



Revisión

## Evidencia actual de intervenciones con ejercicio físico en factores de riesgo cardiovascular

R. Ramírez-Vélez<sup>a</sup>, M.E. Da Silva-Grigoletto<sup>b</sup> y J.M. Fernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup>ICESI University. Cali. Colombia.

<sup>b</sup>Andalusian Center of Sports Medicine. Córdoba. España.

<sup>c</sup>Lipids and Atherosclerosis Research Unit. Hospital Universitario Reina Sofía. Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN). Córdoba. España.

*Historia del artículo:*

Recibido el 2 de marzo de 2011

Aceptado el 15 de agosto de 2011

*Palabras clave:*

Riesgo cardiovascular.

Enfermedades crónicas.

Ejercicio físico.

Prevención.

*Key words:*

Cardiovascular risk.

Chronic diseases.

Exercise.

Prevention

### RESUMEN

Los conocimientos acumulados en las últimas décadas sobre la relevancia clínica del ejercicio físico en la mejora y el tratamiento de las enfermedades y los trastornos cardiometabólicos, como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, disfunción endotelial, etc., están poco dilucidados, en parte por la heterogeneidad de la población examinada y la variabilidad de los programas utilizados en los estudios. El objetivo de esta revisión es presentar las pruebas científicas, incluidos mecanismos celulares y moleculares del ejercicio físico, como terapia no farmacológica para el tratamiento y el manejo de factores de riesgo cardiovascular. La estrategia de búsqueda incluyó la revisión sistemática de la bibliografía biomédica acerca de intervenciones con ejercicio físico, aptitud física, actividad física, rehabilitación, factores de riesgo, aspectos bioquímicos y fisiológicos asociados al riesgo cardiovascular, con los términos de búsqueda siguientes: obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial, resistencia a la insulina y diabetes mellitus. Para este fin, se realizó una búsqueda entre enero y diciembre de 2010 en las bases de datos LILACS, MEDLINE-PubMed y Cochrane Library. Los posibles mecanismos de acción se examinan de forma exhaustiva, y los principios para la prescripción del ejercicio son discutidos, centrándose en el tipo, la intensidad y las posibles contraindicaciones.

© 2011 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

### ABSTRACT

#### Current evidence of physical exercise interventions in cardiovascular risk factors

Considerable knowledge has accumulated in recent decades concerning the significance of physical activity in the treatment of a number of diseases, including cardiovascular and metabolic disorders like insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, obesity, endothelial dysfunction. Are poorly elucidated, due in part to the heterogeneity of the population examined and variability of the programs used in the studies. The objective of this review is to present evidence including cellular and molecular mechanisms of exercise as non-pharmacological therapy in the treatment and management of cardiovascular risk factors. The search strategy included the systematic review of the biomedical literature on interventions with exercise, fitness, rehabilitation and physical activity on risk factors, biochemical and physiological aspects of cardiovascular risk associated with the following search terms: obesity and overweight, hypertension, dyslipidemia, endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes mellitus (January and December 2010 in the databases LILACS, Medline, PubMed and Cochrane Library). The possible mechanisms of action are briefly examined and the principles for prescribing exercise therapy are discussed, focusing on the type and amount of exercise and possible contraindications.

© 2011 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

*Correspondencia:*

R. Ramírez-Vélez.

ICESI University.

Calle 18 No. 122-135.

Cali, Colombia.

Correo electrónico: rebin640@hotmail.com

## Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), especialmente las derivadas del sistema cardiometabólico (hipertensión arterial [HTA], obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad isquémica cardíaca, etc.), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideran un problema de salud pública que lleva a serias consecuencias sociales, psicológicas y físicas, y se asocian a un riesgo de morbilidad mayor por sus complicaciones<sup>1</sup>. El aumento poblacional, la urbanización, la natalidad y la disminución de las tasas de mortalidad parecen ser algunos de los principales factores involucrados en la aparición y la evolución de las ECNT. Actualmente se postula que las ECNT se deben a factores de riesgo cardiovasculares, algunos de ellos prevenibles, como la obesidad central, el sedentarismo, la resistencia a la insulina (RI), etc.<sup>2,3</sup>. Al mismo tiempo, otros estudios han mostrado que existe confluencia de varios factores endógenos y mecanismos en un mismo individuo<sup>4</sup>, entre los que sobresalen la disfunción endotelial (DE)<sup>5,6</sup>, la HTA<sup>7</sup>, la RI<sup>8</sup>, la dislipidemia<sup>9</sup> y un elevado estrés oxidativo<sup>10</sup>.

Para resolver la problemática de las ECNT, en los últimos tiempos, la OMS<sup>10,11</sup> ha estimulado iniciativas para la vigilancia mundial de los factores de riesgo asociados, exhortando y apoyando a los países para el diseño y la realización de estudios poblacionales, para poner en práctica intervenciones saludables y para la aplicación de programas de vigilancia y planes de acción globales y regionales<sup>12</sup>. Es así como la implementación de programas con ejercicio físico (EF) aparecen como una alternativa de tratamiento y prevención de varios de los factores de riesgo cardiovasculares. Hoy sabemos que la actividad física es un factor eficaz para reducir la mortalidad por ECNT, y, por tanto, debe formar parte de las actividades de la vida cotidiana<sup>13</sup>. Además de reducir la mortalidad, hay evidencia de que el aumento de la condición física puede mejorar la salud<sup>14</sup> y reducir el riesgo de una serie de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares<sup>15,16</sup>, diabetes mellitus tipo 2<sup>17</sup>, osteoporosis<sup>18</sup>, obesidad<sup>19</sup>, depresión<sup>20</sup> y cáncer de mama y de colon<sup>21</sup>.

De hecho, una disminución en la capacidad física medida por el volumen de oxígeno máximo ( $VO_{2\text{máx}}$ ) se considera como un predictor independiente por muertes cardíacas y por todas las causas de muertes por ECNT en individuos sanos y en aquellos con enfermedad cardiovascular<sup>22</sup>. En individuos sanos, como en aquellos con enfermedad cardiovascular, el  $VO_{2\text{máx}}$  se muestra como el predictor más fuerte y de mayor riesgo de mortalidad, en comparación con los factores de riesgo clásicos como HTA, obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus tipo 2<sup>23</sup>.

Curiosamente, en el estudio de Wisloff et al<sup>24</sup> se demostró un incremento en el riesgo cardiometabólico, después de 11 generaciones de reproducción con ratas que presentaban baja capacidad de ejercicio por  $VO_{2\text{máx}}$ . Es decir, en condiciones experimentales, se demostró que una menor aptitud física precedía la aparición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

La evidencia actual indica que en intervenciones que busquen incrementar el  $VO_{2\text{máx}}$  podría ser tan efectivo como el tratamiento médico y farmacológico –y en situaciones especiales más eficaz– o añada a este efecto. En este contexto, el tratamiento con EF representa un cambio en el paradigma biomédico y es urgente aplicarlo en la práctica médica. El objetivo de esta revisión es presentar las pruebas científicas del uso del EF como tratamiento no farmacológico en el tratamiento y el manejo de algunos de los factores de riesgo cardiovascular.

## Sobrepeso y obesidad

La obesidad se constituye en un factor de riesgo que está extremadamente ligado al proceso aterosclerótico y a la predisposición de ECNT.

Hoy se reconoce que la obesidad central (medida por la circunferencia de cintura) es un mejor predictor de enfermedades como síndrome metabólico (SM) que la obesidad general<sup>25</sup>. Pitanga y Lessa<sup>26</sup> demostraron que una circunferencia abdominal y la razón de cintura/cadera son más apropiados que el índice de masa corporal (IMC) en la diferenciación de enfermedades metabólicas como el SM. De hecho, Lakka et al<sup>27</sup> encontraron una relación entre la obesidad abdominal con el desarrollo de aterosclerosis, independiente del IMC y de otros factores de riesgo.

Asimismo, un incremento del tejido adiposo a nivel abdominal se ha relacionado directamente con un estado de RI e hiperinsulinismo<sup>28,29</sup>. La hiperinsulinemia promueve la liberación de ácidos grasos libres por parte del adipocito y su posterior transformación hepática a lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, de gran potencial aterogénico<sup>30</sup>. Además, los adipocitos abdominales en respuesta al incremento de ácidos grasos libres, de LDL oxidada o de algún otro factor metabólico no bien definido, aumentan la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , en sus siglas en inglés) e interleucina (IL) 6, las cuales han mostrado ser capaces de disminuir la expresión y la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), enzima encargada de la producción del óxido nítrico (NO, en sus siglas en inglés)<sup>31</sup>.

## Efectos del ejercicio en el sobrepeso y la obesidad

El metaanálisis realizado por Shaw et al<sup>32</sup> en 2005 incluyó 43 estudios con 3.476 participantes. Aunque la heterogeneidad significativa en algunos de los análisis de los efectos principales limitó la capacidad de agrupar el tamaño de los efectos en algunos estudios, se calculó un número de tamaños de efectos agrupados. En comparación con ningún tratamiento, el EF produjo pérdidas de peso pequeñas en los estudios. Sin embargo, la combinación del EF con una dieta produjo una mayor disminución media de peso (DMP) que la dieta sola (DMP -1,1 kg; intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,5 a -0,6). El incremento de la intensidad del EF aumentó la pérdida de peso (DMP -1,5 kg; IC del 95%, -2,3 a -0,7). Hubo diferencias significativas de otras medidas de resultado, como los lípidos séricos, la presión arterial y la glucosa en plasma en ayunas. El EF como única intervención para la pérdida de peso produjo reducciones significativas de la presión arterial diastólica (DMP -2 mmHg; IC del 95%, -4 a -1), de los triglicéridos (DMP -0,2 mmol/l; IC del 95%, -0,3 a -0,1) y de la glucemia en ayunas (DMP -0,2 mmol/l; IC del 95%, -0,3 a -0,1). Sumado a lo anterior, el EF de intensidad más alta produjo una reducción mayor de la glucemia en ayunas que el EF de intensidad más baja (DMP -0,3 mmol/l; IC del 95%, -0,5 a -0,2), aunque no se identificaron datos acerca de episodios adversos, calidad de vida, morbilidad, costes o mortalidad. Los resultados de esta revisión favorecen el uso del EF como una intervención para la pérdida de peso, particularmente en combinación con un cambio de dieta. Esta mejoría en los marcadores de riesgo cardiovascular se debe al efecto metabólico inducido por el EF, especialmente en las fracciones lipídicas y glucémicas, sin cambios en el peso corporal.

Contrariamente, Kretschmer et al<sup>33</sup> demostraron que un programa de 5 semanas de EF aeróbico era eficiente en el mantenimiento y la reducción del peso corporal (expresado en porcentaje de grasa) con incremento en la sensibilidad a la insulina. Savage et al<sup>34</sup> mostraron que un programa de 4 meses de EF, consistente en caminatas de 60-90 minutos 5-7 veces por semana, a una intensidad del 50-60% del  $VO_{2\text{máx}}$ , era eficiente en la reducción de peso corporal (4-6 kg) en pacientes coronarios con sobrepeso, y que además del cambio en el peso corporal hubo reducción del porcentaje de grasa (2 y 9%), tejido adiposo subcutáneo y visceral (el

12 y el 14%, respectivamente) y cambios en el perfil lipídico (principalmente, una reducción de 23% en los triglicéridos [TG]).

### **Prescripción del ejercicio en el sobrepeso y obesidad**

Cabe destacar que la pérdida de peso requiere un equilibrio negativo de calorías y que ella no puede lograrse si el gasto de energía durante el EF tiene una compensación por la ingesta de alimentos. Muchos pacientes con sobrepeso y obesidad de forma concomitante pueden presentar HTA o síntomas isquémicos de enfermedad cardiovascular. La recomendación, en tanto, debe ser individualizada, aunque se pueden seguir las recomendaciones generales para la población sana, considerando que la cantidad de EF debe ir aumentando progresivamente. Entonces, el objetivo es realizar por lo menos 30 minutos de EF a intensidad moderada (determinado con la escala de Borg 12-13, combinado con cortos períodos intensos en la escala de Borg 15-16) al día. Si el objetivo principal es afectar el peso corporal significativamente, es necesario realizar un mínimo de 1 hora de EF diario o su equivalente a 400-600 kcal/día. Se indica hacer actividades cíclicas que impliquen la participación de la mayor cantidad de masa muscular, como caminar o trotar en cinta sin fin o a cielo abierto, practicar ciclismo en bicicleta ergométrica o natación, según sea el caso.

### **Contraindicaciones**

No hay contraindicaciones absolutas en este caso, aunque para la prescripción del EF debe considerarse la existencia de comorbilidades. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, se debe abstenerse de practicar EF intenso (puntuación en la escala de Borg 15-16). En pacientes obesos y con HTA, la realización del entrenamiento muscular local con pesos ligeros deberá considerar cargas submáximas (entre el 40 y 70% de la repetición máxima [RM] calculada previamente).

### **Hipertensión arterial**

La HTA parece ser otro de los principales factores asociados al SM y a varias enfermedades cardiovasculares. En arterias aisladas de modelos experimentales de HTA, se observa una reducción de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) –característica fisiopatológica de la activación del endotelio vascular–. Sin embargo, en muchos pacientes con HTA no se observa un deterioro de la VMF, y en la mayoría de las formas de HTA este mecanismo no parece ser la causa de la elevación de la presión arterial. De hecho, la activación del endotelio vascular se observa en individuos normotensos provenientes de familias con alta incidencia de HTA esencial, por lo que podría ser un factor predisponente de HTA<sup>35</sup>.

### **Efectos del ejercicio en la presión arterial sistémica**

Se han realizado muchos estudios que relacionan la disminución de presión arterial con la práctica regular de EF<sup>36-38</sup>. Las respuestas más estables en la presión arterial durante el EF pueden observarse después de 1-10 semanas de entrenamiento aeróbico, como lo verificaron Hagberg et al<sup>36</sup>. El Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM)<sup>37</sup> estableció patrones para la intensidad del EF con el objetivo de reducir la presión arterial, y se estableció que el paciente hipertenso debe practicar EF moderado entre el 40 y el 60% del  $VO_{2m\acute{a}x}$ . Esta reducción se explica mediante diversos factores, entre ellos: la reducción de la actividad nervio-

sa simpática, del sistema renina-angiotensina, una mejor respuesta vascular, un aumento de la capilarización y un aumento del lumen arterial. Moreira et al<sup>38</sup> verificaron que el EF aeróbico a 2 intensidades diferentes (el 25 y el 60% del  $VO_{2m\acute{a}x}$ ) durante 10 semanas, propiciaron resultados semejantes en la reducción de presión arterial ambulatoria. Lerman et al<sup>39</sup> encontraron una relación positiva entre el nivel de actividad física y la reducción de la HTA.

### **Prescripción del ejercicio en pacientes hipertensos**

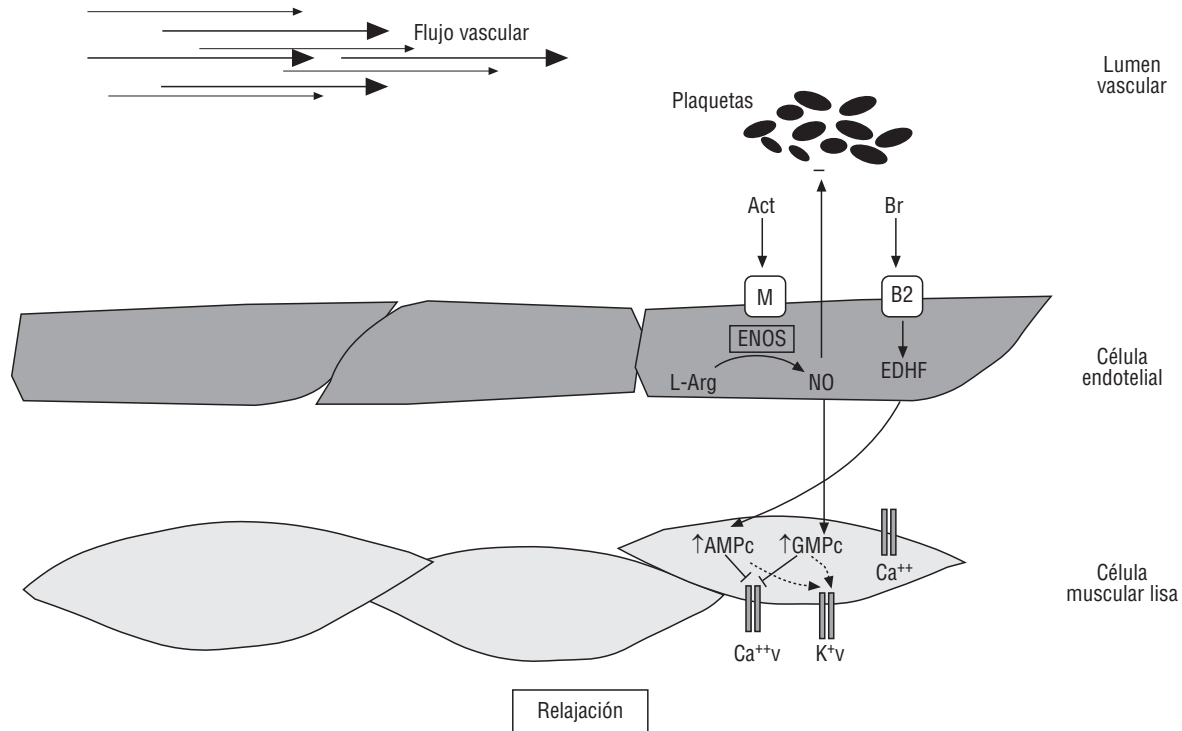
Muchos pacientes con HTA pueden seguir las recomendaciones generales para la práctica de EF en población sana. El objetivo es cumplir por lo menos 30 minutos de EF a intensidad moderada (escala de Borg 12-13, combinado con períodos cortos e intensos según la escala de Borg 15-16) al día. Se indica hacer actividades cíclicas, como caminar o trotar en cinta sin fin o a cielo abierto, o ciclismo en bicicleta ergométrica. En pacientes con HTA y otras comorbilidades, la realización del entrenamiento muscular local con pesos ligeros deberá considerar cargas submáximas (entre el 40 y el 70% de la RM calculada previamente). También se puede sustituir el entrenamiento de fuerza con circuitos de resistencia muscular dos veces por semana.

### **Contraindicaciones**

De acuerdo con las directrices del ACSM<sup>40</sup>, las personas con presión arterial mayor de 180/105 mmHg deberán iniciar farmacoterapia antes de participar de un programa de actividad física regular (contraindicación relativa). No hay evidencia de riesgo mayor de muerte súbita o de un accidente cerebrovascular en personas físicamente activas con HTA<sup>41</sup>. Para este fin, el ACSM recomienda precaución cuando se realiza EF muy intenso, dinámico o acondicionamiento físico de fuerza-resistencia con pesos elevados (cargas > 75% de la RM), debido al incremento en la presión del ventrículo izquierdo (> 4.300 mmHg), aspecto que puede ser potencialmente peligroso. Los pacientes con enfermedad coronaria deberán abstenerse de sesiones de EF intenso (escala de Borg > 15-16).

### **Dislipidemia**

Múltiples factores de riesgo actúan de manera sinérgica en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y del SM, pero se considera que los lípidos alterados y el espesor arterial medio, como indicadores de la integridad arterial, quedan afectados de forma temprana<sup>42</sup>. La dislipidemia se caracteriza principalmente por los niveles elevados de colesterol unido a LDL (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y TG, y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>43</sup>. Aunque los efectos del cLDL y cHDL sobre el riesgo de SM están ampliamente documentados, el efecto causal de las variaciones del cHDL se encuentra aún en debate, dado que algunos desórdenes del metabolismo de lípidos caracterizados por niveles muy bajos de esta fracción lipídica (por ejemplo en deficiencias genéticas de ABCA-1, LCAT y la mutación Milano del gen APOA-1) no parecen presentar un elevado riesgo de SM<sup>44</sup>. Por otro lado, valores elevados de TG, tanto basales como posprandiales, parecen estar asociados de forma independiente con el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque con un efecto de menor magnitud con el cLDL<sup>45</sup>. En este sentido, algunos autores han indicado que los valores de TG posprandiales podrían tener un efecto de mayor relevancia que los TG en ayunas como predictores del riesgo cardiovascular<sup>46,47</sup>.



**Fig. 1.** Sustancias vasoactivas derivadas del endotelio. Tanto el estrés del flujo vascular, como diversos factores bioquímicos sanguíneos: acetilcolina (Act) y bradiquininas (Br) pueden activar receptores específicos de la membrana celular endotelial, con la liberación de moléculas relajantes, como óxido nítrico (NO) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, en sus siglas en inglés). Estas moléculas estimulan en el músculo liso vascular la producción de segundos mensajeros intracelulares, como guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y adenosín monofosfato cíclico (AMPc), con el consiguiente aumento de la permeabilidad celular al facilitar la relajación y disminuir la agregación plaquetaria. Ca: calcio; K: potasio; L-Arg: L-arginina; v: voltaje.

### Efectos del ejercicio en la dislipidemia

El EF es una herramienta eficaz para modificar el perfil lipídico, actuando de forma significativa en los índices de cHDL y la reducción de cLDL y los TG séricos<sup>48-52</sup>. Rique et al<sup>48</sup> explican que la modificación en los hábitos de vida, entre ellos la nutrición y la práctica de EF regular, pueden llevar a una disminución en las fracciones lipídicas asociadas a la aparición del SM y a la enfermedad cardiovascular. En un metaanálisis realizado por Kelley et al<sup>49</sup>, se demostró que el EF (> a 8 semanas) era capaz de aumentar significativamente los valores de cHDL en adultos mayores de 18 años. Roberts et al<sup>50</sup> encontraron que el EF por espacio de 3 semanas, además de mejorar el perfil metabólico, disminuyó la presión arterial y la capacidad antioxidante total. Lalonde et al<sup>51</sup> observaron que las intervenciones más rigurosas (dieta con ejercicio) propiciaron mejores resultados con relación a los efectos en el perfil lipídico y calidad de vida que las intervenciones menos rigurosas (dieta sin ejercicio). La dieta asociada con el EF propició una reducción mayor del cLDL y aumentó el cHDL. Couillard et al<sup>52</sup> verificaron que 20 semanas de entrenamiento aeróbico de resistencia fue más efectivo en el aumento del cHDL en personas con niveles altos de TG y niveles bajos de cHDL, que en personas con hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL.

Al analizar a individuos asiáticos, Bhalodkar et al<sup>53</sup> verificaron que el grupo que se ejercitaba habitualmente presentaba mejores concentraciones de cHDL. Además, el tamaño de las partículas de cHDL eran especialmente mayor en el grupo con EF comparado con el grupo inactivo. Matos y Ladeia<sup>54</sup> confirmaron que los niveles considerados como normales de TG séricos y colesterol total estaban presentes en individuos con una relación menor de cintura cadera y mayor gasto calórico.

### Prescripción del ejercicio en dislipidemia

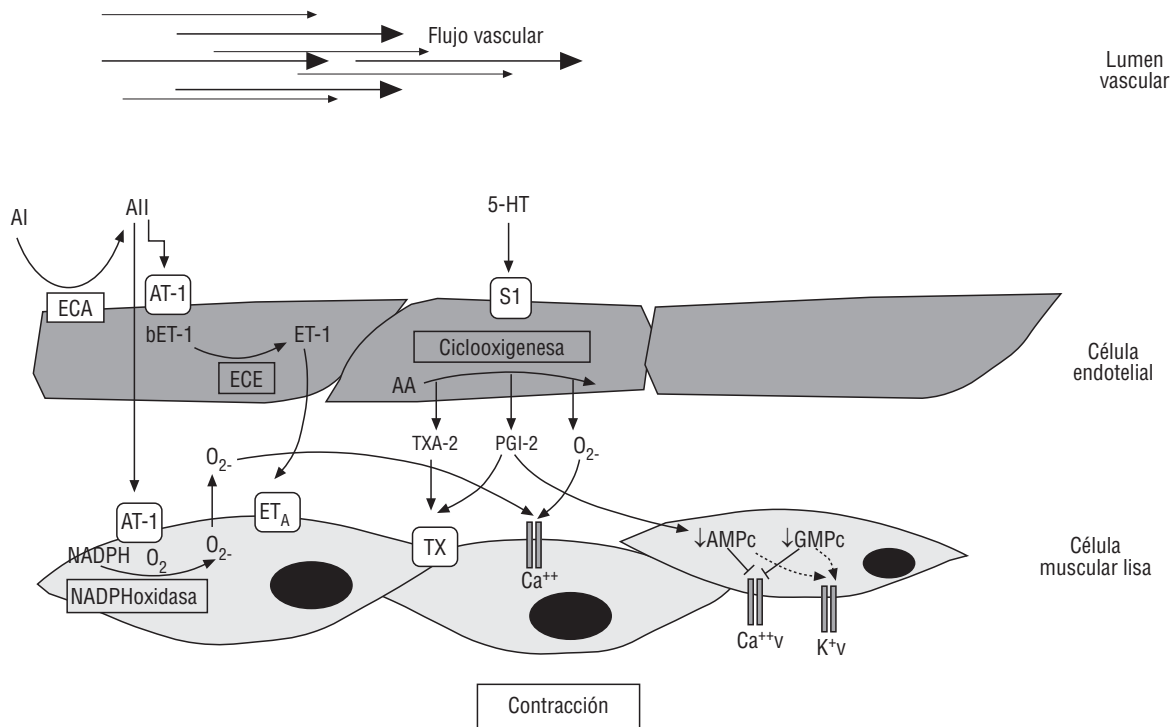
Muchos pacientes con dislipidemia presentan comorbilidades, como HTA o enfermedad cardiovascular isquémica sintomática. La recomendación debe individualizarse, aunque se pueden seguir las recomendaciones generales para la población sana, considerando que la cantidad de EF debe ir aumentando progresivamente<sup>55</sup>. La intensidad del EF puede ser de moderada a alta. El paciente deberá cumplir sesiones de caminata o trote por lo menos 20-30 km/semana. La realización de sesiones intermitentes (2) diarias, pueden tener un efecto beneficioso en los lípidos sanguíneos.

### Contraindicaciones

No hay contraindicaciones absolutas en estos pacientes, aunque la prescripción del ejercicio deberá considerar las comorbilidades. Los pacientes con enfermedad coronaria deberán abstenerse de practicar EF intenso (escala de Borg 15-16). Los pacientes con HTA deberán realizar entrenamiento de la fuerza con cargas ligeras (RM del 40 y el 70%)<sup>56</sup>.

### Función endotelial

El endotelio vascular tiene características antiinflamatorias, anticoagulantes, antiproliferativas y antitrombóticas en estado fisiológico (fig. 1). La función endotelial es afectada por factores de riesgo cardiovasculares, como sedentarismo, RI, estrés oxidativo, dislipidemia, tabaquismo e

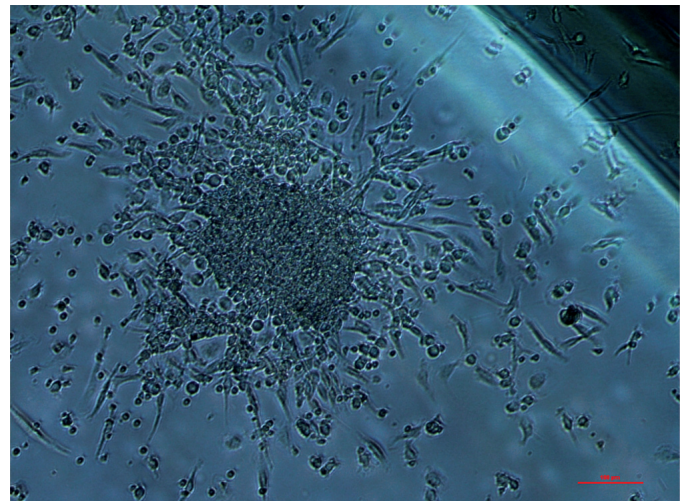


**Fig. 2.** Mecanismo de disfunción endotelial. Sustancias como: endotelinas (ET-1), angiotensina I y II (AI, AII), tromboxanos (TXA-2), prostaglandinas (PGI-2), y citoquinas inflamatorias, como factor de necrosis tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), pueden producir un fenotipo contráctil. AA: ácido araquinoico; AT1: receptor de angiotensina 1; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; Ca: calcio; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECE: enzima de conversión de la endotelina; GMPC: guanosín monofosfato cíclico; K: potasio; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; S1: receptor de serotonina; v: voltaje.

HTA<sup>57</sup>, así como agudamente por privación del sueño, estrés mental, modificaciones hormonales, EF, ciclo menstrual y patrón dietario<sup>58</sup>.

Cambios en el fenotipo vascular generan DE, como efecto del desequilibrio entre las sustancias que producen vasoconstricción y vasodilatación. La DE se considera un marcador temprano de aterosclerosis, antes de las primeras evidencias angiográficas de la placa aterosclerótica<sup>59</sup>, y puede estar presente desde la infancia<sup>60</sup>. En pacientes o individuos con un elevado número de factores de riesgo, se produce un estado de estrés oxidativo (EO) y se ha demostrado que este estado metabólico puede inactivar la producción y la biodisponibilidad del NO. Adicionalmente, el fenómeno inflamatorio que tiene lugar durante la fase temprana del SM favorece el incremento en los niveles séricos de distintas moléculas y citoquinas, como la angiotensina I y II y el TNF- $\alpha$ , promoviendo la sobreexpresión de receptores AT-1 y AT-2 y el aumento de la actividad de la NADPH oxidasa, con el consecuente efecto de un EO, mecanismo relacionado con el fenotipo endotelial contráctil<sup>61</sup> (fig. 2).

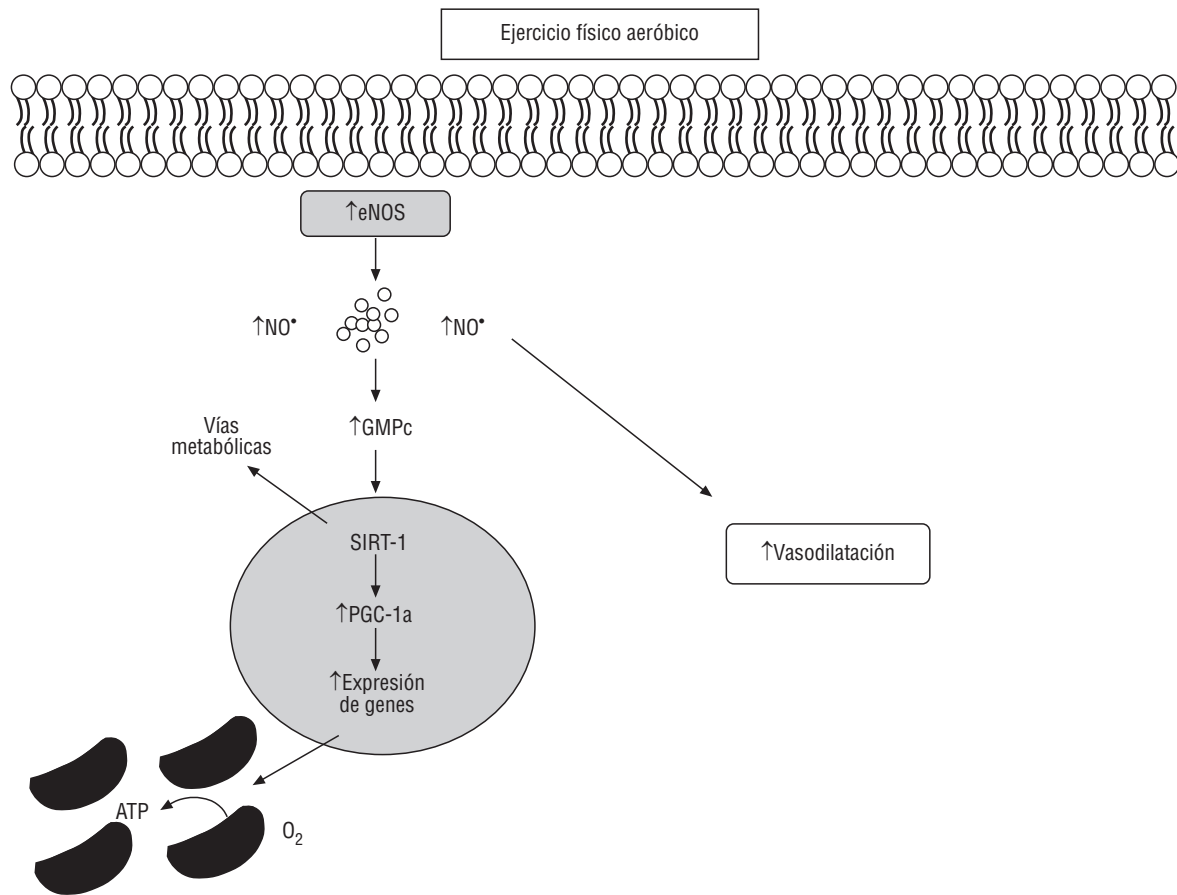
Otra evidencia emergente indica que el equilibrio entre los fenómenos de muerte celular endotelial y renovación celular endotelial –y que en parte se explica por la biodisponibilidad y función de un subconjunto de células madre derivadas de la médula ósea, llamadas células endoteliales progenitoras– favorece la conservación de una normal función endotelial. Estas células pueden ser movilizadas hacia la zona de muerte celular o lesión endotelial, activando diferentes mecanismos de reparación o regeneración del endotelio (neovascularización, formación de colonias de regeneración etc.); lo cual no ocurriría eficazmente en un endotelio disfuncional<sup>62</sup> (fig. 3). De acuerdo con ello, Hill et al<sup>63</sup> mostraron que el grado de DE se correlacionaba inversamente con el número de células endoteliales progenitoras, indicando un posible mecanismo de DE causada por una deficiencia relativa de células endoteliales progenitoras.



**Fig. 3.** Colonia típica de células progenitoras endoteliales, que en individuos sanos pueden obtenerse en un número de hasta 30 UFC/ml de sangre, usando un medio EndoCult®; mientras que en pacientes con síndrome metabólico, la obtención en idénticas condiciones se reduce hasta 1-3 UFC/ml. Fotografía cedida por el Grupo BO2, Lípidos y Arteriosclerosis, IMIBIC/UCO/HURS.

### Efectos del ejercicio en la disfunción endotelial

Varios estudios han demostrado que diversas intervenciones que mejoran la función endotelial, incluido el tratamiento hipolipemiante, el tratamiento antioxidante, la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o el bloqueo del receptor de angiotensina II, son igual de eficaces como dejar de fumar, realizar EF y modificar las conductas



**Fig. 4.** Efectos del ejercicio físico aeróbico sobre la vasodilatación y el metabolismo oxidativo. La contracción muscular induce la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) a través del aumento de los valores de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial (eNOS) en el lecho vascular produciendo vasodilatación. Genes nucleares implicados en la biogénesis mitocondrial, incluidos el PGC-1 $\alpha$  y el SIRT-1 como consecuencia del ejercicio físico, mejoran el metabolismo y la oxidación de lípidos implicados en la disfunción endotelial. PGC-1 $\alpha$ : coactivador-1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. SIRT-1: sirtuina 1.

nutricionales<sup>64</sup>. A nivel bioquímico, el EF incrementa el flujo sanguíneo y aumenta la tensión de roce o fricción de la sangre en el endotelio, estimulando precursores como L-arginina y enzimas mediadoras (por ejemplo eNOS) de la producción del NO<sup>65</sup>, lo cual favorece la vasodilatación. Esto se ha demostrado mediante correlaciones entre EF regular y aumento del diámetro de arteria coronaria<sup>66</sup> en modelos animales<sup>67</sup> y correlación con intensidad del EF y función enzimática oxidativa<sup>68</sup> (fig. 4).

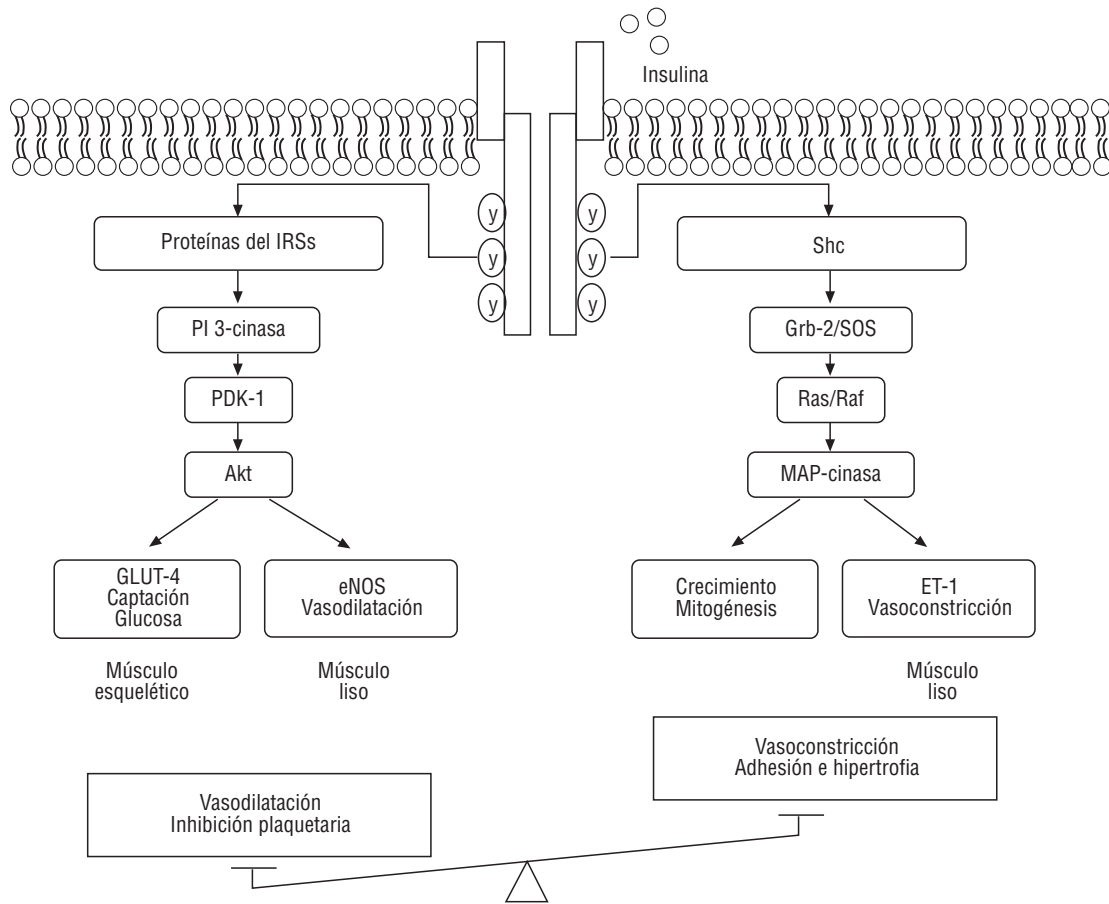
Otros hallazgos son el aumento de metabolitos estables del NO (nitritos y nitratos)<sup>69</sup> y guanosín monofosfato cíclico (GMPc) (segundo mensajero del NO)<sup>70</sup> en individuos físicamente activos comparados con sedentarios. En las investigaciones que han evaluado el cambio de la función endotelial por el EF, mediante técnicas no invasivas, como la VMF<sup>71</sup>, en la que se mide el diámetro de la arteria después de hiperemia reactiva para cuantificar la capacidad de vasodilatación antes y después del EF, se han encontrado incrementos significativos, acompañados de cambios en la función metabólica<sup>72</sup>. Como se mencionó anteriormente, una reducción en la VMF manifiesta una condición patológica denominada DE, que puede presentarse como una respuesta disminuida al NO o una disminución en la producción de éste; por dicho motivo, la activación de la guanilato ciclasa por esta vía se encuentra reducida y la producción de GMPc, alterada<sup>73</sup>. Varios autores han demostrado que el EF regular tiene un efecto protector en la disminución de la VMF, restaurando los niveles previos en varones de mediana edad y mayores sedentarios<sup>74</sup>, y cuando se compara a varones aeróbicamente entrenados y varones sedentarios, los primeros presentan mejor VMF con rela-

ción a los sedentarios<sup>75</sup>. De esta manera, se indica que el EF mejora el índice de VMF en poblaciones sin enfermedades y en individuos con HTA y SM.

En militares con buena salud, Clarkson et al<sup>76</sup> encontraron resultados positivos de un programa de 10 semanas de EF aeróbico y anaeróbico sobre la VMF, al estudiar a personas con HTA esencial sometidas a 12 semanas de EF aeróbico (30 minutos, 5 sesiones por semana) con intensidades entre el 50 y el 60% del VO<sub>2máx</sub>. Higashi et al<sup>77</sup> encontraron un aumento significativo de la VMF en respuesta a la acetilcolina y al dinitrato de isosorbide (vasodilatador independiente del endotelio). En otro estudio con individuos con infarto agudo de miocardio y sometidos a 3 meses de EF aeróbico (en cicloergómetro) a intensidades del 75% de la frecuencia cardíaca pico de ejercicio, se demostró un aumento de la VMF<sup>78</sup>.

Al analizar el efecto de diferentes intensidades de EF aeróbico en las arterias coronarias, Goto et al<sup>79</sup> verificaron que la intensidad moderada (50% del VO<sub>2máx</sub>) fue la única capaz de mejorar la VMF, comparada con el ejercicio de intensidad leve (25% del VO<sub>2máx</sub>) y/o de alta intensidad (75% del VO<sub>2máx</sub>). Sin embargo, los resultados de este trabajo contradicen lo reportado por otros autores del beneficio del EF en la función endotelial sistémica<sup>80</sup>.

A pesar de que varios estudios demostraron que el EF regular es la causa de la modificación del índice de la VMF, en ese contexto aparece una cuestión fundamental: ¿cuánto debe ser el VO<sub>2máx</sub> de entrenamiento que explica esas modificaciones? Lakka et al<sup>81</sup> demostraron que unos



**Fig. 5.** Mecanismo de acción de la insulina y su relación con el estado metabólico y vascular. eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET: endotelinas; GLUT4: transportador de glucosa 4; Grb: receptor del factor de crecimiento de unión a proteínas 2 (*growth factor receptor bound protein 2*); IRS: sustrato de receptor de insulina; MAO: monoamino oxidasa; PDK: piruvato deshidrogenasa quinasa; PI3-cinasa: fosfatidilinositol 3-cinasa; Ras/Raf: proteínas G pequeñas con propiedad de GTPasas; Shc: proteínas adaptadoras (*SH2-containing domain*); SOS: proteínas adaptadoras.

valores mejores del  $VO_{2m\acute{a}x}$  están relacionados con una progresión menor de enfermedad aterosclerótica en varones. Rinder et al<sup>82</sup> reportaron que en individuos mayores entrenados (68,5 años) comparados con individuos sedentarios (64,7 años), a medida que la capacidad aeróbica por  $VO_{2m\acute{a}x}$  aumentaba, el diámetro arterial era igualmente mayor ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,002$ ) durante el estado de hiperemia reactiva. Este efecto sólo pudo demostrarse en EF aeróbico a intensidades moderadas y no con entrenamiento de fuerza muscular.

### Prescripción del ejercicio en la disfunción endotelial

Muchos pacientes con DE deben seguir las recomendaciones generales para la población sana, y considerar que la cantidad de EF debe ir aumentando de forma progresiva. La intensidad del EF puede ser de moderada a alta. El paciente deberá realizar actividades como caminar o trotar 20-30 km/semana.

### Contraindicaciones

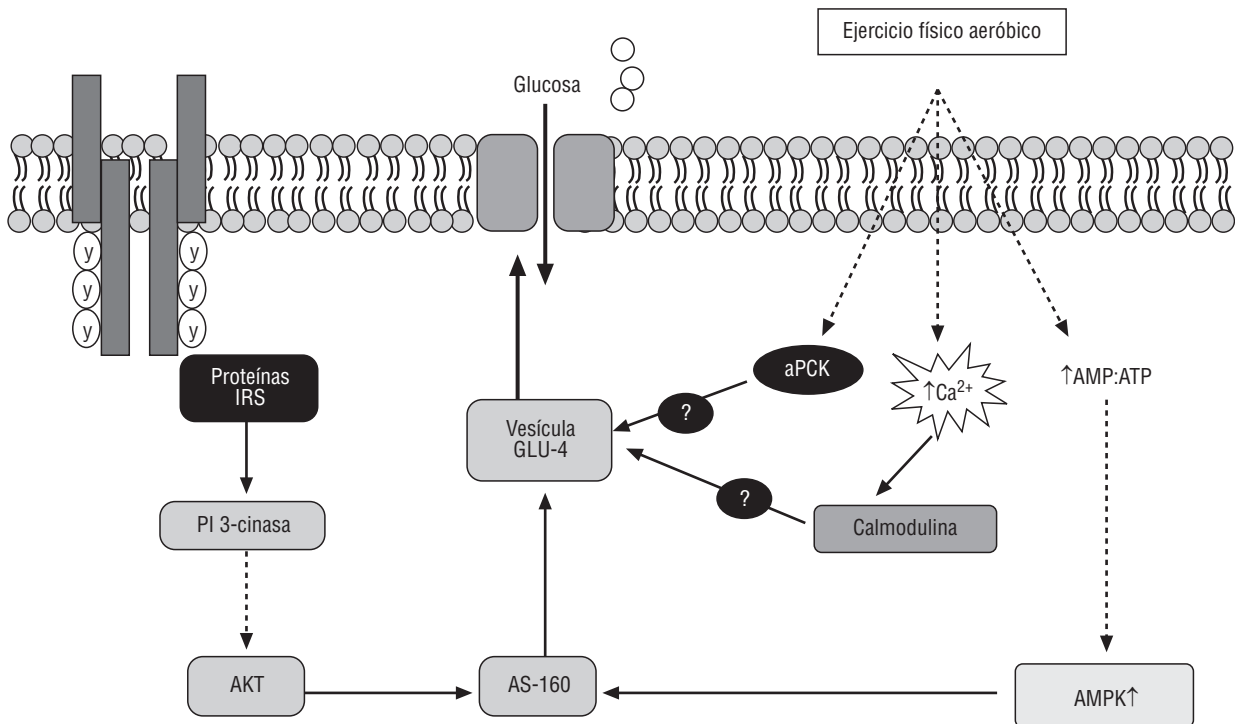
No hay evidencia de contraindicaciones absolutas, aunque en la prescripción del EF se deberá considerar las comorbilidades del paciente. Al igual que en pacientes con HTA o con enfermedad coronaria, los pacientes deberán abstenerse de practicar EF intenso (escala de Borg 15-16). Los pacientes con HTA deberán realizar entrenamiento de la fuerza con pesos ligeros (RM del 40 y el 70%).

### Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

La insulina tiene una acción vasodilatadora específica en el músculo esquelético, mecanismo fundamental en el mantenimiento del tono vascular y en la modulación de la absorción de sustratos metabólicos<sup>83</sup>. Se ha demostrado que el efecto vasodilatador está mediado, en parte, por el efecto que ejerce la insulina en la expresión de la eNOS, (fig. 5). En individuos obesos que presentan RI y en diabetes mellitus, la producción y la biodisponibilidad del NO y la VMF se encuentran disminuidas entre el 40 y el 50% en relación con los controles sanos<sup>83</sup>. Asimismo, la respuesta vasodilatadora a la insulina también está deteriorada en estos pacientes<sup>84</sup> y se ha informado de un incremento en citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ <sup>85</sup>.

### Prescripción del ejercicio en resistencia a la insulina y diabetes mellitus

A nivel metabólico, está claramente dilucidado el efecto del EF en la sensibilidad a la insulina (SI) y la vasodilatación dependiente de endotelio<sup>86</sup>. En parte, debido a la acción de la insulina que ocasiona vasodilatación fisiológica en el músculo esquelético<sup>87</sup>. Se sabe que el EF mejora la SI (determinado con el *Homa Index*)<sup>88</sup>, lo cual contribuye de forma ostensible en la recuperación de la función endotelial, la perfusión periférica y la captación de glucosa<sup>89</sup>. En individuos con diabetes mellitus tipo 2, se produce un deterioro en los mecanismos de señalización dependientes



**Fig. 6.** Modelo propuesto para las vías de señalización que intervienen en el transporte de glucosa en el músculo esquelético inducido por la insulina y por la contracción. En la vía de señalización de la insulina interviene la PI3-cinasa, mientras que puede haber múltiples vías que lleven al transporte de glucosa estimulado por la contracción. AMPK: proteincinasa activada por AMP; aPKC: proteincinasa C atípica; AS160: sustrato Akt de 160 kDa; CaMKII: proteincinasa II dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina; CaMKK: proteincinasa cinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina; GLUT-4: transportador de glucosa 4; IRS-1/2: sustrato de receptor de insulina 1/2; PI3-cinasa: fosfatidilinositol 3 cinasa.

de la insulina que regulan el transporte de glucosa al músculo esquelético. Es importante señalar que los mecanismos independientes de la insulina, como los que regulan la captación de glucosa a través del ejercicio/contracción, se mantienen indemnes (fig. 6).

Nishida et al<sup>90</sup> verificaron que 12 semanas de EF (60 min/día 5 veces por semana) mejoraron la SI en el músculo esquelético. Short et al<sup>91</sup> constataron que 4 meses de EF aeróbico promovieron mejorías en la SI solamente en personas jóvenes, pero no en personas de mediana edad y mayores de edad. Aun así, se encontraron beneficios en todos los grupos etáreos en el contenido mitocondrial y su capacidad aeróbica. Asimismo, realizar EF de forma intensa induce una reacción inflamatoria. Esto se ha demostrado por el incremento de proteína C reactiva (PCR) y, por otro lado, hay además evidencia de que este incremento muestra una disminución gradual al realizar ejercicio de manera habitual<sup>92</sup>. Tomaszewski et al<sup>93</sup> y Mattusch et al<sup>94</sup> demostraron en pacientes sedentarios que, tras un período de EF aeróbico durante 9 meses, se reducía los niveles plasmáticos de PCR, comparado con un grupo control que no realizó ejercicio, lo cual indica el efecto antiinflamatorio del EF regular.

A nivel molecular, la contracción muscular inducida por el EF no tiene efecto alguno en el receptor de insulina, la fosforilación de sustrato de receptor de insulina 1 (IRS-1), ni en la actividad de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K)<sup>95</sup>. Este hallazgo lo demostraron autores como Lung et al<sup>96</sup> y Lee et al<sup>97</sup>, los cuales, al suministrar un inhibidor de PI3-K, (wortmannina), no encontraron cambios en el transporte de glucosa estimulado por la contracción muscular. Estos datos ponen claramente de manifiesto que las señales de iniciación que conducen a una translocación de transportador de glucosa 4, por parte de la insulina y por parte del EF en el músculo esquelético, son diferentes. Entonces, el EF induce efectos indirectos en proteínas de la señal de la insulina como la proteincinasa acti-

vada por AMP, la proteincinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina y la proteincinasa C atípica, moléculas de señalización que intervienen en la captación de glucosa estimulada por la contracción muscular. Moléculas como la AS160 han surgido como el posible punto de convergencia a distancia en las cascadas de señalización de la insulina y del EF (fig. 6).

### **Prescripción del ejercicio en pacientes con resistencia a la insulina y diabetes mellitus**

Muchos pacientes con RI o con inflamación son propensos a desarrollar complicaciones crónicas del aparato locomotor (por ejemplo, osteoartritis) o síntomas isquémicos (por ejemplo, angina de pecho). Por lo tanto, las recomendaciones para el ejercicio deben entregarse de manera individualizada, aunque la prescripción del EF podría mantener las recomendaciones poblacionales<sup>98</sup>. El objetivo de esta población es realizar EF por lo menos 30 minutos a intensidad moderada (12-13 según la escala de percepción de Borg, con breves incrementos a intensidades altas entre 15 y 16, según la escala de Borg) diarios. En estos pacientes también podrían incluirse actividades que acumulen 3-4 h/semana, como caminatas a paso ligero, trote, natación.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el EF deberá incluir algunas precauciones especiales, por ejemplo en los tratados con sulfonilureas (medicamentos orales indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2) o reguladores de la insulina posprandial, dado sus efectos hipoglucemiantes. Las precauciones incluyen el seguimiento de glucosa en sangre, la modificación de la dieta y el ajuste de la dosis de insulina. Con el fin de prevenir la hipoglucemia, 30 minutos antes del EF se deberán consumir 10-15 g de hidratos de carbono, siempre y cuando la glucosa sanguínea se encuentre en los niveles recomendados como seguros



(< 200 mg/dl). Durante el EF prolongado, cada 30 minutos de EF deberán consumirse 10-20 g de hidratos de carbono como refrigerio (frutas, jugo o un refresco).

Al comenzar un programa de EF, los pacientes deberán medir su glucosa en sangre antes y después de la sesión de entrenamiento para aprender su respuesta individual a una determinada cantidad de EF. No obstante, si la hipoglucemia persiste, el especialista en ejercicio tendrá que considerar y valorar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales. Se deberá recomendar que la insulina se suministre en una región muscular que no se encuentre activa durante el entrenamiento<sup>99</sup>. No se recomienda la administración de insulina o un análogo de acción rápida durante la realización del entrenamiento físico<sup>100</sup>.

Otros pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan complicaciones crónicas del sistema locomotor (por ejemplo, osteoartritis). Si hay sintomatología, como neuropatía diabética, se recomienda calzado especial antes de comenzar con el EF formal. Por lo tanto, las recomendaciones deberían individualizarse, pero los ejercicios de resistencia y acondicionamiento de la fuerza muscular deberán incluirse, ya sea en combinación o por separado. Se sugiere que el EF sea individualizado, aunque en general, e objetivo en esta población será realizar, durante por lo menos 30 minutos, EF de intensidad moderada (12-13 según la escala de percepción de Borg, con incrementos breves a intensidades de 15-16 según Borg) diarios o 3,4 h/semana, mediante caminatas a paso ligero, montar en bicicleta, trotar, nadar, etc. Se ha encontrado que el entrenamiento físico de alta intensidad probablemente tenga efectos beneficiosos, pero hay que esperar los resultados de estudios que puedan determinar la importancia de la cantidad e intensidad del EF vigoroso. Se debe prestar atención en la presencia de neuropatía autónoma, según la puntuación en la escala de Borg, en contraste con el ritmo cardíaco. El entrenamiento de la fuerza muscular estará acondicionado a muchas repeticiones. Todo programa deberá incluir 5-10 minutos de calentamiento, 5-10 minutos de enfriamiento y una ingesta de hidratos de carbono.

### Contraindicaciones

En términos generales, el peligro estará asociado más a la ausencia de EF. Si la glucosa en sangre está por encima de 417 mmol/l, el EF no podrá iniciarse hasta que se corrija la glucemia. Los pacientes con HTA y con retinopatía proliferativa activa deberán abstenerse de EF de alta intensidad, por la posibilidad de hacer maniobras de Valsalva. Los pacientes con HTA deberán realizar entrenamiento de fuerza (< 60 de la RM).

Si hay sospecha de pacientes que en reposo experimenten taquicardia, ortostatismo y termorregulación pobre, el EF deberá realizarse de manera controlada con seguimiento continuo del electrocardiograma, previa valoración con gammagrafía miocárdica y controlado por un cardiólogo. Todos los pacientes deberán ser instruidos para evitar practicar EF en ambientes fríos o con temperaturas muy cálidas, para garantizar una hidratación adecuada durante el EF, los pacientes con enfermedad coronaria deberán abstenerse de practicar EF intenso (Borg 15-16). Los pacientes con RI o diabetes mellitus tipo 2 deberán realizar entrenamiento de fuerza con pesos ligeros, previo test de valoración muscular (RM entre el 40 y el 60%).

### Conclusión

En síntesis, se podría plantear que las alteraciones metabólicas relacionadas con obesidad abdominal, HTA, dislipidemia y resistencia a la insu-

lina (factores de riesgo cardiovascular y componentes definitorios del SM), así como la DE (importante predictor temprano de enfermedad cardiovascular), podrían modularse de forma positiva mediante intervenciones correctamente planificadas de EF. Asimismo, el uso de un programa de EF puede tener contraindicación en algunas de las situaciones patológicas específicas; por ello, se aconseja la prescripción del EF de forma individual, considerando aspectos como la intensidad, la frecuencia, la duración, la modalidad, etc., y deberá realizarlo un profesional del área de las ciencias del deporte.

### Bibliografía

1. World Health Organization. Obesity: preventing managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Masterson Creber RM, Smeeth L, Gilman RH, Miranda JJ. Physical activity and cardiovascular risk factors among rural and urban groups and rural-to-urban migrants in Peru: a cross-sectional study. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28:1-8.
3. Berríos X, Koponen T, Huiguang T, Khaltaev N, Puska P, Nissinen A. Distribution and prevalence of major risk factors of noncommunicable diseases in selected countries: the WHO Inter-Health Programme. *Bull World Health Organ*. 1997;75:99-108.
4. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13:3S-10S.
5. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med*. 2003;115:99S-106S.
6. Bahia L, De Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. The endothelium in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:291-303.
7. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26:1891-900.
8. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57:1539-44.
9. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:183-93.
10. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report; 2005.
11. Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet*. 2005;366:1667-71.
12. Charansonney OL, Després JP. Disease prevention -should we target obesity or sedentary lifestyle? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:468-72.
13. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1081-93.
14. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenberg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002;93:3-30.
15. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001800.
16. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109-16.
17. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1345-60.
18. Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S551-86; discussion 609-10.
19. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003817.
20. Pollock KM. Exercise in treating depression: broadening the psychotherapist's role. *J Clin Psychol*. 2001;57:1289-300.
21. Lee IM. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1823-7.
22. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008;156:292-300.

23. Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Staessen J, Amery A. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:358-63.
24. Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science.* 2005;307:418-20.
25. Aizawa K, Shoemaker JK, Overend TJ, Petrella RJ. Metabolic syndrome, endothelial function and lifestyle modification. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6:181-9.
26. Pitanga FJG, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador – Bahia. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85:26-31.
27. Lakka T, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis.* 2001;154:497-504.
28. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1177-84.
29. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and metabolic syndrome: What is the optimal fat intake. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 2):25S-29S.
30. Ginsberg HN. Treatment for patients with metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;91:29E-39E.
31. De Frutos, Sanchez de Miguel L, López-Farre A, Gómez J, Romero J, Marcos-Alberca P, et al. Expression of an endothelial-type nitric oxide synthase isoform in human neutrophils: modification by tumor necrosis factor-alpha and during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:800-7.
32. Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4. No: CD003817.
33. Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Krüger N, et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sciences.* 2005;76:1553-73.
34. Savage PD, Brochu M, Poehlman ET, Ades PA. Reduction in obesity and coronary risk factors after high caloric exercise training in overweight coronary patients. *Am Heart J.* 2003;146:317-23.
35. Ribarra P, Germain A, Cuevas A, Faúndez G, Valdés S. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Med Chile.* 2000;128:659-70.
36. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension. *Sports Med.* 2000;30:193-206.
37. ACSM. Position stand: Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53.
38. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin syndrome. *QJM.* 2001;94:321-6.
39. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heblin DM, Sandberg SM, Burnett JJ. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325:997-1001.
40. American College of Sports Medicine Position stand. Physic activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:1-10.
41. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53.
42. SBC. III Diretrizes Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(Suppl 3):1-48.
43. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerosis risk. *J Atheroscler Thrombosis.* 2002;11:6-14.
44. Santos JL. Variación genética de lipoproteínas y lípidos plasmáticos. *Rev Chil Cardiol.* 2010;29:88-93.
45. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronan/ heart disease. 10158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8.
46. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298:309-16.
47. Pérez-Martínez P, Lopez-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ordovas JM. Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia. *Atheroscler Suppl.* 2008;9:49-55.
48. Rique AB, Soarez EA, Meirelles CM. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Med Esporte.* 2002;8:244-54.
49. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL2-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2006;184:207-15.
50. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation.* 2002;106:2530-2.
51. Lalonde L, Gray-Donald K, Lowensteyn I, Marchand S, Dorais M, Michael G, et al. Comparing the benefits of diet and exercise in the treatment of dyslipidemia. *Prev Med.* 2002;35:16-24.
52. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1226-32.
53. Bhalodkar NC, Blum S, Rana T, Bhalodkar A, Kitchappa R, Enas E. Effect of leisure time exercise on high-density lipoprotein cholesterol, its subclasses, and size in Asian Indians. *Am J Cardiol.* 2005;96:98-100.
54. Matos AC, Ladeia AM. Avaliação de fatores de risco cardiovascular em uma comunidade rural da Bahia. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:291-6.
55. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1510-30.
56. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(Suppl 1):3-63.
57. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest.* 2005;127:2254-63.
58. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:III27-32.
59. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkon P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart.* 1997;78:22-7.
60. Celermajer 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;340:1111-5.
61. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:27-32.
62. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;111:363-8.
63. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003;348:593-600.
64. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand.* 2004;180:113-23.
65. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL. Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear stress: a new paradigm for managing coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:552-64.
66. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med.* 2009;39:797-812.
67. Sessa WC, Pichard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994;74:349-53.
68. Rush JW, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol.* 2005;30:442-74.
69. Seals DR, Walker AE, Pierce GL, Lesniewski LA. Habitual exercise and vascular ageing. *J Physiol.* 2009;587(Pt 23):5541-9.
70. Holzmans S. Endothelium-induced relaxation by acetylcholine associated with larger rises in cyclic GMP in coronary arterial strips. *J Cyclic Nucleotide Res.* 1982;8:409-19.
71. Kingwell B. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB.* 2000;14:1685-96.
72. Sigal R, Kenny G, Wasserman D, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2004;27:2518-39.
73. Da Luz PL, Laurindo FR, Chagas AC. *Endotélio: Doenças Cardiovasculares.* 1ed. São Paulo, SP: Atheneu; 2004
74. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102:1351-7.
75. Galletta F, Franzoni F, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S, Salvetti A, et al. Endothelium-dependent vasodilation and carotid artery wall remodeling wall in athletes and sedentary subjects. *Atherosclerosis.* 2006;186:184-92.
76. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelium function in young men. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1379-85.
77. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999;100:1194-202.
78. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, et al. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147:1039-46.
79. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, 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.
80. Fernández JM, Fuentes-Jiménez F, López-Miranda J. Función endotelial y ejercicio físico. *Rev Andal Med Deporte*. 2009;2:61-9.
  81. Lakka T, Laukkanen JA, Rauramaa R, Salonen R, Lakka HM, Kaplan GA, et al. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med*. 2001;134:12-20.
  82. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Applied Physiol*. 2000;88:761-7.
  83. Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Dues MA, et al. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:754-9.
  84. Pinkey JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yuskis JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1997;46(Suppl 2):S9-S13.
  85. Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am J Med Sci*. 2009;338:310-8.
  86. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1109-16.
  87. Steinberg HO, Chaker H, Leamin R. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest*. 1996; 97:2601-10.
  88. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
  89. Green D, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 2004; 561:1-25.
  90. Nishida Y, Tokuyama K, Nagasaka S, Higaki Y, Shirai Y, Kiyonaga A, et al. Effect of moderate exercise training on peripheral glucose effectiveness, insulin sensitivity, and endogenous glucose production in healthy humans estimated by two-compartment-labeled minimal model. *Diabetes*. 2004;53:315-20.
  91. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*. 2003;52:1888-96.
  92. Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zeimbekis A, Kokkinos P, et al. Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA study). *Am J Cardiol*. 2003;91:368-70.
  93. Tomaszewski M, Charchar FJ, Przybycyn M, Crawford L, Wallace AM, Gosek K, et al. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1640-4.
  94. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med*. 2000;21:21-4.
  95. Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and phosphatidylinositol 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1995;268:E987-E95.
  96. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92: 5817-21.
  97. Lee AD, Hansen PA, Holloszy JO. Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1995;361:51-4.
  98. Giada F, Biffi A, Agostoni P, Anedda A, Belardinelli R, Carlon R, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part II. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:641-52.
  99. Koivisto UM, Martinez-Valdez H, Bilan PJ, Burdett E, Ramlal T, Klip A. Differential regulation of the GLUT-1 and GLUT-4 glucose transport systems by glucose and insulin in L6 muscle cells in culture. *J Biol Chem*. 1991;266:2615-21.
  100. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia*. 1995;38:106-11.