

Artículo original

Asociación de la actividad física con la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad en una cohorte de base poblacional: el estudio REGICOR

Raúl Viadas^{a,b}, Andrea Toloba^a, Isabel Fernández^a, Sergi Sayols-Baixeras^{a,c,d}, Álvaro Hernáez^{a,e,f,g}, Helmut Schroeder^{a,h}, Irene R. Dégano^{a,d,i}, Camille Lassale^{a,d}, Jaume Marrugat^{a,d} y Roberto Elosua^{a,d,i,*}^a Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España^b Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España^c Department of Medical Sciences, Molecular Epidemiology and Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Suecia^d Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^e Centre for Fertility and Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Noruega^f Centro de Investigación en Red de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), España^g Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, España^h Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Españaⁱ Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de diciembre de 2021

Aceptado el 30 de marzo de 2022

On-line el 17 de junio de 2022

Palabras clave:

Actividad física
Funcionalidad HDL
Dosis-respuesta

RESUMEN

Introducción y objetivos: Determinar la relación dosis-respuesta entre la actividad física en el tiempo libre (AFTL) actual y pasada, total y según su intensidad, y la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).**Métodos:** Se seleccionó a 642 participantes de un estudio poblacional: la edad media era de 63,2 años y el 51,1% eran mujeres. Se incluyeron datos de la visita inicial y de un seguimiento a 4 años. La AFTL se evaluó mediante cuestionarios validados. Se determinó la capacidad de eflujo de colesterol y antioxidante en el seguimiento. Se utilizaron modelos de regresión lineal y aditivos para evaluar la relación dosis-respuesta.**Resultados:** Se observó una relación inversa y lineal entre la AFTL total actual (entre 0-400 MET x min/día) y la capacidad antioxidante de HDL (coeficiente de regresión [beta]: -0,022; IC95%, -0,030; -0,013), con una meseta por encima de este umbral. Se observaron resultados similares para la AFTL de intensidad moderada (beta: -0,028; IC95%, -0,049; -0,007) y vigorosa (beta: -0,025; IC95%, -0,043; -0,007), pero no para AFTL de intensidad ligera. La AFTL en el seguimiento no se asoció con la capacidad de eflujo de colesterol. La AFTL basal no se asoció con la funcionalidad de HDL.**Conclusiones:** La AFTL de intensidad moderada-vigorosa actual se asocia de forma no lineal con una mayor capacidad antioxidante de las partículas de HDL. Se observa un beneficio máximo con dosis intermedias-bajas de AFTL (0-400 MET x min/día). Nuestros resultados concuerdan con las recomendaciones de práctica de AFTL y sugieren una asociación con la funcionalidad de HDL.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association of physical activity with high-density lipoprotein functionality in a population-based cohort: the REGICOR study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To determine the dose-response association between current and past leisure-time physical activity (LTPA), total and at different intensities, and high-density lipoprotein (HDL) functionality parameters.**Methods:** Study participants (n = 642) were randomly drawn from a large population-based survey. Mean age of the participants was 63.2 years and 51.1% were women. The analysis included data from a baseline and a follow-up visit (median follow-up, 4 years). LTPA was assessed using validated questionnaires at both visits. Two main HDL functions were assessed: cholesterol efflux capacity and HDL antioxidant capacity, at the follow-up visit. Linear regression and linear additive models were used to assess the linear and nonlinear association between LTPA and HDL functionality.**Results:** Total LTPA at follow-up showed an inverse and linear relationship between 0 and 400 METs x min/d with HDL antioxidant capacity (regression coefficient [beta]: -0.022; 95%CI, -0.030, -0.013), with a plateau above this threshold. The results were similar for moderate (beta: -0.028; 95%CI, -0.049,

Keywords:

Physical activity
HDL functionality
Dose-response

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.08.004>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: relosua@imim.es (R. Elosua).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.024>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

–0.007) and vigorous (beta: –0.025; 95%CI, –0.043, –0.007), but not for light-intensity LTPA. LTPA at follow-up was not associated with cholesterol efflux capacity. Baseline LTPA was not associated with any of the HDL functionality parameters analyzed.

Conclusions: Current moderate and vigorous LTPA showed a nonlinear association with higher HDL antioxidant capacity. Maximal benefit was observed with low-intermediate doses of total LTPA (up to 400 METs x min/d). Our results agree with current recommendations for moderate-vigorous LTPA practice and suggest an association between PA and HDL functionality in the general population.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AF: actividad física
 AFTL: actividad física en el tiempo libre
 CAH: capacidad antioxidante de las HDL
 CEC: capacidad de expulsión de colesterol
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 MET: equivalentes metabólicos de la actividad

INTRODUCCIÓN

La actividad física en el tiempo libre (AFTL) regular está relacionada con menor riesgo de enfermedad cardiovascular y menor mortalidad por cualquier causa^{1–4}. Se calcula que la inactividad física causa un 6% de la carga de la enfermedad coronaria y un 9% de la carga de mortalidad prematura⁵. La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los adultos dediquen cada semana 150–300 min a la actividad física (AF) de intensidad moderada o 75–150 min a AF enérgica o alguna combinación equivalente de AF aeróbica de intensidad moderada o enérgica⁶. Además, la AF debe incorporarse y practicarse regularmente toda la vida⁶.

La AF mejora los fenotipos clínicos cardiometabólicos como el perfil lipídico, la presión arterial o el metabolismo de los carbohidratos, la hemostasia y la inflamación⁷. Sin embargo, todavía no se conocen por entero los mecanismos a través de los cuales la AF induce efectos beneficiosos en la salud cardiovascular^{7,8}. Uno de los efectos de la AF mejor conocidos es el aumento de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)⁹. En estudios de observación se ha observado de manera uniforme una relación inversa entre las concentraciones de cHDL y el riesgo cardiovascular, pero los estudios experimentales y de aleatorización mendeliana han puesto en duda el carácter causal de esta asociación^{10,11}. Por lo tanto, las propiedades antiaterogénicas de las partículas de HDL podrían estar relacionadas con las características cualitativas y funcionales de la lipoproteína más que con la cantidad de cHDL¹². De entre estas características funcionales, la capacidad de expulsión de colesterol (CEC)¹³ y la capacidad antioxidante de las HDL (CAH)^{14,15} se han relacionado con el riesgo cardiovascular.

La relación entre la AFTL y los parámetros de funcionalidad de las HDL se ha analizado en varios estudios^{16–20}. Sin embargo, hasta ahora no se ha abordado en un estudio de base poblacional el patrón de la relación entre dosis y respuesta de la asociación teniendo en cuenta la AFTL actual y pasada, y la intensidad de la AF. El objetivo de este estudio es determinar en una muestra de base poblacional la relación dosis-respuesta en la asociación de la AFTL actual y pasada con la funcionalidad de las HDL. También se analizó la importancia de la intensidad de la AF (ligera, moderada o enérgica) en esta asociación.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

El estudio *Registre Gironí del Cor* (REGICOR), que se inició en 1978, tiene como objetivo determinar la epidemiología de la enfermedad cardiovascular²¹. Uno de los componentes del estudio REGICOR es una cohorte poblacional formada por 6.352 personas inscritas entre los años 2003 y 2006 y examinados de nuevo entre 2008 y 2013 (4.280 acudieron al segundo examen). Los participantes tenían entre 35 y 79 años y residían en el área de referencia.

En este análisis, se incluyó una submuestra aleatoria de 642 personas que participaron en ambos exámenes. En este subconjunto de participantes, se evaluaron los rasgos de funcionalidad de las HDL. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación local y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Medición de la actividad física en el tiempo libre

Se utilizó el *Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire* para medir la práctica de AF en la visita inicial. Este cuestionario se ha validado para la población adulta española^{22,23} y evalúa los dominios de ocio y desplazamiento activo al lugar de trabajo, así como las dimensiones de frecuencia, duración e intensidad. En resumen, de una lista de 64 actividades, los participantes señalaron las que habían realizado durante el año anterior a la visita, y un entrevistador con la capacitación adecuada recogió la información relativa a la frecuencia con que se había practicado y la duración de cada sesión. Se asigna a cada AF una intensidad cuantificada mediante equivalentes metabólicos de la actividad (MET)²⁴. El *Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire* permite estimar la media del gasto energético diario en el año anterior (MET × min/día) y clasificarlo como AFTL de intensidad ligera si la actividad requiere < 4 MET (p. ej., caminar a ritmo lento), AFTL de intensidad moderada si requiere de 4 a 5,9 MET (como caminar a ritmo vivo) y AFTL de intensidad enérgica si requiere ≥ 6 MET (p. ej., correr)²⁵. De cada participante, se calculó:

AFTL total = AFTL de intensidad ligera + AFTL de intensidad moderada + AFTL de intensidad enérgica

En la visita de seguimiento, se aplicó una versión abreviada del *Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire*. La versión abreviada recoge datos sobre la frecuencia mensual y la duración media diaria de la práctica de 6 tipos de AF: caminar, andar a ritmo vivo, jardinería, senderismo, subir escaleras y actividades deportivas. Esta versión abreviada proporciona la misma información que el cuestionario original y se ha validado en la población española²⁶. En el estudio de validación, los coeficientes de correlación de Spearman entre los cuestionarios completo y abreviado fueron de 0,82 para la AFTL total, 0,89 para la AFTL ligera, 0,79 para la AFTL moderada y 0,68 para la AFTL enérgica. El cuestionario abreviado incluye también 2 preguntas sobre

comportamiento sedentario y 1 sobre AF ocupacional que no se han tenido en cuenta en este análisis.

Rasgos de la funcionalidad de las HDL

Se determinó la CEC y la CAH en plasma tras una depleción de apolipoproteína B en la visita de seguimiento realizada entre 2008 y 2013, como se ha descrito en otra publicación anterior²⁷.

Preparación del plasma tras la depleción de apolipoproteína B

Todos los experimentos de funcionalidad de las HDL se realizaron en plasma con depleción de apolipoproteína B (PDAB), que solo contiene lipoproteínas de alta densidad. Se incubó el plasma de los participantes con una suspensión de polietilenglicol 8000 al 20% (Sigma, Estados Unidos) en un tampón de glicina 200 mM a pH 7,4 (Sigma), a 4 °C durante 20 min. La mezcla se centrifugó (10.000 rpm, 15 min, 4 °C); se recogieron los sobrenadantes y finalmente se conservaron a -80 °C hasta el momento de utilizarlos.

Capacidad de expulsión de colesterol

Se cultivaron monocitos THP-1 en medios RPMI 1640, con suplemento de FBS inactivado por calor al 10%, piruvato de sodio al 1%, L-glutamina al 1% y penicilina-estreptomina al 1%. Las células se renovaron cada 72 h. Los monocitos se diferenciaron para dar lugar a macrófagos mediante su incubación en forbol-miristato-acetato (Sigma) 200 nM durante 96 h. A continuación se incubaron macrófagos derivados de monocitos THP-1 con 0,2 µCi/ml de [1,2-3 H(N)]-colesterol (Perkin-Elmer, Estados Unidos) durante 24 h, se lavaron, se incubaron en medio RPMI 1640 recién preparado y suplementado con albúmina sérica bovina al 1% (BSA, Sigma) durante 24 h, se lavaron de nuevo y finalmente se incubaron en medio RPMI 1640 recién preparado + BSA al 1% en presencia de PDAB al 5% de los participantes o sin él (control) durante 16 h. Se recogieron los sobrenadantes del cultivo y se extrajeron los lípidos del cultivo celular con isopropanol helado durante 60 min. Se midió la radiactividad tanto del medio sobrenadante como de los lípidos con un contador de centelleo beta Tri-Card 2800TR (Perkin-Elmer). Por último, se calculó la CEC de cada pocillo mediante la siguiente ecuación:

Capacidad de expulsión de colesterol

$$\left(\frac{\text{radiactividad en el sobrenadante}}{\text{radiactividad en el sobrenadante} + \text{cé lulas}} \right) / \text{valor de expulsión del conjunto}$$

Se analizaron las muestras por duplicado y se tomó el valor medio para los análisis. Se introdujo también una corrección de la variabilidad interanalítica mediante una normalización del PDAB agrupado, de la siguiente forma: se incluyó una agrupación del PDAB obtenido de 20 voluntarios sanos en cada experimento como control de referencia entre análisis y se dividieron los valores de todos los resultados de expulsión de colesterol de los voluntarios en función del valor de expulsión obtenido en esa agrupación. El coeficiente de variación interanalítica de este método de normalización con una agrupación fue del 9,6%.

Determinación de la capacidad antioxidante de las HDL

La CAH se midió aplicando la técnica del «índice inflamatorio de las HDL». En resumen, se midió la capacidad de las HDL de los participantes para impedir la modificación oxidativa del diacetato

de 2'-7'-diclorodihidrofluoresceína (H2DCF-DA, Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos) en presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas. El H2DCF-DA se diluyó en metanol (concentración final, 2 mg/ml) durante 30 min con objeto de obtener su forma desacetilada (H2DCF). Las LDL oxidadas se prepararon a partir del plasma de 20 participantes sanos, con una ultracentrifugación por gradiente de densidad. Las LDL se oxidaron, se diluyeron hasta 100 mg/l y se conservaron a -80 °C hasta el momento de utilizarlas. Por último, se incubaron 5 µl de PDAB de los voluntarios sanos junto con H2DCF (concentración final, 3 µg/ml) y LDL oxidadas (concentración final, 1,5 µg/ml) en placas de poliestireno negras de 96 pocillos a 37 °C. Se determinó la fluorescencia cada 3 min durante 75 min en un lector Infinite M200 (Tecan Ltd., Suiza). A mayor oxidación de la H2DCF, mayor señal fluorescente y menor capacidad antioxidante de las HDL. Para calcular la capacidad antioxidante de las HDL, se calculó la pendiente entre los 15 y los 75 min (la relación entre la fluorescencia y el tiempo era lineal entre estos 2 puntos temporales). Las muestras se analizaron por duplicado y se utilizó el valor medio para los análisis. Se aplicó también una corrección por la variación interanalítica mediante una normalización con el PDAB agrupado. El coeficiente de variación interanalítica de este método de normalización con una agrupación fue del 4,6%.

Covariables

Personal con la formación adecuada aplicó una serie de cuestionarios validados y tomó mediciones siguiendo un método estandarizado para recoger información sobre variables sociodemográficas (edad, lugar de residencia, sexo, nivel de estudios), de estilo de vida (tabaquismo, alimentación) y antropométricas (peso, estatura, índice de masa corporal), presión arterial y tratamientos farmacológicos. Además, se llevó a cabo una serie de análisis de laboratorio del suero complementarios, como los de colesterol total, cHDL, colesterol unido a LDL, triglicéridos y glucosa. Estas evaluaciones se realizaron en ambas visitas (figura 1).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan en forma de media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], mientras que las variables cualitativas se presentan en forma de número y porcentaje. En los análisis bivariantes se utilizaron la correlación de Spearman para determinar la asociación entre 2 variables cuantitativas y analizar la tendencia lineal de la asociación entre los cuartiles de AFTL y las variables de interés y las covariables y la prueba de la χ^2 para comparar los grupos en lo relativo a las proporciones. Para evaluar el patrón de dosis-respuesta de la asociación de la AF con la funcionalidad de las HDL, se utilizó una regresión lineal y se ajustaron modelos de regresión aditivos. Los modelos de regresión aditivos permiten explorar las relaciones no lineales entre un rasgo continuo independiente y un resultado dependiente (binario o continuo) en función de cierto número de nudos, que son puntos en los que la asociación se desvía de la linealidad. Se definió un máximo de 3 nudos para evitar un sobreajuste y mejorar la interpretabilidad del modelo. El patrón de dosis-respuesta no lineal de la asociación se evaluó visualmente y también teniendo en cuenta el valor de p. Cuando el patrón de la asociación no era lineal, el análisis se dividía en 2 partes utilizando el valor visual que definía mejor el nudo, y se utilizaron 2 modelos de regresión lineal convencionales: uno para explorar la asociación entre la AFTL para el intervalo de valores entre 0 MET × min/día y el nudo, y otro para explorar la asociación cuando la AFTL se encontraba en el intervalo de valores superior al del nudo.

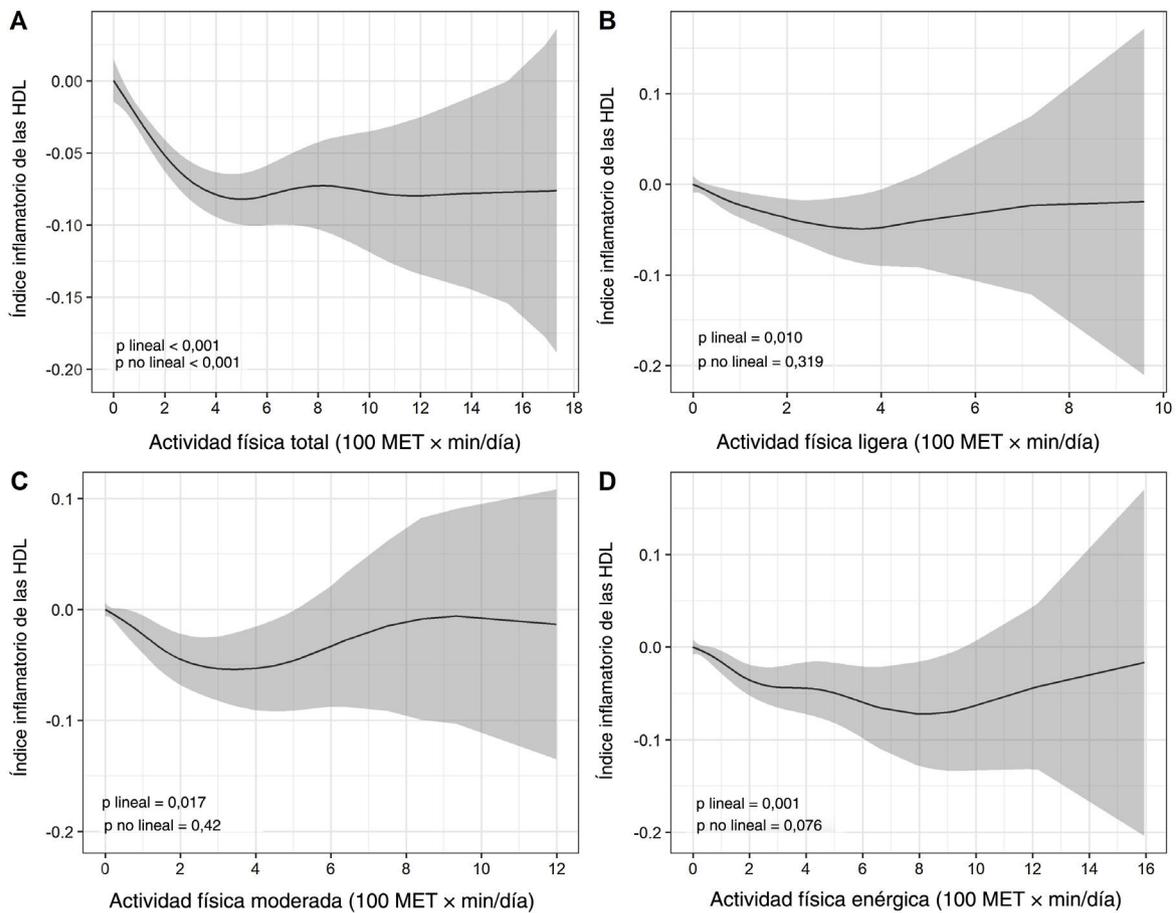


Figura 1. Asociación de la relación dosis-respuesta entre las diferentes intensidades de la actividad física en el tiempo libre (total y de intensidades ligera, moderada o enérgica –100 MET × min/día–) y la capacidad antioxidante de las HDL, evaluada mediante *splines* cúbicos restringidos. La línea continua indica la magnitud estimada del efecto para la asociación y el área en gris, el intervalo de confianza del 95%. HDL: lipoproteínas de alta densidad; MET: equivalentes metabólicos de la actividad.

Las variables dependientes fueron las de la funcionalidad de las HDL: CEC y CAH. Las variables independientes de interés fueron, por un lado, la AFTL pasada y, por otro, la AFTL actual. Se consideró también la AF evaluada mediante la AFTL total, con independencia de su intensidad en un modelo, y se consideró asimismo la intensidad de la AF en el otro, que incluía la AFTL de AF de intensidad ligera, AF de intensidad moderada y AF de intensidad enérgica. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, sexo, tabaquismo, diabetes y colesterol unido a LDL) y el cHDL se incluyeron como covariables en los modelos multivariados. Se diseñaron además 2 modelos que se diferenciaban por la exclusión (modelo 1) o inclusión (modelo 2) del índice de masa corporal para explorar el posible efecto de mediación de esta variable.

Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas informáticos R (versión 4.0.3) y Rstudio. Para el componente lineal, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,008$ tras tener en cuenta múltiples comparaciones (3 variables de AF independientes –AFTL ligera, moderada y enérgica– y 2 parámetros independientes de funcionalidad de las HDL = 6; $0,05/6 = 0,008$).

RESULTADOS

Población del estudio

En la [tabla 1](#) se presentan las características de los 642 participantes en la visita de seguimiento en todos los cuartiles de AFTL.

La proporción de varones y la concentración de cHDL aumentaron en los sucesivos cuartiles de práctica total de AF, mientras que el índice de masa corporal y la CAH se redujeron al aumentar la AFTL. La CEC fue similar en todos los cuartiles de AFTL total.

Asociaciones bivariantes entre las variables

En la [tabla 2](#) se presentan los coeficientes de correlación de Spearman de la asociación entre todas las variables de interés, incluidas las covariables, en la visita de seguimiento. Se observó una asociación directa entre la CEC y las concentraciones de colesterol total y de cHDL, así como una asociación inversa con la glucemia y las concentraciones de triglicéridos. La CAH mostró una asociación directa con el índice de masa corporal, la presión arterial, la glucemia y las concentraciones de triglicéridos, así como una asociación inversa con las concentraciones de cHDL y con la AFTL total, ligera y enérgica.

Actividad física y capacidad de expulsión de colesterol

La relación dosis-respuesta lineal y no lineal de la asociación entre la AFTL y la CEC se muestra en la [figura 1 del material adicional](#). En los análisis de regresión lineal multivariados, no hubo una asociación significativa entre la AFTL actual o pasada y la CEC ([tabla 3](#)).

Tabla 1
Características de los participantes en la visita de seguimiento en los diversos cuartiles de práctica de actividad física en el tiempo libre total (MET × min/día)

	Total (n=642)	Total de actividad física en el tiempo libre (MET × min/día)				p	N
		C1 (n=161) (0-44,56)	C2 (n=160) (44,56-154,51)	C3 (n=161) (154,51-359,64)	C4 (n=160) (359,64-1.733,27)		
Edad (años)	63,2 ± 11,7	62,6 ± 12,3	62,8 ± 12,5	62,5 ± 11,9	64,9 ± 10,1	0,114	642
Sexo						<0,001	642
Varones	314 (48,9)	58 (36,0)	76 (47,5)	82 (50,9)	98 (61,3)		
Mujeres	328 (51,1)	103 (64,0)	84 (52,5)	79 (49,1)	62 (38,8)		
Tabaquismo						0,682	642
Nunca	340 (53,0)	83 (51,6)	81 (50,6)	92 (57,1)	84 (52,5)		
Fumador o exfumador (< 1 año)	107 (16,7)	34 (21,1)	33 (20,6)	18 (11,2)	22 (13,8)		
Exfumador (> 1 año)	195 (30,4)	44 (27,3)	46 (28,7)	51 (31,7)	54 (33,8)		
Diabetes	86 (13,4)	25 (15,5)	24 (15,0)	22 (13,7)	15 (9,38)	0,100	642
IMC	26,9 ± 4,05	27,7 ± 4,62	26,8 ± 4,07	26,6 ± 3,55	26,5 ± 3,83	0,007	640
Colesterol total (mg/dl)	209 ± 36,4	212 ± 37,3	206 ± 35,2	209 ± 35,5	208 ± 37,5	0,524	642
cHDL (mg/dl)	53,0 ± 12,3	51,5 ± 12,2	52,5 ± 12,4	54,3 ± 12,3	53,8 ± 12,4	0,045	642
cLDL (mg/dl)	135 ± 32,2	140 ± 32,9	133 ± 31,5	135 ± 32,2	135 ± 32,1	0,264	638
Triglicéridos (mg/dl)	89,0 [67,0-121]	94,0 [68,0-125]	89,0 [69,0-121]	89,0 [66,0-122]	82,5 [62,5-115]	0,039	642
Glucemia (mg/dl)	97,7 ± 20,5	97,2 ± 19,4	98,8 ± 23,7	98,7 ± 22,1	96,1 ± 15,8	0,635	642
PAS (mmHg)	131 ± 18,5	131 ± 20,8	128 ± 17,7	130 ± 18,0	133 ± 17,0	0,183	642
PAD (mmHg)	76,0 ± 9,92	76,1 ± 11,2	75,2 ± 9,83	75,5 ± 9,34	77,3 ± 9,20	0,281	642
AFTL							
Total (MET × min/día)	155 [44,6-360]	17,5 [3,50-30,9]	94,4 [65,0-120]	240 [195-288]	555 [443-714]	<0,001	642
Ligera (MET × min/día)	30,4 [0,00-95,9]	4,00 [0,00-12,0]	36,0 [6,88-71,9]	63,9 [16,0-160]	95,9 [0,00-240]	<0,001	642
Moderada (MET × min/día)	1,93 [0,00-61,8]	0,00 [0,00-5,79]	8,14 [0,00-39,1]	0,00 [0,00-79,9]	79,9 [0,00-282]	<0,001	642
Enérgica (MET × min/día)	21,0 [1,79-149]	2,31 [0,00-7,96]	14,0 [1,36-42,2]	70,1 [6,99-160]	242 [90,4-429]	<0,001	642
Capacidad de expulsión de colesterol	0,92 ± 0,12	0,93 ± 0,12	0,92 ± 0,11	0,92 ± 0,12	0,93 ± 0,12	0,765	642
Capacidad antioxidante de las HDL	1,08 ± 0,12	1,11 ± 0,12	1,10 ± 0,12	1,06 ± 0,12	1,05 ± 0,11	<0,001	642

AFTL: actividad física en el tiempo libre; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o (valor mínimo y máximo de AFTL en cada cuartil).

Tabla 2
Correlación de Spearman (coeficiente ρ por encima de la diagonal; valor de p por debajo de la diagonal) entre las variables de interés en la visita de seguimiento

Edad	IMC	PAS	PAD	Glucemia	cTotal	cHDL	cLDL	TG	AFTL (MET × min/día)				CEC	CAH
									AF total	AF ligera	AF moderada	AF enérgica		
1	0,126	0,420	-0,149	0,179	-0,051	-0,022	-0,077	0,107	0,058	0,224	-0,100	-0,157	-0,013	-0,033
0,001	1	0,274	0,192	0,319	-0,030	-0,259	-0,010	0,308	-0,117	-0,006	-0,076	-0,152	-0,089	0,121
0,000	0,000	1	0,514	0,314	0,017	-0,111	0,010	0,191	0,062	0,103	-0,036	-0,063	0,043	0,130
0,000	0,000	0,000	1	0,114	0,110	-0,086	0,104	0,146	0,057	-0,027	0,063	0,067	0,013	0,119
0,000	0,000	0,000	0,004	1	-0,016	-0,210	-0,023	0,262	-0,003	0,079	-0,023	-0,101	-0,118	0,177
0,195	0,446	0,672	0,005	0,687	1	0,315	0,942	0,245	-0,042	-0,075	0,035	0,019	0,167	-0,023
0,578	0,000	0,005	0,029	0,000	0,000	1	0,114	-0,418	0,062	-0,014	0,063	0,064	0,492	-0,173
0,053	0,792	0,808	0,008	0,569	0,000	0,004	1	0,177	-0,052	-0,093	0,027	0,031	0,036	-0,017
0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1	-0,096	0,034	-0,054	-0,108	-0,138	0,182
0,142	0,003	0,118	0,152	0,948	0,287	0,119	0,193	0,015	1	0,448	0,366	0,635	-0,007	-0,192
0,000	0,888	0,009	0,487	0,046	0,059	0,722	0,019	0,387	0,000	1	-0,113	0,059	-0,065	-0,089
0,011	0,054	0,361	0,113	0,557	0,381	0,109	0,495	0,169	0,000	0,004	1	0,129	0,009	-0,015
0,000	0,000	0,110	0,092	0,011	0,627	0,108	0,440	0,006	0,000	0,138	0,001	1	0,022	-0,090
0,735	0,025	0,274	0,745	0,003	0,000	0,000	0,361	0,000	0,851	0,101	0,813	0,585	1	-0,048
0,399	0,002	0,001	0,003	0,000	0,559	0,000	0,668	0,000	0,000	0,024	0,699	0,022	0,225	1

AF: actividad física; CAH: capacidad antioxidante de las HDL; CEC: capacidad de expulsión de colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cTotal: colesterol total; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

Tabla 3

Relación entre la actividad física pasada y la actual (total y según la intensidad) y capacidad de expulsión de colesterol y capacidad antioxidante de las HDL, ajustadas respecto a los factores de confusión

	Capacidad de expulsión de colesterol			Capacidad antioxidante de las HDL		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Actividad física total						
AFTL total pasada (100 MET × min/día)	0,001	-0,002-0,004	0,404	-0,001	-0,004 a 0,003	0,691
AFTL total actual (100 MET × min/día)	0,000	-0,003-0,003	0,885	p no lineal < 0,001		
< 400 MET × min/día de AFTL total actual	—	—	—	-0,022	-0,030 a -0,013	< 0,001
≥ 400 MET x min/día de AFTL total actual	—	—	—	0,002	-0,005 a 0,008	0,632
Actividad física según la intensidad						
<i>Práctica de actividad física pasada</i>						
AFTL ligera pasada (100 MET × min/día)	0,000	-0,008 a 0,007	0,909	-0,008	-0,016 a 0,000	0,039
AFTL moderada pasada (100 MET × min/día)	0,001	-0,005 a 0,006	0,791	0,001	-0,005 a 0,007	0,677
AFTL enérgica pasada (100 MET x min/d)	0,003	-0,003 a 0,008	0,310	0,001	-0,004 a 0,007	0,638
<i>Práctica de actividad física actual</i>						
AFTL ligera actual (100 MET × min/día)	-0,005	-0,013 a 0,002	0,166	-0,011	-0,019 a -0,003	0,010
AFTL moderada actual (100 MET × min/día)	-0,001	-0,007 a 0,004	0,630	p no lineal = 0,042		
< 200 MET × min/día de AFTL moderada actual	—	—	—	-0,028	-0,049 a -0,007	0,010
≥ 200 MET × min/día de AFTL moderada actual	—	—	—	0,007	-0,005 a 0,019	0,265
AFTL enérgica actual (100 MET × min/día)	0,003	-0,001 a 0,007	0,174	p no lineal = 0,076		
< 200 MET × min/día de AFTL enérgica actual	—	—	—	-0,025	-0,043 a -0,007	0,007
≥ 200 MET × min/día de AFTL enérgica actual	—	—	—	-0,004	-0,012 a 0,005	0,363

AFTL: actividad física en el tiempo libre; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IC: intervalo de confianza. Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, diabetes, colesterol unido a HDL y colesterol unido a LDL.

Actividad física y capacidad antioxidante de las HDL

La AFTL pasada no mostró asociación con la CAH (tabla 3). La relación entre la AFTL total actual y la CAH evidenció un componente lineal y otro no lineal (figura 1A), con un nudo (valor de corte) en aproximadamente 400 MET × min/día. Por debajo de este umbral, la AFTL total presentaba una asociación inversa con la CAH: cada unidad de 100 MET × min/día se asociaba con una disminución de 0,022 unidades de la CAH; por encima de este umbral, no había asociación (tabla 3).

En coherencia con los resultados de la AFTL total, tanto la AFTL moderada como la AFTL enérgica presentaron una asociación no lineal con la CAH (figura 1C y D), con un nudo (valor de corte) en aproximadamente 200 MET × min/día. Por debajo de ese umbral, la AFTL moderada y la enérgica mostraban una magnitud inversa y similar de la asociación con la CAH: cada 100 MET × min/día se

asociaba con una disminución de la CAH de -0,028 y -0,025 unidades respectivamente; por encima del umbral, no había asociación (tabla 3). Un ajuste adicional por el índice de masa corporal no modificó la magnitud de la asociación (tabla 1 del material adicional). La AFTL ligera actual no mostró asociación con la CAH (figura 1B y tabla 3).

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que la AFTL actual total y de intensidades moderada y enérgica mostraban una asociación no lineal con la CAH (figura 2). La AFTL total actual muestra una relación inversa y lineal entre los valores de 0 y 400 MET × min/día, seguida de una estabilización por encima de ese umbral. Se obtuvieron resultados similares para la AFTL actual de intensidades moderada y enérgica, pero no para la AFTL de intensidad ligera,

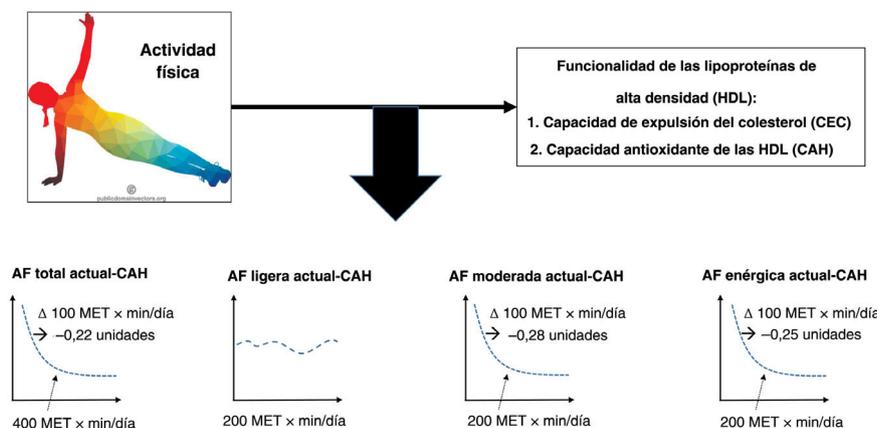


Figura 2. Figura central. Asociación de la relación dosis-respuesta entre la actividad física en el tiempo libre total actual y la capacidad antioxidante de las HDL. Se muestra también la asociación de la relación dosis-respuesta entre la actividad física de intensidades ligera, moderada y enérgica y la capacidad antioxidante de las HDL. AF: actividad física; CAH: capacidad antioxidante de las HDL; MET: equivalentes metabólicos de la actividad.

con un valor de corte de alrededor de 200 MET \times min/día. La AFTL actual no se asoció con la CEC y la AFTL pasada no se asoció con ninguno de los parámetros de funcionalidad de las HDL analizados.

La CEC es la capacidad del cHDL de promover un transporte inverso del colesterol de las células periféricas al hígado²⁸. Experimentalmente, la CEC cuantifica el desplazamiento del colesterol marcado del interior de la célula al medio extracelular¹⁷. El efecto de la AFTL en este proceso se ha evaluado anteriormente y los resultados han sido heterogéneos¹⁷. Nuestros resultados indican ausencia de asociación entre la AFTL y la CEC con cualquier nivel de intensidad. Hernández et al.¹⁶ llegaron a unas conclusiones similares después de analizar a 296 personas con riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, Khan et al.¹⁸ estudiaron el efecto de la reducción de peso y del ejercicio en pacientes con síndrome metabólico y llegaron a la conclusión de que la CEC mejora después de esas intervenciones. De manera coherente con estas observaciones, otros grupos han señalado un efecto beneficioso de la AF en la CEC^{19,29-32}, pero con algunas diferencias en el tamaño de aumento de la CEC alcanzado. La mayor parte de los estudios indican que la AFTL de intensidad moderada o enérgica es la que tiene mayor efecto en la CEC^{4,19,32}. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con la falta de un método estandarizado para medir la CEC en el ser humano. La mayoría de los estudios utilizaron macrófagos J774 murinos para los análisis de laboratorio, mientras que en el presente estudio y en el de Hernández et al. se utilizaron monocitos THP1 humanos. Esta heterogeneidad podría explicarse también en parte por el diseño de los estudios (experimentales frente a observacionales), el tipo de intervención de AF o el método empleado para medir la práctica de AF, las características de la población incluida en los estudios, la administración concomitante de medicación y las diferencias en la alimentación.

La CAH mide la capacidad de las HDL de impedir la oxidación de las LDL. En consecuencia, una gran capacidad antioxidante de las HDL reduce la oxidación de las LDL. La capacidad antioxidante de las HDL muestra una asociación inversa con la muerte de causa cardiovascular, la cardiopatía isquémica y la hospitalización por infarto de miocardio, entre otros factores¹⁵. La relación dosis-respuesta en el efecto de la AFTL en la CAH no se ha estudiado anteriormente en la población general. En nuestros datos se observa que la AFTL se asocia con una disminución de la CAH para valores de hasta 400 MET \times min/día. Este patrón concuerda con la asociación de la AFTL con los eventos cardiovasculares y con la mortalidad por cualquier causa en la misma población⁴: los valores crecientes de la AFTL total mostraron una relación inversa con la incidencia de eventos cardiovasculares y con la mortalidad por cualquier causa, hasta un valor de corte de 400 MET \times min/día, a partir del cual dejó de apreciarse un beneficio adicional. Dos estudios han descrito también un cambio del efecto prooxidante/inflamatorio a un efecto antioxidante/inflamatorio en el perfil de las HDL después de un programa breve de entrenamiento en pacientes con síndrome metabólico (intervención de 10 semanas)³³ y en personas con sobrepeso (intervención de 3 semanas)³⁴. Los cambios observados en el lipídoma de HDL, el proteoma o su estructura podrían intervenir en la capacidad antiinflamatoria y oxidante de las lipoproteínas y, por consiguiente, modular el riesgo cardiovascular¹⁸. Por lo que respecta a los efectos de la intensidad de la AF, la AFTL moderada y enérgica, que mostraron también una asociación con menor riesgo cardiovascular en la misma cohorte del REGICOR⁴, evidenciaron una magnitud similar de la asociación con la CAH. La asociación de la AFTL moderada con la CAH no fue estadísticamente significativa, probablemente por las escasa cantidad y variedad de la práctica de este tipo de AF, que limitan la potencia estadística de nuestro análisis.

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. El análisis incluyó una muestra poblacional evaluada mediante el patrón de dosis-respuesta de la asociación entre la AFTL y los parámetros de

funcionalidad de las HDL e incluyó diferentes tipos de AFTL según la intensidad en la situación inicial y tras un seguimiento de 4 años.

El estudio tiene también algunas limitaciones. Se trata de un estudio observacional y la AF se evaluó utilizando cuestionarios. A pesar de su validación, no puede descartarse que haya cierto grado de clasificación errónea de la exposición de interés. En segundo lugar, la relación causal entre la AF y la funcionalidad de las HDL puede ser difícil de determinar mediante un enfoque observacional. La relación entre dosis y respuesta en la asociación, la tendencia temporal (AFTL actual pero no la pasada), la plausibilidad y la coherencia con los estudios experimentales respaldan la relación causal entre AF y funcionalidad de las HDL; sin embargo, no se puede descartar la presencia de factores de confusión residuales en el efecto estimado de esta asociación. En tercer lugar, la funcionalidad de las HDL se evaluó con técnicas *in vitro* y se limitó a la capacidad de expulsión de colesterol y la capacidad antioxidante de las HDL medida con el método de HIL y no se utilizó ningún otro método o parámetro de la funcionalidad (p. ej., apolipoproteína A1 o paraoxonasa). Por último, la distribución y la escasa variedad de la práctica de AFTL de intensidad moderada en nuestra muestra limita la potencia estadística de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

En este estudio de base poblacional se evaluó la relación entre dosis y respuesta de la asociación entre la AFTL y los parámetros de funcionalidad de las HDL. La AFTL actual de intensidades moderada y enérgica mostraron una asociación no lineal con una mayor capacidad antioxidante de las HDL (figura 2). El beneficio máximo se observó con dosis bajas-intermedias de AF, con una estabilización del efecto por encima de 400 MET \times min/día para la AFTL total. Nuestros resultados son coherentes con las recomendaciones actuales de dosis bajas-intermedias de práctica de AFTL de intensidad moderada o enérgica e indican asociación entre la AF y la funcionalidad de las HDL en la población general.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Desarrollo Regional Europeo (CIBERCV, CIBEROBN, CIBERESP), PERIS de la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* (SLT002/16/00088) y la Generalitat de Catalunya a través de la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* (2017SGR946).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Contribuyeron sustancialmente en la concepción del estudio: R. Viadas, R. Elosua, C. Lassale, Á. Hernández y S. Sayols-Baixeras. Contribuyeron sustancialmente en el diseño del estudio: J. Marrugat, H. Schroeder y R. Elosua. Contribuyeron sustancialmente en la obtención de los datos: Á. Hernández, S. Sayols-Baixeras, J. Marrugat y R. Elosua. Contribuyeron sustancialmente en el análisis de los datos: R. Viadas, A. Toloba y R. Elosua. Contribuyeron sustancialmente en la interpretación de los resultados: R. Viadas, A. Toloba, I. Fernández, S. Sayols-Baixeras, Á. Hernández, H. Schroeder, I.R. Dégano, C. Lassale, J. Marrugat y R. Elosua. Redactaron el artículo: R. Viadas y R. Elosua. Revisión crítica del contenido intelectual: A. Toloba, I. Fernández, S. Sayols-Baixeras, Á. Hernández, H. Schroeder, I.R. Dégano, C. Lassale y J. Marrugat. Dieron su aprobación a la versión final a publicar: R. Viadas, A. Toloba, I. Fernández, S. Sayols-Baixeras, Á. Hernández, H. Schroeder, I. R. Dégano, C. Lassale, J. Marrugat y R. Elosua. Acordaron aceptar la responsabilidad de todos los aspectos del artículo e investigar y

resolver cualquier cuestión relativa a la exactitud y veracidad de cualquier parte del artículo. R. Viadas, A. Toloba, I. Fernández, S. Sayols-Baixeras, Á. Hernández, H. Schroeder, I. R. Dégano, C. Lassale, J. Marrugat y R. Elosua.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses y que los resultados del estudio se presentan de manera clara, honesta y sin invención, falsificación o manipulación inapropiada de los datos.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La actividad física reduce el riesgo de enfermedad coronaria.
- La actividad física mejora el perfil lipídico y aumenta el cHDL.
- Las concentraciones de cHDL no tienen una relación causal con el riesgo de enfermedad coronaria.
- Los mecanismos que explican los efectos beneficiosos de la actividad física no se conocen por completo.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Una actividad física actual de entre 0 y 400 MET × min/día muestra una relación lineal con la capacidad antioxidante de las HDL, con una estabilización por encima de ese umbral.
- La actividad física actual de intensidades moderada y enérgica presentaron un patrón similar de la asociación, mientras que la actividad física de intensidad ligera no se asoció con la capacidad antioxidante de las HDL.
- La actividad física actual no mostró asociación con la capacidad de expulsión de colesterol.
- La actividad física pasada no se asoció con ninguno de los parámetros de funcionalidad de las HDL analizados.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Elaine M. Lilly, PhD, por su lectura crítica y corrección del texto en inglés.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.024>

BIBLIOGRAFÍA

- Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometer measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: Systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366.
- Liu Y, Shu XO, Wen W, et al. Association of leisure-time physical activity with total and cause-specific mortality: A pooled analysis of nearly a half million adults in the Asia Cohort Consortium. *Int J Epidemiol*. 2018;47:771–779.
- Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*. 2017;390:2643–2654.
- Clará A, Berenguer G, Pérez-Fernández S, et al. Analysis of the dose-response relationship of leisure-time physical activity to cardiovascular disease and all-cause mortality: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:414–420.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–229.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451–1462.
- Neufer PD, Bamman MM, Muoio DM, et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metab*. 2015;22:4–11.
- Gabriel BM, Zierath JR. The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health. *Cell Metab*. 2017;25:1000–1011.
- Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002014.
- Landmesser U, Hazen S. HDL-cholesterol, genetics, and coronary artery disease: The myth of the “good cholesterol”? *Eur Heart J*. 2018;39:2179–2182.
- Prats-Urbe A, Sayols-Baixeras S, Fernández-Sanlés A, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: a Mendelian randomization study. *Metabolism*. 2020;112:154351.
- Sacks FM, Jensen MK. From high-density lipoprotein cholesterol to measurements of function: Prospects for the development of tests for high-density lipoprotein functionality in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:487–499.
- Ebtehaj S, Gruppen EG, Bakker SJL, Dullaart RPF, Tietge UJF. HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Efflux Capacity Is Associated With Incident Cardiovascular Disease in the General Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1874–1883.
- Ajala ON, Demler OV, Liu Y, et al. Anti-inflammatory hdl function, incident cardiovascular events, and mortality: A secondary analysis of the jupiter randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:16507.
- Jia C, Anderson JLC, Gruppen EG, et al. High-Density Lipoprotein Anti-Inflammatory Capacity and Incident Cardiovascular Events. *Circulation*. 2021;143:1935–1945.
- Hernández Áaue, Soria-Florido MT, Castañer O, et al. Leisure time physical activity is associated with improved HDL functionality in high cardiovascular risk individuals: a cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. 2047487320925625.
- Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30:16–23.
- Khan AA, Mundra PA, Straznicki NE, et al. Weight Loss and Exercise Alter the High-Density Lipoprotein Lipidome and Improve High-Density Lipoprotein Functionality in Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:438–447.
- Sarzynski MA, Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, et al. Effects of Increasing Exercise Intensity and Dose on Multiple Measures of HDL (High-Density Lipoprotein) Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:943–952.
- Pagonas N, Vlastas S, Bauer F, et al. The impact of aerobic and isometric exercise on different measures of dysfunctional high-density lipoprotein in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1301–1309.
- REGICOR. Available at: <https://www.regicor.cat/>. Accessed 23 Dec 2021.
- Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. *Investigators of the MARATDON Group Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431–1437.
- Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. *The MARATHOM Investigators Am J Epidemiol*. 1994;139:1197–1209.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575–1581.
- Kaminsky LA, Montoye AHK. Physical activity and health: What is the best dose? *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001430.
- Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, et al. Validation of the regicor short physical activity questionnaire for the adult population. *PLoS One*. 2017;12:e0168148.
- Sayols-Baixeras S, Hernández A, Subirana I, et al. DNA Methylation and High-Density Lipoprotein Functionality-Brief Report: The REGICOR Study (Registre Gironi del Cor). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:567–569.
- Patel PJ, Khera AV, Jafri K, Wilensky RL, Rader DJ. The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2068–2075.
- Koba S, Ayaori M, Uto-Kondo H, et al. Beneficial effects of exercise-based cardiac rehabilitation on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity in patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23:865–877.
- Furuyama F, Koba S, Yokota Y, Tsunoda F, Shoji M, Kobayashi Y. Effects of cardiac rehabilitation on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity and paraoxonase-1 activity in patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:153–169.
- Boyer M, Mitchell PL, Poirier P, et al. Impact of a one-year lifestyle modification program on cholesterol efflux capacities in men with abdominal obesity and dyslipidemia. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2018;315:E460–E468.
- Wesnigk J, Bruyndonckx L, Hoymans VY, et al. Impact of Lifestyle Intervention on HDL-Induced eNOS Activation and Cholesterol Efflux Capacity in Obese Adolescent. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:2820432.
- Sang H, Yao S, Zhang L, et al. Walk-run training improves the anti-inflammation properties of high-density lipoprotein in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:870–879.
- Roberts CK, Ng C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/antiinflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*. 2006;101:1727–1732.