

12

Fonction endothéliale et régulation rhéologique

L'endothélium est la monocouche de cellules tapissant la surface interne (intima) de tous les vaisseaux. Longtemps assimilé à une simple « enveloppe » impliquée dans les processus d'hémostase, l'endothélium est actuellement considéré comme une glande endocrine, mais aussi comme un intégrateur des processus tissulaires sous-jacents. Ainsi, le monoxyde d'azote (NO) est un messenger radicalaire généré en permanence par l'endothélium. Il remplit localement de nombreuses fonctions dont les mieux reconnues sont la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes, impliquées dans la régulation de la vasodilatation, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (Furchgott et Zawadzki, 1980 ; Ignarro, 1990 ; Moncada et coll., 1991). L'endothélium génère d'autres substances à action vasodilatatrice (comme la prostacycline) ou vasoconstrictrice (comme l'endothéline, mais dont l'expression est réprimée dans des conditions physiologiques). L'endothélium influence et est influencé en permanence par l'écoulement du sang (flux-dépendance) et par la présence de médiateurs neurohormonaux. Ainsi, en quelques secondes, la production de NO provoque une vasodilatation, et, dans le même temps, l'augmentation du cisaillement endothélial par l'augmentation du débit sanguin provoque une augmentation de la production de NO.

L'endothélium peut exprimer des molécules dites d'adhérence qui, comme leur nom l'indique, conditionnent le recrutement et le passage de leucocytes circulants dans l'intima (Springer, 1994). Il joue un rôle déterminant au cours des processus inflammatoires et contrôle, en outre, pour une large part, le passage inter- et transcellulaire des nombreux nutriments et hormones circulantes.

Enfin, l'endothélium intervient dans la coagulation sanguine en empêchant l'exposition du sous-endothélium, thrombogène, aux facteurs circulants de la coagulation ainsi qu'en synthétisant un certain nombre de facteurs anti- ou procoagulants.

Données de rhéologie et modification de la rhéologie au cours de l'exercice physique aigu

Le sang est une suspension de cellules et de fragments cellulaires dans une solution complexe de protéines. Dans les conditions de repos et stables, le flux sanguin vasculaire est laminaire ce qui indique que le profil de vitesse du sang est maximal au centre du vaisseau et minimal au niveau de la paroi (décroissance progressive de la vitesse). Lorsque la vitesse d'écoulement du sang dépasse une certaine valeur critique, l'écoulement devient turbulent ce qui indique que les particules du fluide sont animées de mouvements tourbillonnaires. Dans les conditions normales, il n'y a écoulement turbulent vrai que dans la partie initiale de l'aorte et de l'artère pulmonaire au moment des plus grandes vitesses pendant la systole éjectionnelle.

Deux paramètres sont utilisés pour décrire le flux sanguin :

- le taux de cisaillement ou *shear rate* qui mesure la différence de vitesse d'écoulement du sang depuis le centre du vaisseau jusqu'à la paroi (le taux de cisaillement est maximal au niveau de la paroi) ;
- la force de cisaillement qui représente la force exercée par le sang par unité de surface de la paroi vasculaire ; la force de cisaillement est définie par le produit du taux de cisaillement par la viscosité du fluide (la force de cisaillement est maximale au niveau de la paroi).

Les conditions de flux déterminent donc les forces de cisaillement qui sont susceptibles d'activer les plaquettes et d'induire la sécrétion de NO par les cellules endothéliales.

Le paragraphe suivant expose brièvement les facteurs susceptibles de modifier les conditions de flux vasculaire et donc l'intensité du *shear rate* et des forces de cisaillement ainsi que les modifications de ces facteurs au cours de l'exercice musculaire aigu.

La vitesse d'écoulement du sang est un paramètre majeur pour la mise en place d'un régime d'écoulement turbulent et donc de forces de cisaillement efficaces. Au cours de l'exercice musculaire, le débit vasculaire augmente et donc, pour une même surface de section vasculaire, les forces de cisaillement sont majorées (vitesse, $v = \text{débit vasculaire} / \pi r^2$). En réponse à cette majoration, l'endothélium « cisailé » produit du NO qui exercera son rôle myorelaxant et donc vasodilatateur ; l'augmentation de la surface de section du « tube vasculaire » a pour effet de normaliser la vitesse d'écoulement et secondairement la production de NO.

L'autre facteur essentiel de la vasodilatation artérielle au niveau des tissus est la production de métabolites locaux vaso-actifs (CO_2 , ADP, K^+ , acide lactique notamment).

Dans les deux cas, la vasodilatation permet d'augmenter le débit vasculaire tissulaire et la diminution de la vitesse de circulation du sang consécutive

à la vasodilatation artériolaire participe à l'optimisation des échanges sanguins.

La viscosité sanguine est un autre facteur modifié au cours de l'exercice musculaire et modulant l'intensité des forces de cisaillement. Lorsque la viscosité sanguine augmente (comme par exemple de façon physiologique au cours de l'exercice musculaire du fait d'une déshydratation), la vitesse de circulation du sang diminue et la vasodilatation NO-induite se produit peu. Ceci aboutit à une souffrance métabolique musculaire par défaut d'augmentation du débit tissulaire. Au cours d'un exercice musculaire, l'augmentation de la viscosité est favorisée par la perte hydrique accumulée au préalable.

Régulation du débit vasculaire local par l'endothélium et effet de l'exercice

L'endothélium régule les contraintes aux déformations des vaisseaux (rhéologie) en agissant sur la vasomotricité artérielle, par l'intermédiaire de facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, et également en modifiant d'autres propriétés de l'endothélium.

Facteurs vasodilatateurs

Il existe de nombreux facteurs susceptibles d'induire une vasodilatation artérielle. Leur niveau d'action est variable d'une substance à une autre et il peut être modifié de façon favorable par un entraînement en endurance.

Ces facteurs vasodilatateurs sont le NO (monoxyde d'azote, facteur relaxant de l'endothélium ou EDRF), les prostaglandines PGI₂ (prostacyclines) et PGE₂, et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF, non encore caractérisé sur le plan biochimique et responsable d'une action vasodilatatrice locale). D'autres molécules exercent leur action vasodilatatrice de façon indirecte via une réponse endothéliale avec sécrétion de NO (Higashi et coll., 1999a ; Goto et coll., 2003) : l'acétylcholine, la substance P, la bradykinine, et l'adénosine.

L'adrénaline entraîne une réponse vasodilatatrice au niveau coronaire (transmission via des récepteurs β_1) et au niveau du muscle strié squelettique (via des récepteurs β_2 ; Guimaraes et Moura, 2001). Bien qu'essentiellement vasoconstrictrice, la noradrénaline stimule la sécrétion de NO via les récepteurs endothéliaux alpha-2 couplés à la NO synthase (Vanhoutte, 2001).

Le NO est la molécule vasodilatatrice ayant recueilli le plus d'intérêt au cours des dernières années et sans doute la plus importante d'un point de vue physiologique. En ce sens, nous proposons de détailler les connaissances

actuelles sur la synthèse de NO et sur le mode d'action de cette molécule. En 1980, Furchgott et Ządawski démontraient que la relaxation des cellules musculaires lisses artérielles en réponse à l'acétylcholine était dépendante de l'intégrité anatomique de l'endothélium (Furchgott et Ządawski, 1980). Ils baptisèrent le principe à l'origine de cette relation intercellulaire l'*Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF). Par la suite, le groupe de Moncada (Moncada et coll., 1991) et celui d'Ignarro (1990) identifiaient l'EDRF comme étant le NO, radical libre gazeux jouant le rôle de médiateur pour de nombreuses substances relaxantes du muscle lisse vasculaire comme la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine et l'adénosine triphosphate (ATP). Le NO peut donc être considéré comme un « dérivé nitré endogène » généré localement par l'endothélium vasculaire et qui entraîne la relaxation localisée des cellules musculaires lisses et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Dans les milieux biologiques, le NO diffuse rapidement dans un rayon d'une centaine de micromètres pour y activer ses cibles moléculaires. La demi-vie très brève du NO ainsi que sa très grande diffusibilité à travers les membranes cellulaires permettent la régulation d'effets transitoires et labiles (Nathan, 1992 et 1994).

Par rapport à l'endothélium capillaire, l'endothélium des grosses artères est très sensible aux contraintes mécaniques, plus spécifiquement aux contraintes de cisaillement. En effet, le flux sanguin exerce un frottement du sang sur l'endothélium qui est proportionnel à la vitesse sanguine, à la viscosité sanguine et inversement proportionnel au calibre artériel.

Le point de départ de la synthèse de NO se situe au niveau de la membrane des cellules endothéliales. Des mécanosenseurs (*caveolae* ; Garcia-Cardena et coll., 1998), intégrines (Tzima et coll., 2005) et canaux ioniques (Schwartz et Lechene, 1992) sont sensibles au *shear stress* induit par une vasoconstriction ou une augmentation du débit vasculaire à diamètre vasculaire constant. Ces structures traduisent le stimulus mécanique en une série de stimuli chimiques qui vont aboutir à l'augmentation de l'activité de la eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) via l'augmentation de la concentration calcique intra-cellulaire induite par des seconds messagers (notamment l'inositol triphosphate, IP3). D'une manière générale, cette réponse vasodilatatrice débit-dépendante du muscle lisse vasculaire sous-jacent résulte de l'activation de la guanylate cyclase soluble par le NO.

Le cisaillement (*shear stress*) induit également la synthèse de prostacyclines vasodilatatrices (de façon directe via l'activation de la cyclo-oxygénase ou indirecte via l'augmentation de la concentration calcique intra-cytoplasmique (Frangos et coll., 1985 ; Grabowski et coll., 1985 ; Boger et coll., 1995 ; Demirel et coll., 1998).

L'exercice musculaire augmente ainsi le *shear stress* et donc la synthèse de NO.

Si la réponse au *shear stress* est essentiellement directe, le *shear stress* optimise la réponse vasodilatatrice en activant la synthèse de la tyrosine kinase c-Src. Cette kinase favorise aussi la prise en charge des espèces réactives de l'oxygène (voir les effets négatifs de l'accumulation de ces composés sur la fonction endothéliale), favorise l'expression de la eNOS et stabilise les ARNm de la eNOS (Davis et coll., 2001 et 2004). Le *shear stress* induit aussi la synthèse de thrombomoduline (qui module de façon négative les phénomènes de coagulation ; Weiss et coll., 1998) et l'expression d'une activité enzymatique anti-oxydante (Xu, 2002).

Enfin, le *shear stress* régule de façon négative l'apoptose de l'endothélium (Inoue et coll., 1996 ; De Keulenaer et coll., 1998 ; Dimmeler et coll., 1999 ; Takeshita et coll., 2000). Une activité anti-apoptotique propre du NO a été proposée *in vitro* (Haendeler et coll., 2002).

Facteurs vasoconstricteurs et limitant le flux vasculaire

En opposition permanente ou temporaire aux facteurs vasodilatateurs, il existe de nombreux facteurs susceptibles d'induire une vasoconstriction. Les plus couramment reconnus sont la noradrénaline, l'angiotensine II, l'endothéline-1, les ROS (*Reactive Oxygen Species*), la NADPH oxydase (dont l'activité favorise l'inactivation du NO), le PGF2 α , le thromboxane et la sérotonine (sécrétés par les plaquettes).

Ces derniers facteurs sont plus particulièrement responsables d'événements vasoconstricteurs susceptibles de survenir lors d'un exercice musculaire aigu, leur action étant potentialisée par le taux élevé de catécholamines circulantes. Ces événements sont potentiellement contre-balançés par des facteurs vasodilatateurs induits par l'exercice musculaire aigu décrits dans le paragraphe précédent, mais un déséquilibre au profit des facteurs vasoconstricteurs peut survenir et induire une augmentation des résistances locales à l'écoulement vasculaire.

Le risque de thrombose est également favorisé par les activations endothéliale, plaquettaire et leucocytaire induites pendant l'exercice, mais aussi au décours de cet exercice (Collins et coll., 2006). La réalisation d'un exercice de forte intensité est associée à une augmentation du taux circulant d'ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule 1*), molécule d'adhésion intercellulaire (Baum et coll., 1994 ; Rehman et coll., 1997 ; Akimoto et coll., 2002), et du taux circulant de P-selectine, molécule d'adhésion plaquettaire à l'endothélium (Mockel et coll., 2001). Un exercice d'intensité élevée est associé à une majoration de l'activation plaquettaire par rapport à celle observée à l'occasion d'un exercice d'intensité modérée, ce qui potentialise l'adhésion des plaquettes à l'endothélium vasculaire via l'expression majorée de P-selectine (Cadroy et coll., 2002). L'activation leucocytaire est également majorée avec la durée de l'exercice (Fagerhol et coll., 2005), qui est un facteur de thrombose vasculaire.

Autres rôles de l'endothélium dans le contrôle rhéologique

En dehors de ses propriétés de sécrétion de facteurs impliqués dans les phénomènes de vasomotricité, l'endothélium intervient dans l'exposition de la paroi vasculaire du fait d'autres propriétés.

Lorsqu'il est activé, l'endothélium présente en effet des propriétés adhésives pour les leucocytes et les plaquettes (Bevilacqua et coll., 1994) ainsi que des propriétés thrombogéniques (Meidell, 1994). Les actions vasodilatatrice et anti-agrégante du NO peuvent contre-balancer ces modifications endothéliales au cours de l'exercice musculaire, notamment chez les patients présentant une résistance à l'activité anti-agrégante plaquettaire de l'aspirine (Gulmez et coll., 2007).

Le NO produit par l'endothélium limite également le développement des plaques d'athérosclérose via des propriétés anti-prolifératives (interférence avec les éléments clés du développement de l'athérosclérose telles la migration et l'adhésion de cellules ; Ross, 1993). Le NO régule aussi de façon négative la synthèse d'endothéline vasoconstrictrice et la diminution de la disponibilité endothéliale en NO favorise l'expression de l'endothéline vasoconstrictrice (Boulanger et Luscher, 1990 ; Luscher et coll., 1990 ; Lerman et Burnett, 1992).

Enfin, l'architecture endothéliale est très influencée par les contraintes de cisaillement (*shear stress*). Si les cellules endothéliales en culture sont de forme grossièrement polygonale en l'absence de flux, l'application de forces de cisaillement modifie cette forme en quelques heures : les cellules endothéliales deviennent allongées et orientent leur grand axe dans le sens du flux circulant. La contrepartie exacte de cette observation sur ces cellules en culture est retrouvée *in vivo* lors d'une augmentation durable du débit sanguin (Davies, 1995). En effet, au niveau du sinus aortique et des points de bifurcation artérielle où le flux n'est pas laminaire et le cisaillement endothélial faible, l'endothélium a un aspect « en pavés de rue ». En revanche, au niveau des artères de conductance où le flux est laminaire et le cisaillement normal, la morphologie des cellules endothéliales est allongée (rapport longueur/largeur d'environ 4) comme si les cellules s'adaptaient aux forces de friction entre elles et le sang circulant. En contexte hypercholestérolémique, les conditions rhéologiques au niveau du sinus aortique et des bifurcations artérielles avec des forces de cisaillement faibles et donc un aspect pavimenteux favorisent le développement de lésions d'athérosclérose.

Synthèse endothéliale de NO et hyperémie d'exercice chez l'humain

Dans le muscle strié squelettique, des travaux ont permis de vérifier le rôle du NO dans la réponse hyperémique⁴⁸ à l'exercice musculaire prolongé de

zones avec de faibles masses musculaires telles les avant-bras. Bien que la contribution du NO à l'hyperémie d'exercice soit estimée à 20-30 %, le NO ne serait pas obligatoire pour la mise en place de ce processus (Schrage et coll., 2005). De façon contrastée par rapport aux résultats parfois divergents mis en évidence sur la circulation musculaire striée squelettique, les études réalisées sur la circulation coronaire indiquent en général un rôle favorable du NO sur la vasodilatation coronaire épicaudique durant l'exercice musculaire (Radegran et Saltin, 1998 ; Bradley et coll., 1999).

Entraînement et production endothéliale de NO

L'amélioration de la vasodilatation NO-dépendante dans les suites d'un entraînement a été démontrée dans des études humaines et animales et sur des vaisseaux de dimensions différentes (petits et gros diamètres). Chez l'humain, le niveau d'amélioration de la fonction endothéliale dépend de la masse musculaire sollicitée par le programme d'entraînement ; lorsque de faibles masses musculaires sont sollicitées, comme c'est le cas dans les exercices sollicitant les masses musculaires des avant-bras, la modification de la réponse vasodilatatrice NO-dépendante est faible tandis qu'un entraînement sollicitant les membres inférieurs permet d'obtenir un bénéfice global de cette réponse.

Des études animales étudiant les réponses vasculaires périphériques et coronaires suggèrent que lors d'un exercice de courte durée, l'activité de la eNOS est améliorée avec une augmentation de la production de NO et de son activité biologique, ce qui permet une adaptation du débit vasculaire au *shear stress* aigu développé durant cet exercice.

À l'arrêt de l'entraînement, l'amélioration de l'activité biologique du NO induite par un entraînement est dissipée au cours des semaines. Malgré cette dissipation de l'activité fonctionnelle du NO, des études indiquent que l'entraînement induit également des modifications structurales NO-dépendantes (ou sous la dépendance d'autres médiateurs) de la paroi artérielle aboutissant à une augmentation du diamètre luminal artériel (Brown, 2003). Le *shear stress* est ainsi « structurellement normalisé » et l'activité endothéliale de synthèse du NO revient à son niveau initial.

Dysfonction endothéliale et entraînement

De nombreuses situations observées dans des pathologies cardiovasculaires sont caractérisées par une diminution de la fonction endothéliale avec une baisse de l'efficacité de la vasodilatation NO-dépendante. L'impact favorable potentiel de l'entraînement sur la fonction endothéliale est d'un intérêt

tout particulier dans le cadre nosologique de ces pathologies car la dysfonction endothéliale semble être une manifestation précoce et importante des maladies vasculaires (Drexler et Hornig, 1999 ; Kojda et Harrison, 1999).

Les mécanismes proposés pour expliquer la baisse de la synthèse endothéliale de NO chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque de ces maladies incluent une inadéquation de la quantité de substrat ou de cofacteurs disponibles ou une anomalie de l'activité enzymatique. L'activité biologique du NO pourrait également être réduite du fait de l'action directe d'anions superoxyde dans un contexte d'anomalie du potentiel redox (Ohara et coll., 1993 ; Berliner et coll., 1995 ; Kojda et Harrison, 1999).

Chez les sujets avec une altération initiale de la fonction endothéliale, le niveau de preuve indiquant l'efficacité de l'entraînement sur l'amélioration de cette fonction est très bon. Ceci contraste avec les modifications de la fonction endothéliale observées au cours d'un entraînement chez des sujets indemnes ne présentant pas de dysfonction endothéliale. L'effet bénéfique de l'entraînement est étendu si l'entraînement implique la sollicitation d'une masse musculaire importante : un entraînement sollicitant les masses musculaires des membres inférieurs permet de réduire les résistances vasculaires dans les membres supérieurs (Linke et coll., 2001 ; Maiorana et coll., 2001 ; Schmidt et coll., 2002 ; Walsh et coll., 2003a et b).

L'amélioration de la vasodilatation NO-dépendante est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle, notamment des patients insuffisants cardiaques. Alors que l'entraînement améliore le VO_2 max chez les patients présentant une hypercholestérolémie, l'influence de l'entraînement chez les sujets hypertendus ou diabétiques, qui présentent fréquemment une dysfonction endothéliale, reste à préciser mais des bénéfices ont été avancés chez l'animal (Maxwell et coll., 1998 ; Niebauer et coll., 1999).

Mécanismes de l'effet bénéfique de l'entraînement sur le flux vasculaire

L'exercice régule le flux vasculaire en agissant au niveau de la vasodilatation NO-dépendante ainsi que sur d'autres facteurs de la régulation rhéologique.

Vasodilatation NO-dépendante

Il est possible que l'induction répétée de l'activité de la eNOS au cours de l'activité physique puisse prolonger la demi-vie du NO en réduisant sa dégradation par les radicaux libres via l'augmentation des systèmes anti-oxydants (superoxyde dismutase, SOD, et glutathion peroxydase, GPx ; Fukai et coll.,

2000) et en diminuant l'activité de la NADPH oxydase (Adams et coll., 2005). Dans une étude récente évaluant l'efficacité de l'entraînement sur la fonction vasculaire, Hambrecht et coll. (2003) ont comparé l'effet de 4 semaines d'entraînement sur ergocycle sur la réponse cholinergique de l'artère mammaire interne gauche entre des patients présentant une coronaropathie stable et des témoins appariés. Ces données humaines uniques indiquent que l'entraînement améliore la fonction endothéliale *in vivo* via une expression majorée de la eNOS et une phosphorylation de cette enzyme. Goto et coll. (2003) ont récemment étudié l'effet de 12 semaines d'entraînement sur ergocycle à différentes intensités, basse (25 % VO₂ max), modérée (50 % VO₂ max) et haute (75 % VO₂ max) chez des sujets sains de sexe masculin. Par ce travail, ils suggèrent qu'un exercice de basse intensité serait insuffisant pour améliorer la vasomotricité dépendante du NO, que l'exercice d'intensité modérée améliore la disponibilité endothéliale en NO, tandis qu'une amélioration de la fonction vasculaire médiée par la synthèse de NO pourrait être abolie au cours d'un exercice de haute intensité du fait de la dégradation du NO exercée par les radicaux libres produits à cette intensité. Une étude récente a également mis en exergue chez des sujets hypertendus la possibilité d'améliorer le flux vasculaire NO-dépendant au repos par la réalisation d'un entraînement en force basé sur l'exercice de type *Hand-Grip*, alors que le flux vasculaire brachial était diminué pendant les séances d'entraînement (McGowan et coll., 2006). L'amélioration de la réponse vasodilatatrice est également observée à distance des muscles impliqués lors des séances d'entraînement (Kingwell et coll., 1997 ; Higashi et coll., 1999a ; Maiorana et coll. ; 2003). Cet effet vasodilatateur à distance pourrait être en partie dû à l'augmentation du *shear stress* au niveau des vaisseaux des organes non directement concernés par l'augmentation de la demande métabolique liée à l'exercice musculaire (via l'augmentation de la vasoconstriction sympathique noradrénergique). L'autre hypothèse serait la production possible d'un facteur endothélial vasodilatateur au niveau des vaisseaux des muscles concernés par l'exercice musculaire, ce facteur étant suffisamment stable pour atteindre ensuite les autres territoires vasculaires.

D'une façon générale, l'optimisation de la vasodilatation artérielle via l'entraînement en endurance justifie la réalisation de programmes d'entraînement suffisamment prolongés (10 semaines le plus souvent) (Delp et Laughlin, 1997 ; Chu et coll., 2000 ; Chen et coll., 2001 ; Yang et coll., 2002 ; Rush et coll., 2003). Au niveau des artérioles musculaires, quelques semaines d'entraînement en endurance suffisent à améliorer la réponse vasodilatatrice et donc le flux vasculaire musculaire (Sun et coll., 1994 ; Koller et coll., 1995). Cette amélioration est observée au niveau des muscles les moins oxydatifs, ainsi qu'au niveau des muscles ayant une fonction initiale oxydative mais déconditionnés (Jaspense et coll., 1999).

L'entraînement en endurance permet également d'améliorer la relaxation endothélium-dépendante des artères à destinée musculaire squelettique via

la diminution de la réponse vasoconstrictrice noradrénergique α_2 (Delp et coll., 1993 ; Kvernmo et coll., 2003), la modulation de la synthèse des prostaglandines avec une augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices et la diminution de la synthèse de thromboxane (Stergioulas et Filippou, 2006). La synthèse d'endothéline-1 (vasoconstrictrice) est également diminuée au cours d'un entraînement en endurance notamment en comparaison d'un entraînement en force (Otsuki et coll., 2007) ; la synthèse d'endothéline-1 vasoconstrictrice augmentant avec la durée de l'exercice y compris en endurance (Davis et coll., 2005).

Il est admis depuis plusieurs années que l'entraînement est associé à une augmentation du calibre vasculaire ; par exemple, des données autopsiques et des études angiographiques indiquent la présence d'artères coronaires avec un diamètre élargi chez les athlètes (Currens et coll., 1961 ; Pelliccia et coll., 1990). La durée de l'exercice aigu (qui doit être supérieure à 10 minutes) améliore également la prolifération des progéniteurs des cellules endothéliales quelle que soit l'intensité d'exercice considérée (Laufs et coll., 2005).

Un lien entre les modifications des conditions d'écoulement et les modifications de la structure vasculaire est supporté par un protocole expérimental classique examinant les modifications structurales des artères carotides internes de lapins après une réduction du flux vasculaire provoquée par une ligature (Langille et O'Donnell, 1986). Le diamètre du vaisseau ligaturé et avec une réduction du flux vasculaire de 70 % pendant une période de 2 semaines était significativement plus petit que celui du vaisseau controlatéral. Une conclusion similaire peut être tirée d'une étude plus ancienne montrant qu'après une perturbation du débit vasculaire par une fistule artérioveineuse, le phénomène de *shear stress* était auto-régulé (Kamiya et coll., 1980). Des études plus récentes ont confirmé cette propriété de régulation homéostasique du *shear stress* via un processus NO-dépendant (Tronc et coll., 1990). Brown, dans une excellente revue sur le remodelage coronaire en réponse à l'exercice musculaire, a conclu que le processus de remodelage vasculaire différait en fonction de la taille et la position du vaisseau dans l'arbre vasculaire ; le potentiel d'élargissement du diamètre des capillaires et des petites artères semble moins important que celui des artères de gros calibre dont le diamètre luminal est élargi dans les suites d'un entraînement (Brown, 2003). Ces modifications structurales pourraient ainsi constituer une réponse adaptative permettant de limiter le stress vasculaire pariétal induit par des exercices musculaires répétés.

Outre les modifications vasculaires structurales décrites ci-dessus, l'augmentation de la synthèse de NO via l'entraînement en endurance s'associe à une augmentation de la synthèse de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), conduisant à l'augmentation de la surface du lit vasculaire, ce qui permet secondairement de diminuer les résistances vasculaires (Gavin et coll., 2003), et à l'augmentation de l'expression d'autres facteurs angiogéniques comme l'interleukine 8 (Nathan, 1992 ; Frydelund-Larsen et coll., 2007)

responsable de façon secondaire d'une augmentation de *Heat Shock Proteins* (HSP) favorisant l'activité de la e-NOS (Fontana et coll., 2002).

De façon un peu finaliste, les modifications vasculaires structurales avec l'augmentation du diamètre luminal vasculaire pourraient être considérées comme une réponse adaptative permettant de limiter l'augmentation de la pression transmurale et le stress vasculaire pariétal induit par des exercices musculaires répétés (Green et coll., 2004 ; Petersen et coll., 2006).

Ces effets favorables de la pratique d'une activité physique en endurance sur la fonction endothéliale peuvent être dans certains cas limités. Ainsi, une étude récente indique que la pratique d'une activité physique de façon trop régulière et trop intensive est susceptible de diminuer la réponse vasculaire au NO via un remodelage de la paroi vasculaire (Petersen et coll., 2006) et en particulier une désensibilisation du muscle lisse vasculaire au NO (Yamashita et coll., 2000) ou une production majorée de radicaux libres oxygénés (Munzel et coll., 1995 et 1996 ; Schulz et coll., 2002). De plus, l'augmentation de l'épaisseur du muscle lisse vasculaire induite par l'entraînement pourrait limiter la diffusion du NO. Cependant, bien que la réponse vasodilatatrice diminue, le débit vasculaire musculaire est augmenté via l'augmentation du diamètre luminal artériel, la stimulation de la néoangiogénèse et la stimulation de la croissance vasculaire par le VGEF. Au niveau de la circulation coronaire, l'effet favorable d'un exercice physique sur la réponse endothéliale vasodilatatrice peut également être modulé de façon négative par les forces d'origine extravasculaires (hautes pressions ventriculaires et contraction myocardique) et constrictrices des vaisseaux (Muller et coll., 1994).

Autres facteurs de la régulation rhéologique

Avec l'entraînement en endurance, les taux de VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*), molécule d'adhésion vasculaire, et d'ICAM-1 diminuent indiquant qu'après une augmentation aiguë liée aux contraintes rhéologiques pariétales, l'expression de ces molécules d'adhésion est favorablement régulée à la baisse (Adamopoulos et coll., 2001) pouvant limiter ainsi le risque vasculaire. Une autre modification induite par l'entraînement et favorable à la vasodilatation est la baisse de la réponse α -adrénergique vasoconstrictrice (Oltman et coll., 1992).

Modifications de la fonction endothéliale au cours du vieillissement et de pathologies : effet de l'exercice musculaire

L'exercice musculaire peut réduire l'altération de la fonction endothéliale liée au vieillissement et à certaines pathologies.

Chez le sujet avançant en âge

Avec l'avancée en âge, en présence ou non d'une HTA, il existe une altération de la fonction endothéliale (Muller-Delp, 2006) via une altération de la voie du NO et une production de radicaux libres qui compromettent secondairement la disponibilité en NO (Taddei et coll., 2006) ainsi qu'un état inflammatoire chronique de bas grade qui modifie également la libération de NO (Payne, 2006).

L'entraînement en endurance atténue la diminution de la réponse vasodilatatrice musculaire évoluant avec l'avancée en âge (Mc Allister et coll., 1996 ; Mc Allister et Laughlin, 1997 ; Minami et coll., 2002 ; Maioraba et coll., 2003 ; Franzoni et coll., 2004 ; Moyna et Thompson, 2004 ; Mc Allister et coll., 2005). L'entraînement est considéré de façon isolée, ou en association avec d'autres modifications du style de vie comme les modifications du comportement alimentaire, comme un traitement préventif essentiel de l'involution de la réponse endothéliale vasodilatatrice (Franzoni et coll., 2005 ; Guay, 2005 ; Rush et coll., 2005 ; Roberts et coll., 2006 ; Taddei et coll., 2006) susceptible de diminuer les résistances et donc la pression sanguine artérielle.

Cependant et de façon spécifique à la circulation coronaire, l'avancée en âge serait associée à une réduction de la vasoconstriction coronaire en rapport avec une augmentation de la production basale de NO permettant de moduler la redistribution du sang dans la circulation coronaire (Shiple et Muller-Delp, 2005).

Des modifications vasculaires surviennent avec l'âge également au niveau des artéioles musculaires. Avec l'avancée en âge, le phénotype artériolaire musculaire devient plutôt vasoconstricteur via une augmentation de la vasoconstriction α -adrénergique et une diminution généralisée β -adrénergique (diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs β). Il est possible de limiter ces modifications par la pratique d'une activité physique (Donato et coll., 2007).

Chez le sujet porteur d'une pathologie cardiaque

L'altération de la réponse endothéliale caractérise les sujets insuffisants cardiaques (Hornig et coll., 1996) et les patients souffrant d'insuffisance coronaire (Hambrecht et coll., 2000).

Chez le sujet insuffisant cardiaque, le défaut de réponse vasodilatatrice est moins volontiers dû à un défaut de production de NO (Winlaw et coll., 1995) qu'à une production d'un agent vasoconstricteur dépendant de la cyclo-oxygénase (Kaiser et coll., 1989) et qu'à une diminution de la réponse du muscle lisse vasculaire au GMPc (Katz et coll., 1993). Des cytokines dont le taux est augmenté en cas d'insuffisance cardiaque comme le TNF α peu-

vent cependant altérer la réponse endothéliale vasodilatatrice NO-dépendante (réduction de la libération ; Aoki et coll., 1989), et l'expression de la eNOS (Yoshizumi et coll., 1993). Bien sûr, la diminution chronique du débit sanguin vasculaire limite le *shear stress* et donc la réponse vasodilatatrice NO-dépendante (Miller et Burnett, 1992).

En cas d'insuffisance cardiaque, la synthèse d'enzyme de conversion est également augmentée, ce qui favorise la destruction de la bradykinine (Hornig et coll., 1997), la synthèse d'angiotensine I et II et l'augmentation de la synthèse locale de radicaux libres qui auront secondairement une action négative sur l'endothélium (Rajagopalan et coll., 1996). L'entraînement en endurance régule de façon négative l'expression des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II (AT1-R) (Adams et coll., 2005).

Chez le patient insuffisant coronarien, la fonction de recaptage du Ca^{2+} est altérée entraînant la persistance d'une concentration élevée en Ca^{2+} initiant et entretenant la contraction ; et il ne semble pas que cette altération soit réversible par l'exercice physique (Heaps et coll., 2001). Au niveau des vaisseaux collatéraux coronaires distaux, l'entraînement en endurance restaure la réponse vasodilatatrice à l'adénosine (Heaps et coll., 2000).

Chez des patients présentant des lésions athérosclérotiques évoluées et associées à une altération évoluée de la fonction endothéliale, des situations comme l'exposition au froid ou le stress induisent une activité noradrénergique vasoconstrictrice au niveau des vaisseaux coronaires, qui n'est plus contre-balançée par l'activité vasodilatatrice endothéliale à l'origine d'une vasoconstriction épicaudique « paradoxale » (Gordon et coll., 1989 ; Zeiher et coll., 1989 ; Yeung et coll., 1991).

L'entraînement en endurance améliore la réponse vasodilatatrice coronaire et artérielle pulmonaire (Hambrecht et coll., 2003) dans les suites d'une altération de cette réponse par une cardiopathie. Cet effet a été testé au niveau du lit vasculaire artériel pulmonaire dans une étude visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un programme d'activité physique chez des patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire (Mereles et coll., 2006). Bien que le programme d'activité physique proposé sur 15 semaines n'ait pas permis de mesurer une modification de la pression artérielle pulmonaire (61 à 54 mmHg, baisse non significative), la tolérance des patients à l'exercice musculaire fut bonne et la qualité de vie, la classe fonctionnelle (OMS) et le VO_2 max furent améliorés (par rapport à un groupe placebo). Chez des rats ayant subi une dilatation coronaire par ballonnet ou par mise en place d'un stent coronaire, la pratique d'une activité physique régulière permet de diminuer le taux de resténose (Indolfi et coll., 2002). De façon plus générale, la pratique régulière d'une activité physique en endurance serait le mode de prévention le plus performant pour limiter le déclin de la fonction endothéliale (Scrutinio et coll., 2005 ; Linke et coll., 2006) y compris du pénis (Esposito et coll., 2004) ! En l'absence de poursuite d'un

entraînement en endurance régulier, l'ensemble des réponses vasculaires favorables chute en 3 à 4 semaines (Kemi et coll., 2004).

Chez le sujet hypertendu

La réponse vasodilatatrice artérielle est altérée chez le sujet hypertendu et cette altération passe par une diminution de la réponse vasodilatatrice NO-dépendante confirmée tant chez l'animal (Chen et Chiang, 1996 ; Chen et coll., 1996 ; Arvola et coll., 1999) que chez l'homme (Drexler et Hornig, 1999 ; Higashi et coll., 1999a ; Cai et Harrison, 2000). L'activation de la NADPH oxydase (générateur des ROS) favoriserait l'augmentation de pression sanguine artérielle (PSA) (Sowers, 2002). La réponse vasodilatatrice endothélio-dépendante est améliorée par l'entraînement en endurance (Higashi et Yoshizumi, 2004) et cette amélioration est accrue par de l'acide ascorbique (Taddei et coll., 1998). Le respect des règles hygiéno-diététiques simples (repas équilibré, perte de poids et restriction des apports sodés) participe avec l'exercice physique à l'amélioration de la réponse NO dépendante (Sciacqua et coll., 2003).

La pratique régulière d'une activité physique (au moins 3 fois 30 minutes par semaine) et en endurance (environ 50 % du VO_2 max) favorise la diminution des chiffres de PSA (Chobanian et coll., 2003). La justification d'une intensité d'exercice modérée est basée sur l'amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante uniquement au décours d'un entraînement à 50 % VO_2 max, tandis qu'aucune modification n'est observée au décours d'un entraînement à faible intensité (25 % VO_2 max) ou à haute intensité (75 % VO_2 max) (Goto et coll., 2003). La répétition de séances répétées d'exercices à haute intensité peut même être délétère (Abraham et coll., 1997 ; Bergholm et coll., 1999). L'amélioration du profil de la PSA par la pratique régulière d'une activité physique implique également la diminution des taux plasmatiques de noradrénaline (Mathias, 1991 ; Higashi et coll., 1999b). Si elle a pu être évoquée (Yen et coll., 1995), l'amélioration de la libération d'EDHF (vasodilatateur) dans les suites d'un entraînement en endurance devrait être confirmée par d'autres études.

Chez le sujet présentant un surpoids, une obésité, une anomalie du métabolisme lipidique

De récentes études ont confirmé l'existence d'un syndrome inflammatoire chez les sujets obèses et la corrélation positive des marqueurs de l'inflammation avec l'IMC (Indice de masse corporelle), le pourcentage de masse grasse et le degré d'insulino-résistance (Cook et coll., 2000 ; Visser et coll., 2001 ; Balagopal et coll., 2005 ; Hamdy, 2005). L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique induit des altérations vasculaires et notamment endothé-

liales (Pearson et coll., 2003). Une étude très récente a validé de façon prospective la notion de risque de diabète de type 2 en cas d'altération de la fonction endothéliale (reflétée par l'augmentation des taux de facteur von Willebrand, vWF, et d'inhibiteur 1- de l'activateur du plasminogène, PAI-1 (Meigs et coll., 2006) et ce indépendamment de la présence d'autres facteurs de risque déjà bien reconnus. Des variations de poids secondaires à des régimes répétés influenceraient également la dégradation de la fonction endothéliale chez la femme en surpoids (Martin et coll., 2005).

L'altération de la fonction endothéliale est vérifiée chez les sujets hypercholestérolémiques (Walsh et coll., 2003a) et chez les sujets obèses (Woo et coll., 2004). L'altération de la réponse endothéliale chez les patients obèses augmente avec le niveau d'adiposité abdominale (Suh et coll., 2005).

De récentes études ont vérifié l'existence d'une relation entre un taux élevé de microparticules endothéliales et un état d'obésité voire la présence d'un syndrome métabolique (Arteaga et coll., 2006). En fait, le taux de microparticules endothéliales reflète essentiellement le degré du phénomène d'apoptose touchant les cellules endothéliales (Jimenez et coll., 2003) et ce phénomène d'altération endothéliale serait donc majoré chez les patients présentant un syndrome métabolique. L'hyperglycémie (Baumgartner-Parzer et coll., 1995a et b) et les repas riches en acides gras (Ferreira et coll., 2004) entraînent une élévation du taux de microparticules endothéliales tandis que l'augmentation du taux de HDL⁴⁹-cholestérol limite leur formation (Nofer et coll., 2001). La pathogénie des microparticules endothéliales est liée à leurs propriétés thrombotiques : leurs phosphatidylsérines activent les voies de la coagulation (Sabatier et coll., 2002 ; Freyssinet, 2003), les microparticules endothéliales peuvent adhérer aux leucocytes et favoriser l'adhésion des leucocytes entre eux via la surexpression consécutive d'un facteur d'adhésion (Sabatier et coll., 2002) ou l'adhésion des leucocytes aux plaquettes favorisant l'activation de ces dernières (Davi et coll., 2002 ; Arteaga et coll., 2006).

L'hypercholestérolémie diminue les réponses artérielles vasodilatatrices cholinergique et médiée par le NO via une limitation de l'élévation de la concentration calcique dans la paroi vasculaire (Lefroy et coll., 1993 ; Jen et coll., 2002). L'entraînement en endurance restaure cette réponse vasodilatatrice médiée par le NO chez le sujet hypercholestérolémique (Maiorana et coll., 2003 ; Green et coll., 2004 ; Moyna et Thompson, 2004).

Le rapport LDL/HDL, plutôt que la valeur absolue du LDL⁵⁰, détermine le degré de la dysfonction endothéliale (Quyyumi, 1998) et les molécules de LDL-cholestérol oxydées sont plus toxiques sur l'endothélium que les molé-

49. *High Density Lipoprotein*

50. *Low Density Lipoprotein*

cules de LDL natives (Heitzer et coll., 1996). La modulation du risque de dysfonction endothéliale par le rapport LDL/HDL dépendrait en partie d'un polymorphisme génétique de la lipase endothéliale (qui est susceptible d'influencer le métabolisme du HDL-cholestérol ; Halverstadt et coll., 2003).

La prévention de l'altération de la fonction endothéliale par les dyslipidémies devrait débuter par la prévention du surpoids et de l'obésité chez les enfants. En effet, la présence d'un excès de poids avec excès de masse grasse et présence de modifications biologiques dyslipidémiques chez des adolescents prédispose à la survenue de modifications pariétales vasculaires identiques à celles observées chez les patients porteurs d'une athérosclérose (Raitakari et coll., 2005).

Dans la même optique de prévention de la dégradation de la fonction endothéliale, un pattern d'alimentation favorable indiquant une consommation régulière de fruits, de légumes, de poissons et de graines est associé à une moindre altération de la fonction endothéliale que celle mesurée chez les sujets révélant un pattern de consommation basé sur la consommation de viandes rouges, de desserts, de fritures et de farines raffinées (Esposito et coll., 2004 ; Lopez-Garcia et coll., 2004). La réalisation d'un exercice préalable améliore la réponse vasodilatatrice endothéliale dans les suites d'un repas chez le sujet de poids normal et le sujet obèse (Gill et coll., 2003).

Chez le sujet diabétique

L'altération de la fonction endothéliale mise en évidence chez les sujets diabétiques (Maiorana et coll., 2001) est également présente dans les modèles expérimentaux. L'induction d'un diabète de type 2 chez des rats diminue la réponse vasomotrice de l'aorte via une diminution des réponses vasodilatatrices à l'acétylcholine et au NO (Sakamoto et coll., 1998 ; Minami et coll., 2002). Cette altération est essentiellement due à une inactivation du NO par les anions superoxydes via une augmentation du catabolisme du NO induit par le glucose et (en cas d'hyperglycémie chronique) via les anions superoxydes synthétisés (Tesfamariam, 1994). De plus, les espèces réactives de l'oxygène activent les facteurs de transcription comme le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) qui est impliqué dans l'activation des cellules endothéliales, facilitant ainsi l'adhérence des leucocytes sanguins périphériques à la surface endothéliale, étape d'initiation et de propagation de l'athérosclérose et de l'inflammation vasculaire (Eto et coll., 2005). La pratique d'un entraînement en endurance améliore ces réponses vasculaires.

Le problème est encore plus complexe chez le sujet diabétique insulino-dépendant en raison du risque potentiel induit par l'insulinothérapie et relatif au pouvoir athérogène spécifique de l'insuline (facteur de croissance des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire ; Muis et coll., 2005). L'effet

favorable d'une activité physique régulière sur la fonction endothéliale justifie parfaitement d'encourager cette pratique chez le patient diabétique. De plus, une intervention sur le mode de vie impliquant donc la pratique régulière d'une activité physique, prévient durablement la survenue d'un diabète de type 2 (Lindstrom et coll., 2006).

Chez les sujets porteurs de pathologies inflammatoires rhumatismales

L'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients porteurs de pathologies rhumatismales inflammatoires d'évolution chronique a récemment été confirmée par deux études de grande puissance ; la durée d'évolution de la maladie pourrait prédire la sévérité de la maladie athéromateuse (Han et coll., 2006). L'état inflammatoire chronique de ces pathologies favorise le processus thrombogène en impliquant l'endothélium et altère également la relaxation vasculaire associée ou non à la fonction endothéliale.

L'état inflammatoire chronique induit une activation endothéliale permanente (Wallberg-Johnson et coll., 2002 ; Han et coll., 2006) et donc l'expression majorée de molécules d'adhésion (sICAM-1 et sE-selectin) et de facteurs hémostatiques d'origine endothéliale (PAI-1, vWF, D-dimères). Au cours de ces pathologies, ce même phénomène de thrombose peut être favorisé par la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipides, anticorps anti LDL-oxydée (Wallberg-Johnson et coll., 2002) et d'anticorps anti-cellules endothéliales (Belizna et coll., 2006).

En ce qui concerne l'altération de la relaxation vasculaire en cas d'état inflammatoire chronique, les mécanismes suggérés sont :

- une inhibition de la NO synthase par la protéine C réactive (CRP) (Mineo et coll., 2005) ;
- une réduction du nombre et une altération de la fonction des progéniteurs des cellules endothéliales impliquant un déficit du turn-over cellulaire endothélial (Herbrig et coll., 2006) ;
- un état d'insulino-résistance secondaire au processus inflammatoire chronique via notamment le TNF α (Russell, 2004), cette insulino-résistance impliquant une moindre vasodilatation indirectement (via le système adrénergique) induite par l'insuline (Cortès Rodriguez et coll., 2007).

Modifications de la fonction endothéliale en dehors de l'exercice musculaire

Plusieurs composés actifs sont susceptibles de modifier de façon favorable la structure de l'endothélium vasculaire. Les principaux composés actifs sont :

- la vitamine C (Hornig et coll., 1998 ; Taddei et coll., 1998) dont l'action favorable est médiée par son activité anti-oxydante et donc la prévention du catabolisme du NO ;
- la vitamine E qui peut avoir une action favorable en diminuant les auto-anticorps anti LDL-oxydés (Anderson et coll., 1995 ; Heitzer et coll., 1996) ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : ils diminuent la dégradation de la bradykinine dont l'action est vasodilatatrice (Mancini et coll., 1996 ; Hornig et coll., 1997 ; Higashi et coll., 2000). Un autre mode d'action favorable des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la progression des phénomènes athéromateux passerait également par une diminution de l'inactivation du NO (Drexler et Hornig, 1999) et l'amélioration d'autres fonctions endothéliales telles l'augmentation de la synthèse de l'activateur du plasminogène et la diminution de la synthèse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (Vaughan et coll., 1997 ; Tomiyama et coll., 1998) ;
- la L-arginine : elle induit une vasodilatation du fait de sa conversion possible en NO via la NO synthase (Cook et coll., 2000). Cet effet rationalise la prescription de L-arginine chez des patients porteurs de pathologies cardiovasculaires (Siasos et coll., 2007).

Une synergie pourrait exister entre des approches pharmacologiques susceptibles d'améliorer la fonction biologique du NO, telles les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et les effets de l'exercice musculaire sur les conditions rhéologiques de *shear stress*.

En conclusion, Booth et coll. (2002) ont suggéré dans une récente revue de la littérature que les humains possèdent un génome sélectionné au décours d'une période marquée par un mode de vie très actif alors que le mode de vie contemporain est de façon caractéristique, sédentaire. Dans ce contexte, la pratique régulière d'une activité physique restaure les processus homéostatiques.

La majorité des études réalisées chez des sujets porteurs de pathologies caractérisées par une altération de la vasodilatation NO-dépendante ont démontré une amélioration de cette fonction dans les gros vaisseaux et les vaisseaux résistifs dans les suites d'un entraînement tandis qu'une telle amélioration chez des sujets sains est moins souvent validée.

Tenant compte des liens pronostiques forts entre la structure vasculaire, la fonction cardiaque et la survenue d'événements cardiovasculaires, l'implication de la pratique d'une activité physique régulière apparaît évidente dans le cadre de la prise en charge des patients porteurs de ces pathologies. Cependant, plusieurs interrogations demeurent, tant au sujet des mécanismes impliqués dans l'activité biologique du NO, de la nature des effets cellulaires du NO et du rôle joué par d'autres autacoïdes, qu'au sujet de questions

pratiques telles la définition de l'intensité, des modalités et du volume d'exercice optimaux à définir dans différentes populations.

BIBLIOGRAPHIE

ARVOLA P, WU X, KAHONEN M. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. *Cardiovascular Research* 1999, **43** : 992-1002

ABRAHAM P, SAUMET JL, CHEVALIER JM. External iliac artery endofibrosis in athletes. *Sports Med* 1997, **24** : 221-226

ADAMOPOULOS S, PARISSIS J, KROUPIS C, GEORGIADIS M, KARATZAS D, et coll. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001, **22** : 791-797

ADAMS V, LINKE A, KRANKEL N, ERBS S, GIELEN S, et coll. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005, **111** : 555-562

AKIMOTO T, FURUDATE M, SAITOH M. Increased plasma concentrations of intercellular adhesion molecule-1 after strenuous exercise associated with muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2002, **86** : 185-190

ANDERSON TJ, MEREDITH IT, YEUNG AC, FREI B, SELWYN AP, GANZ P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995, **332** : 488-493

AOKI N, SIEGFRIED M, LEFER AM. Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated, perfused cat carotid arteries. *Am J Physiol* 1989, **256** : H1509-H1512

ARTEAGA RB, CHIRINOS JA, SORIANO AO, JY W, HORSTMAN L, et coll. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006, **98** : 70-74

BALAGOPAL P, GEORGE D, PATTON N, YARANDI H, ROBERTS WL, et coll. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005, **146** : 342-348

BAUM M, LIESEN H, ENNEPER J. Leucocytes, lymphocytes, activation parameters and cell adhesion molecules in middle-distance runners under different training conditions. *Int J Sports Med* 1994, **15** (suppl 3) : S122-S126

BAUMGARTNER-PARZER SM, WAGNER L, PETTERMANN M, GESSL A, WALDHAUSL W. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression in cultured endothelial cells. *Diabetologia* 1995a, **38** : 1367-1370

BAUMGARTNER-PARZER SM, WAGNER L, PETTERMANN M, GRILLARI J, GESSL A, WALDHAUSL W. High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995b, **44** : 1323-1327

BELIZNA C, DUIJVESTIJN A, HAMIDOU M, COHEN TERVAERT JW. Antiendothelial cell antibodies in vasculitis and connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2006, **65** : 1545-1550

BERGHOLM R, MAKIMATTILA S, VALKONEN M, LIU ML, LAHDENPERA S, et coll. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999, **145** : 341-349

BERLINER JA, NAVAB M, FOGELMAN AM, FRANK JS, DEMER LL, et coll. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995, **91** : 2488-2496

BEVILACQUA MP, NELSON RM, MANNORI G, CECCONI O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994, **45** : 361-378

BOGER RH, BODE-BOGER SM, SCHRODER EP, TSIKAS D, FROLICH JC. Increased prostacyclin production during exercise in untrained and trained men: effect of low-dose aspirin. *J Appl Physiol* 1995, **78** : 1832-1838

BOOTH FW, CHAKRAVARTHY MV, SPANGENBURG EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol* 2002, **543** : 399-411

BOULANGER C, LUSCHER TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990, **85** : 587-590

BRADLEY SJ, KINGWELL BA, MCCONELL GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans. *Diabetes* 1999, **48** : 1815-1821

BROWN MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol* 2003, **88** : 645-658

CADROY Y, PILLARD F, SAKARIASSEN KS, THALAMAS C, BONEU B, RIVIÈRE D. Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol* 2002, **93** : 829-833

CAI H, HARRISON DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000, **87** : 840-844

CHEN HI, CHIANG IP. Chronic exercise decreases adrenergic agonist-induced vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996, **271** : H977-H983

CHEN HI, CHIANG IP, JEN CJ. Exercise training increases acetylcholine-stimulated endothelium-derived nitric oxide release in spontaneously hypertensive rats. *J Biomed Sci* 1996, **3** : 454-460

CHEN SJ, WU CC, YEN MH. Exercise training activates large-conductance calcium activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci* 2001, **8** : 248-255

CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, et coll. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003, **289** : 2560-2572

CHU TF, HUANG TY, JEN CJ, CHEN HI. Effect of chronic exercise on calcium signaling in rat vascular endothelium. *Am J Physiol* 2000, **279** : H1441-H1446

COLLINS P, FORD I, BALL D, MACAULAY E, GREAVES M, BRITTENDEN J. A preliminary study on the effects of exercising to maximum walking distance on platelet and endothelial function in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, **31** : 266-273

COOK DG, MENDALL MA, WHINCUP PH, CAREY IM, BALLAM L, et coll. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000, **149** : 139-150

CORTES RODRIGUEZ B, FERNANDEZ DE LA PUEBLA GIMENEZ RA, MOROTE IBARROLA G, CABALLERO VILLARRASO J, et coll. Endothelial dysfunction is associated with insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)* 2007, **128** : 414-416

CURRENS JH, WHITE PD. Half a century of running. Clinical, physiologic and autopsy findings in the case of Clarence DeMar ("Mr. Marathon"). *N Engl J Med* 1961, **265** : 988-993

DAVI G, GUAGNANO MT, CIABATTONI G, BASILI S, FALCO A, et coll. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *Jama* 2002, **288** : 2008-2014

DAVIES PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995, **75** : 519-560

DAVIS ME, CAI H, DRUMMOND GR, HARRISON DG. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways. *Circ Res* 2001, **89** : 1073-1080

DAVIS ME, GRUMBACH IM, FUKAI T, CUTCHINS A, HARRISON DG. Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappaB binding. *J Biol Chem* 2004, **279** : 163-168

DAVIS PG, FERGUSON MA, ALDERSON NL, PATE RR, BODARY PF, DURSTINE JL. Effect of exercise duration on plasma endothelin-1 concentration. *J Sports Med Phys Fitness* 2005, **45** : 419-423

DE KEULENAER GW, CHAPPELL DC, ISHIZAKA N, NEREM RM, ALEXANDER RW, GRIENGLING KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res* 1998, **82** : 1094-1101

DELP MD, LAUGHLIN MH. Time course of enhanced endothelium-mediated dilatation in aorta of trained rats. *Med Sci Sports Exerc* 1997, **29** : 1454-1461

DELP MD, MC ALLISTER RM, LAUGHLIN MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* 1993, **75** : 1354-1363

DEMIREL HA, POWERS SK, CAILLAUD C, COOMBES JS, NAITO H, et coll. Exercise training reduces myocardial lipid peroxidation following short-term ischemia-reperfusion. *Med Sci Sports Exerc* 1998, **30** : 1211-1216

DIMMELER S, HERMANN C, GALLE J, ZEIHNER AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19** : 656-664

DONATO AJ, LESNIEWSKI LA, DELP MD. Ageing and exercise training alter adrenergic vasomotor responses of rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol* 2007, **579** : 115-125

DREXLER H, HORNIG B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999, **31** : 51-60

ESPOSITO K, GIUGLIANO F, DI PALO C, GIUGLIANO G, MARFELLA R, et coll. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, **291** : 2978-2984

ETO M, KOUROEDOV A, COSENTINO F, LUSCHER TF. Glycogen synthase kinase-3 mediates endothelial cell activation by tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 2005, **112** : 1316-1322

FAGERHOL MK, NIELSEN HG, VETLESEN A, SANDVIK K, LYBERG T. Increase in plasma calprotectin during long-distance running. *Scand J Clin Lab Invest* 2005, **65** : 211-220

FERREIRA AC, PETER AA, MENDEZ AJ, JIMENEZ JJ, MAURO LM, et coll. Postprandial hypertriglyceridemia increases circulating levels of endothelial cell microparticles. *Circulation* 2004, **110** : 3599-3603

FONTANA J, FULTON D, CHEN Y, FAIRCHILD TA, MCCABE TJ, et coll. Domain mapping studies reveal that the M domain of hsp90 serves as a molecular scaffold to regulate Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase and NO release. *Circ Res* 2002, **90** : 866-873

FRANGOS JA, ESKIN SG, MCINTIRE LV, IVES CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science* 1985, **227** : 1477-1479

FRANZONI F, GALETTA F, MORIZZO C, LUBRANO V, PALOMBO C, et coll. Effects of age and physical fitness on microcirculatory function. *Clin Sci (Lond)* 2004, **106** : 329-335

FRANZONI F, GHIADONI L, GALETTA F, PLANTINGA Y, LUBRANO V, et coll. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertens* 2005, **18** : 510-516

FREYSSINET JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost* 2003, **1** : 1655-1662

FRYDELUND-LARSEN L, PENKOWA M, AKERSTROM T, ZANKARI A, NIELSEN S, PEDERSEN BK. Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle. *Exp Physiol* 2007, **92** : 233-240

FUKAI T, SIEGFRIED MR, USHIO-FUKAI M, CHENG Y, KODJA G, HARRISON DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000, **105** : 1631-1639

FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, **28** : 373-376

GARCIA-CARDENA G, FAN R, SHAH V, SORENTINO R, CIRINO G, PAPAPETROPOULOS A. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature* 1998, **392** : 821-824

GAVIN TP, ROBINSON CB, YEAGER RC, ENGLAND JA, NIFONG LW, HICKNER RC. Angiogenesis growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2003, **96** : 19-24

GILL JM, CASLAKE MJ, MCALLISTER C, TSOFLIOU F, FERRELL WR, et coll. Effects of short-term detraining on postprandial metabolism, endothelial function, and inflammation in endurance-trained men: dissociation between changes in triglyceride metabolism and endothelial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 4328-4335

GORDON JB, GANZ P, NABEL EG, FISH RD, ZEBEDE J, et coll. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989, **83** : 1946-1952

GOTO C, HIGASHI Y, KIMURA M, NOMA K, HARA K, et coll. The effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003, **108** : 530-535

GRABOWSKI EF, JAFFE EA, WEKSLER BB. Prostacyclin production by cultured endothelial cell monolayers exposed to step increases in shear stress. *J Lab Clin Med* 1985, **105** : 36-43

GREEN DJ, MAIORANA A, O'DRISCOLL G, TAYLOR R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004, **561** : 1-25

GUAY AT. Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: implications for treatment. *Am J Cardiol* 2005, **96** : 52M-56M

GULMEZ O, YILDIRIR A, BAL U, KONAS ND, AYDINALP A, et coll. Assessment of biochemical aspirin resistance at rest and immediately after exercise testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007, **18** : 9-13

HAENDELER J, HOFFMANN J, TISCHLER V, BERK BC, ZEIHNER AM, DIMMELER S. Redox regulatory and anti-apoptotic functions of thioredoxin depend on S-nitrosylation at cysteine 69. *Nat Cell Biol* 2002, **4** : 743-749

HALVERSTADT A, PHARES DA, FERRELL RE, WILUND KR, GOLDBERG AP, HAGBERG JM. High-density lipoprotein-cholesterol, its subfractions, and responses to exercise training are dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism* 2003, **52** : 1505-1511

HAMBRECHT R, WOLF A, GIELEN S, LINKE A, HOFER J, et coll. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, **342** : 454-460

HAMBRECHT R, ADAMS V, ERBS S, LINKE A, KRANKEL N, et coll. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003, **107** : 3152-3158

HAMDY O. Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005, **3** : 231-241

HAN C, ROBINSON DW, HACKETT MV, PARAMORE LC, FRAEMAN KH, BALA MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006, **33** : 2167-2172

HEAPS CL, STUREK M, RAPPS JA, LAUGHLIN MH, PARKER JL. Exercise training restores adenosine-induced relaxation in coronary arteries distal to chronic occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, **278** : H1984-H1992

HEAPS CL, STUREK M, PRICE EM, LAUGHLIN MH, PARKER JL. Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) uptake is impaired in coronary smooth muscle distal to coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, **281** : H223-H231

HEITZER T, JUST H, MUNZEL T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996, **94** : 6-9

HERBRIG K, HAENSEL S, OELSCHLAEGEL U, PISTROSCH F, FOERSTER S, et coll. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2006, **65** : 157-163

HIGASHI Y, YOSHIZUMI M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004, **102** : 87-96

HIGASHI Y, SASAKI S, KURISU S, YOSHIMUZU A, SAKI N, et coll. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999a, **100** : 1194-1202

HIGASHI Y, SASAKI S, SASAKI N, NAKAGAWA K, UEDA T, et coll. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999b, **33** : 591-597

HIGASHI Y, SASAKI S, NAKAGAWA K, KURISU S, YOSHIMUZU A, et coll. A comparison of angiotensin-converting inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers, diuretics on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000, **35** : 284-291

HORNIG B, MAIER V, DREXLER H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996, **93** : 210-214

HORNIG B, KOHLER C, DREXLER H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997, **95** : 1115-1118

HORNIG B, ARAKAWA N, KOHLER C, DREXLER H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998, **97** : 363-368

IGNARRO LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990, **16** : 477-483

INDOLFI C, TORELLA D, COPPOLA C, CURCIO A, RODRIGUEZ F, et coll. Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 2002, **91** : 1190-1197

INOUE N, RAMASAMY S, FUKAI T, NEREM RM, HARRISON DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996, **79** : 32-37

JASPERSE JL, WOODMAN CR, PRICE EM, HASSER EM, LAUGHLIN MH. Handlimb unweighting decreases eNOS gene expression and endothelium-dependent dilation in rat soleus feed arteries. *J Appl Physiol* 1999, **87** : 1476-1482

JEN CJ, CHAN HP, CHEN HI. Chronic exercise improves endothelial calcium signaling and vasodilatation in hypercholesterolemic rabbit femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, **22** : 1219-1224

JIMENEZ JJ, JY W, MAURO LM, SODERLAND C, HORSTMAN LL, AHN YS. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb Res* 2003, **109** : 175-180

KAISER L, SPICKARD RC, OLIVIER NB. Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am J Physiol* 1989, **256** : H962-H967

KAMIYA A, TOGAWA T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 1980, **239** : H14-H21

KATZ SD, SCHWARZ M, YUEN J, LEJEMTEL TH. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993, **88** : 55-61

KEMI OJ, HARAM PM, WISLOFF U, ELLINGSEN O. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. *Circulation* 2004, **109** : 2897-2904

KINGWELL BA, SHERRARD B, JENNINGS GL, DART AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997, **272** : H1070-H1077

KOJDA G, HARRISON D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999, **43** : 562-571

KOLLER A, HUANG A, SUN D, KALEY G. Exercise training augments flow-dependent dilation in rat skeletal muscle arterioles. Role of endothelial nitric oxide and prostaglandins. *Circ Res* 1995, **76** : 544-550

KVERNMO HD, STEFANOVSKA A, KIRKEBOEN KA. Enhanced endothelial activity reflected in cutaneous blood flow oscillations of athletes. *Eur J Appl Physiol* 2003, **90** : 16-22

LANGILLE BL, O'DONNELL F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Nature* 1986, **231** : 405-407

LAUFS U, URHAUSEN A, WERNER N, SCHARHAG J, HEITZ A, et coll. Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, **12** : 407-414

LEFROY DC, CRAKE T, UREN NG, DAVIES GJ, MASERI A. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 1993, **88** : 43-54

LERMAN A, BURNETT JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992, **86** (6 suppl) : III12-III19

LINDSTROM J, ILANNE-PARIKKA P, PELTONEN M, AUNOLA S, ERIKSSON JG, et coll. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006, **368** : 1673-1679

LINKE A, SCHOENE N, GIELEN S, HOFER J, ERBS S, et coll. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001, **37** : 392-397

LINKE A, ERBS S, HAMBRECHT R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006, **48** : 270-284

LOPEZ-GARCIA E, SCHULZE MB, FUNG TT, MEIGS JB, RIFAI N, et coll. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004, **80** : 1029-1035

LUSCHER TF, YANG Z, TSCHUDI M, VON SEGESSER L, STULZ P, et coll. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res* 1990, **66** : 1088-1094

MAIORANA A, O'DRISCOLL G, CHEETHAM C, DEMBO L, STANTON K, et coll. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001, **38** : 860-866

MAIORANA A, O'DRISCOLL G, TAYLOR R, GREEN D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003, **33** : 1013-1035

MANCINI GB, HENRY GC, MACAYA C, O'NEILL BJ, PUCILLO AL, et coll. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996, **94** : 258-265

MARTIN JW, BRIESMIESTER K, BARGARDI A, MUZIK O, MOSCA L, DUVERNOY CS. Weight changes and obesity predict impaired resting and endothelium-dependent myocardial blood flow in postmenopausal women. *Clin Cardiol* 2005, **28** : 13-18

MATHIAS CJ. Role of sympathetic efferent nerves in blood pressure regulation and in hypertension. *Hypertension* 1991, **18** (5 suppl) : III22-III30

MAXWELL AJ, SCHAUBLE E, BERNSTEIN D, COOKE JP. Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation* 1998, **98** : 369-374

MC ALLISTER RM, LAUGHLIN MH. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *J Appl Physiol* 1997, **82** : 1438-1444

MC ALLISTER RM, KIMANI JK, WEBSTER JL, PARKER JL, LAUGHLIN MH. Effect of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine. *J Appl Physiol* 1996, **80** : 216-225

MC ALLISTER RM, JASPERSE JL, LAUGHLIN MH. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilatation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005, **98** : 753-761

MCGOWAN CL, VISOCCHI A, FAULKNER M, VERDUYN R, RAKOBOWCHUK M, et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol* 2006, **98** : 355-362

MEIDELL RS. Southwestern Internal Medicine Conference: endothelial dysfunction and vascular disease. *Am J Med Sci* 1994, **307** : 378-389

MEIGS JB, O'DONNELL C J, TOFLER GH, BENJAMIN EJ, FOX CS, et coll. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2006, **55** : 530-537

MERELES D, EHLKEN N, KREUSCHER S, GHOFrani S, HOEPER MM, et coll. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, **114** : 1482-1489

MILLER VM, BURNETT JC. Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries. *Am J Physiol* 1992, **263** : H103-H108

MINAMI A, ISHIMURA N, HARADA N, SAKAMOTO S, NIWA Y, NAKAYA Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent hyperpolarization in type 2 diabetics rats, Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 2002, **162** : 85-92

MINEO C, GORMLEY AK, YUHANNA IS, OSBORNE-LAWRENCE S, GIBSON LL, et coll. FCGAMMARIIB mediates C-reactive protein inhibition of endothelial NO synthase. *Circ Res* 2005, **97** : 1124-1131

MOCKEL M, ULRICH NV, HELLER G, ROCKER L, HANSEN R, et coll. Platelet activation through triathlon competition in ultra-endurance trained athletes: impact of thrombin and plasmin generation and catecholamine release. *Int J Sports Med* 2001, **22** : 337-343

MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991, **43** : 109-142

MOYNA NM, THOMPSON PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004, **180** : 113-123

MUIS MJ, BOTS ML, BILO HJ, HOOGMA RP, HOEKSTRA JB, et coll. High cumulative insulin exposure: a risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes? *Atherosclerosis* 2005, **181** : 185-192

MULLER P, CZERNIN J, CHOI Y, AGUILAR F, NITZSCHE EU, et coll. Effect of exercise supplementation during adenosine infusion on hyperemic blood flow and flow reserve. *Am Heart J* 1994, **128** : 52-60

MULLER-DELP JM. Aging-induced adaptations of microvascular reactivity. *Microcirculation* 2006, **13** : 301-314

MUNZEL T, SAYEGH H, FREEMAN BA, TARPEY MM, HARRISON DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 1995, **95** : 187-194

MUNZEL T, KURZ S, HEITZER T, HARRISON DG. New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 1996, **77** : 24C-30C

NATHAN CF. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992, **6** : 3051-3056

NATHAN C, XIE QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994, **269** : 13725-13728

NIEBAUER J, MAXWELL AJ, LIN PS, TSAO PS, KOSEK J, et coll. Impaired aerobic capacity in hypercholesterolemic mice: partial reversal by exercise training. *Am J Physiol* 1999, **276** : H1346-H1354

NOFER JR, LEVKAU B, WOLINSKA I, JUNKER R, FOBKER M, et coll. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem* 2001, **276** : 34480-34485

OHARA Y, PETERSON TE, HARRISON DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993, **91** : 2546-2551

OLTMAN CL, PARKER JL, ADAMS HR, LAUGHLIN MH. Effects of exercise training on vasomotor reactivity of porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1992, **263** : H372-H382

OTSUKI T, MAEDA S, IEMITSU M, SAITO Y, TANIMURA Y, et coll. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, **292** : H786-H791

PAYNE GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation* 2006, **13** : 343-352

PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO, et coll. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, **107** : 499-511

PELLICCIA A, SPATARO A, GRANATA M, BIFFI A, CASELLI G, ALABISO A. Coronary arteries in physiological hypertrophy: echocardiographic evidence of increased proximal size in elite athletes. *Int J Sports Med* 1990, **11** : 120-126

PETERSEN SE, WIESMANN F, HUDSMITH LE, ROBSON MD, FRANCIS JM, et coll. Functional and structural vascular remodelling in elite rowers assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2006, **48** : 790-797

QUYYUMI A. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998, **98** : 17-24

RADEGRAN G, SALTIN B. Muscle blood flow at onset of dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 1998, **274** : H314-H322

RAITAKARI OT, JUONALA M, VIIKARI JS. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Obes (Lond)* 2005, **29** (suppl 2) : S101-S104

RAJAGOPALAN S, MENG XP, RAMASAMY S, HARRISON DG, GALIS ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996, **98** : 2572-2579

REHMAN J, MILLS PJ, CARTER SM, CHOU J, THOMAS J, MAISEL AS. Dynamic exercise leads to an increase in circulating ICAM-1: further evidence for adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Behav Immun* 1997, **11** : 343-351

ROBERTS CK, WON D, PRUTHI S, KURTOVIC S, SINDHU RK, et coll. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006, **100** : 1657-1665

ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, **362** : 801-809

RUSH JW, TURK JR, LAUGHLIN MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, **284** : H1378-H1387

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** : 442-474

RUSSEL AP. Lipotoxicity: the obese and endurance-trained paradox. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, **28** : S66-S71

SABATIER F, ROUX V, ANFOSSO F, CAMOIN L, SAMPOL J, DIGNAT-GEORGE F. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood* 2002, **99** : 3962-3970

SAKAMOTO S, MINAMI K, NIWA Y. Effect of exercise training and food restriction on endothelium-dependent relaxation in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty fat, a model of spontaneous NIDDM. *Diabetes* 1998, **47** : 82-86

SCHMIDT A, PLEINER J, BAYERLE-EDER M, WIESINGER GF, RODLER S, et coll. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2002, **16** : 137-143

SCHRAGE WG, DIETZ NM, EISENACH JH, JOYNER MJ. Agonist-dependent variability of contributions of nitric oxide and prostaglandins in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005, **98** : 1251-1257

SCHULZ E, TSILIMINGAS N, RINZE R, REITER B, WENDT M, et coll. Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002, **105** : 1170-1175

SCHWARTZ MA, LECHENE C. Adhesion is required for protein kinase C-dependent activation of the Na⁺/H⁺ antiporter by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 6138-6141

SCIACQUA A, CANDIGLIOTA M, CERAVOLO R, SCOZZAFAVA A, SINOPOLI F, et coll. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003, **26** : 1673-1678

SCRUTINIO D, BELLOTTO F, LAGIOIA R, PASSANTINO A. Physical activity for coronary heart disease: cardioprotective mechanisms and effects on prognosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005, **64** : 77-87

SHIPLEY RD, MULLER-DELP JM. Aging decreases vasoconstrictor responses of coronary resistance arterioles though endothelium-dependent mechanisms. *Cardiovascular Research* 2005, **66** : 374-383

SIASOS G, TOUSOULIS D, ANTONIADES C, STEFANADI E, STEFANADIS C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol* 2007, **116** : 300-308

SOWERS JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002, **346** : 1999-2001

SPRINGER TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multistep paradigm. *Cell* 1994, **76** : 301-314

STERGIOULAS AT, FILIPPOU DK. Effects of physical conditioning on lipids and arachidonic acid metabolites in untrained boys: a longitudinal study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006, **31** : 432-441

SUH HS, PARK YW, KANG JH, LEE SH, LEE HS, SHIM KW. Vascular endothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium-dependent vasodilation by salbutamol and its related factors in uncomplicated pre-menopausal obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005, **29** : 217-222

SUN D, HUANG A, KOLLER A, KALEY G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol* 1994, **76** : 2241-2247

TADDEI S, VIRDIS A, GHIADONI L, MAGAGNA A, SALVETTI A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998, **97** : 2222-2229

TADDEI S, VIRDIS A, GHIADONI L, VERSARI D, SALVETTI A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006, **8** : 84-89

TAKESHITA S, INOUE N, UYAMA T, KAWASHIMA S, YOKOYAMA M. Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, **273** : 66-71

TESFAMARIAM B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994, **16** : 383-391

TOMIYAMA H, KIMURA Y, SAKUMA Y, SHIOJIMA K, YAMAMOTO A, et coll. Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998, **11** : 682-689

TRONC F, WASSEF M, ESPOSITO B, HENRION D, GLAGOV S, TEDGUI A. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16** : 1256-1262

TZIMA E, IRANI-TEHRANI M, KIOSSES WB, DEJANA E, SCHULTZ DA, et coll. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature* 2005, **437** : 426-431

VANHOUTTE PM. Endothelial adrenoreceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, **38** : 796-808

VAUGHAN DE, ROULEAU JL, RIDKER PM, ARNOLD JM, MENAPACE FJ, PFEFFER MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation* 1997, **96** : 442-447

VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER MH, HARIS TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001, **107** : E-13

WALLBERG-JOHNSON S, CVETKOVIC JT, SUNDQVIST KG, LEFVERT AK, RANTAPAA-DAHLQVIST S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerotic in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002, **29** : 875-882

WALSH JH, YONG G, CHEETHAM C, WATTS GF, O'DRISCOLL GJ, et coll. Effects of exercise training on conduit and resistance vessel function in treated and untreated hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J* 2003a, **24** : 1681-1689

WALSH JH, BILSBOROUGH W, MAIORANA A, BEST M, O'DRISCOLL GJ, et coll. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol* 2003b, **95** : 20-25

WEISS C, WELSCH M, ALBERT M. Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Med Sci Sports Exer* 1998, **30** : 1205-1210

WINLAW DS, SMYTHE GA, KEOGH AM, SCHYVENS CG, SPRATT PM, MACDONALD PS. Nitric oxide production and heart failure. *Lancet* 1995, **345** : 390-391

WOO KS, CHOOK P, YU CW, SUNG RY, QIAO M, et coll. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004, **109** : 1981-1986

XU Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, **22** : 1547-1559

YAMASHITA T, KAWASHIMA S, OHASHI Y, OZAKI M, RIKITAKE Y, et coll. Mechanisms of reduced nitric oxide/cGMP-mediated vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 2000, **36** : 97-102

YANG AL, TSAI SJ, JIANG MJ, JEN CJ, CHEN HI. Chronic exercise increases both inducible and endothelial nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells of rat aorta. *J Biomed Sci* 2002, **9** : 149-155

YEN MH, YANG JH, SHEU JR, LEE YM, DING YA. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1995, **57** : 2205-2213

YEUNG AC, VEKSHTEIN VI, KRANTZ DS, VITA JA, RYAN TJ, et coll. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991, **325** : 1551-1556

YOSHIZUMI M, PERRELLA MA, BURNETT JC, LEE ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993, **73** : 205-209

ZEIHER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAEGER H, SAURBIER B, JUST H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989, **14** : 1181-1190