

La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica su primer número del año 2009 llegando así al cuarto año de su fundación con mayor número de artículos de investigación de excelente calidad y con excelente indexación en los mejores índices internacionales.

En este número hay aportes sobre actividad física y enfermedad cardiovascular, dislipidemias primarias como factor de riesgo coronario y niveles de óxido nítrico en pacientes con emergencia hipertensiva pertenecientes del grupo de Valmore Bermudez de Maracaibo, así también un artículo sobre ácido úrico como factor asociado a la prehipertensión arterial del grupo de Soledad Briceño de Maracaibo. Un trabajo presentado en el último Congreso LASH de septiembre 2008 han sido aceptados en el área de obstetricia y enfermedad cardiovascular.

Esperamos un año 2009 bien productivo que ayude a afianzar nuestra revista a nivel internacional.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

R

Revista Latinoamericana de Hipertensión

Editores

Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)

Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

Editor Ejecutivo

María José Armas (Venezuela)

Editores Asociados

Alcocer Luis (México)

Brandao Ayrton (Brasil)

Feldstein Carlos (Argentina)

Israel Anita (Venezuela)

Israili Zafar (Estados Unidos)

Levenson Jaime (Francia)

Parra José (México)

Ram Venkata (Estados Unidos)

Comité Editorial

Amodeo Celso (Brasil)

Baglivo Hugo (Argentina)

Bermúdez Valmore (Venezuela)

Briceño Soledad (Venezuela)

Contreras Freddy (Venezuela)

Contreras Jesús (Venezuela)

Crippa Giuseppe (Italia)

Cristina Armas María (Venezuela)

Escobar Edgardo (Chile)

Gamboa Raúl (Perú)

Kaplan Norman (Estados Unidos)

Lares Mary (Venezuela)

Lenfant Claude (Estados Unidos)

López Jaramillo Patricio (Colombia)

López Nora (Venezuela)

López Rivera Jesús (Venezuela)

Manfredi Roberto (Italia)

Marahnao Mario (Brasil)

Monsalve Pedro (Venezuela)

Morr Igor (Venezuela)

Ponte Carlos (Venezuela)

Rodríguez de Roa Elsy (Venezuela)

Sánchez Ramiro (Argentina)

Soltero Iván (Venezuela)

Tellez Ramón (Venezuela)

Valdez Gloria (Chile)

Vidt Donald (Estados Unidos)

Zanchetti Alberto (Italia)

INDIZADA en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus.
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud)

Sumario - Volumen 4, N° 1, 2009

Actividad física y enfermedad cardiovascular

Elliz Leal, Daniel Aparicio, Yettana Luti, Luis Acosta, Freddy Finol, Edward Rojas, Abdón Toledo, Mayela Cabrera, Valmore Bermúdez, Manuel Velasco.

2

Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria

Furgione Anjelo, Sánchez.Deysiree, Scott.Geraldine, Luti.Yettana Arraiz. Nailet, Bermúdez.Valmore, Velasco Manuel

18

"Ingestion of lean beef meats in blood pressure and biochemical parameters in hypertensives patients"

Reyna, Nadia, Reyna, Eduardo, Bermudez, Valmore, Cabrera, Mayela, Mendoza, Laura, Dowling, Victoria, Delmonte, María, Velasco Manuel

26

COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 4, N° 1, 2009

Depósito Legal: pp200602DC2167

ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.

San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871

E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com

www.lash-hipertension.org

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Teléfono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0414-2189431

E-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Teléfono: 0412-922.25.68

E-mail: mayraespino@gmail.com

Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), www.icmje.com. Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
 - a. Página del título.
 - b. Resumen y palabras claves.
 - c. Texto.
 - d. Agradecimientos.
 - e. Referencias.
 - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
 - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
 - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
 - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.
5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de Identificación

A Actividad física y enfermedad cardiovascular

Elliuz Leal, MD, MPH¹. Daniel Aparicio, BSc¹. Yettana Luti, BSc¹. Luis Acosta, BSc¹. Freddy Finol, BSc¹. Edward Rojas, BSc¹. Abdón Toledo, MD¹. Mayela Cabrera, MD, MPH, PhD¹. Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD¹. Manuel Velasco, MD, PhD².

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

²Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD.

La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". e-mail: ciemfelixgomez@gmail.com

Recibido: 15/10/2008

Aceptado: 20/01/2009

2

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo occidental. Existen múltiples factores de riesgo involucrados en la aparición de eventos cardiovasculares agudos como los niveles de LDLc elevados, HDLc baja, la hipertensión arterial, el hábito tabáquico y el sedentarismo o bajo nivel de actividad física. Se han realizado numerosas investigaciones que han dilucidado las adaptaciones del organismo durante el ejercicio y los beneficios derivados de su práctica corriente en los diferentes sistemas y vías metabólicas.

En las últimas décadas se han desarrollado numerosos cuestionarios para medir la actividad física y aproximarse en algún grado a la cuantificación del nivel de riesgo para enfermedad cardiovascular de la persona sedentaria. Muchos de estos instrumentos están validados internacionalmente mostrando ser fáciles de aplicar y perfectamente accesibles a través de internet, pero a pesar de esto no se usan de forma extensa debido quizás al desconocimiento de su existencia. La actividad física constituye un engraje esencial en la salud bio-psico-social del ser humano pudiéndose convertir en la base de un cambio en el estilo de vida dirigido a la reducción del riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas y en la optimización de la calidad de vida.

Palabras clave: Actividad física, factores de riesgo, sedentarismo, aterosclerosis, enfermedad coronaria.

Abstract

Coronary artery diseases (CAD) are main cause of morbidity and mortality in western world. Multiple risk factors are involved in CAD, among them, a sedentary life style or low physical activity level is a well-recognized modifiable risk factor. Numerous investigations had explained both, organism adaptations during the exercise and benefits in different system and metabolic routes of the body.

Throughout the last decades, some questionnaires have been developed with the aim to measure physical degree practice and to indicate CAD risk level in a sedentary person. Many of these instruments are validated internationally showing to be easily applicable and perfectly accessible to scientist, which does not justify its low current exploit, because perhaps by ignorance of their existence. Physical activity constitutes an essential gear in bio-psycho-social human health; this one can become the base of lifestyle change aimed to CAD risk factors reduction and to optimize the quality of life.

Key words: Physical activity, risk factors, sedentary lifestyle, atherosclerosis, coronary heart disease.

La enfermedad cardiovascular es sin duda una de las patologías de mayor relevancia en la actualidad, no sólo porque constituye una causa prematura de mortalidad, sino por el elevado costo humano y económico que representa su prevención, manejo y rehabilitación^{1,2}.

En los Estados Unidos, una de cada cinco personas padecen enfermedad cardiovascular³. En Latinoamérica esta patología constituye una de las tres primeras causas de morbi-mortalidad. Según el anuario epidemiológico nacional del año 2006⁴, las enfermedades cardiovasculares ocasionaron más de un 20% de defunciones, es decir, uno de cada cuatro individuos muere por enfermedades cardiovasculares, por lo cual se sitúan como la primera causa de mortalidad en Venezuela. La tendencia desde 1989 hasta la actualidad es un aumento de la tasa de mortalidad por esta causa.

En las últimas décadas se han realizado múltiples investigaciones en diversos países sobre el manejo ideal de la patología cardiovascular. Al tomar en cuenta la abrumadora evidencia epidemiológica, se ha concluido que la prevención y el tratamiento temprano de la enfermedad es la clave para disminuir progresivamente la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares.

Para el año 1991 se realizó la Conferencia sobre Prevención Cardiovascular de Bethesda⁵, en donde se planteó que para lograr dicha prevención, es necesario un adecuado manejo de los factores de riesgos.

Un gran número de estos factores de riesgos no son modificables (edad, sexo, antecedentes familiares, anomalías congénitas de vasos coronarios), por tanto la mayoría de los esfuerzos primarios y las investigaciones se han centrado en corregir los principales factores de riesgos modificables (hábito tabáquico, dieta, dislipidemias, hipertensión, diabetes, stress y obesidad). En el año 1992, la Asociación Americana del Corazón introduce el concepto de inactividad física como un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Desde esa fecha, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha abocado a evaluar el porcentaje mundial de patologías en las cuales la inactividad física actúa como un importante detonante.

Se ha observado que en presencia de inactividad física el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica, la aparición de diabetes mellitus tipo 2 es mayor, la presencia de obesidad se incrementa, la posibilidad de aparición de la osteoporosis aumenta, se eleva el riesgo de padecer depresión y ansiedad, entre otras patologías^{6,7,8}.

Los niveles de inactividad física son altos en prácticamente todos los países. Según una encuesta realizada por la OMS⁹, el porcentaje de adultos sedentarios es de aproximadamente el 60%, y esto es consecuencia del desarrollo de la tecnología, del tipo de ocupación y de una economía

basada en los servicios, lo que ha provocado que sólo un número reducido de personas realicen trabajo físico significativo pese a sus ocupaciones. Aunado a esto tenemos la amplia variedad de actividades pasivas que se realizan a manera de recreación durante el tiempo libre, como lo son: juegos de video, ver televisión, navegar en internet y sus obras relacionadas (salas de chat, foros, comunidades en línea, juegos en red, páginas webs interactivas estilo MySpace y Facebook), entre otras labores que día a día van desplazando al ejercicio físico a un nivel mucho más bajo que el segundo plano. Por otro lado, se inculca en la población desde la niñez un estilo de vida sedentario que repercutirá posteriormente de manera directa sobre su salud, en especial sobre el sistema cardiovascular. La evidencia epidemiológica y experimental de las últimas décadas muestra con claridad los beneficios de practicar actividad física de manera regular en la prevención de enfermedad cardiovascular¹⁰⁻¹². Diversos meta-análisis muestran que la mortalidad por enfermedad coronaria en individuos con inactividad física se encuentra alrededor del 50%^{13,14}, es decir, un individuo sedentario, tiene el doble de probabilidad de padecer un evento coronario, si se compara con un individuo físicamente activo.

Actividad Física

Los conocimientos científicos respecto al sedentarismo, y la actividad o entrenamiento físico han avanzado en los últimos años, sin embargo, no existen definiciones estándares o consensuadas, lo cual es una de las razones de la gran discrepancia entre los resultados de investigaciones que tienen por objetivo la valoración del sedentarismo y de la actividad física. Sin embargo, para poder definir, de forma práctica, si una persona es sedentaria o activa, resulta necesario considerar tres componentes importantes: 1) cantidad de tiempo, 2) tipo de actividad física, y 3) la intensidad de la misma¹⁵.

La actividad física es la ciencia del movimiento humano, es un estado fisiológico que requiere la movilización y distribución rápida de diversos elementos, para asegurar el suplemento adecuado de energía que permitirá realizar el trabajo muscular. Desde un punto de vista etimológico, la palabra ejercicio proviene del latín *physicus*, término que procede del griego *physis*, éste fue un término con amplia resonancia en el mundo antiguo el cual hacía alusión a "algo constitutivo de la naturaleza" siendo entendido dicho término después de la muerte de Aristóteles, como verdadero principio, causa del movimiento y del reposo intrínseco al ser en el que reside¹⁶.

Con relación al cuerpo, al ser humano, el *physis* atañe el principio natural, integral y único que hace posible su existencia, estando compuesto por una materia: la *psyche* y el *soma*, cuya manifestación expresiva es el *dynamis*, el movimiento¹⁷.

Sedentarismo

El sedentarismo constituye un factor de riesgo independiente y modificable para enfermedad cardiovascular. Diferentes investigaciones divergen en definir con claridad qué se considera un estilo de vida sedentario. Cabrera y

col.¹⁸ explican que hay quienes definen a la persona sedentaria, como aquella que invierte menos del 10% de su gasto energético diario a la realización de actividades físicas que requieran al menos 4 MET (actividad física equivalente o superior en gasto a caminar a paso rápido). Un segundo concepto expone que una persona sedentaria es la que invierte diariamente menos de un número determinado de minutos (25 para las mujeres, 30 para los hombres) en actividades de ocio que consuman 4 o más MET. Un MET (equivalente metabólico) es el consumo energético de un individuo en estado de reposo, lo cual equivale aproximadamente a 1 kcal por kg de peso y hora, es decir, 4.184 kJ por kg de peso y hora. Esta medida es bastante usada en la medición del grado de actividad física.

El predictor de riesgo: ¿Salud física o Actividad física?

La salud física refiere a un estado fisiológico de bienestar que permite a la persona responder a las exigencias diarias de la vida o que le proporciona la base para realizar algún deporte, o ambos. La salud física abarca los componentes relacionados con el estatus de salud, incluyendo la salud cardiovascular y músculo-esquelético, junto con la apropiada composición y metabolismo del cuerpo. Muchos reportes epidemiológicos utilizan indistintamente, los términos salud física y actividad física, donde comúnmente la salud es considerada como el marcador más exacto, aunque indirecto, de la actividad física¹⁹.

La salud física parece ser similar a la actividad física en su relación con la morbi-mortalidad cardiovascular pero la primera constituye un mejor factor predictor de resultados en salud que la segunda, aunque ambas son fuertes predictores del riesgo de muerte.

Clasificación de la actividad física

Se han descrito numerosas clasificaciones con respecto a la actividad física, la mayoría divide la actividad física según el volumen de la masa muscular, según el tipo de contracción y según la fuerza y potencia aplicada²⁰.

- I. Según el volumen de la masa muscular:
 - Local: Ejercicios que involucren menos de $\frac{1}{3}$ de la masa muscular total.
 - Regionales: Ejercicios donde participan entre $\frac{1}{3}$ y $\frac{1}{2}$ de la masa muscular total.
 - Globales: Ejercicios donde se utilizan más de la mitad del volumen de la masa muscular total.
- II. Según el tipo de contracción:
 - Dinámicos o Isotónicos: Ejercicios que requieren amplios grupos musculares durante largos períodos de tiempo, demandan un mayor aporte sanguíneo y se efectúan con la respiración libre (deportes «aeróbicos»).
 - Estáticos o Isométricos: Ejercicios en los cuales intervienen grupos musculares seleccionados, los cuales son sometidos a un intenso trabajo durante cortos períodos de tiempo, y se repiten luego de breves intervalos de tiempo (deportes anaeróbicos).

III. Según la fuerza y potencia:

- Ejercicios de Fuerza: Aquella actividad física donde se emplea más del 50% de la capacidad de fuerza que posee un individuo.
- Ejercicio de Velocidad de Fuerza: Aquella actividad física donde se emplea del 30 al 50% de la capacidad de fuerza que posee un individuo.
- Ejercicio de Duración: Aquella actividad física donde el empleo de la capacidad de la fuerza del individuo es mínima.

Esta clasificación es demasiado simplista, ya que la mayoría de las actividades físicas poseen componentes de uno u otro renglón. No es difícil comprender que en deportes muy dinámicos como el béisbol o el baloncesto, se necesita imprimir velocidad o fuerza durante su práctica. Otro aspecto importante es la capacidad física del individuo que realiza la actividad física. Por ejemplo, recorrer en bicicleta 300 metros en 40 segundos sería un esfuerzo casi aeróbico para un ciclista medallista olímpico y muy anaeróbico para un sujeto sedentario de la misma edad.

En la edición de octubre del año 1994 de la Revista del Colegio Americano de Cardiología (Journal of the American College of Cardiology)²¹, se publicaron los resultados de la 26ª Conferencia de Bethesda, en la que se trató el tema: "Cardiovascular Abnormalities in the athlete: recommendations regarding eligibility for competition". En esta conferencia participaron 38 especialistas en Cardiología y consideraron una nueva clasificación para la actividad física donde se introducen a la clasificación anterior dos factores principales: primero el riesgo físico de realizar la actividad y en segundo lugar la intensidad necesaria para realizar la actividad practicada.

Fases de la actividad física

Durante la actividad física están presentes cuatro fases²¹.

- I. Fase de Inicio: Constituye la transferencia entre el estado basal o de reposo y el inicio de la actividad física. En esta fase predominan los procesos anaerobios, porque aún no hay correspondencia entre la oferta y la demanda de oxígeno.
- II. Fase de Estabilización: Es predominantemente aeróbica. Durante esta fase todos los sistemas del organismo se encuentran adaptados a las exigencias requeridas por el individuo.
- III. Fase de Fatiga: Si las exigencias físicas son sobrepasadas en el organismo se produce un estado de agotamiento de las reservas energéticas y de acumulación de ácido láctico, lo que produce dolor y disnea en la mayoría de las ocasiones.
- VI. Fase de Recuperación: Es la que ocurre una vez finalizada la actividad física. Durante esta fase disminuye paulatinamente la captación de oxígeno y todos los sistemas retornan al estado basal en el cual se encontraban inicialmente.

Evaluación de la actividad física

En la búsqueda de un método de evaluación específico y práctico para la actividad física, se han creado varias herramientas de gran valor y fácil aplicación, que nos acercan a la obtención de un aproximado del riesgo cardiovascular inherente a personas sedentarias.

Para la creación de un instrumento fiable y valedero para la medición de la actividad física es necesario que éste incluya varios elementos, tales como: intensidad, frecuencia, duración y tipo de actividad, para conformar diferentes dominios como actividad relacionada con el trabajo, actividad durante el tiempo de ocio, etc²². Se han creado instrumentos intentando lograr una valoración óptima del sedentarismo y determinar con esto el riesgo cardiovascular subyacente a esta condición¹⁵. Entre todas estas herramientas, dos de las más importantes son el IPAQ y el GPAQ, contando con validación internacional, ya que cumplen con los requisitos planteados anteriormente^{23, 24}.

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

El Cuestionario Internacional de Actividad Física constituye una herramienta para la evaluación de la actividad física primariamente en la población de adultos entre 15 y 69 años, con la limitante de no ser tan eficaz en grupos más jóvenes²⁵.

El IPAQ fue creado por el "Group for Consensus of Physical Activity Measurements" (Grupo para el Consenso en la Medición de la Actividad Física) bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con representantes de 25 países²³, en Ginebra 1998²⁶. El objetivo fue crear una herramienta óptima para estimar la práctica de actividades físicas de las poblaciones de diferentes países y de distintas clases socioculturales²³.

La prueba piloto se llevó a cabo entre 1998-1999, con versiones preliminares del cuestionario que consistían en cuatro versiones tanto de la forma corta como de la forma larga, razón por la cual en el 2000, Craig y col. realizaron un estudio de fiabilidad y validación del IPAQ, en 14 centros de 12 países diferentes, con la finalidad de reducir el instrumento a dos versiones, una corta y otra larga, que son conservadas en la actualidad²⁶.

El IPAQ se basa en la actividad física realizada en los últimos 7 días y comprende 4 elementos para valorarla: 1) actividad física en tiempo de ocio, 2) actividades domésticas y de jardinería, 3) actividad física relativa al trabajo, y 4) actividad física relativa al transporte.

Existen dos versiones del cuestionario. La versión corta es apropiada para sistemas de vigilancia regional o nacional; está compuesta por 9 ítems y pregunta acerca de tres tipos específicos de actividades: caminar, actividades de moderada y alta intensidad. La puntuación total será la suma de la duración y frecuencia (minutos y días, respectivamente) de las tres actividades que abarca. La versión larga, proporciona información más detallada para trabajos de evaluación, está compuesta por 31 ítems en donde se realizan preguntas sobre las actividades específicas dentro de los cuatro elementos principales. La puntuación total será la suma de la duración (en minutos) y la frecuencia (días) de cada una de las actividades en los cuatro elementos²⁶.

Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)

El Cuestionario Mundial de Actividad Física constituye una herramienta empleada para la valoración de los patrones de actividad física desarrollados en distintos países^{27, 24}. La

primera versión fue creada en Hobart, Australia en el año 2002 por un grupo de investigadores de la OMS, y forma parte del Método STEPwise de vigilancia (STEPS, siglas en inglés), proyecto dirigido por dicha organización²⁴. Se basa en tres dominios: 1) actividad referente al trabajo, 2) actividades relacionadas con viajes y/o de placeres, y 3) actividades en tiempo de reserva. Posee dos versiones, al igual que el IPAQ, y el periodo de tiempo que evalúa es usualmente una semana²⁷.

Fue creado por la OMS con la finalidad de tener un instrumento que proporcione estimaciones valederas y fiables de la actividad física referente a distintos países, debido a la variedad de estilos de vida de las diferentes poblaciones. Un grupo de expertos en actividad física, fue el encargado de realizar el cuestionario, el cual fue validado por nueve países Bangladesh, Brazil, China, Etiopía, India, Indonesia, Japón, Portugal, y África del Sur²⁴.

La versión 1 del GPAQ (GPAQv1) consiste en 19 preguntas para tres dominios: 1) El trabajo (remunerado o no); 2) El transporte (ej.: caminar para llegar a algún sitio); y 3) El tiempo de reserva (recreación, ocio, etc). Tanto el IPAQ como el GPAQ son cuestionarios simples con una misma finalidad, valorar el sedentarismo de una determinada población. Dentro del trabajo y de los dominios específicos, se recoge información de la frecuencia y duración de actividad física de moderada y alta intensidad.

La validación del GPAQ comprendió dos fases²⁴. La primera fase consistió en una prueba de validación de la primera versión del GPAQ, realizada entre el 2002-2004 en nueve países del mundo por un programa de investigación designado por la OMS. En donde fue sometido a una comparación de variables seleccionadas con el IPAQ, que tiene amplia validación y confiabilidad²⁶, lo que permitió obtener la capacidad relativa del GPAQ de medir esos parámetros valorados. Los resultados indicaron que el GPAQ tenía que continuar su desarrollo para mejorarse, pasando así a la segunda fase.

Para la segunda fase, se realizó en Portugal (2005) un taller que reunió a un grupo de expertos sobre vigilancia de la actividad física, designado por la OMS y el Centro Nacional de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (US CDC). En esta reunión de expertos se plantearon preocupaciones en cuanto a la longitud del cuestionario (GPAQv1) y la importancia de un adecuado entrenamiento del entrevistador. El resultado de las discusiones efectuadas, fue una segunda versión del GPAQ (GPAQv2) constituido por 16 preguntas, es decir, más corto que el GPAQv1. Adicionalmente fueron incluidos conceptos como el de la intensidad de la actividad. Este instrumento actualmente es utilizado o ha sido utilizado en 50 países aproximadamente. En conclusión, la validación y confiabilidad del GPAQ muestra ser equiparable al del IPAQ, y aunque valoren los mismos parámetros o dominios, existe una diferencia ventajosa para el GPAQ que es la presencia de información más específica dentro de ciertos dominios²⁴.

Existen otros cuestionarios que se han empleado en varias investigaciones importantes, como el cuestionario de acti-

vidad física utilizado por la Universidad de Cambridge en el estudio: "European Prospective Investigation of Cancer" (EPIC-Norfolk), que abarca cerca de 30.000 habitantes de Norfolk²⁸. Se ha armado incluso un manual diseñado por el "US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" que instruye u orienta en los elementos indispensables para el desarrollo de cuestionarios para la evaluación de la actividad física²⁹.

La mayoría de los instrumentos para evaluar actividad física son sumamente fáciles de aplicar. El "Active Australia Survey" (AAS) se puede realizar a través del teléfono. El "International Physical Activity Questionnaire" puede ser auto-aplicado. El "CHAMPS Activities Questionnaire" el cual es utilizado en ancianos, es básicamente de selección simple. El "Children's Leisure Activities Study Survey" es realizado por los padres en menos de 10 minutos³⁰. A pesar de la facilidad de aplicación y de obtención -fácilmente accesible a través de Internet- de numerosos cuestionarios que miden la actividad física, hay una gran carencia de su utilización por el personal de salud, esto ocasionado probablemente, al gran desconocimiento en general de su existencia y utilidad práctica. Resulta conveniente recordar que muchos de estos instrumentos han sido validados por organismos internacionales especialistas en salud y gozan de aceptación académica mundial.

Además de los mencionados anteriormente también se dispone de otra gran cantidad de instrumentos, tales como: "WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire" (WHO-MOSPA-Q)³¹, "General Practice Physical Activity Questionnaire" (GPPAQ)³², "Yale Physical Activity Survey" (YPAS)³³, "Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire" (LTA)³⁴, el "Physical Activity Survey for the Elderly" (PASE)³⁵, entre muchísimos otros³⁶.

Modificaciones hemodinámicas y metabólicas durante la actividad física

Durante la actividad física se producen múltiples modificaciones fisiológicas³⁷. Para que estos cambios ocurran es necesario el empleo de energía la cual se obtiene casi por completo por medio del ATP (adenosín-trifosfato) y en menor cuantía del GTP (guanosín-trifosfato).

El ATP (adenosín-trifosfato) es una molécula formada por una base nitrogenada (adenina), un monosacárido de cinco carbonos (la pentosa) y tres grupos fosfatos. Tiene un enlace de alto contenido energético (12000 calorías) y se encuentra de forma limitada en el interior de la célula, cuando se requiere de forma abrupta de él en cualquier situación, éste se desdobra formando ADP (Adenosín-difosfato) de manera inmediata.

Todas las células sometidas a actividad física deben mantener un estrecho balance entre la producción y la utilización del ATP. Durante la actividad física el músculo esquelético utiliza aproximadamente $3.3 \times 10 \text{ mol/gr}$ de ATP^{37,38}. Esta velocidad de consumo de ATP es 100 veces superior al consumo de ATP por parte del músculo en reposo; por lo que existen sistemas energéticos para la generación de ATP de considerable capacidad y rapidez.

Adaptaciones metabólicas

Al iniciarse la actividad física, se produce un incremento de la fosfocreatina, de la oxidación de glucosa y de los ácidos grasos libres (AGL), estos tres sistemas constituyen las principales fuentes para reponer el ATP consumido³⁷.

La fosfocreatina se encuentra conformada por una estructura llamada creatina, similar a un aminoácido, unida mediante un enlace muy rico en energía a un fósforo. Se caracteriza por ser la reserva que mayor cantidad de energía produce en una unidad de tiempo, ya que posee un enlace de alta energía de 14 kcal³⁹.

El sistema fosfocreatina-ATP (PC-ATP) es el que más rápido produce la fosforilación del ATP esto es debido a que la fosfocreatina es almacenada en el citosol muy próxima a los sitios de utilización de la energía (dentro de las fibras musculares)³⁷⁻³⁹.

Cuando la Actividad Física excede los diez minutos de duración, las reservas de fosfocreatina y de ATP se agotan hasta hacerse casi nulas, por lo que es necesario activar el sistema glucolítico, el cual constituye el segundo sistema energético para reponer el ATP utilizado⁴⁰.

En reposo el índice de producción de glucosa es de 150mg/min, del cual el 75% proviene de la glucogenólisis y el 15% restante de la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos⁴¹.

Cuando el individuo ingiere carbohidratos a través de los alimentos, una vez ocurridos los procesos de digestión y absorción, éstos se almacenan en hígado (glucógeno hepático), donde las reservas pueden ser de 70 a 100 gramos y en músculo (glucógeno muscular), cuyas reservas varían entre 250 y 400 gramos.

La producción de glucosa se incrementa cuando ésta es utilizada por el músculo que se ejercita. Este incremento ocurre debido a la glucogenólisis hepática y a la glucogenólisis muscular, la cual es inducida durante los primeros diez a quince minutos de la actividad física³⁸⁻⁴¹. Subsecuentemente, si se prolonga la actividad física de quince a cuarenta minutos, la producción de glucosa se produce a expensas de la gluconeogénesis.

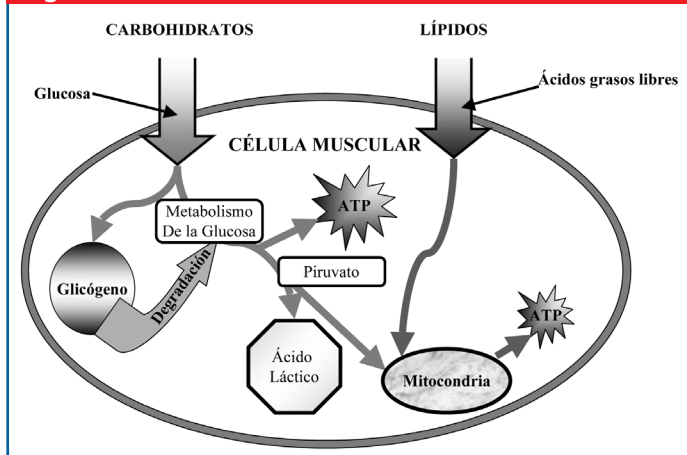
La glucosa generada entra a la vía glucolítica, la cual da por resultado la generación de dos moléculas de ATP, dos moléculas de ácido pirúvico y un ión hidruro que es captado por el NAD⁺. El ácido pirúvico y los hidrógenos entran a la mitocondria (en presencia de oxígeno) y de allí pasan al Ciclo de Krebs para conducirse hacia la Cadena Respiratoria, cuyo producto final será la fabricación de 36 moléculas de ATP, que serán utilizadas como fuente de energía⁴².

A medida que progresa la actividad física se observa una depleción en los depósitos de glucosa del organismo, por lo que la glucólisis es reemplazada progresivamente por la lipólisis, lo que incrementa la concentración de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea³⁹⁻⁴¹.

Los ácidos grasos son liberados a la circulación y se unen a proteínas transportadoras (como la albúmina) para ser

transferidos a los músculos activos. Luego de ingresar a la célula muscular deben entrar en las mitocondrias (proceso facilitado gracias a la acción catalizadora de la carnitina), para que ocurra la beta-oxidación y la generación de acetil-Coenzima A que posteriormente ingresará al Ciclo de Krebs y a la Cadena Respiratoria para la formación de ATP⁴². Al descender los niveles de ácidos grasos empieza un proceso de reposición de las reservas de los diversos sistemas formadores de ATP (Ver Figura 1).

Figura 1



Cuando se realiza actividad física los músculos cambian de un estado de reposo a un estado activo, por lo que se despolariza la membrana de las células musculares, aumenta el metabolismo de las Biomoléculas para producir ATP, el cual es necesario para realizar el ejercicio.

Adaptaciones circulatorias

Cuando el músculo está en reposo las arteriolas se contraen, la concentración de metabolitos y CO_2 en el líquido intersticial disminuye y se utiliza poco oxígeno. Cuando se realiza actividad física los músculos cambian de un estado de reposo a un estado activo, lo que trae como consecuencia la despolarización de la membrana de las células musculares (debido a impulsos colinérgicos provenientes del sistema nervioso simpático) con el subsecuente aumento de potasio en el espacio extracelular. Por otra parte, las mitocondrias regeneran ATP, el cual se hidroliza progresivamente en adenosín-difosfato (ADP) y posteriormente se transforma en adenosín-monofosfato (AMP), estas transformaciones de desdoblamiento llevan intrínseco la liberación de un fosfato inorgánico (Pi). El AMP produce adenosina y nucleótidos de adenina, que luego son transportados hacia el espacio extracelular, incrementándose la osmolaridad del fluido extracelular, lo cual conlleva a una vasodilatación sostenida en las arteriolas de los músculos esqueléticos⁴¹.

Cada uno de estos cambios fisiológicos producidos para poder llevar a cabo la actividad física afectan los diversos componentes del sistema circulatorio, esto incluye: la perfusión miocárdica, elevación de la frecuencia cardiaca, ascenso del volumen minuto cardiaco y aumento del gasto cardiaco, ocasionando por ende un incremento de la presión arterial.

Laaksonen y colaboradores⁴² utilizaron Tomografía de Emisión de Positrones para investigar los efectos del ejer-

cicio de pedalear en bicicleta sobre la perfusión miocárdica tanto en individuos saludables no entrenados ($n=7$) como en atletas entrenados ($n=7$). Teniendo en cuenta la limitación de su pequeña muestra ($n=14$), señalaron que la perfusión miocárdica incrementa en paralelo con el aumento de la carga de trabajo. La perfusión miocárdica durante el reposo fue similar en individuos no entrenados y en atletas resistentes, mientras que los atletas resistentes demostraron tener alrededor de un 35% menos perfusión miocárdica en la misma intensidad del ejercicio (150 W) de bicicleta, incluso cuando el trabajo miocárdico se tuvo en cuenta. Sin embargo durante ejercicio de alta intensidad (70% W_{max}) no se encontró diferencias entre ambos grupos. Por lo cual concluyeron, que el entrenamiento de resistencia parece inducir cambios en el patrón de perfusión miocárdica, lo cual indica un metabolismo energético miocárdico y función de bombeo más eficiente durante el ejercicio de moderada intensidad.

La frecuencia cardiaca normal oscila entre 60 y 100 latidos/min., siendo mayor en las mujeres que en los hombres. El promedio durante el reposo es de 68 latidos/min. en los hombres y 74 latidos/min. en las mujeres.

Durante el ejercicio existe un aumento evidente de la frecuencia cardiaca (se han registrado cifras superiores a 200 latidos/min.), esto varía de acuerdo con la velocidad y duración del ejercicio, el contenido emocional, la temperatura ambiental, la humedad, y la aptitud física del sujeto³⁸⁻⁴¹.

La elevación de la frecuencia cardiaca comienza al iniciar la actividad física, e incluso antes con la tensión muscular debido a la influencia de la corteza cerebral sobre el centro de la regulación de la frecuencia cardiaca ubicada en el bulbo raquídeo, consecutivamente se produce una elevación gradual hasta alcanzar un nivel máximo que puede aparecer en un término de 4 a 5 min.

Por otro lado, ocurre una disminución de la acción inhibidora del "tono vagal" (nervio vago). La descarga del centro cardioinhibidor se produce a través de reflejos, cuyos impulsos aferentes se originan en los senos aórticos y carotídeos, contribuyendo con el aumento de la frecuencia cardiaca y de la respiración³⁸.

La elevación de la frecuencia cardiaca depende también del tipo de ejercicio realizado, así podemos observar que el incremento máximo de la misma se evidencia en ejercicios de velocidad (carreras) y el nivel mínimo, se registra en ejercicios de fuerza (lanzamientos). En ejercicios de resistencia (carreras de fondo) la frecuencia cardiaca es intermedia.

Otro elemento importante que se altera durante el ejercicio es el gasto cardiaco, el cual se eleva como consecuencia de los cambios que ocurren durante la actividad física.

En reposo, el valor normal del gasto cardiaco para una persona joven es 5.5L/min. Durante la actividad física, se puede elevar al cuádruple (23L/min.) en el caso de una persona joven no entrenada y se eleva siete a ocho veces más (30 – 40L/min.) en personas jóvenes entrenadas⁴¹.

De forma similar a la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, la presión arterial también sufre modificaciones al

efectuarse actividad física. Durante la transición del estado en reposo al estado activo, ocurre un descenso momentáneo de la presión arterial, esto es debido a la vasodilatación inicial que ocurre, la cual dura un intervalo de tiempo muy corto. Subsecuentemente, se produce un incremento paulatino de la presión arterial, este hecho se produce gracias a un incremento de la presión sistólica, debido a que el volumen sanguíneo expulsado hacia la aorta es mayor durante la actividad física y la distensión de las arterias también es mayor, en vista de que estas deben aceptar a el incremento del flujo sanguíneo existente. Posteriormente, la presión diastólica se empieza a incrementar, pero en menor grado, porque la mayor distensión sistólica de los vasos ocasiona una retracción diastólica más rápida y en consecuencia, la presión puede disminuir hasta alcanzar casi el nivel diastólico de reposo. Cuando esto ocurre se produce un aumento de la frecuencia cardíaca que eleva la presión diastólica, impidiendo que ésta disminuya³⁸.

Otro factor que incrementa la presión arterial, es la modificación de la postura producida durante determinadas actividades. Cuando un individuo cambia súbitamente su postura (sobre todo de la posición decúbito a la posición erecta) disminuye la presión arterial, debido a un descenso del retorno venoso. Como consecuencia de esta disminución, se produce un reflejo en el seno carotídeo, el cual origina una pronta vasoconstricción de los vasos espláncnicos, con una elevación consecutiva de la presión arterial.

Al concluir la actividad física la presión arterial disminuye rápidamente llegando a un valor mínimo a los cinco y diez segundos luego de finalizada la actividad, esto ocurre gracias al estasis sanguíneo en los vasos de los músculos, sumado a esto hay una supresión súbita del flujo sanguíneo extra que llegaba a los músculos activos. Posteriormente la presión arterial asciende hasta ubicarse en el nivel basal en el cual se encontraba antes de iniciar el ejercicio³⁸⁻⁴³.

Adaptaciones respiratorias

El consumo normal de oxígeno para un adulto joven en reposo es de 250 ml/min, pero cuando se realiza una actividad física este valor aumenta hasta 3600 ml/min. para un individuo sin entrenamiento y hasta 4000 ml/min. para un individuo con entrenamiento deportivo^{37,38}. El requerimiento de oxígeno en el cerebro varía poco al pasar de un estado en reposo a un estado activo, pero debe ser adecuado y constante mientras se desarrolle dicha actividad. Es por ello que en el sistema respiratorio se producen modificaciones a nivel del metabolismo aeróbico máximo, de la capacidad de difusión del oxígeno y de los gases sanguíneos⁴¹. La capacidad de difusión de oxígeno, se incrementa al triple de su nivel basal entre el estado de reposo (23 ml/min.) y el de ejercicio máximo (64 ml/min.), esto se debe principalmente a que el flujo sanguíneo a través de los capilares pulmonares es muy lento e incluso nulo durante el estado de reposo, mientras que en el ejercicio el incremento del flujo sanguíneo en los pulmones hace que todos los capilares se hallen perfundidos al máximo, lo que brinda mayor superficie donde el oxígeno puede difundirse.

Otros elementos importantes que se modifican durante la actividad física son los gases sanguíneos, tanto la PO_2 como la PCO_2 se mantienen casi normales, lo que indica gran capacidad del sistema respiratorio para suministrar aireación adecuada de la circulación incluso durante el ejercicio máximo⁴¹.

En la actividad física, el sistema respiratorio se estimula principalmente por mecanismos neurogénicos, bien sea por estímulo directo del centro respiratorio, por las señales que se transmiten desde la corteza cerebral hasta las sarcómeras para producir movimientos o por las señales sensoriales que se transmiten hacia el centro respiratorio generadas en los músculos en contracción y las articulaciones en movimiento.

Al igual que en el sistema respiratorio, cardiovascular y las modificaciones metabólicas que se producen en el organismo durante la actividad física, a nivel de múltiples órganos y sistemas también ocurren modificaciones pero en menor grado. A nivel hematológico, por ejemplo, se incrementa el recuento de glóbulos rojos (debido a la hemoconcentración que se genera durante el ejercicio) y el recuento leucocitario (al inicio linfocitos y posteriormente neutrófilos)³⁸⁻⁴¹.

El medio interno sufre ciertas alteraciones, ya que la pérdida de agua se eleva debido a la transpiración y el aire espirado. Por último la función renal también se modifica, este cambio depende principalmente de la respuesta cardiovascular. El flujo sanguíneo renal suele ser menor durante la actividad física y hasta una hora después de finalizada la misma, esto trae como consecuencia disminución del filtrado glomerular y aumento de la secreción de la hormona antidiurética (ADH), lo que produce un incremento en la resorción tubular del líquido filtrado y disminución de la excreción renal de agua³⁸⁻⁴¹.

Todos estos cambios contribuyen a que las características físicas y metabólicas del individuo y el tipo de ejercicio que se lleva a cabo, sean tomados en cuenta a la hora de realizar una actividad física, para optimizar de esta manera los efectos benéficos que se deseen lograr y evitar las posibles complicaciones.

Actividad física como factor cardioprotector

Desde la antigüedad, se conocen los beneficios de la actividad física en el tratamiento y prevención de múltiples patologías⁴⁴.

En la cultura asiática, específicamente durante el imperio chino, sus guerreros eran sometidos a una ardua actividad física, puesto que se tenía la creencia de que este entrenamiento "limpiaría las sustancias tóxicas y los excesos malignos del cuerpo", por lo cual la calidad de vida de estos guerreros mejoraría, sirviendo así por un tiempo mayor al estado¹⁶. Los griegos y los hindúes antiguos consideraban la actividad física como una de las pocas medidas terapéuticas disponibles. En el Imperio Romano, los gladiadores se alimentaban con carne de toro y entrenaban físicamente con ellos, ya que pensaban que de esta forma asimilaban la fuerza inherente a dicho animal⁴⁵.

En el siglo XX, en 1919, el doctor Allen, un médico de la época, describió el efecto hipoglicémico del ejercicio, a través de la potenciación de la acción de la insulina y sugirió emplearlo como herramienta para el tratamiento de la Diabetes Mellitus⁴⁶.

Actualmente se conoce que al realizar una actividad física de manera regular y por un periodo de tiempo constante, se puede mejorar no sólo la Diabetes Mellitus tipo 2, sino otras patologías como la obesidad; además, producir un descenso en las cifras tensionales, mejorar el perfil lipídico, el estado post-menopáusico al disminuir los síntomas que acompañan al mismo y prevenir la enfermedad cardiovascular^{11,14,47}.

Un estudio realizado en Estados Unidos, en la Universidad de Stanford⁴⁸, donde participaron individuos del sexo masculino, de la misma edad, comparó el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular en dos grupos de individuos con estilos de vidas distintos. Se conformaron dos grupos, uno estaba formado por individuos físicamente activos (caminata de una hora diaria o práctica de natación por una hora diaria) y el segundo grupo estaba formado por individuos sedentarios. A ambos grupos se les practicó una prueba de esfuerzo y un perfil lipídico, estos estudios arrojaron resultados significativamente diferentes para ambos grupos, en las personas del primer grupo (realizan actividad física) se observó que tienen un alto nivel de estado físico, con una disminución importante de riesgo de sufrir enfermedad coronaria, no así los individuos sedentarios los cuales tienen un 50% de probabilidades de sufrir enfermedad cardiovascular⁴⁸.

El mecanismo fisiológico exacto a través del cual la actividad física disminuye la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular no está bien dilucidado. Sin embargo, se han observado modificaciones favorables asociados con la realización de ejercicios dinámicos, como por ejemplo, modificaciones en el perfil lipídico, específicamente la disminución de las LDL, aunado a un incremento de las HDL. Adicionalmente se ha identificado mejoría con respecto a la insulinoresistencia, modificaciones protectoras en el perfil hemostático, reducciones en la presión arterial y cambios favorables en la respuesta endotelial como lo es la disminución de la agregación plaquetaria.

Efecto de la actividad física sobre la insulinoresistencia

En el año 1988, G. Reaven^{49,50} postuló una asociación entre una serie de patologías diferentes, cierto tipo de individuos diabéticos, por lo general, presentan obesidad, dislipidemias e hipertensión, a esta característica se le llamó síndrome de Reaven o síndrome X, ya que se desconocía la etiología de esta "casualidad". Posteriormente, se descubrió que la base fisiológica y bioquímica para que se exprese el "cuarteto de la muerte" es la insulinoresistencia (como se conoce actualmente)^{49,50}.

La insulinoresistencia es un estado metabólico donde se produce un defecto en la iniciación y mantenimiento de las acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina (hormona peptídica, anabólica por excelencia -cuya principal función es la estimulación- posterior a la ingesta de

alimentos, de la captación de glucosa desde el torrente sanguíneo al interior de la célula) afectando de esta manera el metabolismo de la glucosa, la homeostasis de las proteínas, de las grasas y la diferenciación celular. El páncreas en compensación a este estado aumenta la secreción de insulina a partir de la célula β pancreática, prolongando el desarrollo de este síndrome.

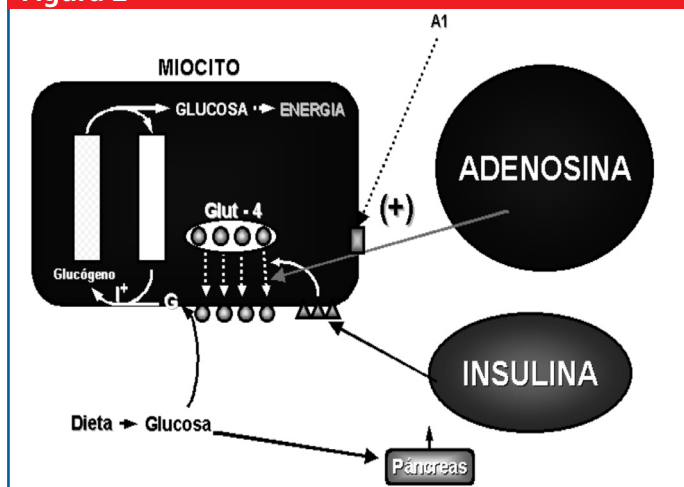
La insulinoresistencia es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de enfermedad coronaria, es bien conocido que los individuos insulinoresistentes poseen en la mayoría de los casos enfermedad macrovascular, hecho que les confiere un riesgo siete veces mayor, de morir por un suceso cerebrovascular⁵¹. Esta entidad está igualmente relacionada con ciertas dislipidemias (elevación de la secreción de VLDL, LDL y aumento en la síntesis de triacilglicéridos), lo que promueve el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas extensas antes de los 32 años de edad⁵¹.

El ejercicio físico es capaz de disminuir el nivel de insulinoresistencia en individuos que lo practican a menudo. Esta acción se lleva a cabo mediante dos vías principales: la vía mediada por el ON y la mediada por la AMPK (Cinasa dependiente de AMP)^{52,53}, en ambas participan numerosas sustancias liberadas con acción autocrina y paracrina^{41,43}.

La vía del Oxido Nítrico comienza con la liberación de bradisinina y adenosina. In vivo e in vitro, se demostró que la contracción muscular incrementa la adenosina extracelular, formada por la enzima 5' nucleotidasa a partir de la desfosforilación del AMP⁵⁴. Por otra parte, la bradisinina es otra de las sustancias liberadas durante la actividad física y corto tiempo después de finalizada la misma, es una hormona nonapéptida, perteneciente a la familia de las cininas⁴¹.

Parte de la adenosina que es producida intracelularmente es liberada hacia el espacio extracelular, donde interacciona con los receptores del tipo A1 regulando así varios procesos fisiológicos. Una de las principales acciones que efectúa la adenosina es modular el transporte de glucosa estimulado por la insulina en el músculo estriado y tejido adiposo⁴¹ (Ver Figura 2).

Figura 2



Efecto de la Adenosina en la captación de Glucosa por parte del músculo esquelético.

En un estudio realizado en Bruselas⁵⁵ se demostró que al remover la adenosina de sus receptores con adenosina desaminasa o al bloquear su acción con el bloqueador del receptor de adenosina CPDPX, se produce un descenso en el transporte de glucosa en músculo esquelético mediado por la insulina. Esta disminución en el transporte de glucosa podría deberse tanto a la reducción en el número de GLUT-4 en la superficie celular como a un descenso en la actividad intrínseca del GLUT-4 en el transporte de glucosa. Estos resultados demuestran que la adenosina potencia el transporte de glucosa al interior celular, al favorecer la translocación de GLUT-4 en la superficie celular y por lo tanto es indiscutible que su acción podría jugar un papel importante en la prevención de la insulino-resistencia⁵⁵.

La bradicinina es otra de las sustancias liberadas durante la actividad física. Este compuesto es una hormona nonapéptida perteneciente a la familia de las cininas⁴¹. La bradicinina es capaz de incrementar la unión de la insulina con su receptor, lo que aumenta el transporte de glucosa al interior celular⁵⁶ (Ver Figura 3).

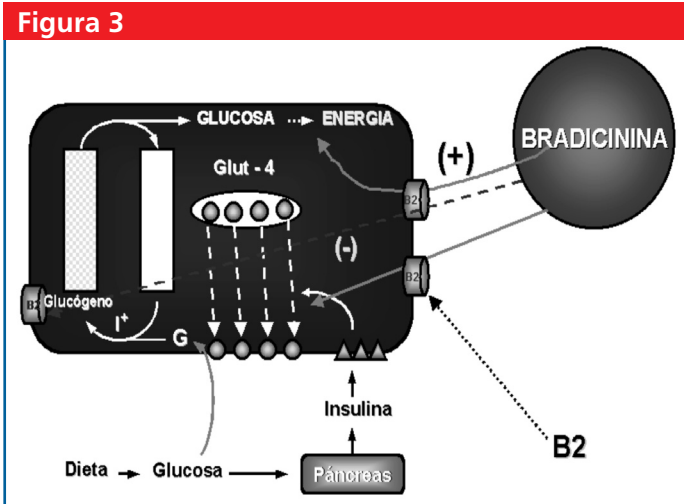


Figura 3
Efecto de la Bradicnina sobre los Gluts. La bradicnina es capaz de incrementar la unión de la insulina con su receptor Glut-4, lo que aumenta el transporte de glucosa al interior celular.

Tanto la bradicinina como la adenosina actúan en las células musculares a través de su unión a receptores específicos enlazados a proteína G: A1 y B2, para la adenosina y bradicinina respectivamente⁴¹. Una vez activados los receptores se desencadenan vías que conducen a la activación de la ONS_c (Oxido nítrico sintasa constitutiva) y la inducción de la expresión de la ONS_i (Oxido nítrico sintasa inducida) cuya función es la síntesis del ON a partir de L-arginina. Posteriormente, el ON desencadena la translocación de los GLUT 4 hacia la membrana mediante su unión al receptor guanilatoclasa citosólica cuyo producto GMP_c se presume activa a una proteincinasa dependiente de GMP_c (PKG) y esta fosforila el residuo de tirosina del IRS1 (sustrato del receptor de insulina), activando así la cascada insulínica que termina en el desplazamiento de las vesículas intracitoplasmáticas de GLUT4⁵⁷, por lo tanto se incrementa la sensibilidad a la insulina.

Otra vía por la cual el ejercicio físico aumenta el transporte de la glucosa es la mediada por la AMPK. La proteincina-

sa dependiente de AMP (AMPK), constituye una proteína heterotrimérica compuesta por tres subunidades α , β , y λ . Existen 2 isoformas: la AMPK $\alpha 1$ y $\alpha 2$, esta última es la frecuentemente regulada por el ejercicio⁵⁸.

La actividad contráctil trae consigo la obtención de ATP a través de varias vías, de acuerdo a la duración del ejercicio. Este ATP es rápidamente hidrolizado en AMP (adenosina monofosfato), por lo tanto sus niveles son incrementados y es esta concentración de AMP la que determina la activación alostérica de la AMPK, mediante su unión a la subunidad α y λ . A su vez, el AMP activa a la cinasa de la AMPK (AMPKK), la cual fosforila la AMPK en la subunidad α activándola. Cabe destacar que los periodos breves de hipoxia, que tienen lugar durante el ejercicio, también estimula a la AMPK. El hecho de ser activada, principalmente por la elevación del cociente AMP/ATP a favor del primero, la determina como un verdadero sensor del balance energético. Otros factores activadores de esta enzima son la proteincinasa cinasa dependiente de calmodulina (CaMKK), hormonas como la leptina y adiponectina⁵². La AMPK es sintetizada no sólo en el músculo esquelético, sino también en hígado y tejido adiposo.

La AMPK aumenta la sensibilidad a la insulina, mediante varias vías, dentro de las cuales la principal es la mediada por la activación de la Proteín Cinasa C Atípica (aPKC) zeta/lambd⁵⁹, ésta activa a una fosfatasa que hidroliza los fosfatos encontrados en los residuos de serina/treonina del IRS1 afectado en la insulinoresistencia, de esta manera el IRS1 queda libre de inhibición para ser activado por la insulina plasmática y terminar en la traslocación de los GLUT4, incrementando así la sensibilidad insulínica^{53,54}. Por otra parte, la AMPK induce la expresión del "Factor 2A myocyte enhancer" (MEF2A) y MEF2D, factores de transcripción que regulan el gen del GLUT4⁶⁰.

Estas evidencias demuestran que el entrenamiento físico a largo plazo en los pacientes insulinoresistentes, mejoran marcadamente la sensibilidad a la insulina en todo el organismo y la expresión de enzimas musculares reguladas por la misma. Asimismo, la acumulación intramiocelular de lípidos, que está asociada a la insulinoresistencia en el músculo, puede disminuir agudamente, ya que se incrementa la oxidación de los ácidos grasos libres y los triacilglicéridos⁶¹. Sin embargo, el mantenimiento de estos efectos parece necesitar la dedicación a un régimen de ejercicio regular y constante.

Efecto de la actividad física sobre el perfil lipídico

Las personas que mantienen un estilo de vida activa tienen el 45% menos de riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que las personas sedentarias. Un reciente estudio concluyó que los cambios moderados de la dieta mejoran la concentración de colesterol y disminuyen por tanto el riesgo de cardiopatía isquémica sólo cuando se sigue también un programa de ejercicio aeróbico adecuado. Los ejercicios aeróbicos regulares -caminar rápido, natación, ciclismo, aeróbico, y deportes de raqueta- son la mejor forma de realizar ejercicio y aumentar las HDL, disminuir

las LDL, disminuir la síntesis de triacilglicéridos mejorando así el perfil lipídico⁶².

La HDL o lipoproteína de alta densidad, es sintetizada en el hígado y en el intestino. Una de las funciones más importante de esta lipoproteína es servir de reservorio de las apoproteínas C y E, las cuales son requeridas en el metabolismo de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y los quilomicrones^{43,63}.

Los niveles séricos de la HDL están inversamente asociados con el riesgo de presentar enfermedad coronaria. Se ha demostrado que por cada disminución de la HDL en 1 mg/dl se produce un aumento de 2-3% de este riesgo⁶².

Diversos estudios realizados han demostrado que la actividad física aeróbica produce un aumento en 5-7% en los niveles plasmáticos de la lipoproteína de alta densidad (HDL), lo cual ocurre gracias a un incremento en la actividad de la Lecitin Colesterol Acetil Transferasa (LCAT), este hecho produce que haya una elevación en la síntesis de la HDL. Por otra parte, el catabolismo de esta lipoproteína se encuentra disminuido debido a la reducción de la actividad de la lipasa hepática durante la actividad física⁶²⁻⁶⁴.

El efecto que produce la actividad física sobre la LCAT y sobre la lipasa hepática, dependen del tipo, de la intensidad, frecuencia y duración con la cual se practique la actividad física.

A diferencia de lo que ocurre con la HDL, cuyos niveles elevados a nivel sanguíneo confieren cierta protección contra la aterosclerosis, los niveles elevados de LDL o lipoproteína de baja densidad, favorecen la aparición y desarrollo de esta patología⁶². Es por ello que se han realizado múltiples estudios cuyo objetivo primordial ha sido buscar las herramientas necesarias para disminuir los niveles de esta lipoproteína⁶⁵⁻⁶⁷.

El Lipid Research Clinics Program⁶⁸ ha puesto de manifiesto que la actividad física constante es capaz de disminuir los niveles de LDL. Esto lo han logrado gracias a la introducción de programas de ejercicio físico supervisado, en los que el trabajo realizado puede cuantificarse en gasto energético (Kcal/semana), demostrando que la actividad física es capaz de disminuir la dosificación de la terapéutica con hipolipemiantes e incluso permite en diversos casos la supresión de este medicamento.

La actividad física practicada de forma regular no sólo tiene efectos benéficos sobre el colesterol, las HDL y las LDL, se ha observado que en personas que realizan ejercicio físico regular se produce un incremento en la actividad lipolítica, lo cual trae como consecuencia una disminución de los niveles plasmáticos de triacilglicéridos⁶⁴.

Se ha descrito una reducción de hasta un 20% de la Paraoxonasa (PON) en personas sedentarias. La PON es una enzima asociada con el HDLc, al inducir la hidrólisis de peróxidos lipídicos, y conferir protección contra la aterosclerosis. La misma ha sido postulada como posible marcador bioquímico para el diagnóstico preciso de sedentarismo¹⁵.

Adicionalmente, durante la actividad física, la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL), que consiste en la hidrólisis de

las lipoproteínas ricas en TAG, es incrementada por el ejercicio en el músculo esquelético, este hecho explica como el ejercicio físico disminuye las VLDL y LDL⁶⁹.

Los resultados de investigaciones realizadas en los últimos años, indican que el ejercicio altera el contenido lipídico intramiocelular de forma beneficiosa. Los lípidos intramiocelulares (IMTG), constituyen depósitos de lípidos en forma de TAG (Triacilglicéridos), localizados alrededor de las mitocondrias en las células musculares. Se encuentran relacionados negativamente al estado de insulinoresistencia⁶⁹.

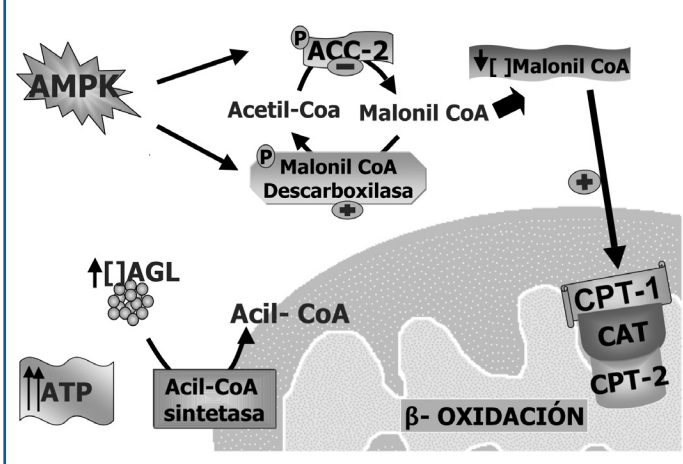
Se ha demostrado recientemente que el ejercicio incrementa la expresión de tres proteínas de membranas del miocito, implicadas en la captación de ácidos grasos libres (AGL) por el músculo esquelético para ser utilizados como sustrato energético, provenientes de la hidrólisis de las lipoproteínas y del tejido adiposo. Por una parte se encuentra la FAT/CD36, proteína traslocadora de AGL; la FABP, proteína de enlace a ácidos grasos; y FATP, proteína transportadora^{60,69}. Sin embargo, a medida que el ejercicio se hace más prolongado, el músculo utiliza como principal sustrato los IMTG, debido a que son los más cercanos a las mitocondrias y así la célula evita el gasto de energía empleado en el transporte de los AGL del compartimiento vascular al interior de la célula⁶⁹. La AMPK activa por fosforilación a la lipasa sensible a hormona (HSL) en el tejido muscular⁵² la cual degrada los IMTG, cuyos productos glicerol y AGL no son reesterificados por la fosfoglicerol aciltransferasa, debido a que la AMPK la mantiene inhibida evitando la acumulación de IMTG, favoreciendo especialmente a los pacientes con insulinoresistencia⁷⁰.

Efecto de la actividad física sobre la capacidad oxidativa de la mitocondria

La AMPK activada durante el ejercicio aeróbico, inhibe mediante la fosforilación la enzima acetil CoA carboxilasa tipo 2 (ACC2) que se encarga de transformar el acetil CoA en malonil CoA, y activa a la malonil CoA descarboxilasa encargada del proceso inverso, obteniendo así una concentración reducida de malonil CoA, hecho que determina la desaparición de la inhibición sobre la CPT (carnitina palmitoil transferasa), a la cual mantienen inhibida las altas concentraciones de malonil CoA. Como resultado de este proceso, se incrementa la traslocación de los ácidos grasos libres del plasma, luego de haber sido activados en forma de acil CoA, hacia el interior de la mitocondria para su betaoxidación, a partir de la cual se obtiene el ATP necesario para la contracción muscular y se reduce significativamente los AGL del plasma que se encuentran elevados en personas con dislipidemias^{60,71}. (Ver Figura 4).

Recientes estudios concluyeron que la AMPK suprime los genes de las enzimas involucradas en la lipogénesis a nivel hepático: ácidos grasos sintasa, piruvato cinasa y ACC⁵²; y al mismo tiempo, suprime la expresión de los genes de la fosfoenolpiruvato carboxi-cinasa (PECK) y de la gluco-6- fosfato deshidrogenasa, enzimas implicadas en la gluconeogénesis hepática. Ambos hechos conducen a la reducción de los depósitos lipídicos en los hepatocitos, evitando la generación de VLDL⁵³.

Figura 4



Acciones de la AMPK. La AMPK inhibe a la Acetil-Coa Carboxilasa tipo 2 (ACC-2) y activa a la Malonil Coa Descarboxilasa, ocasionando disminución de la concentración de Malonil Coa, lo que conlleva a un aumento de la β -Oxidación y a una disminución de los Ácidos Grasos Libres en Plasma.

Efecto de la actividad física sobre medidores de vasodilatación

Múltiples estudios han descrito el efecto benéfico que tiene el ejercicio sobre la aterosclerosis. Si bien no se conoce de manera definitiva el mecanismo exacto mediante el cual el ejercicio disminuye la morbimortalidad cardiovascular, existe en la actualidad suficiente evidencia experimental, epidemiológica y clínica que sustenta esta relación.

La actividad física incrementa el flujo sanguíneo, lo que ocasiona un aumento del estrés de pared ("shear stress") y modificaciones de diversas sustancias a nivel endotelial, tales como la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS), la cual se encuentra aumentada, esta enzima es la encargada de sintetizar óxido nítrico a nivel endotelial. Este incremento en la actividad de esta enzima trae como consecuencia una elevación en los niveles de óxido nítrico (ON), potente vasodilatador^{72,73}.

Igualmente, disminuye la actividad de la enzima activadora de la angiotensina, cuyo objetivo es degradar la bradicinina y aumentar los niveles de angiotensina, de esta manera se produce un incremento en los niveles de bradicinina⁷⁴.

Todos estos eventos contribuyen a la vasodilatación e impide el proceso de reestenosis, actuando como factor preventivo frente al proceso aterosclerótico⁷²⁻⁷⁴.

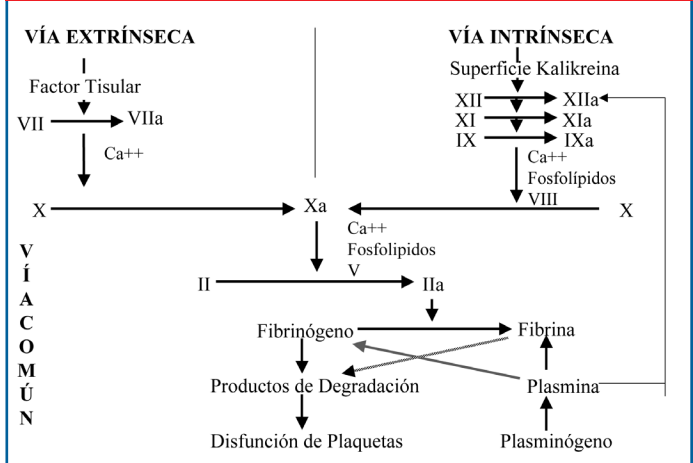
Efecto de la actividad física sobre la coagulación

El endotelio es una barrera semipermeable entre la sangre y las capas profundas de la pared vascular. Sintetiza vasodilatadores como la Prostaciclina (PGL₂), el óxido nítrico y sustancias vasoconstrictoras como endotelina y el factor activador de las plaquetas (PAF)⁷⁴.

Las plaquetas circulan inactivas en el torrente circulatorio, una vez producido una pequeña lesión en el endotelio se adhieren y desencadenan una serie de reacciones adherenciales y agregantes, tales como activar el mecanismo de cascada de la coagulación en su fracción intrínseca (XII, XI, VII), estimular el factor activador de las plaquetas au-

mentando la agregación y adhesividad plaquetaria y se activa la cascada extrínseca de la coagulación por exposición de factores VIII, V y selectina^{62,73} (Ver Figura 5).

Figura 5



Al ocurrir una lesión endotelial se desencadenan una serie de reacciones que activan el mecanismo de cascada de la coagulación en su fracción intrínseca (XII, XI, VII), estimulando el factor activador de plaquetas, aumentando la agregación y adhesividad plaquetaria, activándose posteriormente la cascada extrínseca de la coagulación por exposición de factores VIII, V y selectina.

Todos estos eventos conllevan a la proliferación de macrófagos, lípidos, formación de la célula espumosa y al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica⁶².

Actualmente, se ha demostrado a través de diversos estudios que la actividad física practicada de forma regular, es capaz de disminuir la agregación plaquetaria, evitando el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Esta acción la realiza gracias a que la actividad física incrementa la producción de trombina y activa la fibrinolisis⁷⁵.

La fibrinolisis es el mecanismo por el cual se degrada el fibrinógeno (una glucoproteína plasmática soluble y de alto peso molecular). El fibrinógeno desempeña un papel central en el sistema de la coagulación, potenciando la agregación plaquetaria e incrementando la formación y persistencia de trombos de fibrina. Por lo tanto al disminuir los niveles de fibrinógeno se disminuye también la agregación plaquetaria. El mecanismo exacto no está bien dilucidado aún, por lo que se requiere mayor investigación en esta área⁶².

Modificaciones inmunológicas durante la actividad física

En la actualidad se ha descrito un papel importante de la inmunología sobre la fisiopatología de la aterosclerosis. Es ampliamente conocido que el sistema inmunológico de los individuos que realizan actividad física en comparación con las personas sedentarias es diferente con respecto a la inmunidad celular y a la inmunidad humoral⁷⁶.

En el endotelio, específicamente en el interior de la placa ateromatosa, se encuentran células inmunológicas activadas las cuales producen una gran variedad de citoquinas, tales como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Interferón Gamma (IFN- γ), Factor Transformador de Crecimiento Beta (TGF- β). Actualmente, se han realizado diversos estudios que han clasificado

la actividad de las citoquinas de acuerdo a su influencia en el desarrollo de la placa ateromatosa. La IL-1, TNF- α y el IFN- γ ejercen predominantemente un efecto aterogénico, mientras que la IL-4, IL-10 y el TGF- β son citoquinas con actividad ateroprotectora.

Se conoce que la actividad física altera el balance de estas citoquinas de manera positiva, aumentando las ateroprotectoras y disminuyendo las aterogénicas⁷⁷.

Por otro lado, se han evidenciado signos de reacción inflamatoria sistémica en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Esto es claramente evidenciado al medir reactantes de fase aguda, como fibrinógeno y proteína C reactiva, los cuales se encuentran elevados. Igualmente se ha descrito, una correlación positiva entre una mayor expresión de monocitos CD14⁺, CD16⁺ y apoproteína E4. Al mismo tiempo, estos monocitos CD14⁺ y CD16⁺ poseen una alta expresión de integrina β 1 y β 2, junto con una baja producción de IL-10 anti-inflamatoria.

Se ha descrito recientemente que existen diferencias funcionales y fenotípicas entre los monocitos de personas físicamente activas en comparación con personas sedentarias, ya que, los individuos activos poseen mayor expresión de monocitos CD45⁺, CD64⁺ y HLA-DR, con una menor expresión de CD14⁺, CD11a, CD18⁺ y CD44⁺, a diferencia de los individuos sedentarios^{77,78}.

La expresión reducida de integrina β 2, CD11a/CD18, sugiere una disminución de la unión entre monocitos y células endoteliales, lo cual reduce el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica⁷⁸.

Efecto de la actividad física sobre las arritmias⁷⁹

Ejercicio dinámico está asociado con aumento de la conducción simpática y una reducción del tono vagal. Alteraciones en el ritmo, tales como bradicardia sinusal, detención sinusal, y "wandering pacemaker", así como defectos de la conducción auriculoventricular, todos desaparecen con ejercicio, incluso frecuentemente con cambios desde la posición supina a la posición sentada o de pie. Anormalidades en la repolarización como regla también se normalizan con el ejercicio. Esas observaciones, en conjunto con los efectos de agentes farmacológicos como la atropina, y otras intervenciones como la maniobra de Valsalva, conducen a la conclusión que las alteraciones descritas son funcionales y no estructurales.

Efecto de la actividad física sobre la hipertensión arterial

La hipertensión arterial sistémica es un factor de riesgo cardiovascular estrechamente asociado a la presentación de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular.

Desde hace varios años, se ha buscado mejorar las herramientas terapéuticas para tratar la hipertensión arterial, utilizando no sólo medidas farmacológicas, sino también modificando la dieta y realizando diariamente actividad física. Diferentes estudios llevados a cabo en los últimos 10 años, ponen de manifiesto la relación inversa entre la actividad física y la hipertensión arterial⁸⁰⁻⁸².

Los estudios indican que el ejercicio regular ayuda a mantener las arterias elásticas, incluso en las personas mayores, lo cual mantiene el flujo de sanguíneo adecuado, y la presión arterial en niveles normales. Las personas sedentarias tienen un 35% más de riesgo de desarrollar hipertensión arterial que las personas físicamente activas^{45,83}.

Se ha demostrado también que la actividad física tiene efectos positivos en personas de todas las edades. Los adolescentes que presentan hipertensión arterial y obesidad, sometidos a un programa de ejercicio físico regular, son capaces de controlar las cifras de presión arterial al reducir el peso y mejorar la función cardiopulmonar. Igualmente se modifica las resistencias vasculares que presentan estos adolescentes¹¹.

La práctica de ejercicio físico es altamente recomendable, pues no sólo se produce una reducción de la presión arterial, sino que también tiene un efecto beneficioso sobre el estilo de vida y otros factores de riesgo que a su vez tienen efectos positivos sobre la tensión arterial.

Actividad física como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

A pesar de los efectos benéficos de la actividad física, es necesario tomar en cuenta los posibles problemas de salud que pueden derivarse de la realización de la misma, si no se realiza de una manera adecuada, de allí que amerite una vigilancia estrecha por parte del equipo médico.

Durante la actividad física vigorosa, el consumo de oxígeno se incrementa entre 10 y 20 veces más que durante la actividad física de bajo impacto, lo que trae como consecuencia un aumento en la producción de los radicales libres de oxígeno y en la formación de peróxido de hidrógeno a nivel mitocondrial⁸⁴.

Durante el metabolismo respiratorio la mitocondria es capaz de reducir parcialmente el oxígeno (O₂) en la cadena respiratoria, a través de la enzima NADH deshidrogenasa (primera enzima de la cadena respiratoria) y de la ubiquinona, formando peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Conjuntamente con la generación de H₂O₂ en mitocondrias, existen evidencias de la formación de otras especies reactivas de oxígeno, como radical hidroxilo y O₂^{•-}, las cuales son igualmente dañinas para el organismo⁸⁵.

Por otro lado, durante la actividad física hay una redistribución del flujo sanguíneo, disminuyendo en la región esplácnica y riñón, para aumentar el aporte a los músculos activos, que acaparan el 60-70% del volumen sanguíneo y permaneciendo constante en el cerebro (15%), también el volumen de sangre que llega al corazón se incrementa llegando a 10% del volumen sanguíneo⁸⁶. Así, las regiones privadas temporalmente del flujo sanguíneo adecuado ingresan en un estado de hipoxia, que se incrementa con la intensidad del ejercicio, y más aún si se supera la capacidad aeróbica máxima (VO₂max). Incluso, el propio músculo activo entra en un estado de hipoxia por insuficiente aporte energético. Al finalizar la actividad física intensa, todas las áreas afectadas son reoxigenadas, cumpliéndose el fenómeno de isquemia-reperusión⁸⁷.

El mecanismo de isquemia-reperfusión, aumenta en forma exponencial la expresión de las enzimas oxidantes (especialmente la xantina deshidrogenasa), las cuales en condiciones fisiológicas son expresadas en concentraciones controladas por el cromosoma celular correspondiente⁸⁸.

Otros mecanismos de generación de radicales libres durante la actividad física vigorosa lo constituye el aumento de la temperatura corporal, la hemólisis, la lesión del músculo esquelético y la auto-oxidación de catecolaminas. Estas son aminoras derivadas del catecol D 1,2 bencenodiol, siendo las más importantes la adrenalina y noradrenalina y su predecesor la DOPA de acción simpático-mimética, y cuyos niveles suelen estar aumentados durante el esfuerzo físico extenuante⁸⁹.

Además de la producción de radicales libres, la actividad física muy intensa está asociada con un incremento del riesgo de infarto del miocardio, principalmente en personas con aterosclerosis, las cuales presentan mayores niveles plasmáticos de activador del plasminógeno tisular e inhibidor del activador del plasminógeno, tanto en reposo como durante el ejercicio. Igualmente se ha señalado que al practicar ejercicio muy extenuante se incrementa la producción de trombina en pacientes con enfermedad vascular periférica, lo que aunado al aumento de las catecolaminas puede acelerar el potencial protrombótico de la pared vascular con lesiones ateroscleróticas^{46,90}.

Actividad física y deportistas de alto desempeño

Especial interés existe sobre los atletas profesionales que representan el pináculo de los deportes. Muertes inesperadas repentinas en tales individuos son particularmente trágicas. La muerte de un atleta de la escuela secundaria devasta la familia del niño, afecta a la comunidad local, y, a menudo, genera la atención de la salud pública y de los medios de comunicación. Afortunadamente, la muerte súbita sigue siendo un fenómeno raro; las mejores estimaciones predicen una incidencia de 1 por cada 200.000 atletas de escuela secundaria. En el 75% de esos casos, las enfermedades cardiovasculares son la causa. En consecuencia, los profesionales de la medicina deben tener un agudo sentido para la detección de enfermedades cardíacas "silenciosas" en los jóvenes deportistas.⁹¹ De allí que sea importante definir métodos de despistaje de enfermedades responsables de la muerte en jóvenes atletas,⁹² tales como: cardiomiopatía hipertrófica e hipertrofia ventricular izquierda no explicada (46%), anomalías arteriales coronarias (19%), miocarditis (< 5%), y síndrome de QT largo (< 1%). Los objetivos de la evaluación para la participación en deportes y ejercicios individuales son: Prevenir muerte inesperada repentina, prevenir lesiones, prevenir exacerbación de enfermedades a causa del ejercicio y cumplir los requisitos legales⁹².

Se ha escrito un gran número de artículos sobre los aspectos médicos y legales de la evaluación cardiovascular en atletas competitivos⁹³. Se ha recomendado la aplicación de varios procedimientos de despistaje según consenso de un panel de expertos de la American Heart Association⁹⁴, sin embargo, no ha sido sistemáticamente aplicado

en todos los atletas profesionales. Para corroborar esto, Harris y col.⁹⁵ llevaron a cabo un interesante estudio en el que evaluaron los procesos actuales de evaluación cardiovascular pre-participación en eventos por parte de atletas profesionales. La muestra estuvo constituida por 122 equipos que compiten en las cuatro principales ligas deportivas masculinas de Norteamérica: Major League Baseball (MLB) (n= 30), National Hockey League (NHL) (n= 30), National Basketball Association (NBA) (n= 30), y la National Football League (NFL) (n= 32), correspondientes a los organismos encargados de la práctica profesional del Béisbol, Hockey, Básquet, y Fútbol americano, respectivamente. Obtuvieron una gran variedad de procedimientos no estandarizados que varían considerablemente en alcance. Los equipos poseen personal médico que evalúa anualmente a los atletas, de diversas formas incluyendo: 1) Realización de Historia Clínica Personal (100%), 2) Examinación física (100%), 3) Determinación de perfil lipídico (108 de 122 [89%]). Pruebas diagnósticas como el uso de electrocardiografía fue substancialmente más común (112 de 122 [92%]) que pruebas de ejercicio y estrés ecocardiográfico (21 de 122 [17%] o ecocardiografía (16 de 122 [13%]). En vistas de estos resultados que muestran estrategias carentes de coordinación entre las partes implicadas, concluyeron que una mejor estandarización del despistaje preparticipación, incluyendo realización de Historia Clínica Personal, Examinación Física, así como Electrocardiografía y Ecocardiografía a la entrada de la liga, constituye un objetivo razonable que mejoraría la seguridad de los atletas profesionales.

El tradicional punto de vista de las adaptaciones cardíacas inducidas por el ejercicio es que las mismas son favorables, o al menos benignas, e incluyen masa cardíaca incrementada (hipertrofia), capacidad aeróbica aumentada, y agrandamiento cardíaco diastólico (remodelamiento), resultando en gasto cardíaco y volumen latido ventricular incrementado. Sin embargo, esas consecuencias son en gran parte debidas al entrenamiento en ejercicios de resistencia, tales como correr distancias largas o nadar, y son asociadas con remodelamiento excéntrico del corazón que es considerado generalmente favorable. Por otro lado, condicionamiento físico que enfatiza entrenamiento de fuerza, como sucede en el Levantamiento de Pesas y la Lucha Libre, sólo incrementan modestamente el gasto cardíaco pero causan hipertrofia cardíaca concéntrica sin dilatación de la cámara y un incremento de la resistencia vascular periférica que puede no tener los mismos efectos que el entrenamiento de resistencia. Existe una evidencia creciente que muestra que ejercicios aeróbicos, que incluyen un componente de fuerza (por ejemplo: ciclismo y remo, los cuales combinan resistencia y fuerza), pueden mimetizar hipertrofia patológica y potencialmente conducir a enfermedad miocárdica o muerte repentina⁹⁶. Un pequeño estudio (n= 23) realizado por Venckunas y col. señaló que luego de un año de entrenamiento se observa hipertrofia cardíaca concéntrica en corredores de distancia⁹⁷.

La evidente remodelación ventricular izquierda extrema en algunos atletas altamente entrenados, ha puesto en duda

si las adaptaciones morfológicas relacionadas al ejercicio siempre son "inocentes". Por ejemplo, 15% de atletas altamente entrenados muestran agrandamiento notable de la cámara ventricular izquierda, con dimensiones diastólicas finales de ≥ 60 mm, similar en magnitud a las formas patológicas de cardiomiopatía dilatada⁹⁸. Pelliccia y col. mostraron en un pequeño estudio (n= 40) prospectivo que la resolución del agrandamiento de la cavidad ventricular, fue incompleta en la mayoría de los casos con una persistencia de la dilatación en más del 20% de los atletas luego de 5 años de retirados⁹⁹. No hay evidencia consistente al presente que muestre que remodelamiento cardiaco del atleta, conduce a largo término a progresión de enfermedad, discapacidad cardiovascular, o muerte cardíaca repentina. A pesar de que para muchos sea improbable, la posibilidad de que la persistencia del remodelamiento extremo luego de condicionamiento intensivo y prolongado, acarree efectos deletéreos cardiovasculares, no puede ser excluida con certeza⁹⁸.

Se suma a estos hallazgos, la observación en maratonistas categoría amateur, la presencia de una disfunción sistólica transitoria y una más persistente disfunción diastólica de tanto el ventrículo izquierdo como el ventrículo derecho¹⁰⁰.

Perspectiva

Han transcurrido varias décadas antes de poder definir con cierta precisión cuál es la frecuencia y la intensidad ideal con la cual se debe realizar actividad física para inducir cambios favorables a nivel cardiovascular. Actualmente se acepta que se requiere por lo menos cinco sesiones de ejercicio durante treinta minutos, repartidos en cinco o diez minutos de calentamiento, de veinte a treinta de acondicionamiento y de cinco a diez de enfriamiento, con una intensidad moderada equivalente al 50% - 70% del consumo máximo de oxígeno.

A pesar de que estas cifras son aceptadas como ideales por la Organización Mundial de la Salud, es necesario antes de prescribir actividad física tener en cuenta recomendaciones generales y específicas para cada grupo de pacientes, de acuerdo a su riesgo cardiovascular y a sus características fisiológicas y psicosociales. Igualmente es importante explicarle al individuo que la práctica de actividad física debe acompañarse de modificaciones en el estilo de vida como lo son dejar el consumo tabáquico, el consumo abundante de alcohol y seguir una dieta balanceada, rica en antioxidantes y acorde con las necesidades del paciente.

La actividad física como parte esencial del desarrollo integral del ser humano, puede ser la base de un cambio fundamental del estilo de vida, que permita reducir al máximo el riesgo de sufrir no sólo de enfermedad cardiovascular, sino que permita mejorar la autoimagen y reducir los niveles de estrés, disfrutando así de una calidad de vida óptima, de una actitud constructiva que promueva la estabilidad emocional y un sentimiento general de bienestar.

Referencias

- Morris, JN. Efecto del Ejercicio en la prevención de enfermedad coronaria. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 1994; 26:807-814.
- Duperly, J. Actividad Física y Enfermedad Cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2001; 8:353-354.
- Estadísticas Vitales de Salud: Mortalidad. Secretaría de Salud, 2000.
- Dirección General de Epidemiología; Dirección de Información y Estadísticas de Salud. Anuario de Mortalidad 2006. República Bolivariana de Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas, 2007.
- Fletcher, G.; Balady, G.; Vogel, R. Bethesda Conference Report 33rd Bethesda Conference: Preventive Cardiology: How Can We Do Better? Conferencia patrocinada por el "American College of Cardiology", y realizada en Bethesda, Maryland. *Journal American College of Cardiology* 2002; 40(4).
- Fletcher, GF. Exercise in the prevention of stroke. *Health Rep.* 1994; 6(1):106-110.
- Martinsen, EW. Physical activity and depression: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand* 1994;377:23-27.
- Casaburi, R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med* 1994;15(2): 215-227.
- Informe Anual de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 1997.
- Morris, JN; Everitt, MG; Pollard, R.; Chave, SP; Semmence, AM. Vigorous exercise in leisure-time: Protection against coronary heart disease. *Lancet.* 1980;2:1207-1210
- Paffenbarger, RS; Hyde, RT; Wing, AL; Hsieh, CC. Physical activity, all cause mortality and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314(10):605-613.
- Sandvik, L.; Erikssen, J.; Thaulow, E.; Erikssen, G.; Mundal, R.; Rodahl, K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328(8):533-537.
- Cole, CR; Blackstone, EH; Pashkow, FJ; Snader, CE; Lauer, MS. Heart - Rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-1357.
- Berlin, JA; Colditz, GA. A Meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132:612-628.
- Varo, JJ; Martínez, MA. Los retos actuales de la investigación en actividad física y sedentarismo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(3):231-333.
- Parlebas, P. Perspectivas para una educación física moderna. Unisport. Junta de Andalucía. Málaga. 1987.
- Hernandez, J. La construcción histórica y social de la educación física escolar: El currículo de la LOGSE, ¿una nueva definición de la educación física escolar? *Revista de Educación* 1996; (311): 51-76.
- Cabrera, A.; Rodríguez, M.; Rodríguez, L.; Anía, B.; Brito, B.; Muros, M.; Almeida, D.; Batista, M.; Aguirre, A. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(3): 244-250.
- Warburton, D.; Whitney, C.; Bredin, Sh. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174(6): 801-809.
- Astrand, O; Rodahl, K. Fisiología del Trabajo Físico. 3ª Edición. México, 1992: Editorial Panamericana.
- Swan, H.; Brown, J.; Davidson, M.; Gibbons, R.; Levy, D.; Meijler, F.; Pasternak, R.; Pearson, T.; Rosenman, R. Preventive Cardiology and Atherosclerotic Disease. *Journal Of The American College Of Cardiology.*1994; 24:838.
- World Health Organization (2005a) Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization, Geneva.
- Dartagnan, P.; Correa, C.; Ribeiro, J. Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire in adolescents. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(2): 147e-154e.
- Armstrong, T.; Bull, F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health* 2006;14: 66-70.

25. Sjöström, M.; Ainsworth, B.; Bauman, A.; Bull, F.; Craig, C.; Sallis, J. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. IPAQ core group 2005. Disponible en la web: <http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm> Fecha de Consulta: Octubre de 2007.
26. Craig, C.; Marshall, A.; Sjostrom, M.; Bauman, A.; Booth, M.; Ainsworth, B.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.; Oja, P. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35:1381–1395.
27. Department of Chronic Diseases and Health Promotion Surveillance and Population-Based Prevention World Health Organization. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). OMS: Department of Chronic Diseases and Health Promotion Surveillance and Population-Based Prevention. Suiza, 2004. Disponible en la web: <http://www.who.int/chp/steps/GPAQ/en/index.html> Fecha de Consulta: Octubre, 2007.
28. European Prospective Investigation of Cancer – Norfolk (EPIC-Norfolk). Physical Activity Questionnaire. Cambridge University. Disponible en la web: <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/about/> Fecha de Consulta: Octubre, 2007.
29. Levin, S.; Hood, N. Physical Activity Evaluation Handbook. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, 2002.
30. Timperio, A.; Salmon, J. PHYSICAL ACTIVITY MONITORING & EVALUATION TOOLKIT. Centre for Physical Activity & Nutrition Research (C-PAN), School of Health Sciences, Deakin University. Australia, 2003.
31. Iqbal, R.; Rafique, G.; Badruddin, S.; Qureshi, R.; Gray-Donald, R. Validating MOS-PA questionnaire for measuring physical activity in Pakistani women. *Nutrition Journal* 2006, 5:18.
32. Department of Health. The General Practice Physical Activity Questionnaire (GPPAQ). Inglaterra: Department of Health. Londres, 2006.
33. Harada, ND; Chiu, V; King, AC; Stewart, AL. An evaluation of three self-report physical activity instruments for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6):962-70.
34. Starling, R.; Matthews, D.; Ades, P.; Poehlman, E. Assessment of physical activity in older individuals: a doubly labeled water study. *J Appl Physiol* 1999; 86: 2090-2096.
35. Washburn, R.; McAuley, E.; Katula, J; Mihalko, S.; Boileau, R. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): Evidence for Validity. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999; 52(7):643-651.
36. Mahabir, S.; Baer, D.; Giffen, C.; Clevidence, B.; Campbell, W.; Taylor, Ph.; Hartman, T. Comparison of energy expenditure estimates from 4 physical activity questionnaires with doubly labeled water estimates in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84(1):230-236.
37. López, Ch; Hernández, A. Fisiología del Ejercicio. 2da Edición. Madrid, 2001: Editorial Médica Panamericana.
38. Volkov, N.; Menshikow, V. Bioquímica de la Actividad Física. Vneshtorgizdat, Moscú 1998.
39. Kreider R. Suplementación de creatina: Análisis del valor ergogénico, seguridad en el aspecto médico. VI Simposio Internacional de Actualización en Ciencias Aplicadas al Deporte. 1998.
40. Morehouse, L.; Miller, A. Fisiología del Ejercicio. 9ª Edición. 1986: Editorial El Ateneo.
41. Guyton, A.; Hall, J. Tratado de Fisiología Médica, 8ª Edición. Madrid, 1991: Editorial Interamericana Mc Graw Hill.
42. Laaksonen, M.; Kalliokoski, K.; Luotolahti M.; Kemppainen, J.; Teräs, M.; Kyröläinen, H.; Nuutila, P.; Knuuti, J. (2007). Myocardial perfusion during exercise in endurance-trained and untrained humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R837–R843.
43. Murray, R.; Granner, D.; Rodwell, V.; Mayes, P. Bioquímica de Harper, 14a Edición. 2001: Editorial Manual Moderno.
44. Alderman, MH. Non-pharmacological treatment of hypertension. *Lancet* 1994; 344:307-311.
45. Blázquez, D. La iniciación deportiva y el deporte escolar. Barcelona, 1995: Publicaciones INDE.
46. Hough, DO. Diabetes mellitus in sports. *Med Clin North Am* 1994; 78:423-437.
47. Giada, F.; Vigna, G.; Vitale, E.; Baldo, E.; Bertaglia, M.; Crecca, R.; Felling, R. Effect of age on the response to blood lipids, bodycomposition and aerobic powerto physical conditioning. *Metabolism* 1995; 44:1 61-65.
48. Myers, J.; Prakash, M.; Froelicher, V., Partington, S.; Atwood, E. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med.* 2002; 346(11):793-801.
49. Reaven, G.; Hoffman, B. A role for insulin in the a etiology and course of hypertension? *Lancet* 1987, 11:435-437.
50. Ferrannini, E.; Buzzigoli, C.; Bonadonna, R.; Giorico, MA; Oleggini, M.; Graziadei, L.; Pedrinelli, R.; Brandi, L.; Bevilacqua, S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350–357.
51. Howard G.; O’Leary, DH; Zaccaro, D.; Haffner, S.; Rewers, M.; Hamman, R.; Selby, JV; Saad, MF; Savage, P.; Bergman, R. Insulin Sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation.* 1996; 93(10):1809-1817.
52. Chau, Y.; Zierath, J. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116:1776-1783.
53. Saltiel, AR; Kahn, CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414:799–806.
54. Lynge, J.; Juel, C.; Hellsten, Y. Extracellular formation and uptake of adenosine during skeletal muscle contraction in the rat: role of adenosine transporters. *Journal of Physiology* 2001; 537(2):597-605.
55. Zivanic, S.; Cizmic, M.; Dragojevic, R.; Vanovic, M. Is there a direct connection between (VO2)max increase and insulin resistance decrease after aerobic training? Programa y resúmenes del “35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes”; September 28-October 2, 1999; Brussels, Belgium. Abstract 186.
56. Borghouts, LB; van Kranenburg, GPJ; Schaart, G; Keizer, HA. Long-term endurance training induced changes in insulin sensitivity, muscle enzymes and Glut4 in NIDDM patients. Programa y resúmenes del “35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes”; September 28-October 2, 1999; Brussels, Belgium. Abstract 187.
57. Bergandi, L.; Silvagno, F.; Russo, I; Riganti, C.; Anfossi, G.; Aldieri, E.; Ghigo, D.; Trovati, M; Bosia, A. Insulin Stimulates Glucose Transport Via Nitric Oxide/Cyclic GMP Pathway in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003; 23:2215.
58. Hardie, DG. The AMP-activated protein kinase pathway: new players upstream and downstream. *J. Cell Sci.* 2004, 117:5479–5487.
59. Perrini, S.; Henriksson, J.; Zierath, J.; Widegren, U. Exercise-Induced Protein Kinase C Isoform-Specific Activation in Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2004; 53:21-24, 2004
60. Jørgensen, S.; Richter, E.; Wojtaszewski, J. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *J. Physiol.* 2006; 574:17-31.
61. Machann, J.; Jacob, S.; Niess, AM; et al. Intramyocellular lipid content is rapidly Reduced by one bout of submaximal exercise. Programa y resúmenes del “35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes”; September 28-October 2, 1999; Brussels, Belgium. Abstract 188.
62. Kokkinos, P.; Fernhall, B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels. *Sports Med.* 1999; 28(5):307-14.
63. Soltero, I. El futuro en: Aterosclerosis al día. Iván Soltero (editor). Aterosclerosis al Día IV. Publicación de la Asociación Venezolana de Aterosclerosis. Caracas, 2000:311-313.
64. Berg, A.; Frey, I.; Baumstark, MW; Halle, M.; Keul, J. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med.* 1994; 17(1):6-21.
65. Austin, MA; King, MC; Vranizan, KM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
66. Ruderman, N.; Ganda, O.; Johansen, K. The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity onset diabetes. *Diabetes* 1979; 28(Suppl):89-92.

67. Drustine, JL; Haskell, WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; 22:477-521.
68. Green, PP, Namboodiri, KK; Hannan, P.; Martin, J.; Owen, AR; Chase, GA; Kaplan, EB; Williams, L.; Elston, RC. The Collaborative Lipid Research Clinics Program Family Study. III. Transformations and covariate adjustments of lipid and lipoprotein levels. *American Journal of Epidemiology* 1994; 119(6): 959-974.
69. Kiens, B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev* 2006; 86, 205-243.
70. Watt, MJ; Holmes, AG; Pinnamaneni, SK; Garnham, AP; Steinberg, GR; Kemp, BE; Febbraio, MA. Regulation of HSL serine phosphorylation in skeletal muscle and adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E500-E508.
71. Nathan, J.; Stephen, S.; Thompson, M.; Jørgensen, S.; Richter, E.; Wojtaszewski, J. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *J. Physiol.* 2006; 574:17-31
72. Niebauer, J.; Cooke, JP. Cardiovascular effects of exercise: role of the endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1652-60.
73. Thompson, PD; Klocke, FJ; Levine, BD, Van Camp, SP. Task Force 5: Coronary artery disease. *JACC.* 1994; 24(4):888-92.
74. Laughlin, MH; McAllister, RM; Jasperser, JL; Crader, SE; Williams, DA, Huxley, VH. Endothelium-mediated control of the coronary circulations. Exercise training-induced vascular adaptations. *Sports Med.* 1996; 22(4):228-50.
75. Prisco, O.; Franclain, I.; Filippini, M.; Hagi, M. Physical exercise and hemostasis. *Int J Clin Lab Res* 1994; 5:125-31.
76. Nieman, DC; Pedersen, BK. Exercise and immune function. *Sports Med.* 1999; 27(2):73-80.
77. Smith, JK; Dykes, R.; Douglas, JE; Krishnaswamy, G; Berk, S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA.* 1999; 281(18):1722-1727.
78. Gabriel, HHW; Heine, G.; Kröger, K.; Rätz, M.; Lichtenstern, C.; Schmitz, A.; Kindermann, W. The Collaborative Lipid Research Clinics Program Family Study. III. Transformations and covariate adjustments of lipid and lipoprotein levels *Exerc Immunol Rev.* 1999; 5: 96-102.
79. Fagard, R. Athlete's heart. *Heart* 2003;89:1455-1461.
80. Beaulieu, MD. Physical activity counselling. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.* Ottawa: Health Canada, 1994; 560-569.
81. Lesniak, KT; Dubbert, PM. Exercise and hypertension. *Current Opinion in Cardiology* 2001, 16(6):356-359.
82. Picketing, TG. Optimal blood pressure levels. *Am J Hypertension* 1998, 11:877-878.
83. Fentem, PH. Benefits of exercise in health and disease. *BMJ.* 1994; 307:1291-5.
84. Salminen, A.; Vihko, V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 1983; 117: 109-113.
85. Lefer, DJ; Granger, N. Estrés oxidativo y enfermedad cardiaca. *The American Journal of Medicine* 109:315-323 Traducido por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Sep 2000
86. Zerba, E.; Komorovsky, TE; Faulkner, JA. Free radical injury to skeletal muscles of young, adult and old mice. *Am. J. Physiol.* 1990; 258, C429- C435.
87. Powell, FL Jr. Respiratory gas exchange during exercise. *Adv Vet Sic Com Med* 1994; 38A:253-85.
88. Shigenaga, MK; Gimeno, CJ; Ames, BN. Urinary 8-hydroxy-²-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1989; 86: 9697-9701.
89. Ginsburg, G.; Agil, A.; O'Toole, M.; Rimm, E.; Douglas, P.; Rifai, N. Effects of a single bout of ultraendurance on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. *JAMA.* 1996; 276(3):221-25.
90. Sastre, J.; Asensi, M.; Gasco, E.; Pallardo, F.; Ferrero, J., Furukawa, T., Vina, J. Exhaustive physical exercise causes and oxidation of glutathione status in blood. Prevention by antioxidant administration. *American Journal of Physiology* 1992; 263, R992- R995.
91. Singh, A.; Silberbach, M. Consultation with the Specialist: Cardiovascular Preparation Sports Screening. *Pediatrics in Review* 2006; 27:418-424.
92. Crawford, M. Screening athletes for heart disease. *Heart* 2007;93:875-879.
93. Paterick, TE; Paterick, TJ; Fletcher, G.; Maron, B. Medical and Legal Issues in the Cardiovascular Evaluation of Competitive Athletes. *JAMA* 2005;294(23): 3011-3018.
94. Maron, B.; Thompson, P.; Ackerman, M.; Balady, G.; Berger, S.; Cohen, D.; Dimeff, R.; Douglas, P.; Glover, D.; Hutter, A.; Krauss, M.; Maron, M.; Mitten, M.; Roberts, W.; Puffer, J. Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update. *Circulation* 2007;115:1643-1655.
95. Harris, K.; Sponsel, A.; Hutter, A.; Maron, B. Cardiovascular Screening Practices of Major North American Professional Sports Teams. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145(7): 507-511.
96. Dorn, G. The Fuzzy Logic of Physiological Cardiac Hypertrophy. *Hypertension* 2007;49:962-970.
97. Venckunas, T.; Stasiulis, A.; Raugaliene, R. Concentric myocardial hypertrophy after one year of increased training volume in experienced distance runners. *British Journal of Sports Medicine* 2006;40:706-709.
98. Maron, B.; Pelliccia, A. The heart of trained athletes: Cardiac Remodeling and the risks of sport, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633-1644.
99. Pelliccia, A.; Maron, B.; De Luca, R.; Di Paolo, F.; Spataro, A.; Culasso, F. Remodeling of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes After Long-Term Deconditioning. *Circulation* 2002;105:944.
100. Neilan, T.; Yoerger, D.; Douglas, P.; Marshall, J.; Halpern, E.; Lawlor, D.; Picard, M., Wood, M. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *European Heart Journal* 2006; 27: 1079-1084.

Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria

18

Furgione Anjelo. MD, Sánchez.Deysiree BSc, Scott.Geraldine BSc, Luti.Yettana Bsc
Arraiz. Naillet PhD, Bermúdez.Valmore MD, MPH, PhD, ¹Velasco Manuel MD
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM). La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina.
Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

¹Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Valmore Bermúdez-Pirela
Urbanización Monte Bello, Avenida 11, calle MN, # 11-11. Maracaibo, Venezuela. Telefax: 58-261-7597279
e-mail: vbermudez@hotmail.com, ciemfelixgomez@gmail.com

Recibido: 15/10/2008

Aceptado: 15/01/2009

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. El estudio de Framingham permitió asociar estas enfermedades con las alteraciones del perfil lipídico, demostrando que las dislipidemias son un importante factor de riesgo, por lo que su detección representa una herramienta preventiva de gran utilidad. Las dislipidemias se clasifican según su etiología en primarias y secundarias. Las dislipidemias primarias se deben a mutaciones en los genes que codifican las proteínas responsables del metabolismo lipoproteico, generando hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia o HDL bajas. Existen varios tipos de dislipidemias primarias entre las que encontramos: 1) Hipercolesterolemia Primaria causante de niveles elevados de LDL-colesterol por defectos en el receptor de LDL o en su ligando, la apo B-100; 2) Hipertriacilgliceridemia Primaria, ocasionada por varias alteraciones como sobreproducción de VLDL-colesterol, defectos en la Apo E, mutaciones en la lipoproteinlipasa, Apo C-II ó de Apo la C-III 3) Hiperlipidemias Mixtas como la disbetalipoproteinemia familiar producto de un defecto en la Apo E. 4) α -Hipolipoproteinemias donde bajos niveles de HDL-colesterol son resultante de mutaciones en el gen Apo A-I y la deficiencia de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) que participa en el transporte en reversa del colesterol. Muchas de estas patologías generan moléculas altamente aterogénicas, como las partículas LDL pequeñas y densas y los remanentes de quilomicrones y VLDL que junto con la disminución de las HDL representan factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Dislipidemias, mutaciones, hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-colesterol.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death around the World. The Framingham's study was the first trial to associate that some conditions are related with a progressive increase in cardiovascular events incidence, showing that genetic dyslipidemias are an important determinant in atherosclerosis development.

Primary dyslipidemias involved genetic defects in any of lipoprotein components and enzymes involved in their synthesis, transport and metabolism, causing alterations like hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia or α -hypolipoproteinemia. Primary hypercholesterolemia is caused by a number of family disorders that cause elevated levels of LDL-cholesterol like defects in LDL receptor or ApoB-100. Primary Hypertriglyceridemia is due to overproduction of VLDL- cholesterol and hyperapobetalipoproteinemia or apo E, lipoprotein lipase, apo CII, or apo CIII mutations. Mixed Hyperlipidemia is represented by Familiar dysbetalipoproteinemia as a result of Apo E defect. α -Hypolipoproteinemias are characterized by low HDL- cholesterol levels as the result of Apo A-1 mutation or lecithin-cholesterol aciltransferase deficit. Finally, others α -Hypolipoproteinemias like hypolipoproteinemia and abetalipoproteinemia are characterized by low levels of LDL-c or absent of Apo B.

Key words: Dyslipidemia, cholesterol, mutations, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, HDL-cholesterol

Las lipoproteínas son moléculas esenciales para el transporte de lípidos en forma de triacilglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol y colesterol libre, así como vitaminas liposolubles, utilizados como fuentes de energía, síntesis de lípidos para depósito, síntesis de hormonas y sales biliares.

Existe una gran variedad de lipoproteínas entre las cuales se encuentran las VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), LDL (Lipoproteínas de baja densidad) y la Lp(a)¹. El término dislipidemia hace referencia a cualquier alteración en la síntesis, transporte o metabolismo de las lipoproteínas que altere la concentración plasmática de colesterol total o sus diferentes fracciones transportadoras, así como los niveles plasmáticos de triacilglicéridos (TAGs). El estudio de estas anomalías es de importancia, debido a que su alteración cuantitativa o cualitativa en lo que respecta a su composición representan factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares debido a su participación en la génesis de partículas altamente aterogénicas² como las LDL oxidadas, LDL pequeñas y densas o remanentes de VLDL y quilomicrones. Por otro lado, un nivel de HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL se asocia a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares³ y la elevación de TAGs se ha señalado como causante de pancreatitis. Estudios han demostrado que la disminución en un 10% del colesterol total es capaz de disminuir el riesgo de mortalidad cardiaca en un 15%⁴.

Existen diversos mecanismos relacionados en la etiología de las dislipidemias primarias, que abarcan factores genéticos asociados a mutaciones que bloquean la síntesis de apoproteínas, receptores y enzimas propias del metabolismo lipoproteico, producción defectuosa de receptores para las lipoproteínas que en esencia generan una sobreproducción y/o disminución de su captación en los diferentes tejidos, amén de una infinidad de polimorfismos que si bien aun no se incluyen como causantes de dislipidemias primarias otorgan un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria.

Bioquímica de los lípidos: una breve reseña histórica

Los estudios de la química de los lípidos comenzaron en los siglos 17 y 18 con Robert Boyle, químico irlandés al cual se le acredita la observación -en el año 1665- de la apariencia lechosa de la sangre en animales luego de que los mismos eran alimentados. Sin embargo no fue hasta 1774, que Henson determinó que este líquido lechoso contenía grasa. Paralelamente en Francia, Poulletier de la Salle (1769)⁵ y Antoine Francois de Foureroy (1755-1809)⁶ aislaron una sustancia dura y grasosa de los cálculos renales (compuestos de colesterol). Sin embargo,

fue Michel-Eugene Chevreul quien desarrolló el proceso de saponificación que le llevó a identificar varios ácidos grasos, acuñando el término "colesterina" derivado de las palabras griega "chole" (bilis), "stereos" (sólido) y "glycerine" (dulce), demostrando que la grasa estaba compuesta por glicerol y ácidos grasos. En 1859 Berthelot reportó que la colesterina era un alcohol y por lo que su nombre fue cambiado a "colesterol"⁷. Algún tiempo después, Alexander Borodin (1871), profesor Ruso de química y su alumno Alexei Krilov reportaron el hallazgo de ésteres de colesterol en las células miocárdicas. Solo un año después, Salkowski desarrolló un método para la identificación de colesterol en los cálculos biliares usando ácido sulfúrico. Sin embargo hubo que esperar casi 20 años para que Burchard pudiese cuantificar la concentración de colesterol mediante el método de Lieberman usando anhídrido acético en lugar de cloroformo^{8,9}.

Desde 1900 hasta 1950 el avance en el campo de la química de los lípidos avanzó lentamente, sin embargo debe destacarse el trabajo de dos pioneros: Nerking en Alemania, que en 1901 describió la vinculación de los lípidos con las proteínas^{10,11} y Adolf Windaus que en 1910 introdujo los pasos para la saponificación de los ésteres de colesterol¹² y que llevó a que en 1919 propusiera la estructura química del mismo haciéndolo merecedor del premio Nobel en 1928 junto a Heinrich Wieland¹³.

Para 1924 comenzó la carrera en el descubrimiento y caracterización de las lipoproteínas cuando Gage y Fish designaron como "quilomicrones" a las grandes partículas presentes en las comidas grasosas¹⁰ y Michel Macheboeuf del Instituto de Pasteur, precipitó un lípido que contenía una α -globulina ahora conocida como Lipoproteína de alta densidad en 1929¹⁰. Durante el año 1930 Rudolf Schoenheimer fue el primero en sugerir la relación entre el colesterol de la dieta y el sintetizado intracelularmente¹³ y Carl Muller reconoció el impacto genético del metabolismo del colesterol al identificar la hipercolesterolemia familiar. Entre 1920-1930 Theodor Svedberg y Alex Nichols desarrollaron el método de la ultra-centrifugación en la Universidad de Wisconsin, una importante técnica de laboratorio para el estudio de las lipoproteínas¹⁴. Usando este método, Arthur McFarlane en 1940 fue el primero en detectar una proteína a la que denominó proteína X que se encontraba en la fracción de las globulinas¹⁵, la cual fue bautizada posteriormente lipoproteína de baja densidad (LDL)¹⁷. El trabajo progresivo con la técnica de la ultracentrifugación permitió detectar complejos lipoproteicos de densidad variable durante la década de los 40's, por lo que desde ese entonces, la nomenclatura fue cambiada a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL)^{16,17}.

En la segunda mitad del siglo 20 se desarrollaron una serie de estudios longitudinales de riesgo cardiovascular que incorporaban en su diseño el análisis de la influencia de los lípidos séricos en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, que condujeron a la estandarización de la metodología para la cuantificación de los lípidos plasmáticos

que pudiera ser aplicable a todos los laboratorios y a todas las poblaciones. En este sentido, los trabajos Frederickson (Fig.1) representan la piedra angular de las dislipidemias primarias, cuyo mayor aporte fue la famosa "clasificación de Frederickson" (tabla 1) basada en el fenotipo lipoprotéico encontrado, mediante electroforesis o ultracentrifugación, para clasificar las anomalías lipídicas en cinco tipos; ésta fue adoptada en 1972 como estándar mundial por la OMS¹⁸, aunque con el paso del tiempo se observó que esta clasificación no contemplaba otras alteraciones aterogénicas como el descenso del colesterol-HDL o el aumento de subclases lipoprotéicas, como la LDL pequeña y densa, razón por lo cual en la actualidad tiene poca utilidad clínica¹⁹. Por otra parte, Frederickson jugó un papel fundamental en la identificación de patologías debidas a errores innatos en el metabolismo del colesterol como lo es la enfermedad de Tager²⁰, además aportó a la historia la identificación de las proteínas que forman parte de las lipoproteínas: APOA2, APOC1, APOC2 y APOC3²¹.

Friedewald y col. (Fig.2), en 1972²², publicó un trabajo histórico en el cual describe una fórmula para calcular el colesterol LDL como alternativa al método de ultracentrifugación. Dicha fórmula fue rápidamente utilizada como método de rutina por los laboratorios, debido al ahorro económico que representa su uso, y se mantiene así hasta la actualidad²³. Este informe se ha convertido en el más frecuentemente citado en un diario de la Química Clínica, con más de 3000 citas en dos décadas²⁴.

Figura 1



Figura.1. El Dr. Donald Sharp Fredrickson (1 9 2 4 – 2 0 0 2), insigne investigador en el área de los lípidos plasmáticos. Estuvo a cargo del Instituto Nacional de Corazón y Jefe de la Sección de Enfermedades Moleculares de los NIH de los EUA. Se le debe la clasificación de las dislipidemias primarias que aun en la actualidad llevan su nombre.

Figura 2



Figura 2. William Friedewald, profesor clínico de Bioestadística y Epidemiología de NIH, USA. Creador, junto con sus colaboradores de la fórmula que lleva su nombre que permite estimar el VLDLc y las LDLc a partir del nivel de triacilglicéridos, colesterol total y HDLc

Tabla 1. Clasificación de Fredrickson¹⁸

Hiperlipoproteiemia	Sinónimos	Causa	Descripción de laboratorios	Tratamiento
Tipo I	Síndrome de Buerger-Gruetz, hiperlipoproteinemia primaria o hiperquilomicronemia familiar	Descenso de la lipoprotein lipasa (LPL) o alteración en la Apo C2	Elevación de quilomicrones	Control dietético
Tipo IIa	Hipercolesterolemia poligenética o familiar	Deficiencia del receptor de LDL	Elevación aislada de LDL	Secuestradores de ácidos biliares, Estatinas, Niacina
Tipo IIb	Hiperlipidemia mixta	Descenso de los receptores de LDL e incremento de Apo B	Elevación de LDL, VLDL y TAG	Estatinas, Niacina, Fibratos
Tipo III	Disbetalipoproteinemia familiar	Síntesis defectuosa de Apo E	Elevación de IDL	Drogas de elección: Fibratos
Tipo IV	Hiperlipidemia familiar	Incremento de la síntesis de VLDL y disminución de su catabolismo	Elevación de VLDL	Drogas de elección: Fibratos, Niacina
Tipo V	Hipertriacilgliceridemia endógena	Incremento de la síntesis de VLDL y descenso de LPL	Elevación de VLDL y Quilomicrones	Niacina, Fibratos

De esta manera se establecieron los valores de referencia y la metodología para medir el colesterol en sangre, designándose los laboratorios de referencia que se encargaría de esta tarea. Desde 1970, la cuantificación de los niveles plasmáticos de colesterol fue establecida como un examen de utilidad clínica⁵, lo que concluyó al uso actual de una batería de pruebas de laboratorio de rutina para cuantificar lípidos sanguíneos y la estimación de riesgo de enfermedad cardiovascular en conjunción de otros factores de riesgo.

Epidemiología

Hablar de la historia moderna del estudio de las enfermedades cardiovasculares es hablar de toda la pléyade de estudios epidemiológicos que nos han llevado al conocimiento profundo del impacto del estilo de vida y la genética en el desarrollo de la aterosclerosis. A finales de los años 40's del siglo veinte el Estudio Europeo de los Siete países y el Estudio de Framingham del Instituto Nacional del Corazón de los Estados Unidos de Norteamérica se desarrollaron con la finalidad de dilucidar el comportamiento epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares recolectando una data de 50 años que han permitido dilucidar epidemiología y factores de riesgo involucrados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, para ello se estudio un total de 5.209 en edad comprendida de 30 a 60 años en el que se monitoreo niveles de triglicéridos, colesterol, tensión arterial, uso de cigarrillos, obesidad, diabetes, nivel de actividad física, edad, genero y factores psicosociales; y a través de análisis estadísticos se determinó el porcentaje de riesgo que guarda cada variable en la aparición de enfermedad cardiovascular²⁵. Por otra parte el estudio the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM)²⁶ analizó en forma prospectiva el riesgo asociado con diversas formas clínicas de dislipidemias. Sus datos demostraron que el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia es variable y no puede ser analizado sin tomar en cuenta el colesterol total. Los casos con triglicéridos³ 200 mg/dl (2.24 mmol/l) y colesterol < 200 mg/dl (5.2 mmol/l) tenían el mismo riesgo cardiovascular que los sujetos control. Por el contrario, los pacientes con dislipidemias mixtas (colesterol³ 5.2 mmol/l más triglicéridos³ 2.24 mmol/l) tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares a seis años de 179 por 1 000 casos, la cual es 13.8 veces mayor que la de los sujetos con concentraciones normales de lípidos. El riesgo asociado con este último grupo sólo fue menor al de los casos con las dislipidemias más severas (303 por 1 000 casos). El riesgo es mayor cuando coexisten concentraciones bajas de colesterol-HDL²⁶.

En la investigación VA-HIT²⁷(Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial), estudio clásico realizado en los Estados Unidos, los autores reunieron a hombres que tenían un episodio cardiovascular, nivel de colesterol LDL normal y de HDL bajo, menor de 40 mg/dl. Los pusieron en tratamiento durante cinco años con gemfibrozilo y los siguieron para evaluar la aparición de nuevos episodios cardiovasculares. Observaron que el gemfibrozilo aumen-

tó el HDL, de un promedio de 32 mg/dl a un promedio de 34 mg/dl, un cambio pequeño, pero estadísticamente significativo. Los triglicéridos bajaron de 160 a 110, y estos pacientes no tuvieron dificultades con el nivel de colesterol LDL, que en promedio fue de 110, pero sí presentaron partículas anormales, aunque no se midieron en el estudio. Hubo 24% de reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos y no diabéticos, pero en los primeros el riesgo, aunque había disminuido, seguía alto.

El estudio WOSCOPS⁴⁷²⁸ (West Of Scotland COronary Prevention Study) se demostró la eficacia de la terapia lipolipemiente en la prevención primaria en pacientes de edad media. El estudio incluyó 6,595 hombres, de 45 a 64 años de edad, con un nivel promedio de colesterol de 272 + 23 mg/dL y en quienes no había evidencia de cardiopatía. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir 40 mg de pravastatina diariamente o placebo. En el grupo de pacientes tratados con pravastatina, el nivel de colesterol sérico se redujo en 20% y el de C-LDL en 26%. No hubo modificación de estos niveles en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes tratados hubo una disminución de 28% en la incidencia de muertes por cardiopatía isquémica y de 31% en la de infarto del miocardio no fatal. Este estudio no incluyó a pacientes mayores de 64 años de edad.

El estudio cooperativo internacional de enfermedades cardiovasculares en Asia²⁹ (interASIA por The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia) sugiere que 32.8% de la población china de 35 a 74 años de edad, o 155.040.000 personas, tienen un rango de colesterol total superior a 200 mg/dL, mientras que 24.8%, o 117.273.000 personas, en el mismo rango de edades exhiben niveles de LDL-colesterol alto o muy de alto (≥ 130 mg/dL). Además en este estudio se estableció que los niveles estandarizados por la edad del total del colesterol de HDL y de LDL era levemente más alto en mujeres que en hombres, mientras que el nivel de los triglicéridos eran más altos en hombres que en mujeres.

En un estudio realizado por The Minnessota Hearth Survey a lo largo de 22 años de seguimiento (desde 1980 hasta el 2002) a una población de 2500 a 5000 adultos en el área de Minneapolis - St. Paul se obtuvo una prevalencia de hipercolesterolemia de 54,9% para hombres y 46,5% para mujeres³⁰. Se determinó que los grupos de mediana edad a avanzada, muestran una disminución muy marcada en las cifras de colesterol, pero las personas más jóvenes mostraron un pequeño cambio y recientemente se ha notado el incremento de los valores del colesterol³¹. En cuanto a la prevalencia de la hipercolesterolemia desde 1980 al 2002 fue de 54,9% para hombre y 46,5% para las mujeres. Se ha demostrado que las mujeres más jóvenes exhiben concentraciones más bajas de HDL, a diferencia de los hombres de la misma edad³².

En países hispanoamericanos como México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) se ha

encontrado que la hipertriacilgliceridemia es una de las dislipidemias más frecuentes en la población³³. En la población adulta urbana en edades comprendidas entre 20 y 69 años, 24.3%, se ha reportado concentraciones de triglicéridos de 2,24 mmol/L, sin embargo, sólo 35% de ellos (8.4% de la población total) corresponden a hiperlipidemias mixtas³⁴. Los datos acumulados sugieren que la hiperlipidemia mixta es una dislipidemia muy frecuente en los adultos mexicanos en comparación con la población alemana descrita en el estudio PROCAN²⁶. En ambas poblaciones, la prevalencia de esta dislipidemia es casi cuatro veces más alta en los hombres jóvenes (<30 años) que en las mujeres de la misma edad, en contraste con la población alemana, la prevalencia en los hombres fue tres o cuatro veces superior a la de las mujeres, pero independientemente de la edad. La diferencia en la prevalencia de la dislipidemia mixta sugiere que factores genéticos o ambientales en ambas poblaciones contribuyen de manera diferencial en la presentación de las dislipidemias mixtas y que estos factores deben ser distintos en las poblaciones caucásicas y mexicana³³.

En las últimas décadas, resulta alarmante el incremento de anormalidades lipídicas en personas jóvenes y se ha señalado de manera consistente que los hispanos han sido mayormente afectados que otros grupos, lo cual se ha atribuido parcialmente a dieta con alto contenido en grasas saturadas y carbohidratos, aunado al sedentarismo³³.

Por otra parte específicamente en Maracaibo (Venezuela) según cifras reportadas en estudio de química sanguínea de pacientes que acudieron a consulta para el período Enero 2006/2007 al Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas (CIEM), se observó que de 1.251 pacientes evaluados, el 94,1% presentaba dislipidemia, siendo en primer lugar la hipertriacilgliceridemia con HDL baja (31.7%) seguidas de dislipidemia de HDL baja (aislada) (26.1%), y mixta con HDL baja (11.8%), éstas dos últimas mas frecuentes en la población femenina³⁵.

Dislipidemias Primarias: Etiología, Prevalencia y Manifestaciones Clínicas

Las dislipidemias primarias son producto de alteraciones genéticas que se caracterizan por afectar los el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas por sobreproducción de lipoproteínas de baja densidad y/o alteraciones en su transporte³⁶⁻³⁸.

Hipercolesterolemia Primaria Aislada

A) Hipercolesterolemia familiar (FH). Esta dislipidemia es producto de mutaciones en el receptor de LDL (LDLR) que pueden ocasionar defectos en su síntesis, bloqueo del transporte del receptor desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi y defectos en la internalización del receptor LDL³⁹. La FH es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia de 1:500 individuos en su forma heterocigota, mientras que la FH homocigótica tiene una prevalencia baja de 1:1000000 individuos. El fenotipo bioquímico de FH se caracteriza por niveles elevados de colesterol superiores a 450 mg/

dL (>11,64nmol/L) con cifras de 700-1000 mg/dl en individuos homocigotos y de 200 a 400 mg/dL (5,17-10,34 nmol/L) en heterocigotos³⁷.

Las manifestaciones clínicas típicas de esta enfermedad son el arco corneal y xantomas tendinosos usualmente ubicados en el tendón de Aquiles, tendones de las manos y codos. El 40% de los casos pueden tener cuadros de tendinitis o poliartritis predominantemente de los tobillos, rodillas, muñecas y articulaciones interfalángicas proximales. Los cuadros se presentan cuando los niveles de colesterol son muy altos y su principal complicación es la cardiopatía isquémica prematura⁴⁰. Se ha reportado enfermedad arterial coronaria prematura incluso a la temprana edad de 13 años⁴¹. El diagnóstico clínico se sospecha mediante los valores persistentemente elevados de colesterol de LDL y se confirma con la presencia de xantomas tendinosos⁴².

B) Defecto familiar en la apolipoproteína B-100 (FDB). En la mayoría de las poblaciones estudiadas la FDB tiene una prevalencia de 1:500 hasta 1:700 de individuos afectados. El defecto familiar de Apo B100 es un desorden autosómico dominante que cursa con aumento del LDLc^{43,44} y clínicamente es equivalente a la hipercolesterolemia familiar. Es producto de un defecto en el gen que codifica ApoB-100, la apoproteína de las LDL que interactúa con el receptor de LDL. La mayoría de las mutaciones se localizan en una región del exón 26 que flanquea el codón 3500 del gen que responsable de la unión de la ApoB-100 al receptor de LDL, lo que interfiere con el transporte de la partícula lipoproteica al interior celular, conduciendo al incremento de la concentración de las LDL.

Las mutaciones en la APOB-100 no afecta la remoción de las VLDL circulantes debido a que éstas se unen al receptor de LDL por la apolipoproteína E, de manera que este defecto conduce a una dislipidemia menos severa que la observada en la FH. Entre las principales manifestaciones clínicas se encuentran los xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura⁴⁵.

C) Hipercolesterolemia Poligénica. En esta dislipidemia se observan cifras de LDLc por encima de 190 mg/dL como producto de la interacción de múltiples genes con el ambiente. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y otros familiares de primer grado tienen LDLc por encima de 190 mg/dL en ausencia de xantomas habiéndose descartado alteraciones monogénicas como la FH y FDB⁴⁰.

D) Hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). Es la forma más común de las dislipidemias de origen genético. Alrededor del 20% de los individuos que la padecen experimentan coronariopatía por aterosclerosis antes de los 60 años. La HLFC se caracteriza por tener fluctuaciones espontáneas en las concentraciones de colesterol y triacilglicéridos. Por este motivo puede encontrarse alternancia entre la hipercolesterolemia, hipertriacilgliceridemia, dislipidemia mixta o incluso normalización de la concentración de los lípidos séricos en el mismo individuo en función del tiempo sin que exista ningún cambio en sus condiciones

clínicas. La causa de estas fluctuaciones se desconoce. Sin embargo, la normalización espontánea del perfil lipídico no significa la desaparición del riesgo cardiovascular, ya que el 64.7% de los casos coexiste con el síndrome metabólico (diagnosticado por los criterios del ATP-III)⁴⁰. La HLFC comparte algunas características con el síndrome metabólico, ambas entidades pueden tener niveles elevados de triglicéridos, con LDL pequeñas y densas; sin embargo, típicamente en la HLFC se encuentran concentraciones altas de apolipoproteína B. Se ha reportado que el patrón cambiante de esta dislipidemia (hipertriacilgliceridemia con hipo-alfalipoproteinemia o aumento de LDLc guarda una estrecha relación con la cantidad total de grasa visceral y de resistencia a la insulina⁴⁶. Para establecer el diagnóstico con certidumbre se requiere el estudio del mayor número posible de miembros de la familia. La ausencia de xantomas es un requisito indispensable para considerar un caso como afectado, pero deben tomarse otras consideraciones para el diagnóstico, por ejemplo, la concentración de la apoproteína B100 generalmente se encuentra por encima del percentil 90 para el grupo étnico correspondiente. La elevación de LDLc y/o de los triglicéridos es moderada (pocas veces supera 300 mg/dL), sin embargo, al combinarse con otras causas de dislipidemia pueden observarse niveles extremadamente altos de colesterol y/o triglicéridos. Mediante estudios limitados a centros de investigación es posible demostrar en un alto porcentaje de los casos el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las lipoproteínas de baja densidad (LDLpd). Esta característica es una de las principales causas de la mayor aterogenicidad de la HLFC, ya que estas lipoproteínas son un factor de riesgo independiente para sufrir eventos cardiovasculares⁴⁷.

Hipertriacilgliceridemias Primarias

La elevación de triacilglicéridos es causada principalmente por factores secundarios como el la obesidad, diabetes mellitus, consumo de alcohol y dietas ricas en carbohidratos y grasas, mientras que los factores genéticos parecen no contribuir significativamente^{48,49}, sin embargo, se han caracterizado algunas alteraciones genéticas involucradas en hipertriacilgliceridemias mayores de 400 mg/dl⁵⁰.

- A) Hiperlipidemia familiar combinada. Cursa con incremento simultáneo de los niveles de colesterol y triacilglicéridos. El origen de esta dislipidemia es desconocido pero se han implicado como factores etiológicos la elevada sobreproducción de VLDL-Col y la hiperapobetalipoproteinemia⁵¹.
- B) Hipertriacilgliceridemia familiar (HTF). Es una dislipidemia rara causada por un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevaciones marcadas de triglicéridos (> 500mg/dl) producto bien de la mutación del gen de la lipoproteín lipasa o del gen de la Apo C-II⁵². La mayoría de los estudios no han encontrado asociación entre esta dislipidemia y la cardiopatía isquémica, sin embargo los cuadros de pancreatitis son su complicación principal. Se caracteriza por tener niveles normales de la Apoproteína B.

La deficiencia parcial de la lipasa lipoproteica se observa

en el 5% de la población y se manifiesta por hipertriacilgliceridemia moderada. Sin embargo, cuando coexiste otra causa secundaria de hipertriacilgliceridemia la concentración de triglicéridos puede ser mayor de 300 mg/dL⁴⁷. La relación colesterol/triacilglicéridos generalmente es mayor de 1:5 cuando la concentración de triacilglicéridos es cercana a 1.000 mg/dL con disminución de los niveles de HDLc. Tal como se comentó, la HTF es causa frecuente de pancreatitis y xantomas eruptivos. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y uno más de sus familiares tienen el patrón antes descrito^{40,47,53}.

Hiperlipidemia Mixta

- A) Disbetalipoproteinemia familiar ó hipercolesterolemia tipo III. Usualmente resulta de un defecto estructural en la Apo E⁵⁴ que conduce a una disminución en la unión a los receptores hepáticos y periféricos de APOB/E, lo que resulta en una disminución de la captación hepática de las IDL y los quilomicrones remanentes, lo que incrementa el recambio de sus componentes a nivel plasmático con otras lipoproteínas como las LDL y las HDL⁵⁵. La Apo E facilita la eliminación de triglicéridos uniéndolos a su receptor hepático⁵⁶ y activa a la lipasa hepática que cataliza la conversión de las partículas ricas en triacilglicéridos en lipoproteínas de baja densidad⁵⁷⁻⁵⁹. En casos excepcionales esta dislipidemia puede deberse a ausencia de la Apoproteína E (por defectos en la estructura de su gen) o ausencia de la lipasa hepática. Se debe sospechar su diagnóstico en casos donde se observen elevaciones simultáneas de colesterol y triacilglicéridos en el rango de 300 mg/dL. La afección vascular de la disbetalipoproteinemia es distinta a la descrita en otras dislipidemias. El daño se observa preferentemente en arterias periféricas (aorta, femorales, carótidas) y con menor frecuencia en las arterias coronarias⁶⁰.

Hipolipidemias

Bajos niveles de HDLc

Se considera que aproximadamente el 50% de las alteraciones de HDLc se explican por defectos genéticos de carácter poligénico en varios loci cromosomales que controlan la expresión de apolipoproteínas (A-I, A-II, C-II, C-III y Apo A-IV)⁶⁰⁻⁶² y de la enzima lecitin:colesterol acil transferasa (LCAT). La hipoalfalipoproteinemia se hereda en forma autosómica dominante y cursa con niveles de HDLc menores de 35 mg/dl, con valores en el rango de 20 y 29 mg/dL y un elevado potencial aterogénico. Se han reportado múltiples variantes genéticas tipo deleciones, inversiones o sustituciones^{61,62} en genes codificantes de estas apoproteínas, todos asociados a cuadros severos de enfermedad arterial prematura.

Otras Hipolipoproteinemias

La hipobetalipoproteinemia familiar se caracteriza por un bajo nivel plasmático de LDLc y apolipoproteína B⁶³. Puede ser causada por una mutación del gen que codifica la Apo-B100. Clínicamente se manifiesta con aumento de las enzimas hepáticas, intolerancia oral y malabsorción intestinal a las grasas e hígado graso.

La abetalipoproteinemia se caracteriza por niveles bajos

de VLDL y LDL con ausencia de Apo-B100. Esta asociada a una mutación en el gen MTP que codifica a una proteína microsomal transferidora de triglicéridos que contribuye a la lipidiación de la Apo-B100 en hígado e intestino^{64,65}.

Existe una enfermedad denominada retenedora de quilomicrón que se caracteriza por ausencia de Apo-B48 en plasma generando malnutrición y retardo en el crecimiento entre otros. Es producto de una mutación en el gen SARA2 el cual codifica a una GTPasa involucrada en el tráfico intracelular de las vesículas contentivas de los quilomicrones⁶⁶.

Referencias

- Charles, B. Eaton. Hiperlipidemia. *Prim Care Clin Office Pract* 2005;32:1027-1055.
- Doris T. Chan, Ashley B. Irish, Gursharan K. Dogra, et al. Dyslipidaemia and cardiovascular disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 2007;196:823-834.
- Robert S. Rosenson. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1067-1077.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-52.
- Dam H. Historical introduction to cholesterol. In: Cook RP, editor. *Chemistry, Biochemistry and Pathology*. New York: Academic Press. 1938; 1-14.
- De Fourcroy AF. De la substance feuilletée et cristalline contenue dans les calculs biliaires et de la nature des concrétions cystiques Arisialées. *Ann Chim* 1789;3:242-52.
- Burchard H. Beitrage zur kenntnis des cholesterins. *Chem Zentralbl* 1890; 610.
- Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of blood cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952;195:357-66.
- Cooper GR, Smith SJ, Duncan IW, et al. Interlaboratory testing of the transferability of a candidate reference method for total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1986;32:921-9.
- Olson RE. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *J Nutr* 1998; 128:439S-43S.
- Frederickson DS. Phenotyping: on reaching base camp (1950-1975). *Circulation* 1993;87(Suppl III):III-1-III-15.
- Zak B. Cholesterol methodologies: a review. *Clin Chem* 1977; 23:1201-14.
- MuttV. In: Frangsmyr Tore, Lindsten Jan, editors. *Nobel lectures physiology or medicine 1981-1990*. Singapore: World Scientific Pub Co; 1993.
- Pickels EG. The ultracentrifuge: practical aspects of the ultracentrifugal analysis of proteins. *Chem Rev* 1942;30:341-55.
- McFarlane AS. LXXIX: The ultracentrifugal protein sedimentation diagram of normal human, cow, and horse serum. *Biochem J* 1935;29:660-93.
- Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem* 1949;179:973-9.
- Lindgren FT, Elliott HA, Gofman JW. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *J Phys Chem* 1951; 55:80-93.
- Frederickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34-42.
- Schreier L, Berg G, Brites F, López G, Sanguinetti S, Aisemberg L, et al. Diagnóstico bioquímico de las dislipemias en el adulto. *Acta Bioquím. Clín Latinoam* 2001; 35: 225-36.
- Frederickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DS, Goodman HC. Tangier disease. *Ann Intern Med* 1961;55:1016-1031.
- Wyngaarden JB. "Donald Sharp Fredrickson". In *Biographical Memoirs*. National Academy of Sciences 2006;87:164-179. ISBN 0-309-09579-4. Fulltext. Reprinted from *Proc Am Phil Soc* 2004;148(3):382-393.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurements of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. *Clin Chem* 1995;41:1414-1420.
- Bruns D. Citation classics in clinical chemistry. *Clin Chem* 1998;44:698-699.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1971; 74:1-12.
- Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. En: Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag 1993: 21-67.
- Robins SJ, Collins D; Wittes JT. "Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial", *JAMA* 2001 Mar 28;285(12):1585-91.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al: Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. (WOSCOPS). *N Engl JMed* 1995; 333: 1301-1307.
- Jing Chen, Donghai Liu, Jingping Mo, Jiang He, Dongfeng Gu, Kristi Reynolds, Xigui Wu, Paul Muntner, Jianguo Zhao, and Paul K. Whelton for the INTERASIA Collaborative Group, Serum Total and Lipoprotein Cholesterol Levels and Awareness, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in China *Circulation* 2004;110:405-411.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation*. 2003;107:2185-2189.
- Philippa M. Metabolic Syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:1597-1607.
- 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). Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
- Carlos A Aguilar-Salinas, MCRosalba Rojas, MC, Francisco J Gómez-Pérez, MC, Victoria Valles, M en C, Aurora Franco, Lic, Gustavo Olaiz, M en C, Roberto Tapia-Conyer, M en C, MPH, Jaime Sepúlveda, Dr en C, Juan A Rull, MC. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas Salud pública éx v.44 n.6 Cuernavaca nov. 2002 *Salud Publica Mex* 2002;44:546-553.
- Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Rios JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001;42:1298-1307.
- Luti, YN, Sánchez-Adrianza DC, Scott-Pabon GA, Bermúdez-Pirela VJ, Cano-Ponce C, Mengual-Moreno EJ. Prevalencia de las diferentes alteraciones del perfil lipídico en la consulta de Factores de Riesgo Cardiovascular del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" en el periodo de Enero del 2006 a Enero de 2007. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. En prensa.
- J. Merino Sánchez y V.F. Gil Guillén. Hiperlipidemias. *Medicine* 2004, 9: 1512-1526.
- American Heart Association, inc. vi. Management of Specific Dyslipidemias. *Circulation*. 2002;106:3329.
- Heller-Rouassant Solange Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. 2006; 63:
- Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnor-

- mal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:6919-23.
40. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Francisco Javier Gómez Pérez, Israel Lerman Garber, Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Óscar Pérez Méndez, Carlos Posadas Romero. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002;12:7-41.
 41. Hopkins P, Heiss G, Ellison C, Province M, Pankow J, Eckfeldt J, Hunt S. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2003;108:519-523.
 42. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Metabolism*. 2002; 51:218-24.
 43. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:587-91.
 44. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78:1410-4.
 45. Gordon BR, Stein E, Jones P, et al. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994;74:1109-12.
 46. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78:1410-4.
 47. Margarita Zamora-Barrón, Carlos Alberto Aguilar-Salinas, Sergio Hernández-Jiménez, Francisco Javier Gómez-Pérez, Juan Antonio Rull-Rodrigo. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. *Rev Endocrinol Nutr* 2004; 12: 46-50.
 48. Boomsma DI, Kempen HJM, Gevers Leuven JA, Havekes L, de Knijff P, Frants RR. Genetic analysis of sex and generation differences in plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in adolescent twins and their parents. *Genet Epidemiol*. 1996; 13:49-60.
 49. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlén G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993;328:1150-6.
 50. Humphries SE, Peacock R, Dunning A, Lane A, Green F, Hamsten A. Identification of genetic variation that determines levels of plasma triglycerides and hypercoagulability. *Clin Genet* 1994; 46:19-31.
 51. Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92:67-77.
 52. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:551-67.
 53. Aguilar Carlos, Huertas Adriana, Tusié Maria Teresa, Gómez Francisco, Rull Juan. Hiperlipidemia familiar combinada: caracterización en población mexicana. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10: 58-62
 54. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995; p1953-80.
 55. Nancy J. Burnside, MD, Lauren Alberta, BA, Leslie Robinson-Bostom, et al. Type III Hiperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *American Academy of Dermatology* 2005; 53:s281-283.
 56. Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall Jr SC, Mahley RW. Atherogenic lipoproteins resulting from genetic defects of apolipoproteins B and E. *Ann N Y Acad Sci* 1990;598:37.
 57. KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-1379.
 58. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992;33:447-454.
 59. Thompson PD, Tsongalis GJ, Seip RL, et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 2004;53:193-202.
 60. Robert S. Rosenson. Low HDL-Colesterol: a secondary target of dyslipidemia therapy. *The American Journals of Medicine* 2005;118:1067-1077.
 61. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA. DNA inversion within the apolipoproteins AII/CI/IV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 7198-7202.
 62. Ikwaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004;172: 39-45.
 63. Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. II, 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2717-52.
 64. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999-1001.
 65. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000;20:663-97.
 66. Patrizia Tarugi, Maurizio Averna, Enza Di Leo, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: An ENID review. *Atherosclerosis* 2007; 195:19-27.



Ingestion of lean beef meats in blood pressure and biochemical parameters in hypertensives patients"

¹Reyna, Nadia, ²Reyna, Eduardo, ¹Bermudez, Valmore, ¹Cabrera, Mayela, ³Mendoza, Laura, ¹Dowling, Victoria, ⁴Delmonte, María, ⁵Velasco Manuel

¹Centro de investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- estado Zulia.

²Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo- estado Zulia.

³Cátedra de Fisiología. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

⁴Cátedra de Micología. Universidad Del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo - Estado Zulia.

⁵Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV. Caracas, Venezuela

e-mail: nadiareyna@hotmail.com

Recibido: 15/12/2008

Aceptado: 17/02/2009

Abstract



The objective of the present research was to relate lean beef meat intake and blood pressure reduction in hypertensive subjects. Fifty-one participants more than 30 years-old were selected. Study participants were assigned to receive a diet with partial replacement of carbohydrates for proteins of lean beef meat. Follow-up of participants were made every four weeks for an eight-week period. There were indicated to consume lean beef meat once or twice daily depending of caloric expenses. Blood pressure was measured twice with a week difference. Blood samples were collected in all participants at beginning, at four and eight weeks to determine fasting glucose, insulin, glycosilated hemoglobin, cholesterol and triglycerides concentrations. Mean age was 43.5±7.1 years-old and a body mass index was 26.9±3.1 Kg/cm². There were not significant statically differences in concentrations of cardiovascular risk markers in study periods (p = ns). There was a significant reduction in mean values of systolic and diastolic blood pressure after four and eight weeks of intervention (p < 0.05). It is concluded that a lean red beef intake produces a reduction in blood pressure in hypertensive subjects, without effect on the biochemical parameters.

Keywords: Hypertension, Lean beef meat, Blood pressure, biochemistry parameter.

Introduction



Through history, beef meat consumption has maintained an important position, being considered one of the highly nutritious foods in human consumption because of its protein content that has a high biological value, fat, vitamins and minerals. It also provides calories that origin mainly from its lipidic content, but its most important contribution to diet are its proteins, essential fats, B complex vitamins, minerals like Fe, Zn, P. Beef meat also provides cholesterol and saturated fats that have been associated with cardiovascular problems^{1,2}. However, it's important to highlight that in Venezuela beef meat has a lower content of fat compared to the rest of Latin-American countries and United States³.

The relation between protein consumption and arterial pressure has been investigated at length in studies on populations³. The results of this studies support in a general way, are that the high consumption of proteins decrease arterial pressure. The total protein consumption estimate^{4,5} vegetable proteins⁶⁻⁸ and animal proteins⁹⁻¹² have been recessively related to arterial pressure. However, some studies have found that vegetable proteins are related with arterial pressure reduction^{7,8}. On the other hand, total carbohydrate consumption hasn't been consistently related with the increase or reduction of arterial pressure^{4,8}. Differences in types and origins of carbohydrate, consumed in diets can alter in a differential form the relation between the consumption of them and the arterial pressure¹³.

Several studies have determined the effects of protein consumption compared to carbohydrate consumption associated to arterial pressure while doing iso- energetic

diets¹⁴⁻¹⁷. Previous studies have shown that a supplement with 66 gr. Of soy protein a day produced a 5.9 mm of Hg decrease in systolic arterial pressure in only 24 hours in hypertensive patients that were evaluated ambulatory way¹⁴. Washburn and collaborators¹⁵ found a reduction of the arterial pressure in women that eat the supplement with 20 gr. Of soy protein a day compared with the women that eat 20 gr. Of complex carbohydrates. He y collaborators¹⁶ proved that an amount o people that eat the supplement with 26 gr. Of soy protein a day presented a decrease of systolic and diastolic arterial pressure compared to the first group tested. Appel and collaborators¹⁷ proved that the partial substitution of carbohydrate consumption with 55 gr. Of Protein from several origins a day produced a 1.4 mm of Hg decrease in systolic arterial pressure compared to the first diet.

Changes in arterial pressure among these studies can be caused by a reduction effect in proteins, or due to an amplification effect in carbohydrate consumption, or both. It must be clarified if the soy protein differs from other proteins in its effect on arterial pressure, because the isoflavines in soy have a potential vasodilator effect¹⁸. Control study results that compare soy protein consumption to other lactic origin proteins¹⁹⁻²² or to wheat protein consumption²³ have not clarified this situation. The roll that carbohydrate could have related to arterial pressure still has to be clarified. In most populations, an increase of protein consumption is probably the result of a reduction in carbohydrate consumption, emphasizing that in occidental countries most protein consumption animal origin, including lean beef meat.

The main objective of this investigation was to determine the influence of lean beef meat consumption in arterial pressure reduction and in biochemistry parameters in hypertensive patients.

Method and materials

Patient Selection

51 male and female patients over 30 years old were selected at random. After measuring systolic and diastolic arterial pressure twice in internal medicine practice and with one week difference, individuals with systolic arterial pressure over 130 mm of Hg and with diastolic pressure over 95 mm of Hg were selected. None of these patients having associated pathologies like diabetes, coronary symptomatic illnesses, no precedent of kidney or hepatic illnesses or cancer.

Nutritional intervention

All patients were assigned a diet with partial replacement of carbohydrates for lean beef meat proteins for 8 weeks. All participants maintained their diet and usual life style for a previous period of two weeks. Follow-up of participants was issued every 4 weeks for an 8 week period. Besides this, each patient was provide with instructions to achieve the necessary changes in the diet. They were in-

dicated lean beef meat consumption once or twice a day depending on their caloric expenditure. Participants that had low caloric expenditure received 180 gr. Of lean beef meat (36 gr. Of protein a day) and those who had a high caloric expenditure received 250 gr. Of lean beef meat (50 gr. Of protein a day). **All participants were indicated consumption of meat instead of enriched carbohydrate food (bread, pasta, rice, potatoes and cereals).** The objective was to achieve the consumption of 35 – 40 gr. Of protein a day (7-8% of total energy consumption).

Study Protocole

Arterial pressure was measured twice with one week difference with a standard sphygmomanometer, the main values for systolic and diastolic arterial pressure are the first and fifth Korotkoff sounds. All participants rested for a 10 minute period, sitting down. Arterial pressure was measured three times in 10 minute intervals in both arms. The average of the six measurements was used as final value. During this study, the use of hypertensive drugs continued and didn't change. The amount of time of anti-hypertensive medication use in relation to the arterial pressure measurements remained without changes. All participants were indicated to continue their normal daily activities and to avoid vigorous exercises.

Chemical Determinations

Blood samples were collected from all patients at the start of this study, on the 4th And 8th Week, after a 12 hour fasting period. Plasma was separated and stored at -70°C till the time of measurement. Cholesterol and triglycerides were enzymatically measured using a detection HUMAN kit. Plasmatic Insulin concentrations were measured with an Immunological radiation test kit.

Statistical Analysis

The obtained results were presented as a \pm standard deviation average with a very important $p < 0,05$ statistically. To compare statistical differences in clinical and lab studies Variance Analysis test was used with DUNNET post test using as main values information obtained at the start and at the end of each study.

Results

The studied sample was formed by 51 individuals (30 female patients and 21 male patients). The average age was $43,5 \pm 7,1$ and the body mass index average was $26,9 \pm 3,1$ Kg/cm². 21 individuals used hypertension drugs called Beta-blockers, 19 individuals used antihypertensive drugs called ACE inhibitors and ACE blockers, 8 individuals used Calcium channel blockers and 3 individuals used daily diuretics. The average of protein consumption between participants was $39,7 \pm 3,2$ gr./day.

The measurements of risk of cardiovascular indicators (hemoglobin and insulin during fasting periods, postprandial

hemoglobin, cholesterol and triglycerides) and the averages of values during the start and the follow up can be seen in table 1. No statistical differences were found in the determination of concentrations of each or these parameters after 4 and 8 weeks and after being compared to the initial values ($p = ns$).

Table 1. Biochemistry parameters in different study periods. Octubre 2007

Chemistry Determinations	Start	4th Week	8th Week
Glucose in fasting period, (mg/dl)	89,1±8,6	90,4±12,1	87,5±7,6
Insulin in fasting period, (mg/dl)	10,2±5,4	10,3±4,7	10,9±5,0
Cholesterol, (mg/dl)	191,6±8,4	189,4±7,8	188,9±7,5
Triglycerides, (mg/dl)	175,6±11,2	173,4±9,6	173,1±11,2

FI: Medical precedents from Central Hospital "Dr. Urquinaona".

An important decrease in systolic arterial pressure values was observed after 4 weeks of intervention when compared ($140,5 \pm 6,4$ mm de Hg; $p < 0,05$), to initial values ($144,5 \pm 7,8$ mm de Hg) on the 8th week the decrease continued and was considered very relevant. ($138,9 \pm 7,5$; $p < 0,05$; figure 1). In relation to the diastolic arterial pressure, it was also observed an important decrease after 4 weeks of treatment ($95,4 \pm 7,5$ mm of Hg compared to $91,3 \pm 6,5$ mm of Hg after 4 weeks). After 8 weeks decrease continued till reaching $90,2 \pm 5,9$ mm of Hg, this was considered very important statistically ($p < 0,05$; figure 2). View table 2

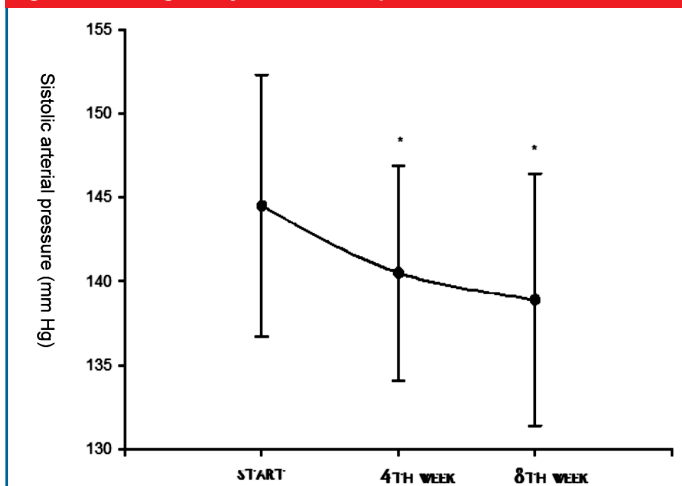
No significant changes in the average of heart frequency values were observed (table 2) during the different study periods ($p = ns$; figure 3).

Table 2. Arterial pressure and heart frequency in different study periods. Octubre 2007

Measurements	start	4th week	8th week
Systolic Arterial Pressure, (mm of Hg)	144,5±7,8	140,5±6,4	138,9±7,5
Diastolic Arterial Pressure, (mm of Hg)	95,4±7,5	91,3±6,5	90,2±5,9
Heart Frequency, (Heart beats per minute)	78,4±5,4	77,5±11,3	76,9±10,9

FI: Medical precedents from Central Hospital "Dr. Urquinaona".

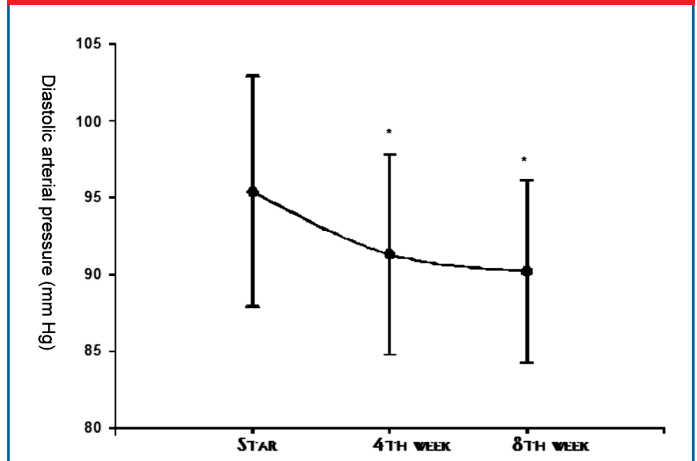
Figure 1. Average of systolic arterial pressure values



*P < 0,05

FI: Medical precedents from Central Hospital "Dr. Urquinaona".

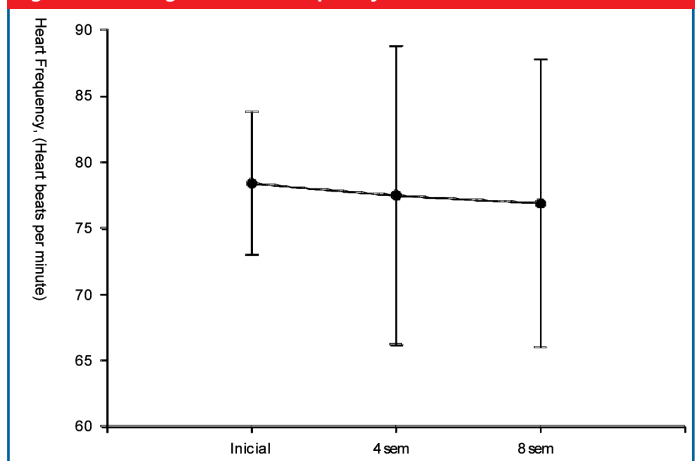
Figure 2. Average of diastolic arterial pressure values



*p < 0,05

FI: Medical precedents from Central Hospital "Dr. Urquinaona".

Figure 3. Average of heart frequency values



*P < 0,05

FI: Medical precedents from Central Hospital "Dr. Urquinaona".

Discussion

Hypertension has been identified as the main factor of risk of mortality around the world. It currently affects a vast majority of the global population and it's estimated to affect more than 75% of the global population in the next 25 years²⁶. Currently two thirds of the hypertensive populations live in developed countries that have low protein consumption and high carbohydrate consumption. Most increase of hypertension incidence in developed countries is due to changes related to diet and life style. A change in diets and life styles is also the best way to prevent hypertension. Results in intervention and population studies^{1-12,14-17} suggest that higher protein consumption can decrease arterial pressure.

It has been proposed that animal protein, and high consumption of total proteins, in a general way, can increase arterial pressure. This idea evolved from studies that prove

that vegetarian diets, that are low in total proteins and do not have meat proteins, can decrease arterial pressure²⁴⁻²⁸. However, similar arterial pressure decreases have been found with fruits, vegetable, fish, nuts, and low fat lactic products consumption and with the diminution of saturated fat, and sugar consumption^{29,30}. Absence of meat protein does not explain a decrease in arterial pressure observed in vegetarian diets^{31,32}. Increase of non digestive carbohydrate consumption (dietetic fiber, for example) can decrease arterial pressure, specially in hypertensive individuals^{33,34}. Some researchers support the proposal that says that foods like enriched fiber beans with a low glycemic index can help to decrease arterial pressure³⁵⁻³⁷. The effects of high glycemic index foods related to arterial pressure in human are still unknown.

To research the effects of the increasing consumption of proteins related to arterial pressure, it's necessary to balance changes in the carbohydrate consumption as well in fat consumption or both. It's necessary to avoid confusion factors due to the energy expenditure and body mass changes. With normal diets it can be harder to reduce fat consumption than to reduce carbohydrate consumption. Carbohydrate consumption is the easiest part of the diet that can be modified; this allows protein consumption to reach an Iso-energetic diet. The effects of the animal protein consumption increase because of carbohydrate consumption, related to arterial pressure, haven't been previously reported. In this research, the effect of lean beef meat consumption related to the decrease of arterial pressure in hypertensive people was determined. It was observed that protein consumption produces important effects related to arterial systolic and diastolic pressure.

In population studies, vegetable protein consumption is consistently associated to arterial pressure¹⁻³. Founding's in random controlled studies proved lower arterial pressure after consumption of vegetable proteins (Soy) than carbohydrate consumption¹⁴⁻¹⁶. The relation between animal protein consumption and arterial pressure in population studies are less consistent. Various studies results suggest an inverse association⁹⁻¹², while other studies suggest no association at all^{6,7} or a positive association⁸. However, in some populations animal protein consumption and lean beef meat products that can contribute with animal protein consumption can be related with diet patterns and life style factors that can contribute to a arterial pressure increase^{38,39}. Anyhow, more random studies are needed to determine the effects of animal protein related to arterial pressure.

In this research it was found that animal protein consumption produces a decrease in arterial systolic and diastolic pressure. Previous to this, different studies proved that the supplement with 66 gr. a day¹⁴, 20 gr. A day¹⁵ and 26 gr. A day of vegetable proteins (soy) produced a decrease in systolic arterial pressure between 2 and 6 mm of Hg. Besides, after further investigation it was determined that there is perhaps evidence of a further increase of energetic consumption of proteins (more than 55 gr. A day), de-

rived from various sources and from carbohydrate replacements, having as result a further decrease of systolic arterial pressure (14 mm of Hg) compared to controls¹⁷. The effects of the decrease of arterial pressure of diet protein, compared to the effects in carbohydrates, are very evident in hypertensive individuals^{16,17}. In the second group of hypertensive individuals that was studied, He and collaborators¹⁶ found evidence of a decrease in systolic and diastolic arterial pressure of 8 and 5 mm of Hg respectively, in people that consumed supplement of soy protein compared to those who consumed carbohydrates, Appel y collaborators¹⁷ found evidence of a systolic and diastolic arterial pressure decrease of 3,5 and 2,4 mm of Hg, respectively, in people who partially replaced carbohydrate consumption for proteins. International Salt and arterial pressure studies indicate that an increase of 37 gr. Of protein a day would cause a 3 mm of Hg decrease in systolic arterial pressure averages⁵. This study would be consistent to other estimated effects in intervention studies. A decrease in systolic arterial pressure of this magnitude would substantially reduce prevalence of cardiovascular illnesses in population.

There is various ways to explain differences in arterial pressure. The amino acid consumption, including arginine and taurine, could be important in arterial pressure variations. Lean beef meat is an important source of arginine and taurine. Arginine, is an oxide nitric, that can improve vasodilation, endotelial functions⁴⁰ and can also decrease arterial pressure⁴¹. Taurine relates inversely to arterial pressure in population studies¹⁰ and can decrease arterial pressure in rats and hypertensive humans⁴². A diuretic not specified effect that can be related to amino acid dosages can also contribute to arterial pressure reduction⁴³.

Another possible explication is that arterial pressure is related to carbohydrate consumption. In this investigation and others¹⁴⁻¹⁷, differences in arterial pressure could be affected by protein and carbohydrate consumption. A previous investigation proved that the partial substitution of carbohydrate consumption for proteins or monounsaturated fats produced a arterial pressure decrease of the same magnitude¹⁷. Even so, there is very small evidence of refined carbohydrate consumption related to arterial pressure in human studies, results in animals support these facts^{44,45}. Results of different investigations suggest a small decrease in sodium consumption in individuals that consume proteins. These differences can be explained because of the diminution of bread and cereals consumption in the study group. Information from INTERSALT study⁴⁶ and DASH-sodium⁴⁷ suggest that a change in sodium consumption of great magnitude can represent a variation of more than 2 mm of Hg in arterial pressure.

Another interesting founding in this investigation was the absence of modifications in plasma glucose concentrations in the study group. The physiological relevance of these changes is unknown, due that plasmatic glucose concentrations stay in normal rang. However, this change is in opposite direction to those proposed by diet changes. A

reduction in carbohydrate consumption replaced by proteins would produce a decrease in the answer of plas-matic glucose due to the diminution of glycemic levels in the diet⁴⁸⁻⁴⁹. Changes sustained in glycemic levels in the diet, would bring long term benefits to glucose and insulin metabolism⁵¹. A previous study that analyzed weight loss in overweight women investigated the effects of high protein content compared to high carbohydrate content related to glycemic control and no differences were found between diets⁵².

Lean beef meat consumption produces a decrease in systolic and diastolic arterial pressure, in hypertensive patients, without causing changes in biochemical param-eters. Proving that an absolute or severe reduction of lean beef meat consumption in hypertensive patients diets is not necessary.

References

- Huerta-Leidenz, N. 1993. Perspectiva de la carne de res y sus lipidos en 1990. Un modelo descriptivo de producción, uso, componentes e in-gestión en Venezuela. *Rev. Fac. Agron. (LUZ)*. 19 (Sup 1): 9-2
- Huerta-Leidenz, N., J. Ruiz, L Arenas, N. Jerez-Timaure, E. Marquez y B. Muñoz. 1996b. Contenido de colesterol en el músculo longissimus de bovinos venezolanos. *Arch. Latinoamer. Nutr.* 46: 329-333
- Appel L. 2003. The effects of protein intake on blood pressure and cardio-vascular disease. *Curr Opin Lipidol*; 14:55-59.
- Elliott P. 2003. Protein intake and blood pressure in cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc*; 62:495-504.
- He J, Whelton P. 1999. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens*; 21:785-796.
- Stamler J, Caggiula A, Grandits G, Kjelsberg M, Cutler J, for the MRFIT Research Group. 1996. Relationships to blood pressure of dietary macro-nutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation*; 94:2417-2423.
- Stamler J, Elliott P, Kesteloot H. 1996. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure. Findings for 10,020 men and women in the INTERSALT Study. INTERSALT Cooperative Research Group INTERnational study of SALT and blood pressure. *Circulation*; 94:1629-1634.
- He J, Klag M, Whelton P, Chen JY, Qian M, He G (1995). Dietary ma-cronutrients and blood pressure in southwestern China. *J Hypertens*; 13:1267-1274.
- Joffres M, Reed D, Yano K. 1987. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr*; 45:469-475.
- Stamler J, Liu K, Ruth K, Pryer J, Greenland P. 2002. Eight-year blood pres-sure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension*; 39:1000-1006.
- Liu L, Mizushima S, Ikeda K. 2000. Comparative studies of diet-related factors and blood pressure among Chinese and Japanese: results from the China-Japan Cooperative Research of the WHO-CARDIAC Study. *Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison*. *Hypertens Res*; 23:413-420.
- Liu L, Liu L, Ding Y. 2001. Ethnic and environmental differences in various markers of dietary intake and blood pressure among Chinese Han and three other minority peoples of China: results from the WHO Cardiovascu-lar Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. *Hypertens Res*; 24:315-322.
- Kihara M, Fujikawa J, Ohtaka M. 1984. Interrelationships between blood pressure, sodium, potassium, serum cholesterol and protein intake in Jap-anese. *Hypertension*; 6:736-742.
- Zhou B, Zhang X, Zhu A. 1994. The relationship of dietary animal protein and electrolytes to blood pressure: a study on three Chinese populations. *Int J Epidemiol*; 23:716-722.
- McKeown N, Meigs J, Liu S, Wilson P, Jacques P. 2002. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*; 76:390-398.
- Burke V, Hodgson J, Beilin L, Giangiulioi N, Rogers P, Puddey I. 2001. Di-etary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treat-ed hypertensives. *Hypertension*; 38:821-826.
- Washburn S, Burke G, Morgan T, Anthony M. 1999. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*; 6:7-13.
- He J, Gu D, Wu X. 2005. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*; 143:1-9.
- Appel L, Sacks F, Carvey V. 2005. Effects of protein, monounsaturated fat and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids- results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA*; 294:2455-2464.
- Sagara M, Kanda T, Nelekera M, Teramoto T, Armitage L, Birt N, Birt C, Yamori Y. 2004. Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle-aged men in Scotland. *J Am Coll Nutr*; 23:85-91.
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots M, Grobbee D, Lampe J, van der Schouw Y 2005. Randomized controlled trial of the effects of soy protein contain-ing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*; 81:189 -195.
- Meyer B, Larkin T, Owen A. Astheimer L, Tapsell L, Howe P. 2004. Limited lipid-lowering effects of regular consumption of whole soybean foods *Ann Nutr Metabol*; 48:67-78.
- Rivas M, Garay R, Escanero J, Cia P, Cia P, Alda J. 2002. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hyper-tension. *J Nutr*; 32:1900-1902.
- Teede H, Dalais F, Kotsopoulos D, Liang Y, Davis S, McGrath B. 2001. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular ef-fects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:3053-3060.
- Teede H, Kotsopoulos D, Dalais F, Hodgson J, McGrath B. 2006. Random-ized, controlled, cross over trial of soy protein with isoflavones on blood pressure and arterial function in hypertensive subjects. *J Am Coll Nutr*; 25:151-155.
- Ward N, Croft K, Hodgson J, Rich L, Beilin L, Puddey I. 2004. Brachial artery vasomotor function is inversely associated with 24-hour ambulatory blood pressure. *J Hypertens*; 22:967-972.
- Cohn J (1999). Pathophysiologic and prognostic implications of mea-suring arterial compliance in hypertensive disease. *Prog Cardiovasc Dis*; 41:441-450.
- Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J. 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*; 365:217-223.
- Rouse I, Beilin L, Armstrong B, Vandongen R. 1983. Blood-pressure lower-ing effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet*; 1:5-10.
- Beilin L, Burke V. 1995. Vegetarian diet components, protein and blood pressure: which nutrients are important. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 22:195-198.
- Appel L, Champagne C, Harsha D. 2003. Effects of comprehensive life-style modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*; 289:2083-2093.
- Moore T, Vollmer W, Appel L. 1999. Effect of dietary patterns on ambula-tory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hyper-tension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension*; 34:472-477.
- Kestin M, Rouse I, Correll R, Nestel P. 1989. Cardiovascular disease risk factors in free-living men: comparison of two prudent diets, one based on lactoovoovegetarianism and the other allowing lean meat. *Am J Clin Nutr*; 50:280-287.

34. Prescott S, Jenner D, Beilin L, Margetts B, Vandongen R. 1988. A randomized controlled trial of the effect on blood pressure of dietary non-meat protein versus meat protein in normotensive omnivores. *Clin Sci*; 74:665-672.
35. Whelton S, Hyre A, Pedersen B, Yi Y, Whelton P, He J. 2005. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*; 23:475-481.
36. Strepel M, Arends L, van't Veer P, Grobbee D, Geleijnse J. 2005. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*; 165:150-156.
37. Pereira M, Swain J, Goldfine A, Rifai N, Ludwig D. 2004. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*; 292:2482-2490.
38. Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, DASH-Sodium Collaborative Research Group. 2001. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med*; 344:3-10.
39. Appel L, Moore T, Obarzanek E. 1997. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med*; 336:1117-1124.
40. Fung T, Willett W, Stampfer M, Manson J, Hu F. 2001. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*; 161:1857-1862.
41. Hu F, Rimm E, Stampfer M, Ascherio A, Spiegelman D, Willett W. 2000. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr*; 72:912-921.
42. Lekakis J, Papatheou S, Papaioannou T. 2002. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*; 86:317-323.
43. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P. 2004. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol*; 93:933-935.
44. Militante J, Lombardini J. 2002. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids*; 23:381-393.
45. Cernadas M, Lopez-Farre A, Riesco A. 1992. Renal and systemic effects of aminoacids administered separately: comparison between L-arginine and non-nitric oxide donor aminoacids. *J Pharmacol Exp Ther*; 263:1023-1029.
46. Fournier R, Chieuh C, Kopin I, Knapka J, DiPette D, Preuss H. 1986. Refined carbohydrate increases blood pressure and catecholamine excretion in SHR and WKY. *Am J Physiol*; 250:E381-385.
47. Preuss H, Fournier R, Chieuh C. 1986. Refined carbohydrates affect blood pressure and retinal vasculature in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens*; 4:5459-462.
48. Elliott P, Stamler J, Nichols R. 1996. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Intersalt Cooperative Research Group. BMJ*; 312:1249-53.
49. Vollmer W, Sacks F, Ard J. 2001. DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*; 135:1019-1028.
50. Brand-Miller J, Thomas M, Swan V, Ahmad Z, Petocz P, Colagiuri S. 2003. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *J Nutr*; 133:2728-2732.
51. Ludwig D. 2002. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*; 287:2414-23.
52. Noakes M, Keogh J, Foster P, Clifton P. 2005. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr*.

Diabetes Internacional es una revista científica que publica las investigaciones en Nefropatía, disfunción endotelial, cirugía, trastornos psíquicos, patología cardiovascular, retinopatía, nuevas insulinas, fármacos antidiabéticos en proceso de investigación básica y clínica, de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología en el área de diabetes.

E-mail: diabetesinternacional@gmail.com

Diabetes Internacional

