

**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA CONCENTRACION DE MMP,
SUBFRACCIONES DE HDL2, HDL3 Y APOA-I, EN PERSONAS
HIPERTENSAS, EN LA CIUDAD DE ARMENIA – QUINDIO.**

**OLGA ALICIA NIETO CARDENAS
MD – MPH**

**UNIVERSIDAD DEL QUINDIO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ARMENIA
Junio de 2013**

**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA CONCENTRACION DE MMP,
SUBFRACCIONES DE HDL2, HDL3 Y APOA-I, EN PERSONAS
HIPERTENSAS, EN LA CIUDAD DE ARMENIA – QUINDIO.**

**OLGA ALICIA NIETO CARDENAS
MD – MPH**

Tesis de Doctorado presentada como requisito parcial para optar al título
de Doctor en Ciencias Biomédicas

Tutora

Dra. Patricia Landázuri – PhD

Tutor Interno

Dr. Jhon Carlos Castaño – PhD

Tutora Externa

Dra. Alicia García Arroyo - PhD

**UNIVERSIDAD DEL QUINDIO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

ARMENIA

Junio de 2013

PAGINA DE ACEPTACIÓN

CÓMITÉ TUTORIAL:

Dra. Patricia Landázuri – PhD	Tutora.
Dr. Jhon Carlos Castaño – PhD	Tutor Interno.
Dra. Alicia García Arroyo – PhD	Tutora Externa.

JURADO:

Clara Helena González Correa - PhD.

Jorge Enrique Gómez Marín - PhD.

Oscar Pérez Méndez - PhD.

CALIFICACION:	Aprobada
----------------------	----------

FECHA DE SUSTENTACIÓN:	Armenia, abril 3 de 2013.
-------------------------------	---------------------------

AGRADECIMIENTOS

A la vida que siempre nos aguarda llena de preguntas.

A mi familia cuyo apoyo constante, me ha permitido espacios llenos de amor y paz, para llevar a cabo este proyecto.

A la Dra. Patricia Landázuri, por aceptar ser mi tutora, por dedicarme tiempo en su apretada agenda, por su generosidad con el conocimiento y por la paciencia para guiarme.

A los compañeros del Grupo de Investigaciones en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas, GECAVYME, que han compartido los buenos y malos momentos y me han ayudado a aprender de los errores y los aciertos.

A los docentes y compañeros del Doctorado en Ciencias Biomédicas, quienes me han motivado permanentemente en la búsqueda del conocimiento. Especialmente el Dr. Jhon Carlos Castaño y la Dra. Alicia García Arroyo.

A la Universidad del Quindío y especialmente a la Vicerrectoría de Investigaciones, quienes me han acompañado y en quienes he encontrado soporte y diligencia en cada uno de los momentos de este proyecto.

Al Grupo de apoyo en Investigación y asesoría en Estadística, especialmente a los profesores Hernando Hurtado y María Dolly García.

Al Programa de Riesgo Cardiovascular de Red Salud Armenia, cuya participación fue esencial para poder captar los pacientes.

Necesariamente debo agradecer, a todos los seres humanos que participaron como sujetos de investigación, porque con su participación voluntaria, bondad y disciplina nos permitieron llevar a cabo esta investigación.

Siempre en mi lista hay otros seres humanos que merecen todo mi reconocimiento, todos y cada uno de ellos saben que su colaboración me ha permitido disponer del tiempo y espacio adecuados para dedicarlos a estudiar.

Y claro, mi Cariño, con su amor incondicional, que me acompaña hasta la madrugada y me motiva para seguir.

Financiación: Este proyecto se llevó a cabo con la financiación de la Vicerrectoría de Investigaciones y el Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad del Quindío.

A todos Muchas gracias.

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	17
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	20
2. MARCO TEORICO	21
2.1. HIPERTENSION ARTERIAL (HTA), RIESGO CARDIOVASCULAR Y EJERCICIO FISICO	21
2.2. LIPOPROTEINAS	22
2.2.1. Estructura y función de las lipoproteinas	22
2.2.2. Lipoproteínas de alta densidad: HDL	24
Las HDL	24
Apolipoproteínas A: apoA	25
Subfracciones de HDL	25
2.2.3. Metabolismo de las HDL y	27
Transporte reverso del colesterol (TRC)	
Relación e interconversión de las subfracciones de HDL	28
Vías de eflujo del colesterol de los macrófagos	29
2.3. METALOPROTEINASAS (MMP) DE LA MATRIZ EXTRACELULAR (MEC)	30
2.3.1. Clasificación y nomenclatura	30
2.3.2. Estructura de las MMP	31
2.3.3. Actividad y regulación de las MMP	32

2.3.4. Sustratos macromoleculares de las MMP	34
2.4. METALOPROTEINASAS DE LA MEC, RIESGO CARDIOVASCULAR E HTA	36
2.4.1 Las MMP en la remodelación vascular	36
2.4.2. Las MMP en la HTA	38
2.5. RELACION ENTRE LAS MMP Y LAS HDL	40
2.6. GELATINASAS A Y B:	42
2.6.1. MMP2 o Gelatinasa A	42
Aspectos estructurales	42
Aspectos biológicos	43
Acciones específicas	44
2.6.2. MMP9 o Gelatinasa B	47
Aspectos estructurales	47
Aspectos biológicos	48
Acciones específicas	48
2.6.3. Expresión, activación y relaciones de las MMP2 y MMP9	50
2.7. UN RESUMEN DE LA RELACIÓN MMP – HDL	54
3. OBJETIVOS	55
3.1. GENERAL	55
3.2. ESPECIFICOS	55
4. MATERIALES Y METODOS	56
4.1. DISEÑO Y CALCULO DE LA MUESTRA	56
4.2. POBLACION Y SUJETOS DE ESTUDIO	57
4.3. PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	57
4.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES	58

4.4.1. Actividad física y ejercicio físico	58
4.4.2. Análisis bioquímicos	58
4.4.3. Procesamiento y análisis de la información	61
5. RESULTADOS	63
5.1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION	63
5.2. ANALISIS DEL EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO	66
5.2.1. Relación entre los niveles séricos de las MMP2, MMP9, las subfracciones de HDL y apoA-I, en la población estudiada.	71
5.2.2. Efecto del ejercicio físico	72
5.2.3. Significancia del tiempo de ejercicio sobre la tensión arterial sistólica (TAS), la MMP2 y la MMP9	73
5.4. MODELO DE RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	75
5.5. MOTRICIDAD E INFLUENCIA ANTES Y DESPUES DEL EJERCICIO	77
6. DISCUSION	79
7. CONCLUSIONES	89
BIBLIOGRAFIA	90
ANEXOS	97

1. Consentimiento informado.	98
2. Acta No. 20 de 2010 del Comité de Bioética de la Universidad del Quindío.	99
3. Instrumento de recolección de la información.	101
4. Programa de ejercicio físico.	104

LISTA DE TABLAS

	Pág
TABLA 1. Variables epidemiológicas de la población	63
TABLA 2. Variables bioquímicas en la población sin intervención	64
TABLA 3. Resultados en población general por género	65
TABLA 4. Variables epidemiológicas antes y después del ejercicio	67
TABLA 5. Variables bioquímicas antes y después del ejercicio	68
TABLA 6. Relación y significancia entre las variables que Tuvieron variación significativa	71
TABLA 7. Efecto del ejercicio físico	72
TABLA 8. Significancia del tiempo de ejercicio físico	73

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Estructura y composición de las Apolipoproteínas	23
Figura 2. Tamaño y densidad de las subfracciones de las HDL	26
Figura 3. Metabolismo de las HDL	27
Figura 4. Interconversión de las HDL	28
Figura 5. Vías de eflujo del colesterol de los macrófagos	29
Figura 6. Sitio catalítico de las MMP.	32
Figura 7. Estructura de las MMP.	32
Figura 8. Regulación de las MMP	33
Figura 9. Mecanismo de activación de MMP	34
Figura 10. Sustratos de MMP2	35
Figura 11. Sustratos identificados por análisis proteómicos	35
Figura 12. Regulación del tono vascular por MMP2	39
Figura 13. Estructura de la MMP2	43
Figura 14. Estructura de MMP9	47
Figura 15. Relación oxLDL – MMP2	52
Figura 16. La red MMP – HDL	53
Figura 17. Relación y significancia antes del ejercicio físico	75
Figura 18. Relación y significancia en respuesta al ejercicio	76
Figura 19. Análisis estructural y motricidad antes del ejercicio	77
Figura 20. Análisis estructural y motricidad después del ejercicio	78
Figura 21. Relaciones fisiológicas y bioquímicas en jóvenes	86
Figura 22. Modelo de relaciones por el efecto del ejercicio físico	87

LISTA DE ANEXOS

	Pág
Anexo 1. Consentimiento informado	98
Anexo 2. Acta No. 20 de 2010, de aprobación del Proyecto	99
Anexo 3. Instrumento para recolección de información	101
Anexo 4. Programa de ejercicio físico	104

GLOSARIO

ABCA1: Proteína transportadora A1 que conecta adenosintrifosfato

ACV: Accidente cerebro vascular

AM: Adrenomedulina

ApoA-I: Apolipoproteína A-I

APOA-I: gen de la apolipoproteína A-I

CBD: Collagen binding domain ó dominio de colágeno

CE: Esteres de colesterol

CETP: Proteína transportadora de ésteres de colesterol

C-HDL: Colesterol HDL

CT: Colesterol total

CT/HDL: Índice arterial

E-1: endotelina-1

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ECV: Enfermedades cardiovasculares

EMMPRIM: Proteínas inductoras de MMP

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HDL pre- β : HDL nacientes, discoidales

HDL2: Subfracción 2 de la HDL

HDL3: Subfracción 3 de la HDL

HTA: Hipertensión arterial

IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia

IL-1 β :Interleukina 1 beta

IM: Infarto de miocardio

KD : kilodaltons

LCAT: Enzima lecitin colesterol acil transferasa

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

MEC: Matriz extracelular

MMP: Metaloproteinasas de la matriz extracelular

MMP2: Metaloproteinasa 2 ó gelatinasa 2

MMP9: Metaloproteinasa9 ó gelatinasa 9

MT1-MMP: Metaloproteinasa de membrana 1

Oddsratio (OR): cociente de probabilidades

OG-dominio: Dominio bisagra colágeno tipo V extensamente O-glicosilado

OMS: Organización Mundial de la Salud

OxLDL: LDL oxidadas

ProMMP: Enzima secretadas con un propéptido inhibidor (zimógeno)

RCV: Riesgo cardiovascular

ROS: Radicales libres

RVS: Resistencia vascular sistémica

SMC: Células musculares lisas

SR-BI: Receptor scavenger BI

TG: Triglicéridos

TIMP: Inhibidores de MMP

TLR: Tol like receptor

TNF α : Factor de necrosis tisular alfa

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

α 2-macroglobulin: Alfa 2 macroglobulina

α -HDL: HDL maduras, esféricas

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación del ejercicio físico con los niveles séricos de la MMP2 y MMP9 y las subfracciones de HDL, en personas hipertensas de la Ciudad de Armenia - Quindío - Colombia.

Se llevó a cabo un estudio cuasi experimental tipo ensayo comunitario, donde la intervención fueron dos meses de ejercicio físico.

Los resultados fueron: Se captaron 160 pacientes de los cuales 125 permanecieron hasta el final del proyecto, es decir, hubo un 78,12% de permanencia; el 28% (35 pacientes) hicieron ejercicio físico.

El análisis estadístico mostró una reducción altamente significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica en personas que hicieron y no hicieron ejercicio. Las cifras de HDL aumentaron con el ejercicio pero se mantuvieron por debajo de lo normal antes y después del mismo, con niveles normales de apoA-I, la cual aumentó con el ejercicio; las HDL2 aumentaron mientras las HDL3 descendieron significativamente; la MMP2 subió y la MMP9 bajó, ambas significativamente.

El análisis de regresión múltiple mostró que el ejercicio establece una red de relaciones entre variables bioquímicas y fisiológicas que antes estaban independientes. Y el análisis de regresión logística evidenció que el tiempo de ejercicio afecta significativamente la disminución de la TAS, el aumento de la MMP2 y la disminución de la MMP9.

El análisis estructural mostró que la variable de mayor poder fue la MMP2, la cual influencia las relaciones establecidas sobre la HDL2, HDL3 y la tensión arterial diastólica.

En conclusión, este estudio mostró una variación significativa relacionada con el ejercicio para las HDL2 y HDL3, la TAS, la MMP2 y la MMP9. El tiempo de ejercicio afectó significativamente las tres últimas variables. El

ejercicio generó una red de relaciones entre las variables bioquímicas y fisiológicas que previamente estaban compartimentalizadas e independientes.

Abstract

The aim of this study was to determine the relationship between physical exercise and MMP2, MMP9 serum levels and HDL subpopulations, in hypertensive patients from Armenia – Quindío – Colombia.

This was a quasi-experimental, community trial type study, where the intervention was two months of physical exercise.

A total of 160 patients of whom 125 remained until the end of the project, there was 78.12% retention, and 28% (35 patients) did exercise.

Statistical analysis showed a highly significant reduction of systolic and diastolic blood pressure in people who did and did not exercise. HDL increased with exercise but remained below normal before and after it, with normal levels of apoA-I, which increased with exercise; the HDL2 increased, while HDL3 decreased significantly, the MMP2 increased and MMP9 lowered, both significantly.

Multiple regression analysis showed that exercise provides a network of relationships between biochemical and physiological variables that were previously independent. And the logistic regression analysis showed that exercise time significantly affects the decrease systolic blood pressure, increased MMP2 and MMP9 decreased.

Structural analysis showed that the variable most powerful was the MMP2, which influences the relations established on HDL2, HDL3 and diastolic blood pressure.

In conclusion, this study showed a significant variation related to exercise the HDL2, HDL3, systolic blood pressure, the MMP2 and MMP9. The exercise time affected significantly the latter three variables. Exercise provided a network of relationships between biochemical and physiological variables that were previously compartmentalized and independent.