

Cardioprotección endógena en la rehabilitación cardiovascular

Endogenous cardioprotection and cardiovascular rehabilitation

Juan A. Álvarez-Gómez, Susana Hernández-García

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La rehabilitación cardiovascular es una estrategia terapéutica necesaria, segura y con evidencia científica para tratar la cardiopatía isquémica y reducir su morbimortalidad. No obstante, está subutilizada en todo el mundo. Esta revisión se centra en la potencialidad de esta estrategia para generar cardioprotección y, particularmente, en la capacidad del ejercicio físico para inducir un fenotipo cardioprotector contra el daño generado por la isquemia-reperusión. Se abordan los principales mecanismos moleculares del daño y de la protección, incluyendo el preconditionamiento isquémico inducido por el ejercicio. También se tratan adaptaciones cardioprotectoras que el ejercicio físico genera en el tejido vascular y el sistema autónomo.

Palabras clave: Ejercicio físico, isquemia-reperusión, preconditionamiento, rehabilitación cardiovascular, cardioprotección.

ABSTRACT

Cardiovascular rehabilitation is an essential, safe and scientifically validated means of treating ischemic heart disease and of reducing its associated morbidity and mortality. Nevertheless, this approach is underused around the world. This review focuses on the potential of cardiovascular rehabilitation for promoting cardioprotection, with particular emphasis on the ability of physical exercise to induce a cardioprotective phenotype that counteracts ischemia-reperfusion injury. The text also discusses the principal molecular mechanisms involved in both tissue damage and protection against damage, and in the ischemic preconditioning induced by exercise. In addition, the cardioprotective adaptations in vascular tissue and the autonomic nervous system brought about by physical exercise are considered.

Key words: Physical exercise, ischemia-reperfusion injury, preconditioning, cardiovascular rehabilitation, cardioprotection.

Correspondencia: Juan A. Álvarez-Gómez. Departamento de Rehabilitación Cardiovascular, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Calle 17 # 702, Plaza de la Revolución, 10400 La Habana, Cuba. **Correo electrónico:** revistacard1@icccv.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los programas de rehabilitación cardiovascular (RC) se definen como un conjunto de medidas terapéuticas para el cuidado integral de los pacientes con enfermedad cardiovascular; su recomendación se considera segura, útil y efectiva (clase I-A), especialmente en sujetos con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.^{1,2}

Hay evidencia científica del impacto favorable de los programas de RC en el proceso fisiopatológico de estas enfermedades y de la reducción de la mortalidad entre un 20 y un 25%. No obstante, están subutilizados en todo el mundo. En Estados Unidos, menos del 30% de los pacientes elegibles son referidos a estos programas.¹⁻⁵

A partir de estas reflexiones de beneficio y subutilización contradictoria de estos programas, decidimos que es necesario apoyar el nivel de evidencia del beneficio que producen. Por lo tan-

to, brindamos en nuestra revisión justificaciones novedosas a nivel molecular sobre la potencialidad de la RC para generar cardioprotección endógena, centrándonos en la capacidad del ejercicio físico para inducir un fenotipo cardioprotector contra el daño generado por la isquemia-reperusión (IR) y en las adaptaciones cardioprotectoras que el ejercicio físico genera en el tejido vascular y el sistema autónomo.

Para una mejor comprensión de los efectos cardioprotectores del ejercicio físico contra el daño por IR, creemos prudente dejar claro cuáles son los cambios celulares que se producen en esta circunstancia.

¿QUÉ OCURRE DURANTE LA ISQUEMIA-REPERFUSIÓN?

La magnitud del daño de la IR está determinada por la duración de la isquemia. Los niveles del daño van desde el generado por una breve agresión que resulta en un daño no permanente, hasta los generados por eventos duraderos que

pueden llevar a la disfunción eléctrica cardíaca y la muerte celular. Las isquemias que duran hasta 5 min (fig. 1) no causan disfunción contráctil ventricular o muerte celular, pero pueden producir arritmias. Las isquemias que duran hasta 20 min producen disfunción contráctil ventricular pero no muerte celular, y las que duran más de 20 min son las que producen muerte celular. El daño en la reperfusión ocurre durante sus primeros 60 s, y su magnitud está determinada por la duración de la isquemia.⁶

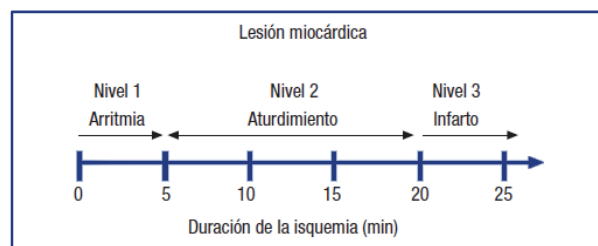


Figura 1. Magnitud de la lesión miocárdica según el tiempo de duración de la isquemia.

En la IR hay depleción de energía, acumulación de metabolitos, estrés oxidativo y sobrecarga de calcio; la extensión del daño depende de la magnitud de estos cambios.⁷

En la isquemia (fig. 2A), con la pérdida de oxígeno viene un inmediato cese de la producción de adenosintrifosfato (ATP) mitocondrial, lo que dispara un incremento de la glucólisis anaeróbica para tratar de compensar la necesidad de energía. Como resultado, se incrementan las concentraciones de iones de hidrógeno y ácido láctico en el citosol, lo que genera una inhibición de la glucólisis anaeróbica con la depleción total de energía. Las concentraciones intracelulares de Na^+ se incrementan porque el pH intracelular bajo activa el intercambiador sodio-hidrógeno (NHE) en el sarcolema y porque, junto con la falta de energía, se inhibe en el sarcolema la bomba Na^+/K^+ dependiente de ATP. En esta situación también se inhibe la bomba de Ca^{2+} del sarcolema y del retículo sarcoplásmico. La depleción de ATP también deriva en la apertura de los canales de K^+ dependientes de ATP del sarcolema y las mitocondrias. La apertura de estos canales se considera un mecanismo de defensa para reducir las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas durante la reperfusión.^{7,8}

Con el retorno del oxígeno durante la reperfusión (fig. 2B), la mitocondria genera una gran cantidad de ROS. La sobrecarga de Na^+ intracelular continúa durante la fase inicial de la reperfusión, porque los NHE son activados por ROS y, como aún hay escasez de ATP, hay una demora en la reactivación de las bombas de Na^+/K^+ y Ca^{2+} dependientes de ATP en el sarcolema. La alta concentración de Na^+ hace que el intercam-

biador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCE) actúe de manera inversa, produciendo una sobrecarga de Ca^{2+} en el citosol y la mitocondria. La sobrecarga de Ca^{2+} deriva en una mayor producción de ROS y la activación de proteasas, como las calpaínas, que generan degradación de proteínas, entre ellas la ATPasa- Ca^{2+} de retículo sarcoplásmico (SERCA2a). Esta situación conduce a una disfunción de las proteínas contráctiles.^{8,9} La sobrecarga de Ca^{2+} y ROS produce la apertura de los poros de permeabilidad transitoria (PTP) mitocondriales. La apertura de estos poros inespecíficos de gran conductancia en la membrana mitocondrial produce la liberación de citocromo c al citosol, lo que induce la activación de las caspasas.^{10,11} Si la lesión por la IR es grave, los poros permanecen abiertos y la célula muere vía necrosis; si es moderada, vía apoptosis, y si es ligera, se produce la recuperación.^{10,11}

¿CÓMO PROTEGE EL EJERCICIO FÍSICO DEL DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN?

El ejercicio físico per se o mediante la inducción de preconditionamiento isquémico (PI) genera adaptaciones moleculares de magnitud citoprotectora, con la expresión y modulación genética de un fenotipo cardioprotector que mitiga casi todos los mecanismos fisiopatológicos del daño por IR.¹²⁻²¹ Según resumen Powers et al,²² entre los mecanismos que el ejercicio induce para generar cardioprotección contra el daño por IR, parecen no ser esenciales la formación de colaterales,²³ el incremento de proteínas de choque térmico,^{24,25} el incremento en la expresión de la ciclooxigenasa 2²⁶ y el alto nivel de proteínas de estrés del retículo endoplásmico.²⁷ Por lo tanto, nos centraremos en los mecanismos que han resultado ser condición *sine qua non* para esta protección, como el incremento de la protección antioxidante, los cambios en el metabolismo y la expresión proteica mitocondrial, el incremento en la expresión y la apertura de los canales de K^+ ATP mitocondriales y del sarcolema y la atenuación de la activación de las calpaínas por la IR.

Protección antioxidante

La producción de ROS, la acumulación de iones de hidrógeno y la generación de especies reactivas de nitrógeno desempeñan un papel muy importante en el complejo fisiopatológico del daño por IR.²⁸ La mitocondria es la fuente primaria en la producción de ROS durante la IR.²⁹

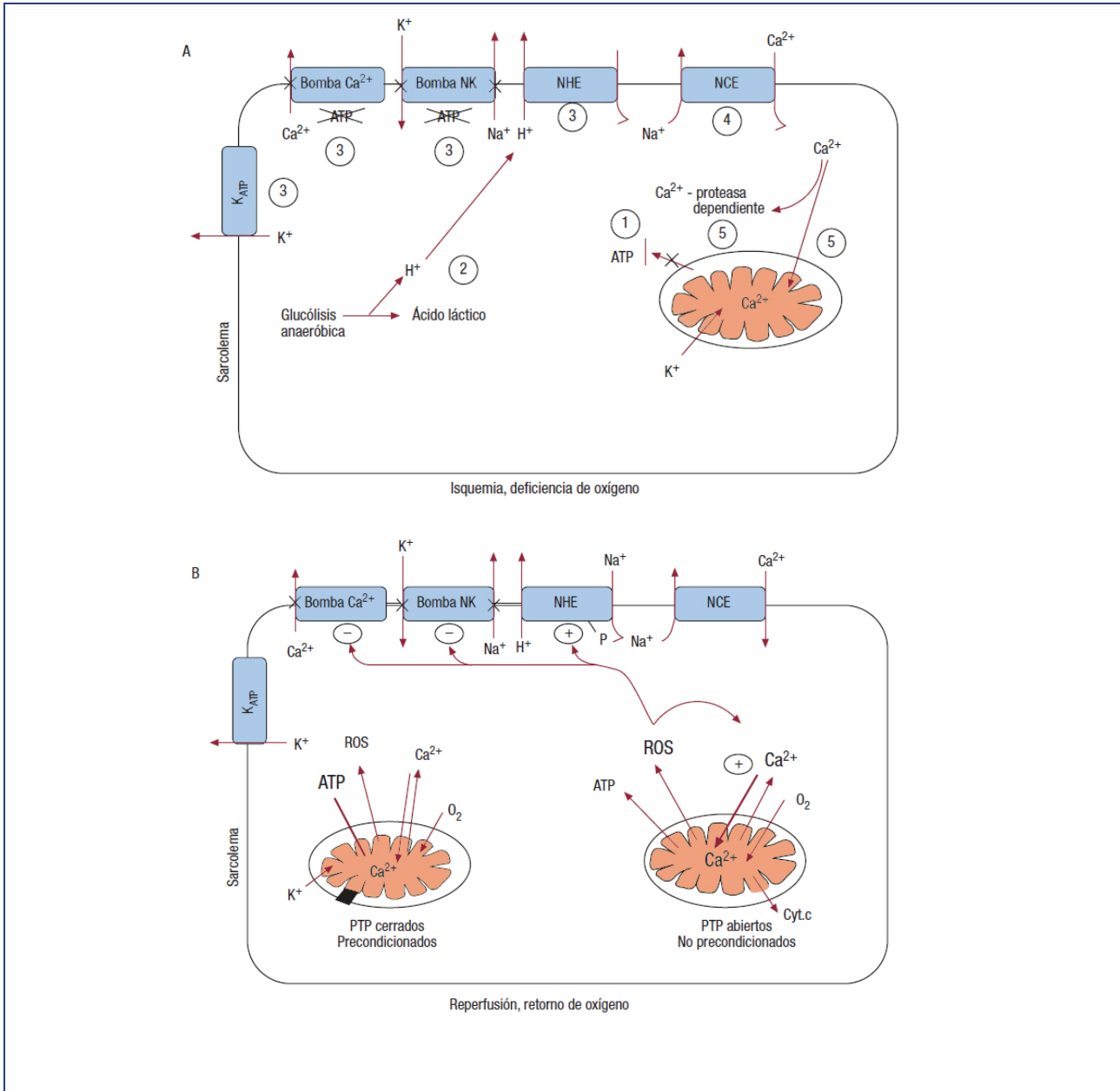


Figura 2: Algunos eventos que ocurren durante la isquemia (A) y durante la reperfusión (B). Los números en el panel A representan la secuencia de eventos. En el panel B se visualiza cómo la mitocondria puede responder si está precondicionada o no ante una forma inespecífica de precondicionamiento y el papel de los PTP mitocondriales. El K⁺ está entrando en la mitocondria por la apertura de los canales de K⁺ sensibles a ATP mitocondriales. ATP: adenosintrifosfato; Cyt.c: citocromo C; NCE: intercambiador Na⁺/Ca²⁺; NHE: intercambiador Na⁺/H⁺; PTP: poros de permeabilidad transitoria; ROS: especies reactivas de oxígeno.

En un modelo animal, se ha comprobado que el ejercicio físico protege al cardiomiocito del estrés oxidativo que genera la IR y a sus mitocondrias del daño estructural asociado a esta noxa.³⁰

Hay consenso en que el incremento de la protección antioxidante generada por el ejercicio se debe a un incremento en la expresión de las enzimas manganeso y cobre-cinc superóxido dismutasas (MnSOD y Cu-ZnSOD), la glutatión peroxidasa (GPX) y las catalasas (CAT).^{31,32}

De las SOD, la más importante es la MnSOD, y sólo se incrementa con ejercicios de alta intensidad. Estudios recientes han demostrado que la

MnSOD es esencial para la protección completa contra el infarto miocárdico y la taquicardia ventricular inducidos por IR.³³

Cambios en el metabolismo y la expresión proteica mitocondrial

Las mitocondrias cardiacas del subsarcolema e intermiofibrilares contribuyen en la protección inducida por el ejercicio físico contra el daño por IR^{12,14} mediante algunas de las siguientes vías: la reducción en la producción de ROS por las mitocondrias cardiacas,^{34,35} las mitocondrias son más resistentes a la apertura de los PTP mitocondria-

les inducida por el Ca^{2+} , lo que evita que se desencadenen potentes mecanismos apoptóticos;³⁴ la inducción de una reducción en la expresión mitocondrial de la monoaminoxidasa A, que parece ser una fuente importante de estrés oxidativo.^{36,37}

Papel de los canales de K^+_{ATP} mitocondriales y del sarcolema

La activación de los canales de K^+_{ATP} mitocondriales atenúa la sobrecarga de Ca^{2+} y, por lo tanto, previene la apertura de los PTP mitocondriales y el daño que esto ocasiona, aunque algunos investigadores desestiman que el ejercicio induzca este mecanismo.³⁸ El mecanismo protector del ejercicio se asocia más con la apertura de los canales K^+_{ATP} del sarcolema, que permiten una aceleración de la repolarización por incremento en la salida de K^{2+} y un acortamiento de la duración del potencial de acción. Como resultado de este acortamiento, se previene la sobrecarga de Ca^{2+} por la reducción del tiempo de apertura de los canales de Ca^{2+} tipo L.³⁹

Atenuación de la activación de la calpaína inducida por isquemia-reperfusión

La calpaína es una proteasa dependiente de Ca^{2+} con dos isoformas (calpaína I y calpaína II), que se activan por una exposición prolongada a niveles altos de Ca^{2+} en el citosol y contribuyen al daño por IR.⁴⁰

French et al⁴¹ mostraron que la inhibición de la calpaína atenuó la disfunción contráctil inducida por IR y que el ejercicio redujo la activación de la calpaína asociada a IR, porque mejoró la protección antioxidativa con incremento de la MnSOD y las CAT y previno la degradación de la SERCA2a y la fosfolamban, mecanismos adaptativos que generan una reducción de la concentración de Ca^{2+} en el citosol y, por lo tanto, atenuación de la activación de la calpaína, que depende de Ca^{2+} .

Umbral y duración de las sesiones de ejercicio para lograr cardioprotección

Para lograr los efectos cardioprotectores mediante el ejercicio físico, la duración de una sesión de ejercicio debe ser de al menos 60 min, con una intensidad en que la frecuencia cardiaca de entrenamiento sea el 75% del consumo pico de oxígeno. Hay evidencias de que la cardioprotección contra el aturdimiento miocárdico inducida por el ejercicio persiste a los 9 días de haber

cesado el entrenamiento y se pierde totalmente a los 18 días.^{9,36}

Inducción de preconditionamiento isquémico por ejercicio físico. Cardioprotección y potencial aplicación en la rehabilitación cardiovascular

Desde hace más de 5 años, la *American Heart Association* (AHA) reconoce el PI inducido por el ejercicio como un mecanismo cardioprotector potente, de utilidad dentro de los programas de RC en pacientes con enfermedad coronaria avanzada, en quienes la realización de ejercicios a umbrales isquémicos incrementa la tolerabilidad miocárdica para enfrentarse a ulteriores situaciones de estrés isquémico prolongado, con la consiguiente reducción del daño miocárdico y el riesgo de sufrir taquiarritmias ventriculares letales.⁴²

A partir de evidencias científicas, se considera segura la implementación de esta modalidad de RC, que debe ser individualizada y con vigilancia electrocardiográfica estricta, para que, durante una sesión de entrenamiento de 60 min, el paciente alcance de forma intermitente el umbral isquémico y lo mantenga durante periodos > 90 s y < 5 min.^{19,20,43-45}

Según algunos autores,⁴⁶ los mecanismos moleculares del PI para generar un fenotipo citoprotector son diversos: los que dependen de la modalidad —si es primera o segunda ventana de protección—, o de la naturaleza de la isquemia preconditionante. Entre estos mecanismos se incluyen principalmente la apertura de los canales de K^+ del sarcolema y mitocondriales, el incremento en la actividad y expresión de la MnSOD, de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la inhibición de la apertura de los PTP mitocondriales durante la reperfusión.^{16-18,21,36}

Efectos vasculares del ejercicio físico que se relacionan con cardioprotección

El ejercicio físico, *per se* o con la inducción de PI, ejerce efectos favorables en el sistema vascular que generan cardioprotección. Hambrecht et al⁴⁷ realizaron el primer estudio en humanos que evaluó el efecto de un programa de ejercicio físico en la función endotelial coronaria, y encontraron que un programa de 4 semanas con ejercicios aeróbicos mejoró la función coronaria y que ese efecto se perdió parcialmente después de 5 meses de haber designado a los pacientes a un programa de menor intensidad en sus casas.

El estrés de cizallamiento laminar generado por el ejercicio produce estímulos mecánicos en el citoesqueleto endotelial que se transforman en

vías de señalización bioquímicas a nivel molecular que promueven una mejor función endotelial.⁴⁸ Entre estas señalizaciones se incluyen la fosforilación y activación de la eNOS con el incremento en la producción de óxido nítrico (NO), el incremento en la expresión y activación de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y GPX que, junto con la reducción en la expresión de la oxidasa del NADPH y de los receptores AT₁ de la angiotensina II, producen una reducción de ROS y de la vasoconstricción mediada por la angiotensina II.⁴⁸⁻⁵⁰

Está en debate si el ejercicio físico *per se* o sólo cuando induce isquemia genera incremento de las células progenitoras endoteliales (CPE) en la médula ósea mediante la estimulación del factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento placentario y el sistema de metaloproteinasas. Este incremento de las CPE permite mantener, en situaciones críticas, la capa de células endoteliales.⁵¹⁻⁵⁵

Efectos del ejercicio físico en el sistema autónomo que se relacionan con cardioprotección

Es ampliamente conocido que un programa de entrenamiento físico produce evolutivamente una reducción del incremento de la frecuencia cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂) para una misma carga de trabajo. En los pacientes con enfermedad coronaria, estos cambios de la frecuencia cardíaca tienen un efecto favorable en el umbral isquémico, son cardioprotectores y mejoran la calidad de vida.⁹

Actualmente ha cobrado gran interés la capacidad del infarto de miocardio (IM) para generar una remodelación de la regulación autonómica cardíaca, con inestabilidad eléctrica y propensión a sufrir taquiarritmias ventriculares malignas, y la capacidad del ejercicio físico para generar un remodelado inverso y reducir tal propensión.⁵⁶

El IM produce una remodelación de la regulación del sistema autónomo sobre el sistema cardiovascular, al reducir la regulación parasimpática y alterar la relación de los adrenorreceptores beta miocárdicos, incrementando la expresión y la actividad de los adrenorreceptores beta 2, mientras que los beta 1 permanecen constantes. Esto deriva en una desregulación del Ca²⁺ con sobrecarga intracelular y potencialidad para desarrollar arritmias malignas.^{57,58} Por lo tanto, las intervenciones que aumenten la actividad parasimpática y reduzcan la actividad adrenérgica cardíaca podrían también proteger contra la fibrilación ventricular.

Hay suficiente evidencia científica en modelos animales y humanos de la capacidad de un pro-

grama de ejercicio físico tras un IM para producir una remodelación inversa en la regulación del sistema autónomo sobre el sistema cardiovascular y proteger contra la fibrilación ventricular.⁵⁹⁻⁶⁴

CONCLUSIONES

Se ha tratado en nuestra revisión una gran cantidad de evidencias científicas, a nivel molecular, del efecto cardioprotector del ejercicio físico y de su beneficio para mejorar la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares. Estos datos indican la necesidad de su empleo como una estrategia terapéutica óptima para tratar las enfermedades cardiovasculares y generar salud.

«El hombre que no tiene tiempo para hacer ejercicio, tendrá tiempo para enfermarse.» Sócrates.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675-82.
2. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
3. Onishi T, Shimada K, Sato H, Seki E, Watanabe Y, Sunayama S, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2010;74:709-14.
4. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Piña IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Circulation*. 2007;116:1611-43.
5. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:397-403.
6. Power SK, Murlasits Z, Wu M, Kavazis AN. Ischemia-reperfusion-induced cardiac injury: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1529-36.
7. Starnes JW, Taylor RP. Exercise-induced cardioprotection: endogenous mechanisms. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1537-43.
8. Shimura K, Tamaki K, Sato T, Ishida H, Bolli R. Prostacyclin attenuates oxidative damage of myocytes by opening mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels via the EP3 receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2093-101.

9. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training. Molecular mechanisms. *Circulation*. 2010;122:1221-38.
10. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemiareperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2009;104:181-8.
11. Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:232-7.
12. Kavazis AN, Álvarez S, Talbert E, Lee Y, Powers S. Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial protein. *AJP-Heart*. 2009;297:H144-52.
13. Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis A, Wayne WT, Powers SK. Exercise training protects cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria against an ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2009;120:S533.
14. Kavazis AN, McClung JM, Hodd DA, Powers S. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *AJP-Heart*. 2008;294: H928-35.
15. Marini M, Lapalombella R, Margonato V, Ronchi R, Samaja M, Scapin C, et al. Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99:503-10.
16. Hausenloy DJ, Ong S, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2009;104:189-202.
17. Kloner RA. Clinical application of remote ischemic preconditioning. *Circulation*. 2009;119:776-8.
18. Domenech RJ. Preconditioning. A new concept about the benefit of exercise. *Circulation*. 2006;113:e1-3.
19. Álvarez-Gómez JA, Rivas-Estany E, Stusser RJ, Hernández A, García D, Barrera D, et al. Presence of cardioprotection induced by ischemic threshold exercise in patients with coronary disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11 Suppl 1:55.
20. Álvarez-Gómez JA, Rivas-Estany E, Stüsser RJ, Hernández A, García D, Barrera D, et al. Evidence for ischemic preconditioning induced by exercise in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39 Suppl B:118B.
21. Álvarez-Gómez JA, Rivas-Estany E, Rojas Rubio A. Segunda ventana de protección o fase tardía del preconditionamiento isquémico. Papel del óxido nítrico. *Int Cardiol*. 2002;11:42-7.
22. Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:193-201.
23. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:352-60.
24. Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Lee Y, Murlasits Z, Tumer N, et al. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. *J Appl Physiol*. 2007;103:1056-62.
25. Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T, Kim S, Lennon S, Tumer N, et al. Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *Am J Physiol*. 2001;281:H1346-52.
26. Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Selsby J, Powers S. Exercise does not increase cyclooxygenase-2 myocardial levels in young or senescent hearts. *J Physiol Sci*. 2010;60:181-6.
27. Murlasits Z, Lee Y, Powers SK. Short-term exercise does not increase ER stress protein expression in cardiac muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1522-8.
28. Zweier JL, Talukder MAH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70:181-90.
29. Adlam VJ, Harrison JC, Porteous CM, James AM, Smith RAJ, Murphy MP, et al. Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. *FASEB J*. 2005;19:1088-95.
30. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection: biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol*. 2007;117:16-30.
31. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, et al. Susceptibility of the heart to ischemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol*. 2005;564:619-30.
32. Hamilton KL, Quindry JC, French JP, Staib J, Hughes J, Mehta JL, et al. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1360-8.
33. Lennon SL, Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Hughes J, Mehta JL, et al. Elevated MnSOD is not required for exercise-induced cardioprotection against myocardial stunning. *Am J Physiol*. 2004;287:H975-80.
34. Marcil M, Bourduas K, Ascah A, Burelle Y. Exercise training induces respiratory substrate-specific decrease in Ca²⁺-induced permeability transition pore opening in heart mitochondria. *Am J Physiol*. 2006;290:H1549-57.
35. Starnes JW, Barnes BD, Olsen ME. Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca²⁺-induced dysfunction. *J Appl Physiol*. 2007;102:1793-8.
36. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med*. 2009;39:923-35.
37. Pchejetski D, Kunduzova O, Dayon A, Calise D, Seguelas MH, Leducq N, et al. Oxidative stress-dependent sphingosine kinase-1 inhibition mediates monoamine oxidase A-associated cardiac cell apoptosis. *Circ Res*. 2007;100:41-9.
38. Domenech R, Macho P, Schwarze H, and Sanchez G. Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. *Cardiovasc Res*. 2002;55:561-6.
39. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol*. 2003;285:H921-30.
40. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev*. 2003;83:731-801.
41. French JP, Quindry JC, Falk DJ, Staib JL, Lee Y, Wang KKW, et al. Ischemiareperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. *Am J Physiol*. 2006;290:H128-36.
42. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. AHA Scientific Statement. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *Circulation*. 2005;111:369-76.
43. Noël M, Jean J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J*. 2007;28:1559-65.
44. Saha M, Redwood SR, Marber MS. Exercise training with ischaemia: is warmingup the key? *Eur Heart J*. 2007;28:1543-4.
45. Juneau M, Roy N, Nigam A, Tarif JC, Larivael. Exercise above the threshold and serummarkers of myocardial injury. *Can J Cardiol*. 2009;25:e338-41.
46. Tomai F. Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart*. 2002;87:99-100.
47. Hambrecht R, Wolff A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454-60.
48. Davis PF, Helmke BP. Endothelial mechanotransduction. En: Mofrad MRK, Kamm RD, editores. Cellular mechanotransduction: diverse perspectives from molecules to tissue. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 20-60.
49. Adams V, Linke A, Kränkel N, Erbs S, Gielen S, Möbius-Winkler S, et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:555-62.
50. Durrant JR, Seals DR, Connell ML, Russell MJ, Lawson BR, Folan BJ, et al. Voluntary wheel running restores endothelial

- function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. *J Physiol*. 2009;587:3271-85.
51. Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, Song H, Hu L, Inoue A, et al. Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent hypoxia-induced factor-1 reactivation in mice of advanced age. *Circulation*. 2010;122:707-16.
52. 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;24:684-90.
53. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation*. 2005;111:3391-9.
54. Shaffer RG, Greene S, Arshi A, Supple G, Bantly A, Moores JS, et al. Effect of acute exercise on endothelial progenitor cells in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11:219-26.
55. Van Craenenbroeck EMF, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VFI, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects: relation with lipid profile. *J Appl Physiol*. 2008;104:1006-13.
56. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *AJP-Heart*. 2009;297:H1171-93.
57. Altschuld RA, Billman GE. β 2-adrenoceptors and ventricular fibrillation. *Pharmacol Therap*. 2000;88:1-14.
58. De Santiago J, Ai X, Isalm M, Acuña G, Ziolo MT, Bers DM, et al. Arrhythmogenic effects of β 2-adrenergic stimulation in the failing heart are attributable to enhanced sarcoplasmic reticulum Ca load. *Circ Res*. 2008;102:1389-97.
59. Buchheit M, Millet GP, Parisy A, Pourchez S, Laursen PB, Ahmaidi S. Supramaximal training and postexercise parasympathetic reactivation in adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:362-71.
60. Holycross BJ, Kukielka M, Nishijima Y, Altschuld RA, Carnes CA, Billman GE. Exercise training normalizes β -adrenoceptor expression in dogs susceptible to ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H2702-9.
61. Billman GE, Kukielka M, Kelley R, Moustafa-Bayoumi M, Altschuld RA. Endurance exercise training attenuates cardiac β 2-adrenoceptor responsiveness and prevents ventricular fibrillation in animals susceptible to sudden death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2590-9.
62. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, Bagiella EN, McKinley PS, Slavov I. The effects of aerobic training and cardiac autonomic regulation in young adults. *Am J Public Health*. 2009;99:921-8.
63. Billman GE, Kukielka M. Effect of endurance exercise training on the heart rate onset and heart rate recovery responses to submaximal exercise in animal susceptible to ventricular fibrillation. *J Applied Physiol*. 2007;102:231-40.
64. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, Bagiella E, Bron-dolo EN, McKinley PS. Impact of aerobic training on cardiovascular reactivity to and recovery from challenge. *Psychosom Med*. 2011;73:134-41.