

Homocisteína y actividad física

José Luis Escolar Castellón^a, Encarnación Muñoz Morón^b, José Luis Pinzón Martín^c
y Alfredo Enguix Armada^d

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Consumo y Salud. Junta de Andalucía. Málaga. España.

^cUnidad de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^dServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Introducción. Se estudia la relación entre la homocisteína y la actividad física, teniendo en cuenta la asociación con otros factores como el sexo, la edad, la vitamina B₁₂ y el ácido fólico.

Método. Muestra de 40 adultos, trabajadores del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. La actividad física se midió mediante podómetro y por encuesta retrospectiva.

Resultados. En la muestra global, la homocisteína está relacionada inversamente con la actividad física, medida mediante podómetro, con el sexo femenino, con el ácido fólico y directamente con la edad. En el análisis multivariante, la asociación significativa permanece únicamente con el sexo. Las mujeres muestran más actividad física diaria y valores de homocisteína más bajos, que en los varones. Los datos de ejercicio físico obtenidos por encuesta no revelan ninguna asociación, aunque los varones tiene una tendencia, no significativa, a realizar más ejercicio físico estructurado.

Conclusiones. A la vista de las referencias bibliográficas existentes, se comentan los resultados con la finalidad práctica de matizar las recomendaciones que se realizan a la población en el ejercicio físico con fines preventivos y promotores de salud.

Palabras clave:
Actividad física. Homocisteína. Sexo.

Correspondencia: Dr. J.L. Escolar Castellón.
Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.
Campus Universitario de Teatinos.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
29010 Málaga. España.
Correo electrónico: lec@uma.es

Recibido el 11-7-2007 y aceptado el 1-8-2007.

HOMOCYSTEINE AND PHYSICAL ACTIVITY

Introduction. We examined the relationship between homocysteine levels and physical activity, taking into account other factors such as gender, age, folic acid and vitamin B12.

Methods. The sample included 40 adults, workers of the Hospital Universitario Virgen de la Victoria of Málaga (Spain). The physical activity was measured by pedometer and by retrospective questionnaire.

Results. In the overall sample homocysteine is inversely related with physical activity, measured by pedometer, but not when done by a retrospective questionnaire on structured physical exercise, with the female sex and with the folic acid levels, and was directly related with the age. Multivariate step by step statistical study shows that the significant association remains only with gender. Women have higher values of homocysteine than men. The women also accomplished higher physical activity than men, when the pedometer results were calculated, but not by the results of the retrospective questionnaire. In the last case, the values were higher, but with no significant differences between sexes.

Conclusions. These results suggest, according to the literature, the need for qualifying the interplay of the different existing factors when making recommendations for the population to carry out physical exercise in order to improve their health status.

Key words:
Physical activity. Homocysteine. Gender.

Introducción

La homocisteína es un aminoácido no esencial, producto intermedio de la transmetilación de la metionina. En los últimos años, la homocisteína se ha incluido en el grupo de los llamados factores emergentes de riesgo cardiovascular¹⁻³; además, se le atribuyen asociaciones con la demencia o con la osteoporosis. Hay una asociación comprobada clínicamente y experimentalmente entre la elevación plasmática de la homocisteína y la aparición de aterosclerosis⁴. Los mecanismos patogénicos de actuación de la homocisteína parecen basarse fundamentalmente en el daño endotelial, la oxidación lipoproteica y la hipercoagulabilidad⁵. Sin embargo, la disminución terapéutica de la homocisteína no ha mostrado hasta el momento efectos cardiovasculares beneficiosos^{6,7}. Entre los múltiples factores implicados en la variación de los valores plasmáticos de homocisteína, caben destacar las siguientes: ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆, edad, sexo, tabaco, café, alcohol, medicamentos como los dopaminérgicos, la niacina y los fibratos (salvo el gemfibrocilo), la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, las isoformas, las mutaciones y los defectos enzimáticos congénitos⁸.

La actividad física ejerce una acción preventiva en el fenómeno aterosclerótico, entre otros procesos. Este efecto parece estar mediado por varios mecanismos, entre los que figuran: la disminución de la resistencia a la insulina, la disminución de los valores de homocisteína, la mejora del perfil lipídico, la disminución y la redistribución de los depósitos grasos, el descenso de la presión arterial, etc.

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación que hay entre los valores de homocisteína y el desarrollo de actividad física⁸. Esta relación es compleja, y hay referencias bibliográficas con resultados aparentemente contradictorios⁹.

Los trabajos epidemiológicos poblacionales revelan una asociación negativa entre la actividad física desarrollada y los valores de homocisteína plasmática; por ello, el sedentarismo, la inmovilización y la ingratidez se asocian a valores de homocisteína elevados. Sin embargo, estudios experimentales, realizados mediante pruebas de esfuerzo y entrenamiento deportivo, muestran que ejercicios físicos intensos producen una elevación de la homocisteína plasmática¹⁰. También es llamativa la diferencia que hay entre sexos en relación con el desarrollo de actividad física y la aparición de complicaciones cardiovasculares: las mujeres muestran una respuesta beneficiosa más elevada al ejercicio físico que los varones^{11,12}.

Uno de los mecanismos patogénicos que asocian la homocisteína con la actividad física parece estar mediado a través de la producción de creatina, elemento necesario para el aporte energético muscular, al formar parte de compuestos de alta energía, como el fosfato de creatina. Durante los ejercicios intensos, la musculatura utiliza este tipo de fuente energética. La producción endógena de la creatina requiere de la transmetilación de la metionina, lo que aumenta la homocisteína¹³.

La actividad física se puede cuantificar de varias formas: *a)* mediante encuestas retrospectivas, y *b)* con medidores del movimiento corporal, podómetros¹⁴. Para estudios especiales se utilizan otros métodos, como son la calorimetría, el consumo de oxígeno y la pulsometría.

En este trabajo, se analiza la asociación entre los valores de homocisteína plasmática y el grado de actividad física, recogidos tanto por los datos de una encuesta, como por los medidos con podómetro. Se relacionan con otros factores, como son: el sexo, la edad, los valores de ácido fólico y de vitamina B₁₂. Se trata de aportar información acerca de las relaciones existentes entre estos parámetros.

Material y métodos

Estudio transversal en personas sanas, tomadas al azar entre el personal sanitario del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Se analizan los valores de homocisteína, ácido fólico y vitamina B₁₂, mediante equipos comerciales de uso clínico. Mediante un podómetro (Omron HJ-105), se registra el número de pasos dados en 2 días consecutivos no festivos. Se recogen los datos de una encuesta retrospectiva en la que se refleja el ejercicio físico estructurado, realizado en la práctica de un deporte, o en un gimnasio, expresada en horas por semana. Los resultados se analizan mediante el paquete estadístico SPSS, teniendo en cuenta la estadística básica, las curvas de normalidad de variables, las correlaciones simples y el análisis multivariante, con tests paramétricos.

Resultados

La muestra comprende a 40 individuos sanos, cuya edad media y su desviación estándar son de $44 \pm 8,8$ años. Veinte son mujeres y 20, varones. Los parámetros bioquímicos medidos, expresados como media \pm desviación estándar (DE), dan los resultados siguientes: homocisteína $8 \pm 3 \mu\text{mol/l}$, ácido fólico $6,8 \pm 3,3 \text{ ng/ml}$, vitamina B₁₂ $278 \pm 114 \text{ pg/ml}$. La actividad física media \pm DE, determinada mediante podómetro, es de 32.669 ± 12.615 pasos durante 2 días. Los datos aportados por la encuestada, revelan una actividad física programada, cuya media \pm DE es de $2,2 \pm 2,2 \text{ h semanales}$. En la muestra no había enfermedad prevalente. Las cifras de glucemia, de lípidos plasmáticos y de pre-

Tabla 1. Parámetros medidos

	Total	Varones	Mujeres
Edad, años	44 ± 8,8	50 ± 7,5	42 ± 8,2*
Homocisteína, µmol/l	8 ± 3,9	10,45 ± 4,2	5,82 ± 2,1*
Actividad física, pasos dados/48 h	32.669 ± 12.615	25.000 ± 8.850	39.036 ± 1.985*
Ejercicio, h/semana	2 ± 2,2	2,2 ± 2,3	1,9 ± 2,1
Ácido fólico, ng/ml	6,8 ± 3,3	6,2 ± 2	7,4 ± 4,1
Vitamina B ₁₂ , pg/ml	278 ± 114	279 ± 73	278 ± 140

Valores expresados como medias ± desviaciones estándares.

*Diferencia estadísticamente significativa.

sión arterial eran normales. Ocho casos eran fumadores de 20 cigarrillos/día y 4 bebían una media de 20 g/día de alcohol.

Analizados por sexos, las mujeres muestran valores significativamente más elevados que los varones, en lo referente a actividad física, expresada en número de pasos dados. Los valores de homocisteína eran menores que en los varones. El ácido fólico es ligeramente superior en mujeres, y el ejercicio físico medido por encuesta es ligeramente superior en varones; en ambos casos, sin significación estadística. En la tabla 1 se pueden observar los valores. Todas las variables cuantitativas muestran una curva de distribución normal.

En el estudio de las correlaciones simples, los valores de homocisteína plasmática se asocian sig-

nificativamente y de forma inversa con el sexo femenino, con el ácido fólico y con el número de pasos dados, y de forma directa con la edad.

El ácido fólico se correlaciona de forma significativa y directa con los valores de vitamina B₁₂ (tabla 2).

La regresión lineal paso a paso deja ver una asociación independiente y significativa entre la homocisteína, el sexo y, en menor grado, la edad. La actividad física se correlaciona significativamente sólo con el sexo. La significación con el resto de parámetros se pierde, como puede observarse en la tabla 3.

En la figura 1 se recoge la dispersión de casos al relacionar la homocisteína y el número de pasos, separándola por sexos. Los patrones son diferentes. En las mujeres, las cifras de homocisteína son bajas y están agrupadas, y las cifras de pasos son altas y con gran dispersión. En los varones, aparece lo contrario.

Discusión

Los datos obtenidos acerca de la actividad física realizada han aportado resultados diferentes en dependencia del tipo de procedimiento de medida seguido: bien con la utilización del podómetro, bien mediante una encuesta retrospectiva. La actividad física, expresada por el número de pasos dados, registrados con podómetro, revela un total medio de

Tabla 2. Coeficientes de correlación de Pearson. Análisis univariante

	Edad	Homocisteína	Vitamina B ₁₂	Pasos
Sexo	0,478 ^a	(-) 0,499 ^a	0,020 ^a	0,525 ^a
Homocisteína	0,499 ^a	–	(-) 0,140 ^b	(-) 0,375 ^c
Fólico	0,135 ^b	(-) 0,373 ^c	0,484 ^a	0,261 ^b
Pasos	0,170 ^b			

(-): correlación inversa.

^aCorrelación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

^bCorrelación no significativa.

^cCorrelación significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 3. Análisis de regresión lineal paso a paso

	Edad	Sexo	Fólico	Podómetro
1. ^{er} escalón	Homocisteína	0,456 ^a	-0,378 ^b	-0,263 ^c
2. ^º escalón	Homocisteína	0,265 ^c	-0,461 ^a	–
	Homocisteína	Edad	Sexo	Fólico
Actividad física (podómetro)	0,168 ^a	0,023 ^c	0,583 ^a	0,197 ^c
				Vitamina B ₁₂
				0,040 ^c

Coeficientes estandarizados. De forma independiente, la homocisteína se correlaciona con el sexo y con la edad. La actividad física se correlaciona con el sexo y con la edad.

^aCorrelación significativa al nivel p < 0,01.

^bCorrelación significativa al nivel p < 0,05.

^cCorrelación no significativa.

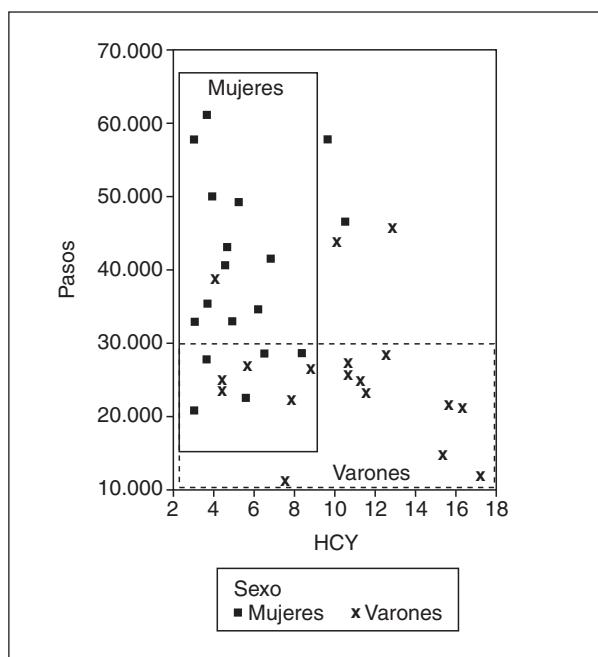


Figura 1. Curvas de dispersión de la homocisteína (HCY) y el número de pasos dado en 48 h (Pasos), separados por sexos. Se encasan los 2 tipos de patrones: varones y mujeres.

32.000 pasos en 48 h, lo que está algo por encima de la actividad mínima recomendada actualmente a la población, con fines de promocionar la salud, que oscila en torno a los 10.000 pasos/día^{15,16}.

En las mujeres, y de forma significativa, el número de pasos dados es superior al de los varones. En algunas publicaciones, la actividad física, medida por podómetro, es mayor en varones, cuando éstos desarrollan trabajos profesionales más intensos que los realizados por el grupo de mujeres¹⁷. En el colectivo de nuestra muestra, ambos性es tenían una profesión similar (fig. 1).

Los valores de homocisteína plasmática son superiores en el sexo masculino que en el femenino. Hecho ya conocido, atribuido a múltiples mecanismos, mediados por los valores de hormonas sexuales. Entre ellos, destaca la menor producción de creatina en la mujer¹⁸.

Teniendo en cuenta la muestra global, se observa una asociación significativa e inversa entre el grado de actividad física y los valores de homocisteína. Al analizar los resultados en cada uno de los sexos por separado, no aparecen asociaciones significativas entre la actividad física y los valores de homocisteína⁶.

Respecto al resto de parámetros medidos, cabe decir que hay una relación directa y significativa entre la homocisteína y la edad. El ácido fólico

mantiene una asociación significativa e inversa con los valores de homocisteína. Estas asociaciones desaparecen en el análisis multivariante, cuando se incluye el sexo en el cálculo, datos que ya se reflejan en la bibliografía¹⁹.

El podómetro mide la actividad física continua, acumulable, desarrollada en un espacio temporal determinado y producida por el desplazamiento corporal²⁰. La actividad así registrada es predominantemente aeróbica. El sexo femenino se caracteriza por realizar, en mayor grado, esta forma de trabajo muscular: aeróbico y continuado.

Los valores referentes al ejercicio físico estructurado (práctica de un deporte, asistencia a un gimnasio), obtenidos por encuesta, ponen de manifiesto la poca cuantía de éste y la gran variabilidad existente entre los componentes de la muestra. Se constataron 2,2 h semanales de media, con una gran dispersión y una desviación estándar de 2,2 h. No se observa ninguna correlación con el resto de parámetros medidos (fig.1).

Se conoce la baja fiabilidad de las encuestas sobre actividad física, especialmente en valores de intensidad moderada y ligera, ya que están sometidas a errores de apreciación importantes⁶. En este trabajo, las mujeres manifiestan, por encuesta, una tendencia no significativa a realizar menos ejercicio físico que los varones. En la bibliografía, los datos recogidos señalan que las mujeres hacen menos ejercicio físico programado que los varones^{21,22}. Hay que añadir que las encuestas tienden a infravalorar este tipo de trabajo desarrollado en mujeres¹¹.

El ejercicio físico estructurado reflejaría, en principio, la realización de una actividad física intensa, anaeróbica, de corta duración, más frecuentemente realizada por varones y con más producción de creatina, condicionada por la mayor masa muscular y por el tipo de ejercicio anaeróbico. Estos 2 factores condicionarían la mayor formación de homocisteína.

Teniendo en cuenta la muestra global, se observa una asociación significativa e inversa entre el grado de actividad física y los valores de homocisteína. Al analizar los resultados en cada uno de los sexos por separado, no aparecen asociaciones significativas entre la actividad física y los valores de homocisteína⁶.

Respecto al resto de parámetros medidos, cabe decir que hay una relación directa y significativa entre la homocisteína y la edad. El ácido fólico mantiene una asociación significativa e inversa con los valores de homocisteína. Estas asociaciones desaparecen en el análisis multivariante, cuando se

incuye el sexo en el cálculo, datos que ya se reflejan en la bibliografía¹⁹.

Hasta el momento, los trabajos epidemiológicos de referencia, como el estudio de Attica, realizado en Grecia¹⁴, y el estudio de Hordaland, en Noruega¹⁵, encuentran correlación inversa y significativa entre actividad física y homocisteína. Al ser muy amplios en sus tamaños muestrales, no pormenorizan las diferencias entre sexos, lo que puede inducir a error en sus conclusiones. En segundo lugar, los datos acerca de la actividad física se obtienen mediante encuesta, lo que también limita sus resultados, como ya lo expresan sus autores.

Aunque el número de casos de nuestra muestra es reducido, la amplitud distributiva de sus valores, tanto de homocisteína, como del número de pasos, cuando se separan por sexos, hacen evidente la no significación estadística de su correlación, como se observa en la figura 2. El comportamiento de esos parámetros es diferente entre sexos. Las mujeres tienen una variabilidad en el número de pasos dados, mientras los valores de homocisteína son más homogéneos. Por el contrario, en los varones, la homocisteína muestra gran variación y el número de pasos permanece limitado a valores bajos. El significado global de estas diferencias existentes entre sexos, aunque evidente, no puede explicarse a la luz de los conocimientos actuales.

Estas diferencias entre sexos, en relación con las consecuencias cardiovasculares, ya se han puesto de manifiesto en la bibliografía^{11,12}.

Los resultados muestran que la aplicación del podómetro para medir actividad física, aporta datos más objetivos e información diferente a los obtenidos de las encuestas retrospectivas. Las mujeres realizan de forma espontánea más actividad física aeróbica que los varones.

Se pone de manifiesto la complejidad patogénica que rodea a la actividad física. Hay una interacción entre varios factores, como son: el tipo y la intensidad de la actividad, bien mantenida o bien esporádica intensa, la influencia del sexo y de la edad.

Dada la relevancia que hoy día tiene la realización de actividad física en relación con la prevención del riesgo cardiovascular, es necesario el análisis pormenorizado de ésta. Al aumentar los conocimientos de estos fenómenos, se podrán asentar mejor los criterios de selección de sus indicaciones.

Bibliografía

1. Cavagna GA, Thys H, Zamboni A. The sources of external work in level walking and running. *J Physiol*. 1976;262:639-57.
2. Simoneau JA, Bouchard C. Human variation in skeletal muscle fiber-type proportion and enzyme activities. *Am J Physiol*. 1989;257 (4 Pt 1):E567-72.

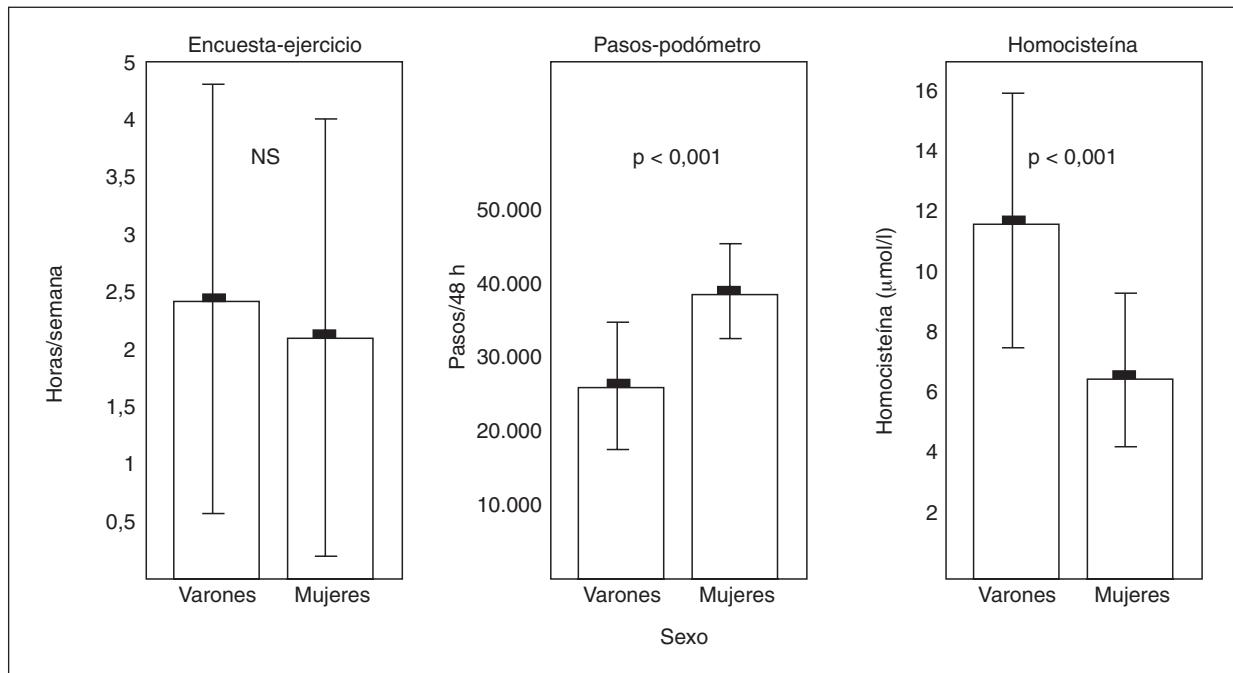


Figura 2. Diferencia de medias y desviaciones estándares entre los resultados obtenidos por encuesta, por podómetro y por homocisteína. NS: no significativo.

3. Magaidda L, Di Mauro D, Trimarchi F, Anastasi G. Effects of Physical Exercise on Skeletal Muscle Fiber. Ultrastructural and Molecular Aspects Basic Appl Myol. 2004;14:17-21.
4. Stickland NC, O'Shaughnessy PJ. The influence of male-specific genes on female muscle fiber types: Studies on the sex-reversed (Sxr) mouse. J Experiment Zool. 1994;269:378-82.
5. Zankner R, Chetrit A, Lubin F, Sela BA. Life-style habits and homocysteine levels in an elderly population. Aging Clin Exp Res. 2004;16:437-42.
6. Duncan GE, Perri MG, Anton SD, Limacher MC, Martin AD, Loewenthal T, et al. Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. Prev Med. 2004;39:894-902.
7. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials. Am Heart J. 2006;151:282-7.
8. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2006;8:100-6.
9. Stein TP, Wade CE. Metabolic consequences of muscle disuse atrophy. J Nutr. 2005;135:1824S-8S.
10. Martos R, Valle M, Morales R, Cafete R, Gavilán M, Sánchez-Margalef V, et al. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. Metabolism. 2006;55:72-7.
11. Kuo HK, Yen CJ, Bean JF. Levels of homocysteine are inversely associated with cardiovascular fitness in women, but not in men: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. J Intern Med. 2005;258:328-35.
12. Prerost MR, Feldman BF, Herbert WG. Homocysteine, fibrinogen and physical activity in human males with coronary artery disease. Comparative Clinical Pathology. 1999;9:25-30.
13. Tidor-Locke C, Sisson SB, Collova T, Lee SM. Pedometer-determined step count underlines for classifying walking intensity in a young ostensibly healthy population. Can J Appl Physiol. 2005;30: 666-76.
14. Chrysanthou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Zampelas A, Papademetriou L, et al. The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: the 'ATTICA' study. Vasc Med. 2004;9:117-23.
15. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygård O, Refsum H, Nilsen RM, et al. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr. 2004;79:812-9.
16. Rousseau A, Robin S, Roussel AM, Margaritis I. Plasma homocysteine is related to folate intake but not training status. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15:125-33.
17. Bowron A, Scott J, Stansbie D. The influence of genetic and environmental factors on plasma homocysteine concentrations in a population at high risk for coronary artery disease. Ann Clin Biochem. 2005;42(Pt 6):459-62.
18. McCarty MF. Supplemental creatine may decrease serum homocysteine and abolish the homocysteine "gender gap" by suppressing endogenous creatine synthesis. Med Hypotheses. 2001; 56:5-7.
19. Roepstorff C, Thiele M, Hillig T, Pilegaard H, Richter EA, Wojtaszewski JF, et al. Higher skeletal muscle [alpha] 2AMPK activation and lower energy charge and fat oxidation in men than in women during submaximal exercise. J Physiol. 2006;574(Pt 1): 125-38.
20. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995;273:402-7.
21. Guilland JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan P, Hercberg S. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? 1. Basic data. Pathol Biol (Paris). 2003;51:101-10.
22. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. Br J Sports Med. 2003;37:197-206.