



APS et maladies cardiovasculaires

Professeur François CARRE

*Cardiologue et physiologiste de l'exercice
Responsable du Service de médecine du sport
CHU Pontchaillou
Université de Rennes 1-INSERM 1099*

Madame Nathalie VILLE

*Maitre de conférences
UFR STAPS, LSTI Inserm 1099
Université de Rennes*

La modernisation du monde, irréversible et indispensable, s'accompagne hélas d'une sédentarisation croissante de la population générale. Sédentarisation et inactivité physique sont si délétères pour la santé que ce mode de vie est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique. A l'inverse, les preuves scientifiques de l'efficacité préventive, toujours, et curative, souvent, de l'activité physique sur nombre de maladies chroniques s'accumulent depuis de nombreuses années. L'activité physique et sportive adaptée au profil du patient est reconnue comme une thérapeutique non médicamenteuse par la Haute Autorité de Santé. Elle est pourtant aujourd'hui trop peu prescrite par le médecin. Son apport dans les pathologies cardiovasculaires est majeur, puisque la pratique d'une activité physique et sportive modérée et régulière diminue la mortalité cardiovasculaire de 35 % et la mortalité toute cause de 33 % (1).

1. Sédentarité et inactivité physique, des facteurs de risques cardiovasculaires majeurs.

Sédentarité et inactivité physique favorisent l'apparition et le développement d'une obésité qui outre ses propres effets sanitaires délétères fait le lit de facteurs de risque modifiables du syndrome métabolique : l'insulino-résistance, le diabète de type 2 les troubles lipidiques et l'hypertension artérielle (HTA). Indépendamment de l'effet classique de ces facteurs de risque, ce choix de mode de vie augmente de 1,5 à 2,4 le risque relatif de développer une maladie coronaire (2). Ce risque indépendant de l'inactivité physique est proche de ceux de l'HTA, de l'hypercholestérolémie et du tabagisme.

Sédentarité et inactivité physique sont aussi associées à une baisse de la capacité physique qui est le marqueur actuel le plus puissant du risque de mortalité précoce. Plus basse est

la capacité physique, chiffrée en METs (abréviation de Metabolic Equivalent of the Task avec 1 MET= 3, 5 ml/min/kg O₂, consommation d'oxygène moyenne de repos) et plus courte est l'espérance de vie en bonne santé. La capacité physique est un marqueur de risque de mortalité précoce indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de tous les facteurs de risque cardiovasculaires et des pathologies éventuelles du sujet concerné (2, 3, 4). Toute amélioration de 1 MET de la condition physique diminue le risque de mortalité de 12 à 17 % dans les deux sexes (2,3). En moyenne, ainsi, les méfaits de l'inactivité sont rapidement et durablement réversibles avec une pratique régulière d'une activité physique modérée.

2. Effets bénéfiques de l'activité physique en prévention primaire et secondaire.

L'activité physique améliore les facteurs de risque cardiovasculaires décrits ci-dessus. Elle intervient en prévention primaire en limitant leur apparition et en prévention secondaire pour éviter la survenue des complications liées à leur développement. Sur le plan cardiovasculaire ces complications touchent l'ensemble des axes artériels avec risque surtout de maladie coronaire, accident vasculaire cérébral (AVC) et artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Les effets bénéfiques sur l'obésité et ses conséquences d'insulino-résistance et troubles glucidiques qui sont abordés par ailleurs dans l'ouvrage ne seront pas décrits ici. Mais l'activité physique a aussi des effets bénéfiques cardiovasculaires directs indépendants de ceux-ci sur le développement des maladies cardiovasculaires.

3. Activité physique et sportive et hypertension artérielle.

L'HTA qui est très commune représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Ainsi le risque de mortalité précoce est doublé pour chaque incrément de 20 mm Hg au-delà de 115 mm Hg pour la pression artérielle systolique (PAS) et pour chaque incrément de 10 mm Hg au-delà de 75 mm Hg pour la diastolique (PAD) (4). Lors de l'avancée en âge, le risque de développer une HTA chez un sédentaire est augmenté de 35 à 70% par rapport à celui d'un sujet actif (4). Globalement l'activité physique et sportive diminue le risque de développer une HTA de 15% en moyenne (5). L'HTA doit être prévenue et lorsqu'elle est installée (PAS \geq 140 mm Hg et /ou PAD \geq 90 mm Hg), elle doit être efficacement traitée pour éviter la survenue de complications. Les complications principales de l'HTA sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et coronaires, les troubles du rythme surtout atriaux comme la fibrillation atriale, l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque.

Chez les hypertendus, l'activité physique régulière et modérée d'endurance diminue en moyenne la pression artérielle systolique de 7-10 mm Hg et la diastolique de 4-8 mm Hg (4,6). La mesure ambulatoire de la pression artérielle confirme une baisse tensionnelle surtout diurne (5). Ces effets bénéfiques sont plus nets dans les hypertensions artérielles modérées du sujet jeune et lorsqu'une baisse de la surcharge pondérale est associée (4). Une diminution de la thérapeutique anti-hypertensive peut ainsi souvent être proposée (4). La mortalité est moindre chez les hypertendus actifs que chez les sédentaires. Et pour chaque gain de 1 MET, ce risque diminue de 13 %, indépendamment des autres facteurs de risque du patient (4). La pression artérielle est le produit du débit cardiaque par les résistances périphériques totales. L'activité physique abaisse les résistances périphériques par la restitution d'une relaxation vasculaire endothélio-dépendante efficace et la diminution du tonus sympathique (6). En cas de syndrome métabolique associé, l'amélioration de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie interviennent aussi (4,5). Chez l'hypertendu, il est ainsi formellement recommandé de débiter le traitement par des

règles hygiéno-diététiques et en particulier l'activité physique associé si besoin à un traitement pharmacologique (4,7).

Rappelons que le patient hypertendu de stade 1 bien équilibré par son traitement peut être autorisé à pratiquer tous les sports en compétition. Un hypertendu, traité ou non, avec des chiffres tensionnels supérieurs à 160mm Hg de systolique et/ou 100 mm Hg de diastolique ment ne peut pas être autorisé à pratiquer des sports à haute composante statique ni en loisir ni en compétition (8).

4. Activité physique et sportive et troubles lipidiques.

Les dyslipidémies caractérisées par un taux de cholestérol (C) total et surtout de LDL-C anormalement élevé doivent être efficacement traitées pour éviter la survenue d'AVC et/ou coronarien. Les valeurs cibles de LDL-C total à atteindre varient selon le risque cardiovasculaire du patient. Les règles hygiéno-diététiques, régime alimentaire et activité physique et sportive, sont les premières à prescrire. Elles seront associées si besoin à un médicament hypolipémiant.

L'exercice physique augmente plus la lipolyse qu'un jeûne de 3 jours (9) ! Mais les modifications des lipoprotéines induites par la pratique d'une activité physique régulière restent mal quantifiées et incomplètement expliquées. Ceci est en partie dû au fait que l'analyse « basique » du profil lipidique, cholestérol (C) total-HDL-C et LDL-C ne reflète chez un sujet que grossièrement son profil athérogène. En effet, le LDL-C total est composé des particules de taille variable au risque athérogène d'autant moins élevé que les particules sont petites. Il en est de même pour le HDL-C total (10). Le pourcentage de ces particules au sein du LDL-C total comme du HDL-C total peut être modifié par l'action hypolipémiante de l'activité physique ou du régime (10).

En résumé, l'activité physique diminue la concentration sanguine des triglycérides (11). Elle a globalement tendance à diminuer la concentration sanguine du LDL-C total et elle limite toujours son augmentation (5,12) mais surtout elle augmente le pourcentage de molécules de grosse taille moins athérogènes de LDL-C (5,10). Son effet bénéfique le plus souvent rapporté est l'augmentation de la concentration de HDL-C total (3-5%) proportionnelle à la durée hebdomadaire de l'activité C (5, 12, 13) et de sa composition en molécules de grosse taille (10). Il existe manifestement des patients plus ou moins répondeurs (5). Chez le sujet en surpoids, l'association régime équilibré et activité physique et sportive paraît la mieux adaptée (11).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés, outre la majoration progressive de l'utilisation des lipides par le muscle squelettique (14) des adaptations enzymatiques sont décrites comme l'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase, baisse de la fraction de la cholesteryl ester transfert protein (CETP), diminution de l'activité de la lipase hépatique (11,14). Le rôle bénéfique de l'irisine, une des nombreuses myokines libérée par le muscle squelettique en activité pourrait aussi avoir un rôle (15).

Donc globalement, l'activité physique et sportive régulière améliore le profil athérogène des lipides circulants mais pour être efficace cette activité doit être relativement intense. Isolée elle est rarement suffisante pour régulariser totalement un profil lipidique fortement athérogène. Chez un sujet très sédentaire, les activités d'endurance modérées et prolongées sont à proposer au début. L'association du renforcement musculaire à l'endurance en privilégiant le nombre de répétition plus que le niveau de charge (50-85 % de la force maximale volontaire) majorerait l'effet bénéfique de l'exercice musculaire sur le profil lipidique (11,16).

Parmi les drogues hypocholestérolémiantes, les statines s'accompagnent dans 10 à 15% des cas de douleurs musculaires et/ou tendineuses chez les athlètes en particulier les coureurs à pied (17). Une étude récente a cependant montré que les coureurs à pied avec une hypercholestérolémie diminuaient globalement leur distance hebdomadaire d'entraînement et ce de la même manière quelle que soit la drogue hypolipémiant utilisée (17).

5. Effets de l'activité physique et sportive en prévention tertiaire

Dans le cadre des maladies cardiovasculaires, la pratique d'une activité physique et sportive adaptée à la gravité de la pathologie doit être prescrite aux patients coronariens, présentant une AOMI, ayant eu un AVC, ou insuffisants cardiaques. Cette pratique améliore toujours la qualité de vie, diminue la survenue de complications et souvent la mortalité de ces patients. Ainsi il est recommandé à tous les patients coronariens et insuffisants cardiaques de bénéficier d'un séjour en centre de réadaptation cardiovasculaire ou l'activité physique associée et l'éducation thérapeutique occupent une place majeure (5). La réadaptation est beaucoup moins utilisée dans l'AOMI et après un AVC malgré ses effets bénéfiques prouvés. La problématique dans ses maladies chroniques cardiovasculaires est la poursuite d'une activité physique et sportive adaptée régulière à très long terme. La multiplication de structures associant une pratique sportive adaptée et un encadrement bien formé aux spécificités des patients et offrant un large choix de pratique sportive devrait aider à répondre à cette limite.

Outre les effets bénéfiques sur les facteurs de risque décrits précédemment, d'autres effets de l'activité physique et sportive observés d'autres adaptations peuvent expliquer les bénéfices observés chez ces patients.

6. Activité physique et balance autonome

Le système nerveux autonome et l'équilibre des actions de ses deux branches, parasympathique (frein) et sympathique (accélérateur), ont un rôle majeur dans plusieurs régulations dont celle du système cardiovasculaire. Sédentarité et inactivité physique s'accompagnent d'une hyper adrénergie qui explique la tachycardie de repos et la vasoconstriction généralisée. A l'inverse, comme le montre l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, l'activité physique et sportive régulière baisse l'influence du sympathique et majore celle du parasympathique (17). Une baisse de la fréquence cardiaque de repos et de la pente de son accélération à l'exercice témoigne de cet effet bénéfique (1). Un effet préventif sur la survenue des arythmies cardiaques en particulier à l'effort est aussi rapporté expérimentalement (19).

7. Activité physique et sportive et vascularisation

L'exercice physique régulier a une double action bénéfique, morphologique et fonctionnelle, sur les vaisseaux. Sur le plan morphologique, le diamètre des gros vaisseaux est majoré et la densité capillaire est augmentée grâce à une angiogenèse accrue. En effet certaines myokines libérées par le muscle squelettique en activité favorisent la vasculogenèse (5). Sur le plan fonctionnel, la réactivité vasculaire surtout endothélio-dépendante (augmentation des productions de NO et de prostacycline) est améliorée (20,21). De plus comme on l'a vu l'effet vasoconstricteur de l'hypertonie sympathique est diminué. Ces adaptations qui augmentent la perfusion des organes et en particulier des muscles squelettiques améliorent la compliance artérielle et limitent le développement de l'athérosclérose (20,21,22,23). Ainsi, l'épaisseur intima-média est moindre chez les sujets entraînés (23). Un effet bénéfique des différents types

d'entraînement, endurance, fractionné et renforcement musculaire est aussi rapporté sur la microvascularisation (22)

8. **Activité physique et sportive et thrombogénèse**

L'hyperinsulinémie, le niveau élevé d'inflammation et l'élévation du taux de catécholamines circulantes associés à la sédentarité et à l'inactivité physique diminuent le potentiel de fibrinolyse et accentue le risque de thrombose en augmentant les concentrations de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène (24,25). Les effets de l'exercice aigu sur la balance coagulation/fibrinolyse dépendent de son intensité et de sa durée (26,27,28). L'exercice de faible intensité (< 50% de VO₂ max) modifie peu cette balance, l'exercice modéré (50-75% VO₂ max) améliore la fibrinolyse alors que l'exercice intense (>75% VO₂ max) augmente à la fois la coagulation et la fibrinolyse (27). Lors des efforts de longue durée les effets de la déshydratation se surajoutent à ceux de l'intensité (27) du fait. À long terme, la pratique régulière d'une activité physique améliore les capacités de fibrinolyse en diminuant l'adhésion plaquettaire et l'augmentation de l'activateur du plasminogène (26,28). Les baisses d'hématocrite et de fibrinogène associées diminuent aussi la viscosité sanguine (1,5, 26).

9. **Activité physique et sportive et inflammation**

Il est maintenant bien établi que la plupart des maladies chroniques sont associés à un syndrome inflammatoire chronique souvent infra clinique qui a un rôle important dans la pérennisation de la pathologie (1,5,28). Dans le domaine cardiovasculaire, l'inflammation favorise le développement de l'athérosclérose (29). Lors de la réalisation d'un exercice, le niveau d'inflammation augmente transitoirement et grossièrement proportionnellement à l'intensité et à la durée de l'effort (25,29). Mais la pratique régulière et adaptée individuellement d'une activité physique et sportive est associée à une baisse du niveau inflammatoire et du stress oxydatif (30,31). L'exercice physique régulier et d'intensité modérée a des propriétés anti-inflammatoires systémiques.

Outre le cortisol, plusieurs interleukines (IL) comme IL-6, IL-8, IL-10 et IL-15 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou les TNF-R autres molécules anti-inflammatoires sont libérées par le muscle squelettique en activité. Ces substances ont une action anti-inflammatoire directe et limitent aussi la production de substances délétères comme le tumor-necrosis factor -alpha (TNF- α) (32). Cette action anti inflammatoire semble avoir un rôle majeur dans les effets préventifs cardiovasculaires primaires et secondaires de l'activité physique (29).

10. **Activité physique et sportive et stress oxydatif**

Parallèlement à son effet anti-inflammatoire, l'activité physique et sportive régulière améliore la réponse au stress oxydatif en prévenant la peroxydation lipidique et en augmentant la production d'anti-oxydants. Les ROS (pour *reactive oxygen species*) ont une réponse biphasique à l'exercice, avec une augmentation transitoire pendant l'effort suivie d'une inactivation rapide par élévation des substances anti-oxydantes. De plus d'autres protéines cytoprotectives, anti-oxydantes, de la famille des HSPs (pour *Heat Shock Proteins*), comme l'HSP 70 qui est cardioprotectrice, sont aussi libérées (33,34).

11. **Quelle activité physique et sportive en prévention tertiaire ?**

Pendant très longtemps l'activité physique proposée aux patients coronariens et insuffisants cardiaques dans les centres de réadaptation s'est résumée à l'endurance selon un travail continu au niveau du seuil ventilatoire. D'autres activités ont été progressivement proposées (35)

Le renforcement musculaire y a été ensuite progressivement associé, du fait de son apport pour les gestes de la vie courante qui réclament souvent une force musculaire acceptable. Les données concernant les effets de l'entraînement en renforcement musculaire (musculature dynamique) sont moins bien documentées que celles concernant l'endurance. En résumé, le renforcement musculaire améliore nettement le contrôle de la masse grasse et de la glycémie, mais à peu d'effet sur l'équilibre lipidique. Ses effets sur l'hypertension artérielle ont été peu étudiés. Le renforcement musculaire semble baisser la pression artérielle mais il est important de noter qu'il n'augmente pas les chiffres tensionnels. Enfin ses effets bénéfiques sur les autres systèmes que cardiovasculaires ont été bien démontrés (36). Ainsi, à la lecture de ces données il paraît actuellement raisonnable de ne pas contre-indiquer systématiquement la musculature dynamique mais aussi d'associer à sa pratique un entraînement en endurance.

Plus récemment, l'entraînement en endurance de type fractionné (interval-training) a été introduit. Sa pratique bien encadrée est sûre. Du fait de son aspect ludique et moins rébarbatif que l'effort continu prolongé à intensité constante, il est bien apprécié des patients. Il pourrait être plus bénéfique sur la consommation maximale d'oxygène. Cependant sa pratique au long cours par un patient isolé non surveillé a été peu étudiée (37,38).

12. Activité physique et sportive et maladie coronaire

Chez le coronarien, l'activité physique adaptée améliore la qualité de vie des patients et diminue les ré-hospitalisations ainsi que la mortalité cardiovasculaire de 25 à 30% (39,40). Concernant la pratique du sport en compétition des coronariens, les anciennes (2005) recommandations européennes et nord-américaines étaient très restrictives. La très récente mise à jour des recommandations nord-américaines le sont beaucoup moins. En effet, elles autorisent les patients coronariens avec des facteurs de risque parfaitement équilibrés, une fraction d'éjection de repos normale, sans trouble du rythme au repos ni à l'effort et sans signe d'ischémie résiduelle à l'effort à pratiquer s'ils le souhaitent tous les sports en compétition (41).

13. Activité physique et sportive et AOMI

Quelle que soit l'atteinte lésionnelle la rééducation vasculaire qui présente de bons résultats en termes de coût efficacité est recommandée dans l'AOMI. Elle reste très peu prescrite par les médecins. L'activité physique, essentiellement de la marche, outre les effets décrits plus haut améliore le métabolisme musculaire, recule le seuil de la douleur et améliore la biomécanique du déplacement.

Le plus souvent il est recommandé de marcher jusqu'au seuil de la douleur, au-delà de la gêne, de s'arrêter quelques minutes puis de repartir pendant des séances de 30 minutes. L'intervalle training plus récemment proposé paraît très efficace. La marche peut se faire sur tapis roulant ou à l'extérieur. Une gymnastique analytique des groupes musculaires situés en dessous et au-dessus de l'oblitération artérielle est souvent associée (42,43).

14. Activité physique et sportive et accident vasculaire cérébral

La réadaptation à l'effort reste relativement peu utilisée en post-AVC. Il est pourtant montré que ces patients qui sont très sédentaires aggravent de par leur inactivité physique leur niveau de risque cardiovasculaire après l'accident initial. Une activité physique adaptée après un bilan individuel cardiorespiratoire et bien sûr neurologique et locomoteur ne présente pas de risque particulier et n'aggrave pas la spasticité. Elle

améliore la qualité de vie et souvent la mobilité grâce à une marche moins limitée. Sa mise en place précoce semble plus efficace (44,45).

15. Activité physique et insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque, la pratique sportive est rarement possible en dehors des formes débutantes. Elle devra toujours être modérée. Une activité sportive intense pouvant se révéler délétère au niveau des fonctions myocardiques. L'activité physique modérée et régulière, au mieux journalière est toujours bénéfique pour ces patients en règle générale déconditionnés. Sa pratique doit être associée à une bonne éducation thérapeutique car il n'est pas évident de faire le lien entre maladie cardiaque et les deux symptômes les plus limitants, essoufflement et fatigue musculaire. Les effets bénéfiques souvent très nets s'expliquent surtout par un effet périphérique au niveau musculaire, vascularisation et effet enzymatique et des réflexes cardio-respiratoires. L'éventuelle amélioration centrale étant essentiellement indirecte, l'augmentation du volume d'éjection systolique s'expliquant d'une part par un temps de remplissage plus long favorisé par la baisse de la fréquence cardiaque de repos et d'effort sous-maximal et d'autre part par une moindre résistance à l'éjection sanguine du fait de la meilleure vasodilatation périphérique (46).

16. Conclusion

Les preuves scientifiques des bienfaits d'une activité physique et sportive régulière adaptée aux patients s'amoncellent. Ne pas proposer cette thérapeutique non médicamenteuse qui présente très peu de risque lorsque le patient est éduqué, et si besoin bien encadré, est une perte de chance pour celui-ci. Le praticien doit en être aujourd'hui convaincu ce qui lui permettra d'être convaincant vis à vis de son patient.

17. Références et sources utilisées dans ce chapitre

- 1- Nocon M et al Association of physical activity with all cause and cardiovascular mortality : a systematic review and meta analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:239-46
- 2- Thompson P.D., Buchner D.B., Pinã I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107 : 3109-16
- 3- Seefeldt V, Malina RM, Clark MA. Factors affecting levels of physical activity in adults. *Sports med* 2002 ; 32 : 143-168
- 4- Kokkinos P, Sheriff H, Kheirbek R Physical inactivity and mortality risk. *Cardiol Res Pract.* 2011 ;924945.
- 5- Pedersen B, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(Suppl 1):3–63.
- 6- Cornelissen VA, Fagard RH Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure–regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors *Hypertension* 2005;46:667-75
- 7- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105–87
- 8- Black HR, Sica D, Ferdinand K, White WB. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 6: Hypertension. *J Am Col Cardiol* 2016 ; 66 :2393-7
- 9- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2004; 347: 1483-92
- 10- Chandra A, Rohatgi A. The role of advanced lipid testing in the prediction of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 394. doi:10.1007/s11883-013-0394-9.
- 11- Mann S, Beedie C, Jimenez A Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014 ;44:211–221

- 12- Aadahl M, Kjaer M, Jørgensen T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:369–78.
- 13- Kesaniemi Y, Danforth EJ, Jensen M, et al. Dose–response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S351–8.
- 14- Bosma M. Lipid homeostasis in exercise *Drug Discov Today.* 2014;19:1019-23
- 15- Oelmann S, Nauck M, Völzke H, et al. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population. *PLoS ONE* 2016. 11: e0154319.doi:10.1371
- 16- Schwingshackl L, Missbach B, Dias S et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:1789-97
- 17- Williams PT, Thompson PD. Effects of statin therapy on exercise levels in participants in the National Runners' and Walkers' Health Study. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1338-47
- 18- Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity : evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:377-84
- 19- Billman GE, Kukielka M. Effect of endurance exercise training on heart rate onset and heart rate recovery responses to submaximal exercise in animals susceptible to ventricular fibrillation. *J Appl Physiol* 2007;102:231–40.
- 20- Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf).* 2010;199:441-50
- 21- Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:H10-23
- 22- Olver TD, Laughlin MH. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H337-50
- 23- Adams A, Linke A, Breuckmann et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2008,15:602–7
- 24- Leung FP, Yung LM, Laher I et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases : an update (part1); *Sports Med* 2008;38:1009-24
- 25- Chen YW, Apostolakis S, Lip GY. Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2014;46:439-55.
- 26- El-Sayed MS, Al-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34:181-200
- 27- Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med.* 2003;33:795-807.
- 28- Wang JS. *J Biomed Sci.* Exercise prescription and thrombogenesis. 2006 Nov ; 13:753-61.
- 29- Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, et al. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:4326-49.
- 30- Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(11-12):785-93.
- 31- Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with V'O₂ max in asymptomatic men. *J Appl Physiol* 2007;102:1374–79
- 32- Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and TGC-1 in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454:463-9
- 33- Corbi G, Conti V, Russomanno G, et al. Is physical activity able to modify oxidative damage in cardiovascular aging? *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:728547. doi: 10.1155/2012/728547.
- 34- Henstridge DC, Febbraio MA, Hargreaves M. Heat shock proteins and exercise adaptations. Our knowledge thus far and the road still ahead. *J Appl Physiol* (1985). 2016 ; 120:683-91. 17.
- 35- Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A. Comparison of different forms of exercise training in patients with cardiac disease: where does high-intensity interval training fit ? *Can J Cardiol.* 2016;32:485-94.
- 36- Braith RW Stewart KJ Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular diseases *Circulation* 2006;113:2642-50
- 37- Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, et al. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014 ; 44:687-700.

- 38- Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2013;111:1466-9.
- 39- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1-12.
- 40- Giannuzzi P., Mezzani A., Saner H., et al. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European society of cardiology. *Eur. J. Cardiovasc. Prevention Rehab.* 2003;10:319-27.
- 41- Thompson PD, Myerburg RJ, Levine BD, Udelson JE, Kovacs RJ, Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 8: coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 :2406-11
- 42- Haas TL, Lloyd PG, Yang AT, Terjung RL Exercise Training and Peripheral Arterial Disease *Compr Physiol* . 2012 ; 2: 2933–3017.
- 43- Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation.* 2011; ;123:87-97
- 44- Middleton LE, Dale Corbett D, Brooks D, et al. Physical activity in the prevention of ischemic stroke and improvement of outcomes: A narrative review. *Neurosci Biobehavior Rev* 2013;7:133–137
- 45- Stoller O, de Bruin ED, Knols RH, Hunt KJ Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2012, 12:45-50
- 46- Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H1419-39