

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



REVISIÓ

Els nous factors de risc cardiovascular i l'activitat física

Nicolás Terrados^{a,*}, Gracia Valcárcel^b i Rafael Venta^{b,c}

^aUnitat Regional de Medicina Esportiva del Principado de Asturias-Fundación Deportiva Municipal de Avilés i Departament de Biologia Funcional, Universitat d'Oviedo, Oviedo, Espanya

^bServei de Bioquímica, Hospital San Agustín, Avilés, Espanya

^cDepartament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat d'Oviedo, Principat d'Astúries, Oviedo, Espanya

Rebut el 16 de març de 2010; acceptat el 30 d'abril de 2010

PARAULES CLAU

Factors de risc cardiovascular;
Activitat física;
Homocisteïnèmia;
Dimetilarginina asimètrica

Resum

Des de fa anys es coneixen diversos factors de risc cardiovascular, anomenats tradicionals, com són: la hipercolesterolèmia, la hipertensió, la hiperglucèmia, el tabaquisme, etc. D'altra banda, els últims anys han sorgit amb força estudis que proposen la introducció de nous factors de risc cardiovascular, no convencionals o "emergents", diversos dels quals relacionats amb els lípids plàsmics, però altres no, com són els marcadors d'inflamació, l'homocisteïnèmia, la glucèmia en dejú alterada i la dimetilarginina asimètrica, amb les seves implicacions consegüents en les decisions preventives i terapèutiques. Aquests factors de risc emergents també poden ser modificats per l'exercici físic, però aquest efecte encara és poc conegut, sobretot pel que fa a l'homocisteïna i la dimetilarginina asimètrica.

© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

KEYWORDS

Cardiovascular risk factors;
Physical activity;
Homocysteinaemia;
Asymmetric dimethylarginine

New cardiovascular risk factors and physical activity

Abstract

Recent research has suggested that a number of new cardiovascular risk factors should be added to the "traditional" risk factors of hypercholesterolemia, hypertension, hyperglycaemia, nicotine poisoning, etc. Some of these non-conventional, "emergent" conditions are related to plasma lipids whilst others, for example, markers of inflammation, homocysteinaemia, impaired fasting glycaemia and asymmetric dimethylarginine, are not. The emergent factors have obvious implications for preventative and therapeutic decisions. Physical exercise can have a modifying effect, though this is not, as yet, generally well known (especially with regards to homocysteinaemia and asymmetric dimethylarginine).

© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor per a correspondència.

Correu electrònic: nterrados@ayto-aviles.es (N. Terrados).

Introducció

Un factor de risc cardiovascular (FRC) és una característica biològica o una conducta que augmenta la probabilitat de patir o morir de malaltia cardiovascular (MCV) en aquells individus que la presenten¹. El concepte “factor de risc” va ser introduït en l'Estudi Framingham² fa mes de cinquanta anys, i des d'aleshores els avenços en l'àrea de l'epidemiologia han permès realitzar estudis clínics en grans poblacions i s'han pogut identificar una sèrie de factors de risc de la MCV, que actuarien com a inductors de la formació de la placa d'ateroma. Per acceptar o establir que una determinada característica biològica, factor ambiental o hàbit és un FRC, cal que tingui un mètode de mesurament estandarditzat, que els estudis prospectius siguin concordants, hi hagi un efecte additiu quan en un individu concorrin diversos factors de risc i que la modificació del factor, en el cas dels factors modificables, vagi seguida d'una disminució del risc³ (taula 1)

Des de fa anys hi ha una evidència científica clara d'una sèrie de FRC majors, anomenats “tradicionals”, com són la hipercolesterolèmia, la hipertensió, la hiperglucèmia, el tabaquisme, el sedentarisme, etc., que per la seva més gran categoria i força de l'evidència científica, computen en l'estratificació del risc individual⁴. D'altra banda, els últims anys han sorgit amb força estudis que proposen la introducció de nous FRC, o “emergents”, amb la pretensió que siguin incorporats en l'avaluació i estratificació del risc cardiovascular en els individus i en les poblacions, amb les implicacions consegüents en les decisions preventives i terapèutiques.

S'han publicat nombrosos documents i informes de recomanacions per a la prevenció de les malalties cardiovascu-

lars i per al control dels seus principals factors de risc, elaborats per organismes internacionals o per institucions o societats científiques internacionals i nacionals (Estats Units, diversos països europeus⁵, etc.). D'acord amb les darreres recomanacions del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁴, que són les més seguides i que gaudeixen de més predicament arreu del món, es mostren a la taula 1 els denominats FRC majors “tradicionals”, i a la taula 2 els FRC emergents. Alguns són coneguts des de fa decennis, però han estat objecte de discussió i controvèrsia i finalment no s'havia arribat a un consens per incloure'ls entre els paràmetres per tenir en compte en l'avaluació del risc cardiovascular.

El Panel III de l'NCEP identifica tres classes d'FRC que influeixen en la probabilitat de presentar una MCV, encara que només els primers serveixen per modificar els objectius del tractament: els FRCV majors, els factors de risc units a estils de vida i els factors de risc emergents.

Aquest Panel III reconeix que, a més dels FRC majors, l'MCV es veu influïda per la presència d'altres factors, la modificació dels quals influeix positivament en alguns dels FRC majors tot reduint el risc, per la qual cosa constitueixen objectius directes del tractament. Són aquells que exerceixen la seva acció a través de factors intermedis o empitjoren els factors de risc independents, com ara l'obesitat, la inactivitat física, el sexe masculí, la història familiar d'MCV prematura i els factors psicosocials. Malgrat que no computen en els algorismes per estratificar el risc⁶, dos d'ells —l'obesitat i la inactivitat física— són considerats FRC causals per l'American Heart Association.

Factors de risc cardiovascular tradicionals

Factors de risc lipídics

La hipercolesterolèmia és un dels principals factors de risc modificables de la MCV. L'estudi Multiple Risk Factor Intervention Trial va demostrar l'existència d'una relació contínua i gradual entre la colesterolèmia i la mortalitat total i la mortalitat per cardiopatia isquèmica⁷.

Taula 1 Factors majors “tradicionals” de risc cardiovascular⁴

Edat i sexe (homes \geq 45 anys, dones \geq 55 anys)
 Tabaquisme
 Hipertensió arterial (PA \geq 140/90 mmHg o en tractament antihipertensiu)
 Augment de colesterol LDL
 Disminució de colesterol HDL (<40 mg/dl)^a
 Antecedent familiar de malaltia cardíaca coronària prematura
 Home familiar en primer grau <55 anys
 Dona familiar en primer grau <65 anys
 Diabetis mellitus^b
 Estil de vida (sobrepès/obesitat, sedentarisme, dieta aterogènica)^c

PA: pressió arterial; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat.

Adaptada del Panel III del National Cholesterol Education Program⁴.

^aSi el colesterol HDL és \geq 60 mg/dl, es considera com a factor de risc “negatiu”.

^bLa diabetis mellitus s'equipara al risc equivalent a la situació de prevenció secundària.

^cAquests factors no es computen en els algorismes per estratificar el risc

Taula 2 Factors de risc cardiovascular emergents

Factors de risc lipídics
 Quocient colesterol total/colecsterol HDL
 Apolipoproteïnes
 Subclases de les HDL
 Triglicèrids
 Partícules d'LDL “petites i denses”
 Lipoproteïnes residuals o romanents
 Factors de risc no lipídics
 Marcadors d'inflamació
 Homocisteïnèmia
 Glucèmia en dejú alterada
 Factors trombogènics/hemostàtics

HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat.

Les tres classes principals de lipoproteïnes són: les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) i les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL). Una altra classe de lipoproteïnes són les lipoproteïnes de densitat intermèdia (IDL), que es troben entre les VLDL i les LDL i que en la pràctica clínica s'inclouen en el mesurament de les LDL.

Amb excepció de les HDL, que transporten de forma reversa el colesterol i, per tant, exerceixen una acció vasoprotectora, les partícules lipídiques són més aterogèniques com més colesterol transporten. Els quilomicrons duen una tan escassa quantitat de colesterol, que el seu augment en la hiperquilomicronèmia (dislipidèmia tipus I) no s'associa a lesions arterioscleròtiques. En canvi, a partir de l'acumulació de les VLDL, una cinquena part de les quals està constituïda per colesterol, es comença a observar un increment de l'aterogènesi. Com que les LDL són les partícules amb més quantitat de colesterol, són les causants principals d'aterogènesi quan estan en excés.

Els nivells de colesterol HDL estan inversament relacionats amb el risc d'MCV, i semblen tenir un paper protector contra el desenvolupament de l'aterosclerosi, ja que capten el colesterol lliure dels teixits perifèrics, com les cèl·lules de la paret vascular. Aquest colesterol es transforma en èsters de colesterol, una part del qual és transferit a les VLDL per la proteïna transferidora d'èsters de colesterol (CETP) i retorna al fetge per IDL i LDL i una altra part és transferida directament al fetge per les partícules HDL. El fetge reutilitza el colesterol per a la síntesi de VLDL, per a la síntesi de sals biliars o l'excreta directament a la bilis. Per tant, l'HDL té tendència a fer disminuir els nivells de colesterol.

Per bé que els nivells d'LDL són els que reben la major atenció en la pràctica clínica, hi ha evidències creixents que indiquen que les VLDL tenen un paper important en l'aterogènesi.

Factors de risc no lipídics

Hipertensió

La hipertensió és un FRC principal i independent, però el seu efecte perjudicial es potencia quan s'associa a altres factors de risc coronaris com el tabac, la diabetis i les dislipèmies. El sisè informe de la Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure defineix la hipertensió com una pressió arterial sistòlica ≥ 140 mmHg o diastòlica ≥ 90 mmHg o la necessitat de tractament antihipertensiu⁸. Estudis diversos, entre els quals l'estudi Framingham, han mostrat un increment del risc de mortalitat total i cardiovascular com més augmenten els nivells de pressió arterial (diastòlica i sistòlica), relació que esdevé contínua i gradual⁹⁻¹¹. Aquesta associació se sosté tant en homes com en dones i tant en individus joves com en ancians.

Hàbit tabàquic

El tabac contribueix clarament a augmentar el risc d'MCV. La relació entre el tabac i el risc d'MCV és dependent de la dosi i s'observa tant en homes com en dones. Els estudis observacionals suggereixen que abandonar l'hàbit tabàquic s'acompanya d'una reducció substancial del risc d'esdeveniments cardiovasculars.

Diabetis

La diabetis es defineix com la presència d'un nivell de glucosa en dejú major o igual a 126 mg/dl¹². El risc de MCV es veu substancialment incrementat tant en la diabetis mellitus tipus 1 com en la de tipus 2¹³. L'increment del risc atribuït a la hiperglucèmia és independent d'altres factors de risc, com l'obesitat o el sobrepès i les dislipèmies, sovint observats en individus diabètics.

El 80% de la mortalitat dels pacients amb diabetis mellitus ve donada per complicacions de l'aterosclerosi, sent la cardiopatia isquèmica la responsable del 75% dels casos¹⁴. A més, el risc d'infart agut de miocardi d'un pacient amb diabetis mellitus tipus 2, sense infart de miocardi previ, és semblant a la dels no diabètics amb infart de miocardi previ¹⁵.

Tot i ser probable que un control estricte de la diabetis redueixi la malaltia microvascular i les complicacions com la malaltia renal i la retinopatia, les dades sobre els efectes del control glucèmic respecte dels episodis coronaris són incertes. Sovint el diabètic presenta una dislipèmia caracteritzada per una moderada hipercolesterolèmia i hipertrigliceridèmia amb concentracions baixes de colesterol HDL que comporta un elevat risc cardiovascular. Això s'associa amb freqüència a obesitat central, hiperinsulinisme i hipertensió arterial. Per tant, l'associació de nombrosos FRC explica per què moltes persones ja presenten malaltia arterioscleròtica quan s'estableix un diagnòstic de diabetis mellitus.

Factors de risc cardiovascular emergents

Apolipoproteïnes

Apolipoproteïna A

Les apolipoproteïnes A són un grup de proteïnes distribuïdes en forma variable sobre diferents lipoproteïnes. L'apo A-1 és l'apolipoproteïna més abundant en el plasma i està present en l'HDL, del qual constitueix prop del 90% i entre 60 i el 70% de la fracció proteica en les subfraccions HDL2 i HDL3, respectivament. L'apo A-1 és sintetitzada inicialment al fetge i a l'intestí com un precursor proteic, el qual és degradat fins a la seva forma madura en plasma, que és una simple cadena polipeptídica que conté 243 aminoàcids. El component proteic de més concentració d'HDL participa activament en el transport revers de colesterol. L'apolipoproteïna apo A-2 és el segon component proteic de més concentració d'HDL, malgrat que està absent en la subfracció HDL2 i els nivells plàsmics no es correlacionen amb els nivells HDL-colesterol.

El mesurament de la concentració en sèrum d'apo A-1 reproduceix perfectament el valor predictiu de malaltia coronària de la concentració en sèrum d'HDL, però aquesta correlació no és vàlida en subjectes amb hipertrigliceridèmia, en què la fracció HDL està enriquida amb triglicèrids i on el colesterol gairebé és absent.

Els resultats d'alguns estudis han demostrat que la relació entre apo B/apo A-1 és millor, per valorar el risc cardiovascular, que no pas la relació colesterol total/colesterol HDL, o de colesterol LDL/HDL^{16,17}. El nombre de partícules, i especialment el balanç entre elles, és a dir, la relació

d'apo B/apo A-1, pot ser més important que la quantitat de lípid que du cada partícula.

Apolipoproteïna B

L'apolipoproteïna B és una proteïna de gran pes molecular, present en els quilomicrons i en les lipoproteïnes VLDL i LDL. Hi ha dues formes moleculars en plasma: apo B-100 (apo B) i apo B-48. L'apo B és una única cadena polipeptídica de 4.536 aminoàcids (una de les proteïnes més grans existents al plasma) sintetitzada al fetge i secretada dins les VLDL. És quantitativament mantinguda durant la conversió de VLDL a IDL fins a LDL, de la qual és l'únic component proteic, i per aquesta raó els nivells d'apo B estan correlacionats amb els nivells d'aquestes lipoproteïnes. Hi ha diversos estudis que estableixen la relació entre les concentracions en sèrum d'apo B i el risc cardiovascular¹⁸⁻²⁰.

Atès que cada partícula d'VLDL, IDL i LDL només conté una molècula d'apo B, la seva concentració en sèrum reflecteix el risc associat amb totes aquestes partícules aterogèniques. L'NCEP, per bé que la considera factor de risc, no en recomana la determinació en la pràctica clínica en no disposar de guies clíniques ni algorismes d'estratificació de risc basats en la seva concentració.

No obstant això, experimentalment proporciona una important informació addicional. La concentració d'apo B en sèrum proporciona informació sobre el nombre de partícules, especialment de les LDL, ja que en aquestes hi ha aproximadament el 90% del total d'apo B circulant. S'ha proposat que una relació colesterol LDL/apo B disminuïda és un indicador del predomini de les partícules LDL petites i denses²¹.

D'altra banda, l'estimació del colesterol LDL mitjançant la fórmula de Friedewald és molt inexacta quan els nivells de triglicèrids superen els 300 mg/dl, i si no es disposa d'un mètode directe validat o d'ultracentrifugació, la concentració d'apo B pot ser una alternativa per a l'estratificació del risc i la determinació d'objectius terapèutics²². S'ha descrit una modificació de la fórmula de Friedewald per calcular la concentració de colesterol LDL, que inclou l'apo B. El colesterol LDL obtingut d'aquesta manera es mostra més independent de la hipertrigliceridèmia que no pas el calculat per la fórmula de Friedewald²³.

Triglicèrids

Malgrat les evidències, descrites en alguns estudis epidemiològics, de la relació entre la hipertrigliceridèmia i la incidència de MCV^{24,25}, els resultats d'altres estudis multivariants més recents no permeten classificar d'una manera definitiva els triglicèrids com a FRC independent⁴. La raó és l'estreta relació entre l'elevació dels nivells de triglicèrids i altres FRC lipídics (presència al plasma de lipoproteïnes residuals o romanents de les VLDL i dels quilomicrons, predomini al plasma de partícules d'LDL "petites i denses", disminució de la concentració plàsmica de colesterol HDL), al costat de factors de risc no lipídics (hipertensió), així com també amb FRC emergents (intolerància a la glucosa, estat protrombòtic). El Panel III de l'NCEP indica que l'elevació dels nivells de triglicèrids (>200 mg/dl) s'associa amb un increment en el risc de MCV, que a més està comunament associada amb altres factors de risc lipídics i no li-

pídics, i estableix que els objectius terapèutics, en aquest sentit, s'han de basar en canvis en l'estil de vida (pèrdua de pes, exercici, deixar de fumar). L'exercici aeròbic disminueix els nivells de triglicèrids i de colesterol total i pot incrementar els nivells de colesterol HDL, especialment si s'acompanya de pèrdua de pes.

Lipoproteïna(a)

Durant els darrers anys, la lipoproteïna(a) ha atret un enorme interès com a FRC^{26,27}. La lipoproteïna(a) és una lipoproteïna esfèrica, rica en èsters de colesterol i fosfolípids, que s'assembla quant a composició a l'LDL i que conté una glicoproteïna específica, l'apolipoproteïna(a), unida per un pont disulfur a l'apolipoproteïna B-100 i que posseeix una gran homologia estructural amb el proenzim fibrinolític plasminogen (fig. 1)²⁸.

Han estat descrits diversos mecanismes que poden explicar la relació entre la lipoproteïna(a) i la MCV. En primer lloc, i com una partícula d'LDL que és, la lipoproteïna(a) exerceix un paper en la iniciació, la progressió i la possible ruptura de la placa d'ateroma. En segon lloc, aquesta partícula competeix amb el plasminogen i inhibeix l'activitat trombolítica²⁹. D'altra banda, s'ha demostrat mitjançant estudis realitzats en línies cel·lulars de ratolins, que la lipoproteïna(a) inhibeix la síntesi de NO³⁰.

Malgrat que l'augment de la concentració plàsmica de lipoproteïna(a) implica un augment del risc cardiovascular, principalment en els individus amb risc global augmentat³¹, actualment els principals documents de consens, com el Panel III de l'NCEP i l'última proposta europea, el projecte STORE³², no la inclouen entre els factors de risc cardiovascular computables per a l'avaluació del risc global. Això és perquè alguns estudis no corroboren la predicció independent dels nivells de lipoproteïna(a) de patir un episodi d'MCV^{33,34} i que no hi ha evidències que el cribratge redundi en benefici per als pacients³⁵.

PCR ultrasensible

El procés inflamatori caracteritza totes les fases del procés aterotrombòtic. A hores d'ara són molts els estudis que relacionen diversos elements que intervenen en el procés inflamatori amb el risc de presentar un episodi d'MCV. Entre aquests elements hi hauria: la molècula d'adhesió intercel·lular-1 (ICAM-1), la molècula d'adhesió vascular-1 (VCAM-1), la selectina-E, la selectina-P i les citocines proinflamatòries, com la interleucina-6 (IL-6) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α). Tots s'han revelat com predictors de risc d'MCV³⁶. En la pràctica clínica, tant les dificultats per a la determinació d'aquests marcadors com la curta vida mitjana d'aquestes molècules en sang circulant fan que no sigui possible d'introduir-les en la rutina clínica diària. Dels altres marcadors d'inflamació que s'han proposat —l'amiloide sèric A, el recompte leucocitari, el fibrinogen, la nitrorosina, la mieloperoxidasa i la proteïna C reactiva (PCR)—, només aquesta darrera s'ha refermat, per la seva estabilitat, la seva precisió de l'anàlisi i la seva assequibilitat, com a veritable candidata³⁷. L'AHA i el CDC (Centers for Disease Control) consideren que de tots els marcadors inflamatoris, només la PCR ultrasensible (PCRus)

reuneix les característiques necessàries per ser utilitzada en la pràctica clínica³⁸.

La PCR ultrasensible (PCRus) és el biomarcador inflamatori més ben caracteritzat actualment i ha estat establert com a marcador potencial de risc cardiovascular. La PCRus en plasma és una ferma candidata per ser utilitzada en la pràctica clínica, en considerar-se que és un predictor independent de malaltia coronària per a la població general d'ambdós sexes i també per als pacients que ja han presentat manifestacions clíniques d'MCV^{36,37}.

La PCR és membre de la família de les proteïnes pentaxíniques, caracteritzada per tenir una estructura pentamèrica cíclica i una simetria radial, formada per cinc protòmers de 24 kD i 206 aminoàcids que estan units entre si mitjançant enllaços no covalents, i té capacitat d'unir-se a una gran varietat de substàncies, com la fosfocolina, la fibronectina, la cromatina, les histones i les ribonucleoproteïnes³⁹.

La diferenciació dels monòcits a macròfags, que té lloc durant el procés arterioscleròtic, allibera molècules proinflamàtories, entre les quals la interleucina-6 (IL-6), que activa l'alliberament al fetge de marcadors d'inflamació com la PCR. Nivells elevats (>10 mg/dl) es registren en les infeccions bacterianes, però mitjançant l'anàlisi ultrasensible se'n poden detectar nivells molt inferiors (0-3 mg/dl), que són els que s'associen al procés arterioscleròtic. La seva vida mitjana és superior a les 24 h i els seus nivells sanguinis no s'alteren per la dieta.

Homocisteïna

En l'últim decenni s'han publicat nombrosos estudis que relacionen l'augment dels valors d'homocisteïnèmia i les MCV⁴⁰⁻⁴⁴. Tanmateix, el mecanisme pel qual l'homocisteïna està relacionada amb la MCV no està totalment escatit. L'homocisteïna té un efecte citotòxic directe sobre les cèl·lules endotelials en cultiu. S'ha observat una alteració de la funció endotelial, valorada mitjançant eco-Doppler, en els individus amb hiperhomocisteïnèmia moderada i una millora d'aquesta en disminuir la concentració d'homocisteïna mitjançant el tractament amb àcid fòlic. És important recordar que els nivells d'homocisteïna plàsmica estan relacionats amb els valors de vitamina B₁₂ i d'àcid fòlic⁴⁵.

L'homocisteïna pot promoure l'oxidació de les LDL mitjançant la producció d'espècies d'oxigen reactives, com el peròxid d'hidrogen, i s'ha descrit un efecte promotor de la multiplicació de les cèl·lules musculars llises i una disminució de la síntesi d'ADN en les cèl·lules endotelials. Multitud d'estudis, prospectius i retrospectius, donen suport a la hipòtesi que l'excés d'homocisteïna plàsmica s'associa a un risc augmentat de malaltia coronària, vascular cerebral i perifèrica^{43,46-48}.

Dimetilarginina asimètrica

La relació establerta entre la concentració de dimetilarginina asimètrica (ADMA) elevada i la disfunció endotelial, així com la possible relació entre els valors d'ADMA elevats i la incidència d'accidents cardiovasculars, han dut diversos grups d'investigació a estudiar l'associació entre el nivell d'ADMA elevat i la mort de qualsevol causa.

I diversos estudis indiquen que els nivells plàsmics d'ADMA podrien predir el risc d'esdeveniments cardiovasculars. El 2001, Valkonen et al⁴⁹ van demostrar que els subjectes del seu estudi amb nivells d'ADMA superiors a 0,62 µmol/l (percentil 75) tenia gairebé 4 vegades més risc de patir un esdeveniment coronari agut. Aquesta observació també ha estat descrita per altres autors en pacients amb angina inestable, en els quals es va observar que els pacients amb els nivells més elevats d'ADMA (>0,62 µmol/l, percentil 75) tenien un risc 5 vegades més alt de patir un esdeveniment cardiovascular⁵⁰.

Zoccali et al⁵¹ van demostrar que en pacients en hemodiàlisi, els nivells plàsmics d'ADMA són un predictor independent de mortalitat i risc cardiovascular. En aquest estudi multivariant, només l'ADMA i l'edat van resultar significativament predictives, independentment de la incidència d'episodis cardiovasculars (com l'angina de pit i l'infart) i mort per qualsevol causa. Els pacients la concentració d'ADMA dels quals en plasma estava per sobre del percentil 75, tenien un risc 3 vegades més elevat de patir un episodi cardiovascular advers comparat amb els pacients els valors inicials d'ADMA dels quals estaven per sota de la mitjana.

Actualment s'estan realitzant nombrosos estudis de casos i controls, i assajos clínics prospectius, amb una gran varietat de poblacions de pacients, per aconseguir una comprensió més aprofundida del paper d'ADMA com un factor de risc independent per a la MCV i la mortalitat. Les dades generades en aquests estudis ajudaran a determinar el paper de l'ADMA com un factor de risc i a explorar el seu paper diagnòstic en diferents malalties.

Factors de risc cardiovascular i activitat física

Molts estudis han investigat l'efecte de l'activitat física en l'alteració dels factors de risc associats amb les malalties cardíaques. L'efecte més beneficiós de l'exercici seria respecte del metabolisme oxidatiu, en influir en els nivells de lípids en sang. Malgrat que les reduccions en el colesterol total i en el colesterol LDL amb l'entrenament semblen relativament petites (generalment menys del 10%), hi ha increments relativament importants en el colesterol HDL i considerables reduccions dels triglicèrids. Estudis transversals d'esportistes i no esportistes mostren inequívocament que les persones amb més nivells d'activitat aeròbica pre-

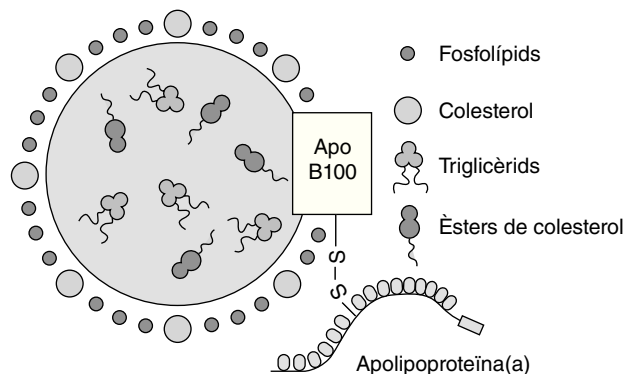


Figura 1 Estructura de la lipoproteïna(a).

senten un nivell d'HDL més elevats i menors concentracions de triglicèrids. No obstant això, els resultats d'estudis longitudinals, durant períodes llargs d'entrenament, són menys clars. Molts estudis han descrit l'increment d'HDL i la reducció dels triglicèrids amb l'entrenament, però d'altres han descrit canvis petits o cap canvi. Gairebé tots els estudis, però, han mostrat que les proporcions LDL/HDL i colesterol total/HDL minven després de l'entrenament de resistència, la qual cosa suposa un menor risc cardiovascular.

Cal recordar que un dels factors per considerar, tant en els lípids com en la resta dels paràmetres bioquímics expressats com a concentració, quan s'avaluen els canvis amb l'entrenament, són els canvis en el volum de sang que afectaran les concentracions de plasma independentment del canvi en el total de lípids. En el cas de no haver-ho tingut en compte correctament, aquest factor podria explicar algunes de les controvèrsies entre els estudis sobre FRC i exercici físic.

Hi ha dades sòlides que mostren l'eficàcia de l'exercici en la reducció de la pressió arterial en persones amb hipertensió lleu o moderada. L'entrenament de resistència pot reduir la pressió arterial tant sistòlica com diastòlica aproximadament 10 mmHg en individus amb hipertensió essencial moderada.

En relació amb els altres factors de risc cardiovascular tradicionals, l'exercici té un paper en la reducció i en el control del pes i en el control de la diabetis. S'ha descrit que l'exercici també és efectiu en la reducció i el control de l'estrès per reduir l'ansietat⁵².

Mentre que l'efecte de l'exercici sobre els FRC "tradicionals" està ben documentat, l'efecte que exerceix sobre els FRC "emergents" no està estudiat en tots els casos ni és totalment conegut.

Es descriu un efecte beneficiós de la pràctica d'exercici físic, tot disminuint els nivells d'apolipoproteïna B, mentre que no s'observa cap relació entre l'activitat física i els nivells d'apolipoproteïna A-1^{53,54}. Altres autors troben que la pràctica d'exercici físic a llarg termini no sembla modificar els nivells de les apolipoproteïnes respecte dels nivells en grups de població sedentària⁵⁵. Es disposa de relativament poca informació sobre els nivells de lipoproteïna(a) en població jove, malgrat que alguns estudis han confirmat la relació favorable de l'activitat física habitual i els nivells de lipoproteïna(a)^{53,55}.

Els estudis esmentats anteriorment han estat realitzats per diversos autors en grups de població diferents i no existeix en la bibliografia cap estudi en què s'analitzi alhora la influència de l'exercici físic agut i la influència de l'exercici continuat (entrenament) en els nivells d'apolipoproteïnes A-1, B i lipoproteïna(a) en el mateix grup d'individus.

L'efecte beneficiós de l'exercici físic també sembla relacionat amb els seus efectes sobre el procés inflamatori. L'exercici agut produeix a curt termini una resposta inflamatòria transitòria, reflectida en un increment dels reactants de fase aguda i les citocines, que és proporcional a la quantitat d'exercici i al dany muscular. Però l'activitat física regular (entrenament) s'ha associat amb una resposta antiinflamatòria crònica que es reflectiria en els nivells de reactants de fase aguda com la PCR ultrasensible, i es relacionen també amb lípids i lipoproteïnes⁵⁶⁻⁵⁸.

Alguns factors, com l'índex de massa corporal, el sexe, el temps de presa de mostra després de l'exercici o la dieta,

tenen un cert grau d'influència sobre la resposta a l'activitat física de la PCR ultrasensible⁵⁷. Un factor que cal tenir en compte és que els estudis existents, que examinen els efectes de l'exercici físic agut sobre els nivells de PCR ultrasensible, no solen realitzar una correcció de la concentració d'acord amb els canvis en el volum de plasma secundaris en l'exercici⁵⁷. Els resultats obtinguts s'haurien de corregir individualment segons el seu nivell d'hemoconcentració o hemodilució postexercici⁵⁹.

Respecte de l'homocisteïna, estudis en grans grups de població han demostrat que la pràctica habitual d'exercici físic és un factor reductor dels nivells plàsmics d'homocisteïna^{46,60,61}. Ara bé, altres estudis mostren que l'exercici físic agut eleva els nivells d'homocisteïna^{62,63}. Estudis més recents del nostre grup de treball⁶⁴ mostren augments d'homocisteïna plàsmica, tant la total com la reduïda, després d'exercicis molt intensos, i aquests augments són independents del tipus d'exercici i del nivell de vitamines, però podrien estar relacionats amb canvis en la funció renal⁶⁴. El mecanisme pel qual això succeeix no ha estat determinat, però l'estudi de les alteracions de l'estat redox de l'homocisteïna pot ser una via d'aproximació per tractar de comprendre el mecanisme subjacent. Alhora, l'estudi de la seva relació amb les concentracions plàsmiques de NO, ADMA i els seus metabòlits pròxims, podria ser una via d'aproximació cap al mecanisme pel qual l'exercici físic agut produeix una elevació dels nivells d'homocisteïna, mentre que la pràctica habitual (entrenament) d'exercici moderat sembla un modulador beneficiós dels nivells d'homocisteïna. També es relaciona amb l'homocisteïna el fet demostrat que la pràctica regular d'activitat física produeix una sèrie d'efectes beneficiosos sobre el metabolisme oxidatiu, que es tradueixen en un menor estrès oxidatiu i una major capacitat de defensa davant dels danys oxidatius, en augmentar l'activitat dels sistemes antioxidants endògens i augmentar la resistència de les partícules d'LDL a l'oxidació^{64,65}. Tot això es tradueix en una reducció dels valors d'LDL oxidada i dels marcadors sistèmics d'inflamació, tal com s'explica en la revisió realitzada per Arquer et al⁶⁵, l'any 2010.

Malgrat que el paper de l'ADMA com a marcador de risc cardiovascular es veu reflectit en l'increment d'estudis clínics i publicacions científiques, en la bibliografia científica no hi ha cap estudi sobre l'efecte produït per l'exercici físic agut ni per l'entrenament en els nivells plàsmics d'ADMA.

Així doncs, calen més estudis científics que valorin l'efecte de l'exercici físic agut i el crònic (entrenament) en els factors de risc cardiovascular emergents, sobretot en l'homocisteïna i en l'ADMA.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interessos.

Finançament

Aquest treball ha estat possible gràcies a l'ajuda del Ministeri de Ciència i Innovació, Institut de Salut Carles III, FIS (PI020665).

Bibliografia

1. Kannel W, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41:279-81.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
6. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation.* 1999;100:988-98.
7. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256:2823-8.
8. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-64.
11. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:354-60.
12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035-8.
14. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl 1:S65-73.
15. Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-33.
16. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apo B/apo A-I ratio is better than cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:1355-63.
17. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
18. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B-containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88 (5 Pt 1):2180-9.
19. Sniderman AD. Apolipoprotein B and apolipoprotein AI as predictors of coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 1988;4 Suppl A:24A-30A.
20. Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1986;73:978-86.
21. Wägner AM, Jorba O, Alonso E, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2002;39:215-20.
22. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet.* 2003;361:777-80.
23. Planella T, Cortes M, Martinez-Bru C, Gonzalez-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Calculation of LDL-cholesterol by using apolipoprotein B for classification of nonchylomicronemic dyslipemia. *Clin Chem.* 1997;43:808-15.
24. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):7B-12B.
25. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl M:M8-M14.
26. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88:935-40.
27. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PWF, et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem.* 1999;45:1039-46.
28. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989;246:904-10.
29. Rubiés-Prat J. Lipoproteína(a): del genotipo al riesgo cardiovascular, pasando por el fenotipo. *Clin Invest Arterioscler.* 2004;16:151-3.
30. Moeslinger T, Fiedl R, Volf I, Brunner M, Koller E, Spieckermann PG. Inhibition of nitric oxide synthesis by oxidized lipoprotein(a) in a murine cell line. *FEBS Lett.* 2000;478:95-9.
31. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:434-9.
32. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
33. Nishino M, Malloy MJ, Naya-Vigne J, Russell J, Kane JP, Redberg RF. Lack of association of lipoprotein(a) levels with coronary calcium deposits in asymptomatic postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:314-20.
34. Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, Lange RA, Willard JE, Boerwinkle E, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:850-5.

35. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003;49:1785-96.
36. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
37. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:131-9.
38. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. 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.
39. Healy H, Westhuyzen J. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2000;30:133-43.
40. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998;49:31-62.
41. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*. 1992;12:279-98.
42. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:178-82.
43. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:352-5.
44. Stehouwer CDA, Weijnenberg MP, van den Berg M, Jakobs C, Feskens EJM, Kromhout D. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1895-901.
45. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2002-6.
46. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvol I, Tverdal A, Nordrehaug E, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 1995;274:1526-33.
47. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1114-9.
48. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992;268:877-81.
49. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*. 2001;358:2127-8.
50. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2003;24:1912-9.
51. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2113-7.
52. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med*. 1991;11:143-82.
53. Taimela S, Viikari JS, Porkka KV, Dahlen GH. Lipoprotein(a) levels in children and young adults: the influence of physical activity. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr*. 1994;83:1258-63.
54. Mackinnon LT, Hubinger LM. Effects of exercise on lipoprotein(a). *Sports Med*. 1999;28:11-24.
55. Thomas NE, Baker JS, Davies B. Established and recently identified coronary heart disease risk factors in young people: the influence of physical activity and physical fitness. *Sports Med*. 2003;33:633-50.
56. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1563-9.
57. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med*. 2006;36:443-58.
58. Gonzales-Ordóñez AJ, Venta R, Terrados N, Arias A, Macias-Robles MD. Association between sensitivity for activated protein C (APC) and lipid or lipoprotein levels. *Thromb Haemost*. 2002;88:1069-70.
59. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volume of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*. 1974;37:247-8.
60. Bailey D, Davies B, Baker J. Training in hypoxia: modulation or metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1058-66.
61. König D, Bissé E, Deibert P, Müller H-M, Wieland H, Berg A. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B₁₂. *Ann Nutr Metab*. 2003;47:114-8.
62. Wright M, Francis K, Cornwell P. Effect of acute exercise on plasma homocysteine. *J Sports Med Phys Fitness*. 1998;38:262-5.
63. De Créé C, Malinow MR, van Kranenburg GP, Geurten PG, Longford NT, Keizer HA. Influence of exercise and menstrual cycle phase on plasma homocyst(e)ine levels in young women—a prospective study. *Scand J Med Sci Sports*. 1999;9:272-8.
64. Venta R, Cruz E, Valcárcel G, Terrados N. Plasma vitamins, amino acids, and renal function in postexercise hyperhomocysteinemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1645-51.
65. Arquer A, Elosua R, Marrugat J. Actividad física y estrés oxidativo. *Apunts Med Esport*. 2010;45:30-9.