción endotelial. Rev Esp Cardiol. Supl. 2006;6:21A-30A.
2. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1149-60.
3. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109 23 Suppl 1:III27-32.
4. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary disease. Circulation. 2000;101:1899-906.
5. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. J Appl Physiol. 1993;75:1354-63.
6. Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. J Physiol Pharmacol. 2002;53(4 Pt1):503-14.
7. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):134-40.
8. Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. Annu Rev Nutr. 2002;22:61-86.
9. Wu G, Haynes TE, Li H, Yan W, Meininger CJ. Glutamine metabolism to glucosamine is necessary for glutamine inhibition of endothelial nitric oxide synthesis. Biochem J. 2001;353(Pt 2):245-52.
10. Wu G, Flynn NE, Flynn SP, Jolly CA, Davis PK. Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. J Nutr. 1999;129(7):1347-54.
11. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002;105(5):546-9.
12. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? Circulation. 2003;107(25):3243-7.
13. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 1990;16:349-56.
14. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-5.
15. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thürlitz C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995;91(5):1314-9.
16. Bank AJ, Sih R, Mullen K, Osayamwen M, Lee PC. Vascular ATP-dependent potassium channels, nitric oxide, and human forearm reactive hyperemia. Cardiovasc Drugs Ther. 2000;14(1):23-9.

17. Farouque HM, Meredith IT. Inhibition of vascular ATP-sensitive K⁺ channels does not affect reactive hyperemia in human forearm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(2):H711-8.
18. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res.* 1999;85(3):288-93.
19. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
20. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41.
21. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003 28;108(17):2054-9.
22. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr.* 2008;100(1):159-65.
23. Gomes MB, Matheus AS, Tibiriçá E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: which method to choose? *Microvasc Res.* 2008;76(2):132-3.
24. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(4):109-16.
25. Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A, Feihl F. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36(5):640-8.
26. Ruano J, López-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Pérez-Martínez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1864-8.
27. Fenster CP, Weinsier RL, Darley-Usmar VM, Patel RP. Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res.* 2002;10(9):964-8.
28. Inoue N, Ohara Y, Fukai T, Harrison DG, Nishida K. Probucol improves endothelial-dependent relaxation and decreases vascular superoxide production in cholesterol-fed rabbits. *Am J Med Sci.* 1998;315(4):242-7.
29. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97(8):1916-23.
30. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003;79(930):195-9.
31. Lapenna D, de Giora S, Ciofani G, Mezzetti A, Uchino S, Calafiore AM, et al. Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1998; 97(19):1930-4.
32. Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *ClinSci(Lond).* 2004;106(3):315-9.
33. Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501.
34. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840-4.
35. Berry SE, Tucker S, Banerji R, Jiang B, Chowienzyk PJ, Charles SM, et al. Impaired postprandial endothelial function depends on the type of fat consumed by healthy men. *J Nutr.* 2008;138(10):1910-4.
36. Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2039-44.
37. Esposito K, Ciotola M, Sasso FC, Cozzolino D, Saccomanno F, Assaloni R, et al. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in patients with the metabolic syndrome: role of tumor necrosis factor-alpha. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(4):274-9.
38. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;45(2-3):153-60.
39. Stalker TJ, Skvarka CB, Scalia R. A novel role for calpains in the endothelial dysfunction of hyperglycemia. *FASEB J.* 2003;17(11):1511-3.
40. Zhao HJ, Wang S, Cheng H, Zhang MZ, Takahashi T, Fogo AB, et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 2664-9.
41. Rowell LB, Saltin B, Kiens B, Christensen NJ. Is peak quadriceps blood flow in humans even higher during exercise with hypoxemia? *Am J Physiol.* 1986;251(5 Pt 2):H1038-44.
42. Saltin B, Rådegran G, Koskolou MD, Roach RC. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):421-36.
43. Osada T, Katsumura T, Hamaoka T, Inoue S, Esaki K, Sakamoto A, et al. Reduced blood flow in abdominal viscera measured by Doppler ultrasound during one-legged knee extension. *J Appl Physiol.* 1999;86(2):709-19.
44. McAllister RM. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(3):375-81.
45. Hansen J, Sander M, Thomas GD. Metabolic modulation of sympathetic vasoconstriction in exercising skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(4):489-503.
46. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000;14(12):1685-96.
47. Chavoshan B, Sander M, Sybert TE, Hansen J, Victor RG, Thomas GD. Nitric oxide-dependent modulation of sympathetic neural control of oxygenation in exercising human skeletal muscle. *J Physiol.* 2002 1;540(Pt 1):377-86.
48. Thomas GD, Victor RG. Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *J Physiol.* 1998;506 (Pt 3):817-26.
49. Rognum O, Bjørnstad TH, Kahrs C, Tjønnha AE, Bye A, Haram PM, et al. Endothelial function in highly endurance-trained men: effects of acute exercise. *J Strength Cond Res.* 2008;22(2):535-42.
50. Umpierre D, Stein R, Vieira PJ, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(1):53-9.
51. Maroun MJ, Mehta S, Turcotte R, Cosio MG, Hussain SN. Effects of physical conditioning on endogenous nitric oxide output during exercise. *J Appl Physiol.* 1995;79(4):1219-25.
52. Bode-Böger SM, Böger RH, Schröder EP, Frölich JC. Exercise increases systemic nitric oxide production in men. *J Cardiovasc Risk.* 1994;1(2):173-8.
53. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):357-69.
54. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol.* 1995;269(6 Pt 1):C1371-8.
55. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004;561(Pt 1):1-25.
56. Green DJ, Bilsborough W, Naylor LH, Reed C, Wright J, O'Driscoll G, et al. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J Physiol.* 2005;562(Pt 2):617-28.
57. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial Artery Blood Flow Responses to Different Modalities of Lower Limb Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* En prensa 2009.
58. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H1999-2005.
59. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):392-7.
60. Green D, Cheetham C, Mavaddat L, Watts K, Best M, Taylor R, 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.
61. Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1997;82(1):359-63.
62. Roberts CK, Barnard RJ, Scheck SH, Balon TW. Exercise-stimulated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E220-5.
63. Bradley SJ, Kingwell BA, McConell GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans. *Diabetes.* 1999;48(9):1815-21.
64. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 1):E1039-51.
65. Brown MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol.* 2003;88(5):645-58.
66. Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise-induced vascular remodeling. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003;31(1):26-33.
67. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 2003;33(14):1013-35.
68. Kingwell BA, Tran B, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Enhanced vasodilation to acetylcholine in athletes is associated with lower plasma cholesterol. *Am J Physiol.* 1996;270(6 Pt 2):H2008-13.
69. Jones H, Green DJ, George KP, Black MA, Atkinson G. Evidence for a greater elevation in vascular shear stress after morning exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(6):1188-93.

70. Wang J, Widlansky ME. Lifestyle choices and endothelial function: risk and relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7(2):209-24.
71. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1379-85.
72. Rywik TM, Blackman MR, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink RC, Cottrell EH, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol*. 1999;87(6):2136-42.
73. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol*. 2000;88:761-6.
74. Green DJ, Fowler DT, O'Driscoll JG, Blanksby BA, Taylor RR. Endothelium-derived nitric oxide activity in forearm vessels of tennis players. *J Appl Physiol*. 1996;81(2):943-8.
75. Green DJ, O'Driscoll JG, Blanksby BA, Taylor RR. Effect of casting on forearm resistance vessels in young men. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(10):1325-31.
76. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman J W, Phillips SM, MacDonald MJ. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J Appl Physiol*. 2005;98:2185-90.
77. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1673-8.
78. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1823-7.
79. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
80. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(9):283-93.
81. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):551-5.
82. Walsh JH, Yong G, Cheatham C, Watts GF, O'Driscoll GJ, et al. Effects of exercise training on conduit and resistance vessel function in treated and untreated hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J*. 2003;24(18):1681-9.
83. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54.
84. Fuchsjaeger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nahr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1795-801.
85. Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1062-73.
86. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):405-11.
87. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR, et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol*. 2003;95(1):20-5.
88. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, 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(25):3152-8.
89. Miche E, Herrmann G, Nowak M, Wirtz U, Tietz M, Hürst M, et al. Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2006;95 Suppl 1:i117-24.
90. Wisloff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
91. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*. 2002;106(20):2530-2.
92. Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, Cleland SJ, Packard CJ, Sattar N, et al. Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2375-82.
93. Silvestre R, Kraemer WJ, Quann EE, Seip RL, Maresh CM, Vingren JL, et al. Effects of exercise at different times on postprandial lipemia and endothelial function. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(2):264-74.
94. Gill JMR, Herd SL, Vora V, Hardman AE. Effects of a brisk walk on lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride concentrations in the fasted and postprandial states. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:184-90.
95. Zafeiridis A, Goloi E, Petridou A, Dipla K, Mougios V, Kellis S. Effects of low- and high-volume resistance exercise on postprandial lipaemia. *Br J Nutr*. 2007;97(3):471-7.
96. Haram PM, Kemi OJ, Wisloff U. Adaptation of endothelium to exercise training: insights from experimental studies. *Front Biosci*. 2008;13:336-46.
97. Goon PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells, endothelial cell dysfunction and much more: observations from cardiac syndrome X. *Heart*. 2007;93(9):1020-1.
98. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. *Pharmacol Res*. 2008;58(2):148-51.
99. Westerweel PE, Visseren FL, Hajer GR, Olijhoek JK, Hoefer IE, de Bree P, et al. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ezetimibe combination therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2808-17.
100. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348:593-600.
101. Lefèvre J, Michaud SE, Rivard A. Moderate consumption of red wine improves ischemia-induced neovascularization in ApoE-deficient mice: effect on endothelial progenitor cells and nitric oxide. *FASEB J*. 2007;21(14):3845-52.
102. Mano R, Ishida A, Ahya Y, Todoriki H, Takishita S. Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):544-8.
103. Müller-Ehmsen J, Braun D, Flesch M. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1560-8.
104. Walter DH, Zeiher AM, Dimmeler S. Effects of statins on endothelium and their contribution to neovascularization by mobilization of endothelial progenitor cells. *Coron Artery Dis*. 2004;15(5):235-42.
105. Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(4):684-90.
106. Yang Z, Wang JM, Chen L, Luo CF, Tang AL, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *J Hum Hypertens*. 2007;21(6):452-60.