

## **Ateroesclerosis, estrés oxidativo y actividad física. Revisión.**

*Juan Camilo Calderón<sup>1</sup>, Ana Zita Fernández<sup>2</sup> y Alina Isabel María de Jesús<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología y Bioquímica, Grupo de Fisiología del Ejercicio, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia,

<sup>2</sup>Laboratorio de Hemostasia y Genética Vascular, Centro de Bioquímica y Biofísica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y <sup>3</sup>Departamento de Biología y Química, Instituto Pedagógico de Caracas, Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** Ateroesclerosis, estrés oxidativo, actividad física, enfermedad coronaria.

**Resumen.** La aterosclerosis y las patologías asociadas han emergido como la primera causa de morbimortalidad en el mundo occidental y son, por lo tanto, un gran problema de salud pública. Se ha sugerido que los radicales libres y las especies reactivas del oxígeno están involucradas en la fisiopatología de estas enfermedades. Se sabe que la actividad física tiene un gran papel como medida de salud pública al, entre otras cosas, disminuir en la población general el riesgo de eventos cardiovasculares relacionados con aterosclerosis. Se conoce también que la actividad física aumenta en varios tejidos la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. En el presente texto se revisa la relación entre aterosclerosis, estrés oxidativo y actividad física discutiendo la aparente paradoja según la cual la actividad física regular reduce la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular al mismo tiempo que se da un fenómeno aparentemente dañino como es el aumento del estrés oxidativo. Se presenta una hipótesis que incluye la evidencia experimental y clínica para explicar dicha paradoja.

**Atherosclerosis, oxidative stress and physical activity. Review.***Invest Clin 2008; 49(3): 397 - 410***Key words:** Atherosclerosis, oxidative stress, physical activity, coronary disease.

**Abstract.** Atherosclerosis and related diseases have emerged as the leading cause of morbidity and mortality in the western world and, therefore, as a problem of public health. Free radicals and reactive oxygen species have been suggested to be part of the pathophysiology of these diseases. It is well known that physical activity plays an important role as a public health measure by reducing the risk of developing atherosclerosis-related cardiovascular events in the general population. It is also known that physical activity increases in some tissues, the reactive oxygen species production. In this review the atherosclerosis-oxidative stress-physical activity relationship is focused on the apparent paradox by which physical activity reduces atherosclerosis and cardiovascular risk in parallel with the activation of an apparently damaging mechanism which is an increased oxidative stress. A hypothesis including the experimental and clinical evidence is presented to explain the aforementioned paradox.

*Recibido: 21-09-2007. Aceptado: 14-12-2007.*

**INTRODUCCIÓN**

La principal causa de muerte para el ser humano en el mundo occidental moderno es la aterosclerosis, una enfermedad nada moderna a decir verdad, puesto que se encontraron evidencias de lesiones ateroscleróticas en las momias del antiguo Egipto; sin embargo, la morbilidad y mortalidad por aterosclerosis que experimentamos en esta época es una consecuencia de los estilos de vida sedentarios y consumistas heredados del siglo XX (1, 2), así como del aumento del promedio de vida.

La aterosclerosis es un proceso patológico multifactorial, que se define morfológicamente como el endurecimiento de las arterias por la formación de acúmulos lipídicos (placa ateromatosa) en la pared vascular. La placa ateromatosa es el resultado de la acumulación progresiva de material graso en la capa íntima de la pared arterial concomitantemente con el crecimiento de

la capa muscular lisa y una respuesta inflamatoria localizada (3). Se han descrito varias etapas en el proceso evolutivo de la placa ateromatosa, siendo la estría grasa la lesión más incipiente reconocible de la aterosclerosis, caracterizada por un agregado de macrófagos ricos en lípidos y linfocitos T en la capa íntima. A la estría grasa le sigue la lesión intermedia, conformada por capas de macrófagos, de células musculares lisas y matriz extracelular. El crecimiento de las lesiones intermedias conduce a lesiones oclusivas y complejas más avanzadas llamadas placas fibrosas. La placa fibrosa final puede experimentar necrosis, calcificación, ulceración y fisuras, a lo cual se pueden sobreponer eventos trombóticos y la oclusión parcial o total del vaso sanguíneo (4).

Las causas del desarrollo de la aterosclerosis siguen siendo motivo de exhaustiva investigación, en parte debido a la condición multifactorial de este proceso. En la etiopatogenia de la aterosclerosis han sido

consideradas diversas hipótesis, desde el daño al endotelio, el aumento en los niveles de colesterol y lipoproteínas plasmáticas, el aumento en la retención de partículas portadoras de apo B-100 en la íntima arterial, la presencia de agentes infecciosos en la pared arterial, el origen inmunológico de la aterosclerosis y el estrés oxidativo. Este último se ha implicado en la fisiopatología de enfermedades de diferente índole: neurológicas (5), proliferativas (6), inmunológicas (7) y vasculares (8), así como en fenómenos de fatiga y daño muscular (9-12 y Calderón J, resultados no publicados). Cada día surgen más evidencias que implican a las especies reactivas de oxígeno (ERO) en el desarrollo de la aterosclerosis.

Las ERO es un término genérico donde se incluyen radicales libres y compuestos no radicales libres derivados del oxígeno molecular, tales como el radical anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, entre otros, producto de la reducción incompleta del oxígeno en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y/o de ciertas reacciones enzimáticas. Los radicales libres, tales como el superóxido, el radical hidroxilo y el óxido nítrico (ON<sup>\*</sup>), y otras ERO, como el peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito, se forman en condiciones normales en los seres vivos. El desequilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes puede conducir a un *estrés oxidativo*. El estrés oxidativo puede llevar a peroxidación lipídica y alteración de las propiedades de las membranas y de las proteínas allí insertadas, así como a daño proteico directo y del ADN mitocondrial (13-17).

Las células que conforman la pared vascular, células endoteliales y células musculares lisas, además de producir anión superóxido y peróxido de hidrógeno, están expuestas a las ERO liberadas por las células sanguíneas y las células inflamatorias (18). Diferentes proteínas, no sólo aquellas rela-

cionadas con el estado antioxidante de las células, son inducidas por el efecto del estrés oxidativo sobre las células endoteliales, a saber: VCAM-1 –vascular cell adhesion molecule-1– (19), la ICAM-1 –intercellular adhesion molecule-1– (20), la MCP-1 –monocyte chemotactic protein-1 (21). El estrés hemodinámico también tiene efecto sobre el estado oxidativo de las células endoteliales, lo cual sugiere que las ERO pueden fungir como transductores de señales mecánicas en señales químicas (18, 20, 22).

De los blancos de acción del estrés oxidativo en la pared vascular, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son participantes clave. Los estados iniciales de la aterogénesis se caracterizan por la acumulación local de las LDL en el espacio subendotelial del árbol arterial propenso a lesiones. Las LDL localizadas en el espacio subendotelial quedan atrapadas por los componentes de la matriz extracelular y pueden sufrir modificaciones oxidativas por células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos (23). Las células musculares lisas expuestas a las LDL ligeramente modificadas producen la MCP-1, lo que conlleva al reclutamiento de monocitos que sufren procesos de activación y diferenciación a macrófagos. La colocalización resultante de monocitos/macrófagos con las LDL subendoteliales proporciona un ambiente fértil para la posterior oxidación de las LDL y la formación de células espumosas (23).

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la aterosclerosis son diversos y, a menudo, difíciles de relacionar entre sí. Esto abre una gama de posibilidades para comprender cómo diversos procesos pueden estar involucrados en una enfermedad tan compleja. Los modelos animales para el estudio de la aterosclerosis y los ensayos clínicos en humanos se emplean como ejemplos de la modificación de respuestas aterogénicas cuando se aplican manipulaciones prooxidativas o antioxidativas.

Debido al importante papel de la actividad física como medida de salud pública y al problema que representa la aterosclerosis revisamos los últimos avances que relacionan la aterosclerosis, el estrés oxidativo y la actividad física, a partir de la interesante paradoja según la cual el ejercicio reduce el riesgo cardiovascular a pesar del aumento que se observa del estrés oxidativo, un tema pobremente discutido en la literatura científica.

### MECANISMOS PROATEROGÉNICOS DEL ESTRÉS OXIDATIVO

El reconocimiento de la participación de las ERO en la fisiopatología de diversas enfermedades es amplio; no obstante también se le ha dado un papel protagónico en la señalización intracelular (24-28). Entre las principales vías de señalización y los mediadores activados por el estrés oxidativo están: ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (c-Jun amino-terminal kinase), MAPK (p38 mitógeno-activated protein kinase), NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ -B), la activación de p53 y la respuesta de choque térmico (28). Entre los factores de transcripción cuya actividad puede ser influenciada por el estrés oxidativo, el NF- $\kappa$ B es uno de los más importantes (30, 31). La vía de señalización de NF- $\kappa$ B es activada por citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1 (IL-1 $\alpha$ ), las cuales son las principales citoquinas inductoras de la expresión genética en células endoteliales, aumentando los niveles de ERO intracelulares (32). La generación de ERO en respuesta a inductores de NF- $\kappa$ B puede favorecer la traslocación al núcleo del NF- $\kappa$ B luego de la separación y degradación del factor inhibidor de NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B  $\alpha$  (31). Esto concuerda con el hallazgo de que elevaciones de moléculas antioxidantes pudieran estabilizar los complejos inhibidos factor I $\kappa$ B-NF $\kappa$ B (33).

Otro factor de transcripción activado por el estrés oxidativo es el AP-1 (activating protein-1), compuesto por los productos de dos proto-oncogenes, el heterodímero c-fos y c-jun o el homodímero c-jun/c-jun. Las ERO pueden activar directamente AP-1 a través de las quinasas terminales de c-jun JNK, o por inducción de ERO por el TNF- $\alpha$ . AP-1 puede regular la expresión de citoquinas y proteínas tales como IL-6, IL-1B, IL-12, IL-8, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ), ICAM-1 y VCAM, todas estrechamente relacionadas con el proceso aterosclerótico (34).

El estrés oxidativo induce la expresión de FAK (focal adhesion kinase) e ICAM-1, las cuales conducen a la invasión de la pared arterial por monocitos y linfocitos T, uno de los eventos más tempranos en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Este proceso puede ser estimulado por citoquinas y otros factores, tales como el TNF, la IL-1b, la angiotensina II y el interferón- $\gamma$ , los cuales inducen la producción de superóxido por la NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidasa de membrana en las células endoteliales (18, 27).

### ATEROESCLEROSIS, ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y ACTIVIDAD FÍSICA

El sedentarismo es uno de los factores de riesgo más importantes para un sinnúmero de trastornos y enfermedades de los sistemas osteomuscular, cardiovascular, endocrino y metabólico, entre otros (35-37). De hecho, las adaptaciones y beneficios obtenidos con la práctica de una actividad física regular a intensidad y duración adecuadas han sido ampliamente establecidas (38,39). Se sabe que la práctica de actividad física, moderada o vigorosa, durante al menos 150 minutos a la semana es un factor protector en la prevención primaria de

eventos cardiovasculares, entre los que se incluye la enfermedad coronaria (35,37,40) y la rehabilitación cardíaca es un factor protector en la prevención secundaria (41). La actividad física es un pronosticador independiente del riesgo de enfermedad coronaria (40). Incluso caminar a moderada intensidad (de 4 a 6 METS –múltiplos del consumo de oxígeno en reposo, el cual es 3,5 mL/kg/min–) durante el tiempo mencionado disminuye el riesgo de morir por enfermedad coronaria (42, 43). La actividad física tiene un efecto protector directo por sí mismo, por mecanismos aún por aclarar y un efecto indirecto, al modificar otros factores de riesgo (36, 44, 45).

Por otro lado, la actividad física puede ser vista como un estímulo que estresa varios sistemas del cuerpo en diferentes grados y así promueve una variedad de adaptaciones más o menos específicas de acuerdo al tipo, intensidad y duración del ejercicio realizado. En un individuo, el estrés metabólico durante la actividad física es generalmente determinado por el tipo e intensidad del ejercicio, la preparación física, el estatus nutricional y los factores ambientales, así como por la predisposición genética, la edad y el sexo (46).

Durante la actividad física moderada o intensa el músculo y el organismo en general se ven sometidos a un gran estrés oxidativo; se acepta que la actividad física se asocia a un aumento significativo, de al menos dos veces, en la generación de radicales libres en el músculo y otros tejidos (10, 28, 47-49). En general, el impacto de los radicales libres sobre algunos componentes celulares se mide a través de la cuantificación de la peroxidación lipídica.

De la misma forma se ha reportado un aumento en la actividad de varias enzimas antioxidantes en diferentes tejidos con el ejercicio agudo y con el entrenamiento, así como un menor estrés oxidativo con el entrenamiento (10, 50-52), sin embargo, en la

literatura se encuentran resultados contradictorios a este respecto (53).

Interesantemente, existe una relación dosis-respuesta entre actividad física y prevención de la enfermedad coronaria (40, 45) y es posible que exista la misma relación entre actividad física y producción de ERO (48). Aún no se sabe si existe alguna relación entre la cantidad e intensidad de la actividad física, la reducción del riesgo cardiovascular y la generación de ERO, aunque, paradójicamente, el estrés oxidativo inducido por el ejercicio parece ser beneficioso para el sistema vascular (54).

Como se mencionó anteriormente, el estrés oxidativo ha sido implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis como factor de disfunción endotelial y mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas (55, 56). Al aceptar que el ejercicio disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares y aumenta el estrés oxidativo se plantean varias preguntas interesantes: ¿cómo se explica la aparente paradoja según la cual el ejercicio, a pesar de aumentar la producción de radicales libres, disminuye los eventos cardiovasculares (incluyendo los eventos coronarios agudos)?, ¿el efecto protector del ejercicio sobre el sistema cardiovascular está mediado precisamente por su efecto generador de estrés oxidativo? o al contrario ¿lo hace por otros mecanismos que en parte se ven contrarrestados por el aumento en la generación de ERO?

En las hipótesis que se pueden plantear para responder las anteriores preguntas se debe tener en cuenta que es posible que las ERO sean mediadoras de las adaptaciones al ejercicio, y si lo son, puede que medien el efecto protector cardiovascular o que, al contrario, contrarresten en parte el efecto benéfico global de la actividad física; de igual forma es posible que las ERO no estén involucradas en los fenómenos que discutimos, y en este caso la relación entre el aumento de las ERO, así como la dismi-



nución del riesgo cardiovascular, que se observan con la actividad física, dejaría de ser paradójica (la relación sería meramente casual). Incluso el papel de las ERO puede ser como mediador del efecto del ejercicio sobre otros factores de riesgo, cuya modificación reduce el riesgo de morir por eventos cardiovasculares. Las ERO han sido implicadas, por ejemplo, en la fisiopatología de la hipertensión y la falla cardíaca y se consideran mediadoras de la actividad plaquetaria en condiciones normales y en estados pro-aterotrombóticos (53, 57).

Las evidencias actuales no permiten visualizar claramente los mecanismos moleculares por los cuales la actividad física protege de los eventos cardiovasculares, lo más factible es que el efecto protector esté mediado por procesos que no sólo involucran la participación de ERO; probablemente eso explique por qué el ejercicio es más eficaz que los antioxidantes para prevenir eventos cardiovasculares (56). Los trabajos que relacionan las ERO, la actividad física y los eventos cardiovasculares se han centrado principalmente en el papel de las ERO y la actividad física en la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, toda vez que los niveles altos de LDL y particularmente de su forma oxidada, están correlacionadas con la aterosclerosis (55, 57-59).

Son varios los planteamientos que sugieren los mecanismos por los cuales el ejercicio, a pesar de causar un gran estrés oxidativo, podría ejercer su papel cardioprotector. Las siguientes son algunas de las hipótesis propuestas:

- Incrementando la defensa antioxidante en la pared arterial.
- Incrementando la sintetasa de ON<sup>\*</sup> endotelial (eNOS).
- Incrementando la capacidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de inhibir la oxidación de las LDL.
- Disminuyendo el colesterol plasmático y modificando otros factores de riesgo.

#### **POSIBLES MECANISMOS MEDIADOS POR ESTRÉS OXIDATIVO POR LOS CUALES EL EJERCICIO REGULAR PUEDE EJERCER SU PAPEL CARDIOPROTECTOR**

Rush y col. (60) encontraron que el ejercicio puede favorecer el balance de antioxidantes sobre los compuestos oxidantes en células del endotelio aórtico de cerdos ejercitados en comparación con aquellos no ejercitados. Los cerdos ejercitados muestran un incremento de los niveles de la superóxido dismutasa (SOD-1) y de la actividad de la Cu/Zn SOD en la pared arterial. En pacientes con enfermedad coronaria se ha reportado mejoría de la función endotelial, con aumento de la actividad de la SOD plasmática total y un menor estrés oxidativo con un entrenamiento de 12 semanas (52). Meilhac y col. (61) también evaluaron la hipótesis de que el estrés oxidativo inducido por el ejercicio regular puede incrementar la defensa antioxidante en la pared arterial. Usando ratones deficientes del receptor de LDL, alimentados con una dieta aterogénica, se encontró que el ejercicio disminuyó el colesterol plasmático en un 15% y las lesiones ateroscleróticas en un 40% en relación con ratones controles sedentarios. Hubo un incremento importante tanto en la expresión como en la actividad de la catalasa arterial (61). Un incremento de la catalasa en esta área puede ser importante en la prevención del daño oxidativo proaterogénico.

También hubo un aumento en la expresión de la eNOS. El incremento inducido por el ejercicio de los niveles de la eNOS se observó sólo en los animales alimentados con dietas aterogénicas. La dieta alta en grasas por sí sola parece estimular la expresión de eNOS, lo cual puede ser atribuido a la presencia de peróxidos lipídicos en el plasma. El ejercicio puede incrementar los niveles de ácidos grasos oxidados en el plas-

ma en ratones alimentados con dietas altas en grasas y adicionalmente sobrerregular los niveles de eNOS (61).

Dado que los ratones de este estudio carecían del receptor de LDL, los resultados indican que este receptor no es responsable de la disminución del colesterol plasmático. El estrés oxidativo inducido por el ejercicio puede promover la oxidación de las LDL circulantes y su eliminación por el hígado. La falta de receptor para LDL en los ratones utilizados hace de los receptores removedores del hígado buenos candidatos para explicar la disminución del colesterol plasmático observado en los animales ejercitados que consumían una dieta alta en grasa (61).

En otro estudio, Napoli y col. (62), usando ratones hipercolesterolémicos sometidos a una dieta alta en grasas, encontraron que el ejercicio gradual y moderado reduce el colesterol plasmático y las lesiones ateroscleróticas en relación con ratas controles sedentarias. Este efecto vasculoprotector del ejercicio se incrementa con el uso de antioxidantes junto con L-arginina. El efecto observado podría deberse a que el estrés oxidativo inducido por el ejercicio gradual quizás induce la defensa antioxidante vascular (induce las defensas aórticas). Este efecto podría ser causado, además, por el incremento en la expresión de eNOS y la reducción de la formación de células espumosas, los cuales fueron favorablemente modificados durante el ejercicio. El ejercicio conllevó a un incremento en la producción de  $ON^*$  a través del incremento de la expresión de la eNOS, además de mejorar la actividad removedora de ERO (62). En humanos, una dieta baja en grasas y entrenamiento por tan sólo 3 semanas aumentó la excreción urinaria de metabolitos del  $ON^*$ , lo cual sugiere aumento en la biodisponibilidad de éste último. En este trabajo también se observó disminución de marcadores de estrés oxidativo, como la 8-isoprostaglandina  $F_{2\alpha}$  sérica (63).

Las LDL oxidadas tiene propiedades proaterogénicas y se ha sugerido que la proteína mieloperoxidasa (MPO) está involucrada en la oxidación de las LDL. El ejercicio de moderada intensidad y duración es suficiente para incrementar la susceptibilidad de las LDL a la oxidación. El ejercicio parece activar los neutrófilos, liberando subsecuentemente la MPO. El incremento de la oxidación de las LDL con la actividad física sugiere que estas lipoproteínas pueden presentar una disminución de los niveles de antioxidantes o un incremento de los peróxidos asociados a ellas (64).

La oxidación de las LDL, que es una etapa crucial en la aterosclerosis (56), puede ser inhibida por las HDL a través de sus componentes oxidables o sus enzimas asociadas tales como las similares a paraoxonasas (PON) y la PAF-acetilhidrolasa (PAF-AH) (54). En este sentido se han realizado investigaciones intentando dilucidar si existe relación entre el ejercicio y la capacidad de las HDL de inhibir la oxidación de las LDL. En un reciente estudio, realizado por Brites y col. (54), se evaluó el efecto de las HDL sobre la oxidación de las LDL en muestras de atletas amateur entrenados que participaron en un triatlón en comparación con controles sedentarios sanos, y se demostró una función antioxidante más eficiente de las HDL asociada a enzimas semejantes a paraoxonasas PON-QR en los deportistas, lo cual pudiera constituir una respuesta adaptativa al incremento del estrés oxidativo.

Las paraoxonasas circulan en plasma unidas exclusivamente a las partículas HDL y particularmente la paraoxonasa 1 (PON1) es una enzima relacionada con la actividad antioxidante de las HDL. Dentro de los polimorfismos que se han descrito en el gen PON1, está el situado en el locus 192 (PON1-192) y que comprende los alelos Q (baja actividad de PON1) y R –alta actividad de PON1– (65). La capacidad antioxidante

de las HDL es afectada por diversos factores ambientales y parece depender del polimorfismo PON1-192. Los resultados del estudio de Manresa y col. (65) indican que el efecto beneficioso de la actividad física sobre la concentración de las HDL y el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos es particularmente evidente en mujeres homocigotas RR, más que en portadoras del alelo Q. La actividad física promueve la expresión de ciertos antioxidantes endógenos, entre los que podría encontrarse la PON1; incluso es posible que la PON1 se proteja de la oxidación gracias a los demás antioxidantes (65). Se requiere de más estudios para establecer con mayor claridad la relación entre paraoxonasas, HDL y actividad física.

Infelizmente muchos datos sobre actividad física, ERO y aterosclerosis provienen de estudios de actividades "agudas" y cortas o, al contrario, muy largas, lo cual es difícil de relacionar con el hecho de que el efecto protector del ejercicio proviene de las actividades en forma regular ("crónica", de más de 12 semanas), de al menos 30 minutos por sesión, sumando unos 150 minutos por semana, y con moderada intensidad, la cual se debe alcanzar en forma gradual. La diferencia básicamente radica en que el ejercicio "crónico" causa *adaptaciones* que pueden ser diferentes a las *respuestas* producidas por ejercicios "agudos" realizados por personas no entrenadas. Lo anterior se ilustra por los trabajos de Sánchez-Quesada y col. (66, 67), en los cuales se reporta que un episodio de ejercicio intenso y de larga duración aumenta la susceptibilidad de las LDL a la oxidación (66), pero el ejercicio frecuente, caso de los atletas bien entrenados, causa como adaptación una mayor resistencia de las LDL a la oxidación en comparación con sujetos sedentarios (67). En el último estudio no se encontró diferencia en el contenido antioxidante de las LDL (mol antioxidante/mol de apo B de  $\alpha$ -tocoferol,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y licopeno) de los

deportistas en comparación con los sedentarios, tampoco la hubo entre otros factores que afectan la susceptibilidad de las LDL a la oxidación (61).

Un estudio en Finlandia (68) investigó el efecto de la actividad física y la participación en deportes sobre la oxidación mínima de las LDL y otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con lípidos en mujeres adolescentes. Los autores tomaron muestras en reposo y encontraron un menor porcentaje de LDL mínimamente oxidada (reportada como la relación LDL oxidada/LDL total) en gimnastas y en atletas en comparación con controles sedentarios. La relación LDL oxidada/LDL total se correlacionó inversamente con la cantidad de energía gastada en la actividad física. Interesante es hacer notar que la cantidad de energía gastada por las atletas estudiadas es apenas superior a la de una mujer adulta que camine a 4,8 km/h por 150 minutos por semana [recomendación que surge de los trabajos de Manson y col. (42, 43) y Whelton y col. (44)], por lo que se puede plantear la hipótesis de que la población normal no atleta que realice actividad física (que camine como mínimo a 4,8 km/h por 150 minutos semanales) también podría reducir su porcentaje de LDL oxidada, y así su riesgo cardiovascular. Evaluar esto y conseguir resultados a favor de esta última hipótesis tendría un gran impacto sobre los conocimientos que tenemos acerca de cómo el ejercicio ejerce su efecto benéfico a nivel molecular; a la vez dichos resultados serían fácilmente aplicables en la práctica clínica. Hasta donde sabemos, este tipo de estudios aún no se han realizado.

El ejercicio ha sido asociado en diferentes estudios con estrés oxidativo y hemólisis intravascular (69, 70). Recientemente se determinó en un modelo experimental aterosclerótico que la inducción de hemólisis intravascular estaba asociada a la inducción de la Hemo-Oxigenasa-1, una enzi-



ma antioxidante involucrada en el metabolismo de los grupos hemo libres y con un papel hasta ahora poco explorado en el proceso aterosclerótico, con gran potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (71, 72). Esta proteína, perteneciente al grupo de las proteínas de choque térmico, puede ser inducida en músculo esquelético por efecto del ejercicio (73), lo cual adicionaría al ejercicio un factor protector y de prevención contra el proceso aterosclerótico.

Otra dificultad para interpretar la información es que no existen estudios que evalúen en forma prospectiva los cambios en la producción de radicales libres y enzimas antioxidantes, en general y en la pared endotelial, en forma paralela a los cambios en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en grandes grupos de pacientes que realicen o no actividad física a diferentes intensidades y que ingieran o no compuestos antioxidantes. Este tipo de estudios sería pionero para tratar de establecer una relación cuantitativa entre las adaptaciones moleculares y la respuesta clínica con el ejercicio.

Los beneficios del ejercicio sobre la prevención de la aterosclerosis no pueden ser atribuidos exclusivamente a una inducción de la defensa antioxidante endotelial, por ejemplo, o a la disminución de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, dado que son varios los factores de riesgo (mediados o no por radicales libres) para las enfermedades coronarias que son modificados favorablemente por la actividad física.

La anterior discusión nos permite plantear varios puntos importantes:

Las respuestas agudas del organismo al ejercicio no parecen ser del todo benéficas, al contrario, el efecto benéfico parece depender del cambio en algún momento de una respuesta aguda a una crónica (de una *respuesta aguda* a una *adaptación*). No se sabe cómo se genera este fenómeno y en

qué momento durante el entrenamiento. Para establecer esto son necesarios estudios prospectivos como el que se propuso arriba, realizando mediciones de múltiples variables frecuentemente. El conocimiento de la fisiología del ejercicio y de lo que podría llamarse fisiología celular del ejercicio se vería ampliamente beneficiado con este tipo de estudios.

La idea de que una respuesta aguda puede ser nociva, por ejemplo al aumentar el estrés oxidativo con un ejercicio practicado una sola vez a la semana, refuerza la sugerencia de evitar la actividad física en forma no regular. La intensidad del ejercicio parece afectar de manera importante dicha respuesta. De hecho, existen algunas evidencias de que este tipo de actividad incluso eleva el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares (74).

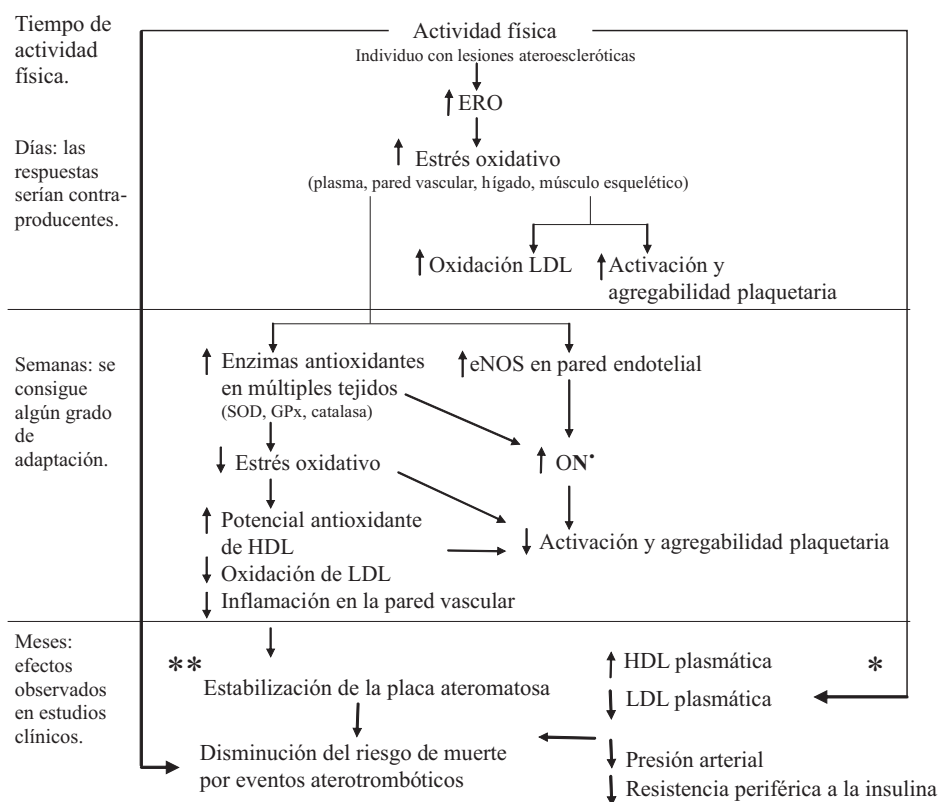
Con las evidencias actuales no se puede responder claramente las preguntas planteadas arriba, sobre si el efecto protector del ejercicio sobre el sistema cardiovascular está mediado precisamente por su efecto generador de estrés oxidativo o, al contrario, lo hace por otros mecanismos que en parte se ven contrarrestados por el aumento en la generación de ERO. Se puede sugerir la siguiente hipótesis para explicar el efecto clínico observado de disminución del riesgo cardiovascular: al inicio de la actividad física (días) hay aumento de ERO y gran estrés oxidativo (plasmático, pared vascular, etc), aumento de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación y posible aumento de la activación y agregabilidad plaquetaria (57); con el entrenamiento (al menos 10 a 12 semanas) se consiguen adaptaciones que incluyen el aumento de las enzimas antioxidantes en múltiples tejidos y de la eNOS, lo cual lleva a una disminución de ERO y aumento de ON<sup>\*</sup> (por el aumento de su síntesis y por el aumento de la SOD, que al metabolizar el superóxido evita la reacción de éste con el ON<sup>\*</sup>), esto se acom-

pañía de menor susceptibilidad de las LDL a la oxidación, así como menor reacción inflamatoria en la pared vascular (75), con la consiguiente estabilización de la placa ateromatosa (meses), y una posible disminución de la agregabilidad plaquetaria y modificación de otros factores de riesgo (como disminución de la presión arterial). Todo esto llevaría a una disminución del riesgo de morir por eventos cardiovasculares agudos a mediano y largo plazo (Fig. 1).

La anterior hipótesis incluye resultados provenientes de la investigación clínica y algunos de la investigación básica, sin em-

bargo, es notoria la ausencia de trabajos con un enfoque básico-clínico y multidisciplinario, los cuales permitirían sacar conclusiones con más peso científico. Desafortunadamente, ningún trabajo ha abordado directamente las preguntas específicas planteadas en este trabajo. En el futuro se deberían desarrollar proyectos para evaluar la hipótesis aquí planteada.

En conclusión, se sabe poco sobre los mecanismos moleculares relacionados con las ERO mediante los cuales el ejercicio puede beneficiar el sistema cardiovascular, sin embargo se conoce que las células endo-



\* Modificación de otros factores de riesgo, mediada o no por ERO (39, 63). \*\* Otras modificaciones mediadas por ejercicio, como cambios en la concentración de metaloproteasas e inhibidores de metaloproteasas circulantes y de las células inmunes y musculares lisas que intervienen en la fisiopatología de la placa ateromatosa (75-77).

Fig.1. Hipótesis propuesta para explicar la aparente paradoja según la cual la actividad física regular disminuye el riesgo de morir por eventos cardiovasculares agudos relacionados con aterosclerosis al mismo tiempo que causa aumento en el estrés oxidativo. Los eventos están separados según se den dentro de días, semanas o meses después del inicio de la actividad física. ERO, especies reactivas de oxígeno; SOD, superóxido dismutasa; GPx, glutatión peroxidasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; ON<sup>\*</sup>, óxido nítrico; eNOS, sintetasa de ON<sup>\*</sup> endotelial.

teliales y musculares lisas pueden ser influenciadas por múltiples factores como las HDL, las LDL, la eNOS y el ON<sup>•</sup>, la defensa antioxidante, etc., los cuales son modificados por la actividad física. Estudios clínicos que además evalúen las anteriores variables fisiológicas en forma prospectiva pueden aclarar los mecanismos por los cuales la actividad física regular disminuye el riesgo de morir por eventos cardiovasculares agudos relacionados con aterosclerosis.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlo Caputo, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (Venezuela) y a la Dra. Hilda Jaramillo, de la Universidad de Antioquia (Colombia), por la revisión crítica del texto.

El apoyo económico proviene de la Universidad de Antioquia (JCC), en Colombia, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (AZF), en Venezuela y de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador (AIM), Venezuela.

### REFERENCIAS

1. **Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110:121-161.
2. **Shepherd J.** Tomorrow's world: atherosclerosis in the year 2000. *Netherlands J Med* 1997; 50:221-227.
3. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
4. **Simionescu M, Simionescu N.** Pro-atherosclerotic events: pathobiochemical changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. *FASEB J* 1993; 7:1359-1366.
5. **Frolich L, Riederer P.** Free radical mechanism in Dementia of Alzheimer type and the potential for antioxidative treatment. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995; 45:443-446.
6. **Rice-Evans C, Burdon R.** Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lipid Res* 1993; 32:71-110.
7. **Ward PA, Jonhson KJ, Warren JS, Kunkel RG.** Immune Complexes, oxygen radicals, and lung injury. En: *Oxygen radicals and tissue injury. Proceedings of an Upjonh Symposium* 1988; 107-114.
8. **Welch GN, Upchurch GR, Loscalzo J.** Homocysteine, oxidative stress and vascular disease. *Hosp Pract (Off Ed.)* 1997; 32:81-92.
9. **Barclay J, Hansel M.** Free radicals may contribute to oxidative skeletal muscle fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 279-284.
10. **Sen C.** Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79(3):675-686.
11. **Reid M.** Plasticity in Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle. Invited Review: Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001; 90:724-731.
12. **Darnley G, Duke A, Steele D, MacFarlane N.** Effects of reactive oxygen species on aspects of excitation-contraction coupling in chemically skinned rabbit diaphragm muscle fibres. *Exp Physiol* 2001; 86(2):161-168.
13. **Giulivi C, Boveris A, Cadenas E.** Hydroxyl radical generation during mitochondrial electron transfer and the formation of 8-hydroxydesoxyguanosine in mitochondrial DNA. *Arch Biochem Biophys* 1995; 316(2):909-916.
14. **Viner R, Krainev A, Williams T, Schöneich C, Bigelow D.** Identification of oxidation-sensitive peptides within the cytoplasmic domain of the sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase. *Biochemistry* 1997; 36:7706-7716.
15. **Matteo R, Proverbio T, Córdova K, Proverbio F, Marín R.** Preeclampsia, lipid peroxidation, and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell

- ghosts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 402-408.
16. **Calabrese V, Lodi L, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, Mangiameli A, Pennisi G, Stella AM, Butterfield DA.** Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005; 233:145-162.
  17. **Tiago T, Simão S, Aureliano M, Martín-Romero F, Gutiérrez-Merino C.** Inhibition of skeletal muscle S1-myosin ATPase by peroxynitrite. *Biochemistry* 2006; 45: 3794-3804.
  18. **Griendling KK, Ushio-Fukai M.** NADH/NADPH oxidase and vascular function. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7:301-307.
  19. **Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, Alexander RW, Medford RM.** Vascular Cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92:1866-1874.
  20. **Chiu JJ, Wung BS, Shyy JYJ, Hsieh HJ, Wang DL.** Reactive oxygen species are involved in shear stress-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3570-3577.
  21. **Volk T, Hensel M, Schuster H, Kox WJ.** Secretion of MCP-1 and IL-6 by cytokine stimulated production of reactive oxygen species in endothelial cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206:105-112.
  22. **De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griendling KK.** Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state. *Circ Res* 1998; 82:1094-1101.
  23. **Keaney JF, Vita JA.** Atherosclerosis, oxidative stress and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38:129-154.
  24. **Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A.** Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Rad Biol Med* 1997; 22:269-285.
  25. **Kunsch C, Medford RM.** Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999; 85:753-766.
  26. **Dalton TP, Shertzer HG, Puğa A.** Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:67-101.
  27. **Dröge W.** Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev* 2002; 82:47-95.
  28. **Jackson M, Pye D, Palomero J.** The production of reactive oxygen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1664-1670.
  29. **Finkel T, Holbrook NJ.** Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408:239-247.
  30. **Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA.** Nuclear Factor kappa B: an oxidative stress responsive transcription factor of eukaryotic cells. *Free Radic Res Commun* 1992; 17:221-237.
  31. **Schoonbroodt S, Piette J.** Oxidative stress interference with the nuclear factor- $\kappa$ B activation pathways. *Biochem Pharmacol* 2000; 60:1075-1083.
  32. **Lum H, Roebuck KA.** Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280:C719-C741.
  33. **Colville-Nash PR, Qureshi SS, Willis D, Willoughby DA.** Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Correlation Induction of Heme Oxygenase 1. *J Immunol* 1998; 161:978-981.
  34. **Hubbard AK, Rothlein R.** Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Rad Biol Med* 2000; 28:1379-1386.
  35. **Pate R, Pratt M, Blair S, Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, Kriska A, Leon A, Marcus B, Morris J, Paffenbarger R, Patrick K, Pollock M, Rippe J, Sallis J, Wilmore J.** Physical activity and public health. A recommendation From the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273(5):402-407.

36. **Carnethon M, Gidding S, Nehgme R, Sidney S, Jacobs D, Liu K.** Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA* 2003; 290(23):3092-3100.
37. **Duperly J, Lobelo F.** Estilo de vida saludable: un reto que vale la pena. *Rev Colomb Cardiol* 2004; 11(3):139-140.
38. **Astrand P, Rodahl K.** Fisiología del trabajo físico. Tercera edición. Bogotá: Médica panamericana, 1992.
39. **Roitman J.** (Senior ed) ACSM's Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. Third edition. American College of sports medicine. Estados Unidos: Williams & Wilkins, 1998.
40. **Berlin J, Colditz G.** A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132:612-628.
41. **Ades P.** Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345:892-902.
42. **Manson J, Hu F, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH.** A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999; 341:650-658.
43. **Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS.** Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347:716-725.
44. **Whelton S, Chin A, Xin X, He J.** Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
45. **Thompson P, Buchner D, Piña I.** Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107:3109-3116.
46. **Coyle E.** Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(suppl): 512S-520S.
47. **Davies K, Quintanilha A, Brooks G, Packer L.** Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 107(4):1198-1205.
48. **Kanter M, Nolte L, Holloszy J.** Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J Appl Physiol* 1993; 74(2):965-969.
49. **Reid M, Haack K, Kathleen F, Valberg P, Kobzik L, West S.** Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue *in vitro*. *J Appl Physiol* 1992; 73(5):1797-1804.
50. **Ji L, Stratman F, Lardy H.** Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 1988; 263(1): 150-160.
51. **Alessio H, Goldfarb A.** Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol* 1988; 64(4):1333-1336.
52. **Edwards D, Schofield R, Lennon S, Pierce G, Nichols W, Braith R.** Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93:617-620.
53. **Johnson P.** Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C* 2002; 133:493-505.
54. **Brites F, Zago V, Verona J, Muzzio M, Wikinski R, Schreier L.** HDL capacity to inhibit LDL oxidation in well-trained triathletes. *Life Sciences* 2006; 78:3074-3081.
55. **Ross R.** Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
56. **Singh U, Jialal I.** Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13(3):129-142.
57. **Krötz F, Hae-Young S, Pohl U.** Reactive oxygen species. Players in the platelet game. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1988-1996.
58. **Steinberg D.** Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95:1062-1071.
59. **Aldred S.** Oxidative and nitrative changes seen in lipoproteins following exercise. *Atherosclerosis* 2007; 192:1-8.
60. **Rush JWE, Turk JR y Laughlin MH.** Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium.



- Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284:H1378-H1387.
61. **Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K, Santanam N, Parthasara S.** Role of Arterial Wall Antioxidant Defense in Beneficial Effects of Exercise on Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1681-1688.
  62. **Napoli C, Williams-Ignarro S, De Nigris F, Lerman LO, Rossi L, Guarino C, Mansueto G, Di Tuoro F, Pignalosa O, De Rosa G, Sica V, Ignarro LJ.** Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2004; 101(23): 8797-8802.
  63. **Roberts C, Vaziri N, Barnard J.** Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106:2530-2532.
  64. **Wetzstein C, Shern-Brewer R, Santanam N, Green N, White-Welkley J, Parthasarathy S.** Does acute exercise affect the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation? *Free Rad Biol Med* 1998; 24(4):679-682.
  65. **Manresa JM, Tomás M, Ribes E, Pi-Figueras M, Aguilera A, Sentí M, Marrugat J.** Polimorfismo 192 del gen de la paraoxonasa 1, actividad física y lipoproteínas de alta densidad en la mujer. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(4):126-129.
  66. **Sánchez-Quesada J, Homs-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima J, González-Sastre F, Ordoñez-Llanos J.** Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis* 1995; 118: 297-305.
  67. **Sánchez-Quesada JL, Ortega H, Payés-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasunción MA, Ordóñez-Llanos J.** LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis* 1997; 132:207-213.
  68. **Vasankari T, Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Ahotupa M, Irjala K, Heinonen O, Leino A, Viikari J.** Reduced mildly oxidized LDL in young female athletes. *Atherosclerosis* 2000; 151:399-405.
  69. **Sentürk UK, Gündüz F, Kuru O, Aktekin MR, Kipmen D, Yalçın O, Bor-Küçükataş M, Yeşilkaya A, Başkurt OK.** Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 2001; 91:1999-2004.
  70. **Robinson Y, Cristancho E, Böning D.** Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes. *Med Sci Sports Exere* 2006; 38:480-483.
  71. **Fernandez AZ, López F, Tablante A, Romano E, Hurt-Camejo E, Camejo G, Apitz-Castro R.** Intravascular hemolysis increases atherogenicity of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits in spite of heme oxygenase-1 gene and protein induction. *Atherosclerosis* 2001; 158:103-111.
  72. **Morita T.** Heme Oxygenase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1786-1795.
  73. **Vesely MJJ, Exon DJ, Clark JE, Foresti R, Green CJ, Motterlini R.** Heme oxygenase-1 induction in skeletal muscle cells: heme and sodium nitroprusside are regulators in vitro. *Am J Physiol* 1998; 275:C1087-C1094.
  74. **Albert C, Mittleman M, Chae C, Lee M, Hennekens C, Manson J.** Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1355-1361.
  75. **Niessner A, Richter B, Penka M, Steiner S, Strasser B, Ziegler S, Heeb-Elze E, Zorn G, Leitner-Heinschink A, Niessner C, Wojta J, Huber K.** Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization? *Atherosclerosis* 2006; 186:160-165.
  76. **Tayebjee M, Lip G, Blann A, MacFayden R.** Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb Res* 2005; 115:205-210.
  77. **Wang J, Lee T, Chow S.** Role of exercise intensities in oxidized low-density lipoprotein-mediated redox status of monocyte in men. *J Appl Physiol* 2006; 101:740-744.