

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



REVISIÓN

Actividad física y estrés oxidativo

Andreu Arquer^a, Roberto Elosua^{b,c} y Jaume Marrugat^{b,*}

^aCentro de Alto Rendimiento de San Cugat, Barcelona, España

^bInstituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, España

^cCIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

Recibido el 4 de diciembre de 2009; aceptado el 9 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 22 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Arteriosclerosis;
Oxidación lipídica;
Patologías
cardiovasculares;
Actividad física

KEYWORDS

Arteriosclerosis;
Lipid oxidation;
Cardiovascular
diseases;
Physical activity

Resumen

La práctica regular de actividad física (AF) se asocia con una menor mortalidad y morbilidad cardiovascular. Parte de estos efectos beneficiosos están relacionados con los efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Sin embargo estos efectos explican sólo una parte de la protección de la AF sobre este tipo de enfermedades. La oxidación de las partículas de LDL colesterol tiene un papel fundamental en el proceso de la arteriosclerosis que es el mecanismo etiopatogénico de gran parte de las enfermedades cardiovasculares. En esta revisión narrativa se presenta el conocimiento actual sobre la relación entre la práctica de AF y la oxidación lipídica.

© 2009 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Physical activity and lipid oxidation

Abstract

Regular physical activity (PA) is associated with lower cardiovascular mortality and morbidity. Part of these benefits is related to the effects over the classic cardiovascular risk factors. These effects, however, only explain part of the protection of PA from these types of diseases. The oxidation of LDL cholesterol particles, which is the aetiopathogenic mechanism of a great part of cardiovascular diseases, plays an important role in the arteriosclerotic process. This narrative review presents current knowledge on the relationship between carrying out physical activity and lipid oxidation.

© 2009 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarrugat@imim.es (J. Marrugat).

Introducción

La arteriosclerosis es el proceso que explica la etiopatogenia de diversas patologías cardiovasculares crónicas que son responsables de una gran morbi-mortalidad en la mayor parte del mundo. Entre este grupo de enfermedades la enfermedad coronaria constituye la primera causa individual de mortalidad en el mundo occidental^{1,2}. En España, la enfermedad coronaria fue responsable del 10,2% del total de muertes, y del 3% de la morbilidad hospitalaria en 2007^{3,4}. Las perspectivas para el futuro muestran, según diferentes autores, un incremento que alcanza también a los países en vías de desarrollo⁵.

La práctica regular de actividad física (AF) reduce el riesgo de presentar una muerte prematura por cualquier causa en personas jóvenes y de mediana edad⁶ y también se asocia con una mayor supervivencia en personas de edad avanzada⁷. La práctica regular de AF disminuye el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular⁸ y reduce a la mitad el riesgo de presentar un acontecimiento coronario agudo⁹⁻¹². El sedentarismo es en consecuencia un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria^{13,14}, y la promoción de la práctica de AF es uno de los elementos más importantes de las campañas de prevención cardiovascular^{15,16}.

La práctica regular de AF produce efectos favorables sobre los factores de riesgo clásicos de las enfermedades cardiovasculares: mejora el perfil lipídico¹⁷, disminuye la tensión arterial¹⁸ y previene la aparición de diabetes no insulino dependiente¹⁹. Sin embargo estos efectos explican sólo una parte de la protección de la AF sobre este tipo de enfermedades²⁰.

La AF produce efectos beneficiosos sobre la oxidación lipídica, la hemostasia y la función endotelial, factores también directamente involucrados en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis. El objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa sobre la relación entre la AF y la oxidación lipídica.

Oxidación lipídica y arteriosclerosis

El estrés oxidativo se ha asociado al desarrollo de diversas enfermedades y procesos crónicos, incluyendo la arteriosclerosis. El estado oxidativo está controlado por el equilibrio entre la formación de radicales libres, que son pro-oxidantes, y la acción de los sistemas antioxidantes. Los radicales libres son sustancias de vida muy corta que inducen la oxidación de diferentes estructuras. Los radicales libres se producen en los procesos en los que interviene el oxígeno y los humanos los producimos al utilizar el oxígeno en la cadena respiratoria para obtener energía. La oxidación de los componentes de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es una de las piedras angulares de la arteriosclerosis^{1,21,22}. Las LDL oxidadas (LDL_{ox}) participan en varios procesos que favorecen la aparición y progresión de la placa aterosclerótica: a) lesionan directamente las células endoteliales alterando el tono vascular y la permeabilidad del endotelio^{1,22}; b) inducen la expresión de moléculas de adhesión para monocitos en la superficie de la luz endotelial^{23,24}; c) actúan como factores quimiotácticos que atraen a los monocitos del torrente sanguíneo al espacio

subendotelial²⁵; d) las partículas de LDL_{ox} entran a través del receptor *scavenger* en los macrófagos, y éstos se convierten en células espumosas, formándose así la estría grasa, la primera lesión arteriosclerótica²²; y, f) inducen la proliferación y migración de las células musculares lisas de la capa media de la pared arterial al espacio subendotelial²⁶.

La oxidación de las LDL es un proceso complejo que depende básicamente de tres factores:

- La formación de radicales libres (RL): los RL son moléculas inestables y muy reactivas que se producen en las reacciones en las que interviene el oxígeno²⁷. Pueden reaccionar con todas las moléculas del organismo (proteínas, lípidos, DNA) alterando su estructura y su función²⁸. La reacción de los RL con los ácidos grasos es la responsable de la oxidación de las LDL, en la que se denomina la reacción de peroxidación lipídica^{29,30}.
- Las sustancias antioxidantes: para protegerse de la acción de los RL, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante (31). Este sistema está formado por sustancias de origen endógeno, sintetizadas por el propio organismo, como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión reductasa (GPX) o la paraoxonasa (POX); y de origen exógeno, ingeridas con los alimentos, como las vitaminas E y C, los β -carotenos y los polifenoles³¹⁻³³. Además, los antioxidantes son un grupo heterogéneo de sustancias que actúan de forma sinérgica, unos en el medio acuoso (GPX, SOD, Vit. C, polifenoles) y otros en el lipídico (POX, Vit E, β -carotenos) (fig. 1).
- Las propiedades intrínsecas de las LDL: a mayor tamaño y menor densidad de la partícula menor la susceptibilidad de la partícula de LDL a la oxidación³⁴; el mayor contenido de ácidos grasos poliinsaturados³⁵ así como la glicosilación de la partícula determinan una mayor susceptibilidad a la oxidación³⁶; por otra parte, la mayor presencia de sustancias antioxidantes principalmente la vitamina E y en menor medida, los β -carotenos en la propia partícula de LDL protegen de la acción de los radicales libres³⁷.

Actividad física y oxidación lipídica

Tanto la práctica de AF aguda como la práctica regular influyen sobre la producción de RL, la actividad de los sistemas antioxidantes y modifican la susceptibilidad de las LDL a la oxidación.

Actividad física y producción de radicales libres

La vida media de los RL es muy corta, y por lo tanto su cuantificación directa no es posible, por este motivo se utilizan marcadores indirectos de sus efectos. Para el estudio de la oxidación lipídica los marcadores más utilizados son el malondialdehído (MDA) y las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)^{38,39}.

Durante la práctica de una AF se produce un aumento del consumo de oxígeno que se traduce en una mayor formación de RL. Este aumento puede ser tan importante que sobrepase la acción de los sistemas antioxidantes, produciéndose un aumento de los procesos de oxidación, entre ellos de la oxidación lipídica⁴⁰.

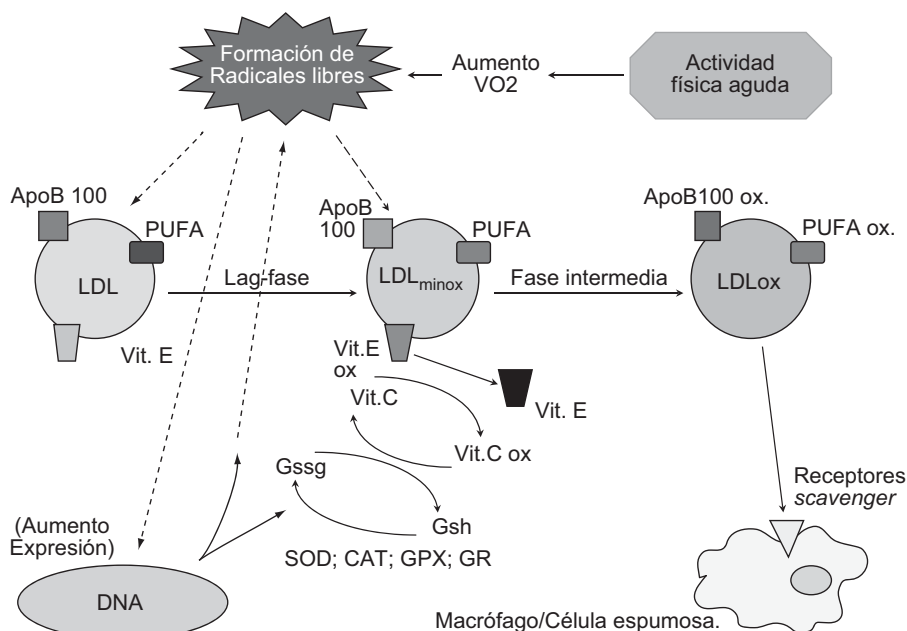


Figura 1 Esquema simplificado de la relación entre la práctica de actividad física aguda, la práctica de actividad física regular y la producción de radicales libres, la oxidación lipídica y los sistemas antioxidantes [Adaptado de Codina et al. Med Clín (Barc) 1999;112:508-15].

ApoB 100: Apoproteína B-100; PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados; Vit E: Vitamina E; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; Vit Eox: Vitamina E oxidada; LDLminox: Lipoproteínas de baja densidad mínimamente oxidadas; LDLox: Lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Apo B100ox: Apoproteína B-100 oxidada; PUFAox: ácidos grasos poliinsaturados oxidados; Vit C: Vitamina C; Vit Cox: Vitamina C oxidada; Gssg: Glutatión oxidado; Gsh: Glutatión reducido.

Tabla 1 Descripción básica de los estudios que han valorado la relación entre la práctica de actividad física y la producción de radicales libres y productos de la oxidación en modelos animales

Autor	Actividad Física					Resultado
	n	Modelo	Nivel entrenamiento	Intervención	Variable	
Davies ⁴⁰	6	Ratas	Sedentarias	Ejercicio submáximo hasta extenuación	MDA	↑ MDA en músculo e hígado
Ji ⁴¹	6	Ratas	Sedentarias	Ejercicio submáximo hasta la extenuación	MDA	↑ MDA en hígado, sin cambios en músculo
Alessio ⁵⁸	32	Ratas	Hay un grupo de entrenadas	Ejercicio submáximo hasta la extenuación	MDA	↑ MDA en las sedentarias. No se observó este efecto en las entrenadas
Jenkins ⁴⁸		Ratas	Hay un grupo de entrenadas	Ejercicio submáximo hasta la extenuación	MDA	↑ excreción urinaria de MDA tanto en entrenadas como en no entrenadas

MDA: Malondialdehído; TBARS: sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico; h: horas; min: minutos; FCMT.:frecuencia cardíaca máxima teórica; Vo₂máx: consumo máximo de oxígeno.

En varios estudios se ha observado que tras realizar una AF se produce un aumento de los niveles plasmáticos de productos derivados de la oxidación lipídica⁴¹⁻⁴⁸ (tablas 1 y 2). En alguno, se ha observado que este aumento se relaciona directamente con la intensidad de la AF realizada⁴³. De todos modos, este aumento del estrés oxidativo no es persistente y al menos en personas entrenadas se normaliza en pocas horas^{44,48}. Otro dato que se desprende de estos estudios es que en animales o

personas entrenadas el aumento observado es menor que en las sedentarias^{45,46} sugiriendo la existencia de un efecto protector de la práctica regular de AF.

Otro de los mecanismos que explica la menor producción de radicales libres en personas entrenadas está relacionado con el sustrato metabólico utilizado para obtener energía. Una persona con un peso de 70 kilogramos tiene aproximadamente unos 15 kilogramos de grasa en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, lo que representa unas

Tabla 2 Descripción básica de los estudios que han valorado la relación entre la práctica de actividad física y la producción de radicales libres y productos de la oxidación en humanos						
Autor	n	Nivel Entrenamiento	Intervención	Variables	Resultado	
Maughan ⁴²	16	Sedentarios	45 min. con pendiente del 12% al 75% FCMT	MDA	↑ MDA. (Descripción de un gradiente: 6 h post-ejercicio > 24 h > 48 h) ↑ MDA en serum	
Kanter ⁴⁵	20	Entrenados con VO ₂ máx > 50 ml Kg ⁻¹ min ⁻¹	30 min corriendo al 60% VO ₂ máx.+5 min con aumento gradual estando los sujetos 2,5 min. Al 90% VO ₂ máx	MDA		
Viinikka ⁴⁶	10	Ciclistas	10-14 min. de ejercicio en bicicleta	MDA	Sin cambios de MDA en suero	
Laaksonen ⁴³	22	Sedentarios	40 min. De ejercicio en bicicleta al 60% VO ₂ máx	TBARS	↑ TBARS	
Treuth ⁴⁴	8	Sedentarios	AF intensa: (bicicleta) 60 min. 50% de su VO ₂ máx AF muy intensa a intervalos (bicicleta) al 100% de su VO ₂ máx		↑ Oxidación, mayor a mayor intensidad deAF	
Neubauer ⁴⁷	42	Triatletas	Triathlon	Varios productos	Aumento de los productos de la oxidación tras la competición que se normalizan totalmente al día 5 post-competición	

140.000 Kcal. Ante la disponibilidad de esta gran cantidad de energía, la pregunta es por qué los triglicéridos no son la única fuente de energía del organismo, ya que la obtención de energía durante la práctica de un esfuerzo físico de máxima intensidad depende de la utilización de hidratos de carbono. La razón que explica la limitación para utilizar el tejido adiposo como sustrato metabólico para la obtención de energía durante la práctica de ejercicio de máxima intensidad no está del todo aclarada, aunque puede estar relacionada con diferentes motivos: 1) la velocidad a la que se libera la grasa del tejido adiposo periférico. La lipólisis en el tejido adiposo está regulada por el sistema nervioso y hormonal. Recientemente se ha demostrado que el 70% de los ácidos grasos liberados del tejido adiposo se reesterifican, este valor disminuye al 25% al iniciar un ejercicio submáximo al 40% del consumo máximo de oxígeno. Por lo tanto, un mecanismo para aumentar la utilización de grasa puede estar relacionado con una reducción de la reesterificación. 2) La capacidad de transporte de ácidos grasos del tejido graso periférico a los músculos y la capacidad de captación muscular. Se ha demostrado que existe una correlación entre el aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos libres (AGL) y la captación de estos AGL por el músculo durante la práctica de ejercicio. Este aumento en la capacidad de captación muscular de AGL está directamente relacionado con un aumento en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) muscular⁴⁹. La captación muscular de AGL aumenta de forma lineal con la disponibilidad de AGL circulantes en el músculo entrenado, mientras que en el músculo no entrenado la captación de AGL alcanza un nivel máximo con el tiempo. Este diferente comportamiento entre el músculo entrenado y no entrenado explica parcialmente la mayor utilización de grasas en el músculo entrenado durante la práctica de ejercicio y sugiere que las adaptaciones locales secundarias al entrenamiento, como por ejemplo el aumento de la actividad de la LPL, son importantes⁵⁰. Por otra parte, la captación muscular de glucosa aumenta durante la práctica prolongada de ejercicio tanto en personas entrenadas como en no entrenadas, aunque esta captación es mucho mayor en personas no entrenadas. 3) Los depósitos de grasas musculares. El entrenamiento aumenta los depósitos intramiocelulares de grasa en paralelo con la capacidad de oxidación de grasas en el músculo⁵¹. Los AGL circulantes y provenientes del tejido adiposo periférico y los depósitos intramusculares son las fuentes principales de grasas. Las catecolaminas son el principal estimulante de la lipólisis en el tejido adiposo, aunque la concentración baja de insulina plasmática también tiene un papel relevante. Por el contrario, la lipólisis de los depósitos intramusculares de grasa está mediada únicamente por la estimulación beta adrenérgica. El entrenamiento induce un aumento progresivo de la utilización de grasa de los depósitos intramusculares y una reducción de la utilización de hidratos de carbono⁵². Estos cambios ya se observan a los 5 días de iniciar el entrenamiento y se observan antes de que se produzca un aumento en la actividad enzimática mitocondrial muscular⁵³.

La capacidad lipolítica en respuesta al ejercicio disminuye al aumentar la adiposidad. El menor aumento de la capacidad de lipólisis en personas con sobrepeso u obesidad comparado con personas con normo peso limita la

disponibilidad de AGL como sustrato metabólico para la obtención de energía⁵⁴. Esto es importante en el tratamiento de la obesidad ya que se ha demostrado que el entrenamiento mejora el catabolismo graso en personas previamente sedentarias y obesas, mientras que la dieta sola no lo consigue⁵⁵. Algunos autores han sugerido que la disminución de masa grasa y no la edad ni el consumo máximo de oxígeno es el mejor predictor individual del descenso en la capacidad de oxidación de grasas en reposo. Estos resultados apoyan la teoría de que la disminución de la capacidad de oxidación de grasas que se produce con la edad está asociada con una mayor adiposidad y una disminución de la cantidad de AGL. Intervenciones que aumenten la cantidad de AGL, como el entrenamiento físico, pueden aumentar la capacidad de oxidación utilizando grasas como sustrato metabólico y disminuir así el aumento de la adiposidad periférica que se produce con el envejecimiento⁵⁶. Por último, los niños están mejor adaptados al metabolismo aeróbico ya que su gasto energético es dependiente fundamentalmente del metabolismo oxidativo que utiliza grasa como sustrato metabólico⁵⁷.

Con los datos disponibles en la actualidad se puede sostener la hipótesis que tras una AF uno de los efectos protectores del entrenamiento podría basarse en que se produjeran menos RL por una mayor eficiencia metabólica

ya que se consume menos cantidad de oxígeno para obtener la misma cantidad de energía.

Actividad Física y sistemas antioxidantes

Ante la mayor producción de RL secundaria a la práctica de AF, el organismo puede adaptarse aumentando la capacidad antioxidante endógena. En estudios experimentales en animales (tabla 3) se ha demostrado que la práctica regular de AF produce un aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes endógenas⁵⁸⁻⁶². En muchos de estos estudios se ha observado que existe una relación directa entre la intensidad de la AF realizada la duración del programa de entrenamiento⁶³⁻⁶⁶ y el aumento de los sistemas antioxidantes.

En estudios transversales (tabla 4) se ha observado, una mayor actividad de las enzimas antioxidantes en humanos entrenados^{65,66}. Los escasos estudios experimentales presentan resultados discordantes: en algunos no se observan cambios en la actividad de las enzimas antioxidantes tras un período de entrenamiento⁶⁷, mientras que en otros se observa un aumento de la actividad^{68,69}. Estas diferencias se pueden explicar por diferencias en la duración y en la intensidad del programa de entrenamiento.

Tabla 3 Descripción básica de los estudios que han valorado la relación entre la práctica regular de actividad física y la actividad de los sistemas antioxidantes en modelos animales

Autor	Muestra		Actividad física		Resultado
	Animales	Tejido	Intervención	Variables	
Powers ⁶¹	Ratas	Diafragma	Entrenamiento (carrera continua) en diversos grupos según intensidad (alta, moderada y ligera) y duración (30, 60 y 90 min./d) 4 d/s durante 10 s.	GPX SOD CS	↑ SOD, GPX, CS a todas las intensidades y duraciones de la actividad. En el caso de la SOD, el aumento era mayor a intensidades altas y moderadas y a partir de 60 min./d
Powers ⁶²	Ratas	Miocardio	Entrenamiento (carrera continua) en diferentes grupos según intensidad (alta, moderada y ligera) y duración (30, 60 y 90 min./d) 4 d/s durante 10 s.	SOD GPX CAT	↑ actividad SOD en alta intensidad (todas las duraciones) y moderada (90 min.). Sin cambios de actividad en otras enzimas
Criswell ⁶³	Ratas	Músculo	Dos tipos de entrenamiento: a intervalos (6 series de 5 min. al 80-90% VO ₂ máx) y continuo (45 min. al 70% VO ₂ máx) durante 12 s.	SOD GPX	↑ actividad GPX entrenados a intervalos. ↑ actividad SOD en los dos grupos.
Sen ⁵⁹	Perros	Hígado Músculo	Entrenamiento (carrera continua) 40 Km/d a 5.5-8 Km/h con una pendiente del 15% 5 d/s durante 55 s.	GPX	↑ cantidad GPX.
Sen ⁵⁹	Ratas	Hígado Músculo	Entrenamiento (carrera continua) durante 2 h/d a 2.1 Km/h 5 d/s durante 8 s.	GPX	↑ cantidad GPX.
Marin ⁶⁰	Perros	Músculo hígado	Entrenamiento (carrera continua) 5 d/s con una pendiente del 15% durante 30 s.	GPX	↑ Actividad GPX en los músculos ejercitados. Sin cambios a nivel hepático.
Vani ⁶⁴	Ratas	Hígado	Entrenamiento (carrera continua) de 3 grupos a la misma intensidad pero diferente duración: 1 d, 10 d y 60 d.	MDA SOD GPX XO	actividad SOD, XO al aumentar el período de entrenamiento. Sin cambios en la GPX

GPX: Glutatión reductasa; SOD: Superóxido dismutasa; CS: Citrato sintetasa; CAT: Catalasa; XO: Xantín oxidasa min/d: minutos/día, d/s: días/semana; s: semanas; VO₂ máx: consumo máximo de oxígeno.

Tabla 4 Descripción básica de los estudios que han valorado la relación entre la práctica regular de actividad física y la actividad de los sistemas antioxidantes en humanos

Autor	Muestra		Actividad física			Resultado	
	N	Grupos	Tejido	Diseño	Intervención		VARIABLES
Mena⁶⁵		Sedentarios Ciclista aficionado Ciclista profesional	Eritrocitos	Transversal		SOD CAT GPX	Basal: actividad SOD ciclistas (profesionales y aficionados) mayor que los sedentarios. Actividad CAT y GPX profesionales mayor que en aficionados y sedentarios.
Covas⁶⁶	488	Mujeres		Transversal		SOD GPX	La práctica de actividad física se asocia directamente con la actividad de SOD y GPX.
Tiidus⁶⁷	7 6	Hombres Mujeres	Músculo	Experimental	Entrenamiento (Ciclismo) 35 min. 3 d/s durante 8 s	SOD CAT GPX	No cambios en la actividad de la SOD, GPX y CAT después del periodo de entrenamiento.
Elosua⁶⁸	7 10	Hombres Mujeres		Experimental	Entrenamiento aeróbico, 45–60 min, 3–5 d/s durante 16 semanas	SOD GPX GR	Tras el periodo entrenamiento se observa un aumento de la actividad de GPX y GR.
Evelo⁶⁹	23 18	Hombres Mujeres	Eritrocitos	Experimental	Entrenamiento dividido en dos periodos de 20 s. Realización de una carrera de 15 Km después del primer periodo y media maratón al finalizar el segundo.	GPX	↑ GPX después de las 20s de entrenamiento. Mantenimiento de los niveles en las 20 siguientes. Después de las dos carreras disminución aguda de la actividad con recuperación a los 5 d.

GPX: Glutación reductasa; SOD:Superóxido dismutasa; CAT:Catalasa; GR:Glutathion reductasa; d: días; s:semanas; min: minutos.

Los radicales libres pueden influir directamente sobre la expresión del DNA produciendo una mayor expresión de los genes que codifican estas enzimas⁷⁰⁻⁷².

Actividad Física y susceptibilidad de las LDL a la oxidación

Otro de los mecanismos por el cual la AF podría proteger a las LDL de la oxidación, sería disminuyendo su susceptibilidad a la misma.

Los estudios experimentales que han analizado el efecto de la AF aguda sobre la susceptibilidad de las LDL obtienen resultados discrepantes. Sánchez-Quesada et al⁷³ observaron que, en individuos entrenados inmediatamente después de finalizar una carrera de 4 h de duración, se producía un aumento de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL. Otros estudios que han analizado los cambios más allá de las 8 h de la AF no han observado este aumento^{74,75}. De estos estudios se podría hipotetizar que en personas entrenadas la práctica de una AF intensa, prolongada y aguda aumenta la susceptibilidad de las LDL a la oxidación durante un período corto de tiempo.

No hay trabajos que valoren el efecto de la AF aguda sobre la susceptibilidad a la oxidación en personas sedentarias, aunque sería razonable esperar que el aumento observado en sedentarios fuera de mayor magnitud y de mayor duración que en los deportistas.

Otro punto clave es el efecto de un período de entrenamiento sobre la susceptibilidad de las LDL. Los estudios transversales que han comparado deportistas con sedentarios han comprobado que los deportistas presentan una menor susceptibilidad de las LDL a la oxidación^{76,77}. Hay estudios en los que se ha observado que tras un período de entrenamiento disminuye la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, reduciéndose así los niveles de LDL oxidada circulante⁶⁸. La causa de esta mayor resistencia a la oxidación no está del todo aclarada, aunque algunas evidencias sugieren que está relacionada con una reducción de las fracciones densas y un aumento del diámetro de las partículas de LDL⁷⁸⁻⁸⁰.

El efecto global de todos estos mecanismos adaptativos al entrenamiento es una reducción de los niveles de oxidación lipídica en personas entrenadas sanas^{68,81} o con cardiopatía isquémica previa⁸².

Actividad física e inflamación

Una de las consecuencias más importantes de esta disminución de la oxidación lipídica es la reducción simultánea de los marcadores sistémicos de inflamación. En varios estudios transversales se ha descrito la asociación inversa entre la práctica regular de actividad física y diversos marcadores de inflamación, especialmente la proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRPhs)⁸³⁻⁹¹. Aunque un meta-análisis reciente de estudios experimentales analizando esta asociación concluyó que el ejercicio aeróbico no reduce los niveles de CRPhs en adultos⁹², en este meta-análisis sólo se incluyeron 5 estudios con un total de 323 participantes por lo que los resultados deben de interpretarse con precaución.

Hay también estudios en los que se observa una disminución de los niveles de interleucina 6 (IL-6)^{91,93} pero

no en otros⁹⁴. En este contexto hay que tener en cuenta que el músculo durante la actividad contráctil produce una serie de sustancias entre las que se encuentra la IL-6, y que se denominan miocinas, que pueden ejercer una serie de efectos beneficiosos a nivel sistémico. En algunos estudios se ha observado que la IL-6 muscular induce la expresión de moléculas anti-inflamatorias a nivel sistémico, como la IL-10 y el antagonista del receptor de la IL-1, y reduce los niveles de moléculas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa. Además, la IL-6 muscular induce la lipólisis y por lo tanto la utilización de ácidos grasos como sustrato metabólico para la obtención de energía.

Conclusiones

La práctica regular de actividad física produce una serie de efectos beneficiosos sobre el metabolismo oxidativo que se traducen en un menor estrés oxidativo, probablemente al aumentar la eficiencia energética y la utilización de ácidos grasos como sustrato metabólico para la obtención de energía, y una mayor capacidad de defensa ante los estímulos oxidativos al aumentar la actividad de los sistemas antioxidantes endógenos y aumentar la resistencia de las partículas de LDL a la oxidación. Todo ello se traduce en una reducción de los niveles de LDL oxidada y de los marcadores sistémicos de inflamación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto Carlos III/FEDER (Red HERACLES RD06/0009), y la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 1195).

Bibliografía

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-9.
- Marrugat J, Elosua R, Martí E. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
- Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad de la población de España por Comunidades autónomas, Sexo, Edades, Años y Funciones. [Consultado 30 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319a%2F1992-2005&file=pcaxis&N=&L=0>.
- Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Aplicada del Servicio de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares. [Consultado 30 Ene 2009]. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cardio_tabla3.jsp.
- Murray CJ, López AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and

- cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:239–46.
7. Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel M, Ross WG, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med.* 1998;338:94–9.
 8. Guillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1996;143:860–9.
 9. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick LS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Publ Health.* 1987;8:253–87.
 10. Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SP, Semmence AM. Vigorous exercise in leisure time. Protection against coronary heart disease. *Lancet.* 1980;2:1207–10.
 11. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as and index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1978;108:161–75.
 12. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:247–57.
 13. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitmain B, Epstein S, et al. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on exercise and cardiac rehabilitation of the Council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1992;86:340–4.
 14. Bijnen FC, Caspersen DJ, Mosterd WL. Physical inactivity as a risk factor for coronary heart disease: a WHO and International Society and Federation of Cardiology. Position Statement. *Bull World Health Organ.* 1994;72:1–4.
 15. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, Björnstad H, Fioretti P, Mendes M, et al. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:319–27.
 16. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1081–93.
 17. Marrugat J, Elosua R, Covas MI, Molina L, Rubies-Prat J, and the MARATHOM investigators. Amount and intensity of physical activity, physical fitness and serum lipid in men. *Am J Epidemiol.* 1996;143:562–9.
 18. American College of Sports Medicine. Physical activity, physical fitness and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: I–X.
 19. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;325:874–7.
 20. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American Men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med.* 1988;319:1379–84.
 21. Witzum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet.* 1994;344:793–5.
 22. Chison GM, Penn MS. Oxidized lipoproteins and Atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia-Nework: Lipincott-Raven Publishers; 1996. p. 129–49.
 23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Eng J Med.* 1986;314:488–500.
 24. Maier JA, Barenghi L, Pagani F, Bradamante S, Comi P, Ragnotti G. The protective role of high density lipoprotein on oxidized-low density-lipoprotein-induced U937 endothelial cell interactions. *Eur J Biochem.* 1994;221:35–41.
 25. Terkeltaub R, Banka CL, Solan J, Santoro D, Braud K, Curtiss LK. Oxidized LDL induces monocytic cell expression of interleukin-8, a chemokine with T-lymphocyte chemotactic activity. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:47–53.
 26. Kume N, Gimbrone Jr MA. Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expressions in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1994;93:907–11.
 27. Ballester M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico. *Med Clin (Barc).* 1996;107:509–15.
 28. Davies KJ. Oxidative stress. The paradox of aerobic life. *Bioch Soc Sym.* 1995;6:1–31.
 29. Esterbauer H, Jürgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. *Curr Opin Lipidol.* 1993;4:114–24.
 30. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3C):145–215.
 31. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol.* 1995;61:1–31.
 32. Romero D, Villalba MP, Mur M, Cabeza F, Guerrero L, Simal E. Importancia de los antioxidantes en la alimentación humana. *Med Clin (Barc).* 1990;94:69–75.
 33. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41:1819–28.
 34. Beard CM, Barnard J, Robbins D, Ordovas JM, Shaefer EJ. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL an its susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:201–7.
 35. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1993;71:26B–31B.
 36. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rothender M. Effect on oxidative modification of LDL. *Ann Med.* 1991;23:573–81.
 37. Armstrong D, Browne R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory in Free Radical in Diagnostic Medicine. New York: De by Plenum Press; 1994 p. 43–58.
 38. Vasankari T, Kujala U, Heinonen O, Kapanen J, Ahotupa M. Measurement of serum lipid peroxidation during exercise using three different methods: diene conjugation, thiobarbituric acid reactive material and fluorescent chromolipids. *Clin Chim Acta.* 1995;234:63–9.
 39. Jenkins RR. Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Int J Sport Nutr.* 1993;3:356–75.
 40. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:1198–205.
 41. Ji LL, Fu R. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. *J Appl Physiol.* 1992;72:549–54.
 42. Maughan RJ, Donnelly AE, Gleeson M, Whiting DH, Walker KA, Clough PJ. Delayed onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve.* 1989;12:332–6.
 43. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care.* 1996;19:569–74.
 44. Treuth MS, Hunter GR, Williams M. Effects of exercise intensity on 24-h energy expenditure and substrate oxidation. *Med Sci Sports Med.* 1996;28:1138–43.
 45. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant vitamine mixture on lipid peroxidation at rest and post-exercise. *J Appl Physiol.* 1993;74:965–9.
 46. Viinikka L, Vaoni J, Ylikokala O. Lipid peroxides prostacyclin, and thromboxane A2 in runners during acute exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16:275–7.
 47. Neubauer O, König D, Kern N, Nics L, Wagner KH. No indications of persistent oxidative stress in response to an ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:2119–28.

48. Jenkins RR, Goldfarb A. Introduction: oxidant stress, aging, and exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:210–2.
49. Guezennec CY. Role of lipids on endurance capacity in man. *Int J Sports Med.* 1992;13:S114–8.
50. Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *Am J Physiol.* 1992;262(6 Pt 1):E791–9.
51. Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E857–62.
52. Martin 3rd WH. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc Sport Sci Rev.* 1996;24:203–31.
53. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GF, Hill RE, Grant SM. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J Appl Physiol.* 1996;81:2182–91.
54. Mittendorfer B, Fields DA, Klein S. Excess body fat in men decreases plasma fatty acid availability and oxidation during endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E354–62.
55. Amati F, Dubé JJ, Shay C, Goodpaster BH. Separate and combined effects of exercise training and weight loss on exercise efficiency and substrate oxidation. *J Appl Physiol.* 2008;105:825–31.
56. Calles-Escandón J, Arciero PJ, Gardner AW, Bauman C, Poehlman ET. Basal fat oxidation decreases with aging in women. *J Appl Physiol.* 1995;78:266–71.
57. Boisseau N, Delamarque P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Med.* 2000;30:405–22.
58. Alessio HM, Goldfarb A. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise. Adaptive response to training. *J Appl Physiol.* 1988;64:1333–6.
59. Sen CK, Marin E, Kretzschmar M, Hanninen O. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training exercise and immobilization. *J Appl Physiol.* 1992;73:1265–72.
60. Marin E, Kretzschmar M, Arokoski J, Hanninen O, Klingler W. Enzymes of glutathione synthesis in dog skeletal muscles and their response to training. *Acta Physiol Scand.* 1993;147:369–373.
61. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Ji LL, Herb RA, et al. Regional training-induced alterations in diaphragmatic oxidative and antioxidant enzymes. *Respir Physiol.* 1994;95:227–37.
62. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lien FK, Ji LL, et al. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol.* 1993;265:2094–8.
63. Criswell D, Powers S, Dodd S, Lawler J, Edwards W, Reushler K, et al. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:1140–53.
64. Vani M, Reddy GP, Reddy GR, Thyagasaju K, Reddauna P. Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in the liver of exercised rats. *Biochem Int.* 1990;21:17–26.
65. Mena P, Maynar M, Gutierrez JM. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med.* 1991;12:563–6.
66. Covas MI, Elosua R, Fitó M, Alcántara M, Coca L, Marrugat J. Relationship between physical activity and oxidative stress biomarkers in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:814–9.
67. Tiidus PM, Pushkarenko J, Houston ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *Am J Physiol.* 1996;271:832–6.
68. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity in healthy young men and women. *Atherosclerosis.* 2003;167:327–34.
69. Evelo CT, Palmén NG, Artur Y, Janssen GM. Changes in blood glutathione concentrations and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol.* 1992;64:354–8.
70. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.* 1996;10:709–20.
71. Sun Y, Oberley LW. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radical Biol Med.* 1996;21:335–48.
72. Roche E, Romero-Alvira D. Papel del estrés oxidativo en la expresión de genes: isquemia miocárdica, cerebral, cáncer y otras enfermedades. *Med Clin (Barc).* 1995;104:468–76.
73. Sanchez-Quesada JL, Homs-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima JR, González-Sastre F, Ordoñez-Llanos J. Increase susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis.* 1995;118:297–305.
74. Baumstark MW, Frey I, Berg A. Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins II. Concentration and composition of low density lipoproteins subfractions and very low density lipoproteins. *Eur J Appl Physiol.* 1993;66:526–30.
75. Lamon-Fava S, McNamara JR, Farber HW, Hill NS, Schaefer EJ. Acute changes in lipid, lipoprotein, apolipoprotein and low-density lipoprotein particle size after and endurance triathlon. *Metabolism.* 1989;38:921–5.
76. Williams PT, Krauss RM, Wood PD, Lindgren FT, Giotas C, Vranizan KM. Lipoproteins subfractions of runners and sedentary men. *Metabolism.* 1986;35:45–52.
77. Sánchez-Quesada JL, Ortega H, Payes-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasunción MA, et al. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis.* 1997;132:207–13.
78. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Wood PDS. Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise-induced weight loss in moderately overweight men. *Circulation.* 1990;81:1293–304.
79. Lofgren I, Zern T, Herron K, West K, Sharman MJ, Volek JS, Shachter NS, et al. Weight loss associated with reduced intake of carbohydrate reduces the atherogenicity of LDL in premenopausal women. *Metabolism.* 2005;54:1133–41.
80. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Pulges A, Zilmer M. High-sensitivity C-reactive protein and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003;171:321–6.
81. Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM, Ahotupa M. Reduced oxidized LDL levels alter a 10-month exercise program. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998;30:1496–501.
82. Mosca L, Ruberfire M, Tarshis T, Tsai T, Pearson T. Clinical predictors of oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1997;80:825–30.
83. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Pulges A, Zilmer M. High-sensitivity C-reactive protein and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003;171:321–6.
84. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol.* 2001;153:242–50.
85. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology.* 2002;13:561–8.
86. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med.* 2002;162:1286–92.
87. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation.* 2002;105:1785–90.

88. King DE, Carek P, Mainous 3rd G, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:575–81.
89. Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zeimbekis A, Kokkinos P, et al. Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA Study). *Am J Cardiol.* 2003;91:368–70.
90. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA.* 2006;295:1412–9.
91. Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L, InChianti Investigators. Association between physical activity, physical performance and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:760–7.
92. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive proteins, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2006;55:1500–7.
93. Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men. *J Appl Physiol.* 2007;102:1374–9.
94. Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes.* 2007;31:996–1003.