

Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática

Impact of exercise on homocysteine levels, a risk factor for atherosclerosis: systematic review

Katiúcia Souza de Amorim¹

Adair da Silva Lopes²

Ivãnio Alves Pereira³

1. Programa de Pós Graduação em Educação Física, Centro de Desportos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

2. Professor do Departamento de Educação Física, da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

3. Chefe do Núcleo de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

Resumo

O objetivo dessa revisão sistemática foi identificar na literatura, estudos que avaliaram os efeitos de um programa regular de exercício físico na concentração plasmática de homocisteína. Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *Medline, Ovid, PubMed, Science Direct, Scopus, Sport Discus, Web of Science, Lilacs e Scielo*. Utilizou-se como descritores os termos "homocisteína" combinado com "exercício físico", sendo que este, pode ser substituído por qualquer um dos termos a seguir: "atividade física", "aptidão cardiorrespiratória", "treinamento", "aptidão" ou "redução de peso". Os respectivos termos foram traduzidos para o Inglês. Foram identificados 42 artigos no processo inicial de busca. A análise prévia foi realizada por meio da leitura dos resumos. Dos 42 artigos identificados, 35 foram descartados por não respeitarem os critérios de inclusão. Selecionou-se assim, sete estudos, os quais foram obtidos na íntegra e, após a leitura dos mesmos, todos foram incluídos na amostra final do presente artigo de revisão. Verificou-se que quatro, dos sete artigos analisados, demonstraram que houve redução significativa na concentração de homocisteína naqueles indivíduos submetidos a um programa regular de exercício físico, quando comparados aos seus controles sedentários. Assim, sugere-se que indivíduos que praticam exercício físico regularmente, parecem ter seus níveis de homocisteína significativamente reduzidos, podendo contribuir na prevenção e/ou tratamento das doenças cardiovasculares. Contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela, devido as limitações apresentadas por essa revisão sistemática.

Palavras-chave: Exercício físico. Homocisteína. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose.

Abstract

The aim of this systematic review was to identify in the literature, studies that assessed the effects of a regular exercise program on plasma homocysteine concentration. An electronic search was performed in the following databases: *Medline, Ovid, PubMed, Science Direct, Scopus, Sport Discus, Web of Science, Lilacs and Scielo*. The terms used as descriptors were "homocysteine" combined with "exercise", whereas the last one could be replaced by any of the following terms: "physical activity", "cardiorespiratory fitness", "training", "fitness" or "weight reduction". The respective terms were translated from Portuguese. We identified 42 articles in the initial search. The previous analysis was done by reading the abstracts. From the 42 articles identified, 35 were excluded for not respect the inclusion criteria. Finally, after reading of the full text, seven studies were selected and included in this review sample. Four of them demonstrated a significant reduction in homocysteine concentration in individuals who were submitted to a regular exercise program, when compared with their sedentary controls. Thus, it is suggested that individuals who exercise regularly seem to have their homocysteine levels significantly reduced, which may contribute to the prevention or treatment of cardiovascular diseases. However, these findings should be interpreted with caution, because the limitations of this systematic review.

Keywords: Exercise. Homocysteine. Cardiovascular disease. Atherosclerosis.

Endereço para Correspondência

Katiúcia Souza de Amorim

Rua Adhemar da Silva, 272

Edifício Maresol – Apt 102

Kobrasol – São José, SC

CEP 88101-090

Fone (48) 3247 2039

e-mail: katiucia_sa@yahoo.com.br

• Recebido: 21/5/2010

• Re-submissão: 17/07/2010
06/08/2010

• Aceito: 11/8/2010

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial¹. Esta acomete principalmente as grandes e médias artérias, podendo levar à isquemia do coração e do cérebro e resultando em infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, respectivamente².

Apesar do declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos, elevações significativas tem ocorrido nos países em desenvolvimento dentre os quais o Brasil, agravando o quadro de morbidade e mortalidade nesses países¹.

Os fatores de risco tradicionais para Doenças Cardiovasculares (DCV), modificáveis ou não, encontram-se relatados na literatura, podendo ser citados: histórico familiar, idade avançada, sexo masculino, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, obesidade abdominal, sedentarismo e tabagismo. Acredita-se que grande parte dos casos de DCV possam ser explicados por esses fatores.

Entretanto, dados do *Framingham Heart Study*, nos primeiros 26 anos de seguimento, demonstraram que 35% dos casos de Doença Arterial Coronariana (DAC) ocorreram em indivíduos com níveis de colesterol total abaixo de 200 mg/dL³. Assim, embora a hipercolesterolemia seja importante, a aterosclerose não resulta simplesmente do acúmulo de lipídios, sendo necessário entender o processo aterosclerótico em pacientes com DCV que não apresentam hipercolesterolemia².

Nesse sentido, surge uma crescente preocupação com os chamados fatores de risco emergentes (marcadores inflamatórios e nutricionais), entre eles, a homocisteína⁴, identificada como um fator de risco independente para DCV^{4,5,6}.

A homocisteína é um aminoácido que contém enxofre, produzido pelo corpo por meio da desmetilação da metionina, um aminoácido essencial⁷. As vitaminas do complexo B (ácido fólico, B6 e B12) são co-fatores dessas reações, sendo que a deficiência em algum desses nutrientes, pode acarretar em aumentos na produção de homocisteína pelo organismo humano^{7,8,9}.

Os elevados níveis de homocisteína plasmática (hiper-homocisteinemia) têm sido associados a uma taxa de mortalidade cardiovascular aumentada, independentemente de fatores de riscos tradicionais^{10,11}. Entretanto, ainda não está claro na literatura, se a homocisteína é a causa da doença vascular, ou se é apenas um marcador de risco aumentado¹².

O mecanismo pelo qual a hiper-homocisteinemia está ligada à ocorrência de eventos cardiovasculares continua controverso, embora acredite-se que ela contribua para o surgimento da disfunção endotelial⁷, contribuindo assim, para o processo aterosclerótico².

Há evidências que aspectos de natureza genética, fisiológica, nutricional, hormonal e de hábitos de vida influenciem os níveis de homocisteína plasmática⁶. Algumas variáveis como idade avançada, sexo masculino, consumo de cigarro, pressão arterial elevada, nível de colesterol elevado e inatividade física, contribuem para um perfil de risco desfavorável⁶.

Dentre esses, o nível de atividade física tem sido foco de estudos recentemente^{13,14,15,16,17,18,19}. A prática de exercício físico regular parece estar associada a menores níveis de homocisteína no sangue^{13,15,17,18}. Todavia, esses achados continuam controversos, já que alguns estudos não demonstraram redução significativa nos níveis plasmáticos de homocisteína, após os indivíduos serem submetidos a um programa regular de exercício físico^{14,16,19}.

Verificar o efeito crônico do exercício nos níveis de homocisteína plasmática, pode ratificar a importância da prática de exercício físico na prevenção e/ou tratamento das DCV, atuando não só sobre os fatores de risco tradicionalmente relatados na literatura, como também nos chamados fatores de risco emergentes, em especial, a homocisteína. Sendo assim, o objetivo do presente artigo de revisão sistemática foi identificar na literatura, estudos que avaliaram os efeitos de um programa regular de exercício físico na concentração plasmática de homocisteína.

METODOLOGIA

Para a revisão sistemática da literatura, foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *Medline*, *Ovid*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus*, *Sport Discus*, *Web of Science*, *Lilacs* e *SciELO*. Utilizou-se como descritores os termos "homocisteína" (ou seu sinônimo "homocist(e)ína") combinado com "exercício físico", sendo que este, pode ser substituído por qualquer um dos termos a seguir: "atividade física", "aptidão cardiorrespiratória", "treinamento", "aptidão" ou "redução de peso". Os respectivos termos foram traduzidos para o Inglês, sendo toda a busca realizada nas línguas Portuguesa e Inglesa. Os descritores deveriam estar contidos especificamente no título do artigo. Foram selecionados somente artigos originais publicados a partir do ano 2000 até 2009. Não foram considerados teses e/ou dissertações, artigos de revisão e meta-análises. A busca e análise inicial dos estudos foram realizadas pela autora principal.

Para serem selecionados, os artigos deveriam respeitar os seguintes critérios de inclusão: 1) artigos originais publicados em Português ou Inglês, 2) realizados com humanos, 3) média de idade superior a 18 anos e 4) ensaio clínico aleatório, tendo como intervenção um programa regular de exercício físico.

RESULTADOS

Foram identificados 42 artigos no processo inicial de busca, após a exclusão dos repetidos. A análise prévia foi realizada por meio da leitura dos resumos. Dos 42 artigos identificados, 35 foram descartados por não respeitarem os critérios de inclusão. Os motivos dessas exclusões foram os seguintes: três deles por não terem sido publicados em Português ou Inglês; quatro por não serem realizados com humanos; quatro por não apresentarem a média de idade superior a 18 anos; e vinte e quatro por não serem ensaios clínicos aleatórios, com um programa de exercício físico. Selecionou-se assim, sete artigos, os quais foram obtidos na íntegra e, após a leitura completa dos mesmos, todos^{13,14,15,16,17,18,19} foram incluídos na amostra final do presente estudo.

Cabe ressaltar que um dos estudos selecionados¹⁸, teve o grupo controle determinado retrospectivamente, ou seja, foram selecionados como controles aqueles indivíduos que, por alguma razão, não completaram o tratamento experimental. Optou-se por incluí-lo nessa revisão sistemática, devido ao fato de que todos os outros critérios de inclusão foram devidamente respeitados e, além disso, o mesmo apresentava boa qualidade técnica. As referências dos artigos selecionados (autor, ano de publicação, título do artigo e periódico) estão apresentadas na Tabela 1.

As características principais dos artigos selecionados estão descritas na Tabela 2, entre elas o protocolo dos estudos, as variáveis nutricionais e sua forma de avaliação e a concentração de homocisteína no sangue após o programa de

Autor	Ano	Título do Artigo	Periódico Indexado
Okura, T. et al. ¹³	2007	<i>Effect of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men.</i>	Obesity Research & Clinical Practice
Gelecek, N. et al. ¹⁴	2007	<i>Influences of acute and chronic aerobic exercise on the plasma homocysteine level.</i>	Annals of Nutrition & Metabolism
Vincent, H.K. et al. ¹⁵	2006	<i>Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults.</i>	Obesity
Boreham, C.A.G. et al. ¹⁶	2005	<i>Training effects of short bouts of stair climbing on cardiorespiratory fitness, blood lipids, and homocysteine in sedentary young women.</i>	British Journal of Sports Medicine
Vincent, K.R. et al. ¹⁷	2003	<i>Homocysteine and Lipoprotein Levels Following Resistance Training in Older Adults.</i>	Preventive Cardiology
Randeva, H.S. et al. ¹⁸	2002	<i>Exercise Decreases Plasma Total Homocysteine in Overweight Young Women with Polycystic Ovary Syndrome.</i>	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Jong, N. de et al. ¹⁹	2001	<i>Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning.</i>	The American Journal of clinical Nutrition

exercício. Em todos os estudos selecionados, anteriormente ao programa de exercício, os indivíduos foram classificados como sedentários, tanto no grupo que se exercitou, quanto no grupo controle. Quanto ao período de intervenção, o tempo médio de duração dos programas de exercício foi de aproximadamente 17 semanas. As sessões eram realizadas, em média, três vezes por semana, sendo que a intensidade recomendada era a moderada.

Cinco estudos^{13,14,15,16,19} relataram que as sessões eram supervisionadas por profissionais. Um estudo¹⁸ relatou que os indivíduos recordavam o tempo diário de exercício para posterior análise do cumprimento das sessões. Por fim, um estudo¹⁷ não descreveu qualquer supervisão, apesar de afirmar que a intensidade das cargas era avaliada diariamente, podendo caracterizar que as sessões eram acompanhadas por profissionais.

Ainda com o objetivo de verificar a efetividade dos programas de exercício, quatro estudos^{13,15,16,18} relataram haver uma aumento na capacidade aeróbia ($VO_{2\max}$) após o treinamento (em um deles esse aumento não foi significativo¹³). Um estudo¹⁷ relatou ganhos de força muscular entre o pré e pós testes. Por fim, dois estudos^{14,19} não se utilizaram do controle dessas variáveis para verificar a efetividade do programa de exercício.

Em relação ao controle alimentar, em especial as vitaminas do complexo B (ácido fólico, B12 e B6), capazes de influenciar a concentração de homocisteína no sangue⁴, três estudos^{13,18,19} coletaram amostras de sangue para controle dessas variáveis. Um dos estudos¹⁷ utilizou-se de questionário de frequência alimentar auto-relatado para estimar o consumo desses nutrientes enquanto que, os restantes^{14,15,16} não relataram qualquer controle, apenas orientaram aos sujeitos que mantivessem seus hábitos alimentares durante o período de estudo. Dos estudos que coletaram os dados nutricionais, nenhum deles apresentou mudanças significativas entre o período de pré e pós testes.

Quanto à concentração plasmática de homocisteína,

verificou-se que em quatro estudos^{13,15,17,18}, dos sete analisados, houve redução significativa nos indivíduos submetidos a um programa regular de exercício físico, quando comparados aos seus controles sedentários. Contrariamente, em três estudos^{14,16,19} não foram encontradas diferenças após o período de intervenção, apesar de os sujeitos do grupo controle terem apresentado uma média superior em relação aos que se exercitaram.

Dos quatro estudos que demonstraram reduções na concentração de homocisteína, dois deles utilizaram como tipo de exercício o exercício aeróbio^{13,18} e, outros dois, apresentaram o exercício resistido^{15,17} como forma de treinamento.

DISCUSSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática sugerem que indivíduos que praticam exercício físico regularmente, parecem ter seus níveis plasmáticos de homocisteína significativamente reduzidos, conforme dados publicados anteriormente¹².

Foi demonstrado em uma meta-análise que um aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ nos níveis de homocisteína elevam as chances de desenvolvimento de DAC em 1.6 para homens e 1.8 para mulheres. Segundo os autores, esse aumento esteve na mesma ordem dos fatores de risco lipídicos. Do contrário, a redução em 1 $\mu\text{mol/L}$ pode minimizar em 10% o risco de DAC⁴.

Dessa forma, a prática de exercício físico poderia contribuir para uma redução nos níveis de homocisteína, minimizando os riscos da aterosclerose. Nygard et al.⁶, demonstraram pela primeira vez no *Hordaland Homocysteine Study*, que o nível de homocisteína no plasma é inversamente relacionado com a prática de atividade física. Indivíduos que se exercitaram com intensidade elevada ou moderada, apresentaram menores concentrações de homocisteína quando comparados aos sujeitos sedentários. Essa associação inversa também foi demonstrada em outros estudos^{5,20,21,22}.

Os dados dessa revisão parecem estar de acordo com a literatura, uma vez que, mesmo quando não foram encon-

Autor (ano)	Amostra	Programa de Exercício (Protocolo)				Vit. (forma de avaliação)	Ho
		Tipo de Exercício	Frequência	Intensidade/duração	Período (semanas)		
Okura (2007) ¹³	48 homens.	Caminhada e/ou corrida	3x por semana	Escala de Borg 11-15	14	Ác. Fólico, B12 e B6. (sangue)	↓
Gelecek (2007) ¹⁴	47 sujeitos de ambos os sexos.	Caminhada rápida (6.4-7.0 km/h)	3x por semana	40 minutos	6		=
Vincent (2006) ¹⁵	49 idosos de ambos os sexos.	Exercício Resistido	3x por semana	Série: 8-13 repetições; 50-80% de 1RM; 13 tipos de exercícios.	24		↓
Boreham (2005) ¹⁶	15 mulheres.	Subida de escada	2-5 séries por dia; 5x por semana	11 minutos	8		=
Vincent (2003) ¹⁷	43 idosos de ambos os sexos.	Exercício Resistido	3x por semana	Série: 8-13 repetições; 50-80% de 1RM; 13 tipos de exercícios.	24	Ác. Fólico, B12 e B6. (questionário)	↓
Randeva (2002) ¹⁸	21 mulheres (Síndrome Policística do Ovário)	Caminhada rápida	3-5x por semana.	20-60 minutos	24	Ác. Fólico e B12. (sangue)	↓
Jong (2001) ¹⁹	61 idosos de ambos os sexos.	Ginástica (resistência aeróbia, flexibilidade e força)	2x por semana	45 minutos	17	Ác. Fólico e B12. (sangue)	=

Ho = concentração de homocisteína pós -programa; Vit. = vitaminas avaliadas no estudo; RM = repetição máxima; ↓ (queda na concentração de homocisteína pós-programa); = (sem diferença significativa na concentração de homocisteína pós-programa)

tradas diferenças significativas, os sujeitos do grupo controle apresentaram uma maior concentração de homocisteína, quando comparados aos indivíduos que se exercitaram (indivíduos ativos fisicamente).

O mecanismo pelo qual a hiper-homocisteinemia está ligada à ocorrência de eventos cardiovasculares continua controverso, embora acredite-se que ela contribua para o aparecimento de aterosclerose e trombose devido aos seguintes fatores: disfunção endotelial, indução de hipertrofia da musculatura lisa vascular, maior agregação plaquetária, aumento da oxidação do LDL-Colesterol com posterior deposição na parede arterial e, por fim, ativação direta na cascata de coagulação⁷.

A homocisteína parece causar um efeito tóxico nas células endoteliais por meio da formação de radicais livres derivados do oxigênio, denominados superóxido e peróxido de hidrogênio²³. Foi demonstrado que o endotélio pode limitar essa toxicidade causada pela homocisteína por meio da libe-

ração de óxido nítrico (ON)²³, que se une a homocisteína para a formação de S-nitroso-homocisteína, evitando a formação de radicais livres de oxigênio⁷.

Porém, essa interação pode diminuir a biodisponibilidade de ON no endotélio⁷. Acredita-se que essa menor disponibilidade do ON possa ser um dos fatores centrais da doença vascular, embora haja controvérsias se essa diminuição seria causa ou resultado da disfunção endotelial²⁴.

Uma das formas de se aumentar a biodisponibilidade de ON é por meio do exercício físico^{25,26}. Hambrecht e colaboradores²⁵ comprovaram, pela primeira vez em humanos, que um programa de exercício físico realizado em pacientes sintomáticos com DAC, favoreceu uma maior atividade da enzima ON sintetase endotelial (eNOS) e uma produção de ON aumentada no endotélio. Assim, o treinamento com exercício pode aumentar a biodisponibilidade de ON e trazer benefícios à proteção vascular²⁶.

Em contrapartida aos achados relatados acima, três ar-

tigos analisados no presente estudo, não demonstraram diferenças significativas nos níveis plasmáticos de homocisteína, após a inserção em um programa regular de exercício físico. Nesse caso, o efeito crônico do exercício não foi capaz de minimizar os riscos associados à aterosclerose, por meio da redução da concentração de homocisteína no sangue.

Uma das hipóteses pela qual o programa de exercício não causou alterações nos níveis de homocisteína, pode estar relacionada ao curto período de treinamento apresentado em dois estudos^{14,16} (6 e 8 semanas, respectivamente), apesar de um deles¹⁶ ter relatado ganhos no VO_{2máx.} com apenas 8 semanas de treinamento. Outra hipótese a ser considerada é a característica da amostra de um dos estudos¹⁹, realizado com idosos acima de 70 anos. Neste caso, o fator idade pode ter contribuído para que a intensidade das sessões fosse subestimada, ainda que os autores tenham relatado que as mesmas eram supervisionadas. Por fim, não estava claro nos artigos selecionados, quanto tempo após a última sessão de exercício foi realizada a coleta do pós teste, já que o efeito agudo do exercício pode acarretar em uma resposta aumentada de homocisteína no sangue^{27,28}.

Concordando com esses achados, dados publicados na literatura relatam não haver diferença estatística nos níveis de homocisteína entre o pré e pós testes, após a participação em um programa de exercício físico^{29,30}. Em adição, um recente estudo não encontrou qualquer relação entre o nível de aptidão cardiorrespiratória e a concentração de homocisteína no sangue³¹.

Quanto ao tipo de exercício realizado, parece não haver qualquer influência nos resultados deste estudo, visto que, dos quatro artigos que demonstraram reduções na concentração de homocisteína, dois deles utilizaram o exercício aeróbico^{13,18} enquanto que outros dois realizaram o exercício resistido^{15,17} como forma de treinamento. Devido aos diferentes protocolos de exercício apresentados nos estudos selecionados, não foi possível entender qual o melhor protocolo para pacientes com níveis aumentados de homocisteína. Dessa forma, futuros estudos devem priorizar a padronização das variáveis relacionadas à prescrição do exercício como tipo, intensidade, frequência e duração, na tentativa de se esclarecer essa questão.

As vitaminas do complexo B (ácido fólico, B6 e B12) são co-fatores do metabolismo da homocisteína, podendo acarretar em um aumento da sua produção, caso haja deficiência desses nutrientes no organismo humano⁷. Uma maior ingestão dessas vitaminas, por meio da dieta ou da suplementação, é responsável por reduções significativas nos níveis de homocisteína^{4,8} sugerindo uma relação inversa entre esses fatores⁹.

No presente estudo, quatro artigos coletaram dados nutricionais de seus sujeitos, sendo três deles por meio de dosagem sanguínea^{13,18,19} e um por questionário de frequência alimentar auto-relatado¹⁷. Nenhum deles apresentou diferença significativa entre o período de pré e pós testes, sugerindo assim, que as reduções encontradas nos níveis de homocisteína^{13,17,18} foram em decorrência do programa de exercício realizado.

Tendo em vista o pequeno número de artigos envolvidos na análise e os critérios de inclusão determinados nessa revisão, estudos futuros devem abordar aspectos que ficaram limitados. Variáveis como idade, sexo, consumo de álcool e café, fumo, pressão arterial elevada, perfil lipídico desfavorável, entre outras, devem ser avaliadas quando se objetiva verificar os efeitos do exercício físico na concentração de homocisteína plasmática e sua relação com o desen-

volvimento da aterosclerose. Ainda assim, amostras de pessoas com hiper-homocisteinemia ou com DCV previamente diagnosticadas devem ser investigadas, já que seriam elas as principais beneficiárias dessas reduções nos níveis plasmáticos de homocisteína.

Assim, essa revisão sistemática sugere que o exercício físico pode ter um importante papel na redução dos níveis plasmáticos de homocisteína nos indivíduos submetidos a um programa regular de exercício físico, apesar de não estar claro o mecanismo pelo qual o mesmo é capaz de reduzi-los. Em adição, parece haver uma associação inversamente proporcional entre aqueles com um maior nível de atividade física e/ou aptidão cardiorrespiratória e a concentração de homocisteína, destacando a influência do exercício físico também sobre os fatores de risco emergentes.

Por fim, deve-se ter cuidado em relação a generalização desses dados, devido às limitações apresentadas por essa revisão sistemática. Sendo assim, sugere-se a realização de novos ensaios clínicos aleatórios para melhor elucidar o assunto.

Os autores afirmam não haver qualquer conflito de interesses no estudo em questão, tampouco foi obtido apoio financeiro para sua realização. Ademais, a contribuição dos autores na realização do estudo deu-se da seguinte forma: Katiucia Souza de Amorim, busca e análise dos artigos e elaboração do texto; Adair da Silva Lopes, orientação do estudo e elaboração do texto e; Ivânio Alves Pereira, orientação do estudo e elaboração do texto.

REFERÊNCIAS

1. SPOSITO AC, CARAMELLI B, FONSECA FAH, *et al.* IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007;88(1):2-19.
2. ROSS R. Mechanisms of disease: atherosclerosis - an inflammatory disease. N Eng J Med 1999;340:115-126.
3. CASTELLI WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124:S1-9.
4. BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS, *et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049-1057.
5. STAMPFER MJ, MALLINOW MR, WILLET WC, *et al.* A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-881.
6. NYGARD O, VOLLSET SE, REFSUM H, *et al.* Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995;274:1526-1533.
7. FONSECA V, GUBA SC, FINK LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for Atherosclerosis and thrombosis. Endocr Rev 1999;20:738-759.
8. CLARK R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. BMJ 1998;316(7135):894-898.
9. GRAHAM LM, DALY LE, REFSUM HM, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. JAMA 1997;277(22):1775-1781.
10. ANDERSON JL, MUHLESTEIN JB, HORNE, BD, *et al.* Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and c-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. Circulation 2000;102:1227-1232.
11. NYGARD O, NORDREHAUG JE, REFSUN H, *et al.* Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337(4):230-236.
12. ALI A, MEHRA MR, LAVIE CJ, *et al.* Modulatory impact of cardiac rehabilitation on hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and "normal" lipid levels. Am. J. Cardiol 1998;82:1543-1545.
13. OKURA T, NAKATA Y, OHKAWARA K, *et al.* Effect of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men. Obesity Research & Clinical Practice. 2007;1(3):213-221.
14. GELECEK N, TEOMAN N, OZDIRENC M, *et al.* Influences of acute and chronic aerobic exercise on the plasma homocysteine level. Ann. Nutr. Metab 2007;51(1):53-58.
15. VINCENT HK, BOURGUIGNON C, VINCENT KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. Obesity 2006;14(11):1921-1930.
16. BOREHAM C, KENNEDY R, MURPHY M, *et al.* Training effects of short bouts of stair climbing on cardiorespiratory fitness, blood lipids, and homocysteine in

- sedentary young women. *Br J Sports Med* 2005;39(9):590-593.
17. VINCENT KR, BRAITH RW, BOTTIGLIERI T, *et al.* Homocysteine and Lipoprotein Levels Following Resistance Training in Older Adults. *Preventive Cardiology* 2003;6(4):197-203.
 18. RANDEVA HS, LEWANDOWSKI KC, DRZEWOSKI J, *et al.* Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4496-4501.
 19. JONG N de, PAW MJMCA, GROOT LCPGM de, *et al.* Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001;73(2):338-346.
 20. DANKNER R, CHETRIT A, DROR GK, *et al.* Physical activity is inversely associated with total homocysteine levels, independent of C677T MTHFR genotype and plasma B vitamins. *Age* 2007;29(4):219-227.
 21. CHRYSOHOOU C, PANAGIOTAKOS DB, PITSAVOS C, *et al.* The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: The 'ATTICA' study. *Vascular Medicine* 2004;9(2):117-123.
 22. GAUME V, MOUGIN F, FIGARD H, *et al.* Physical training decreases total plasma homocysteine and cysteine in middle-aged subjects. *Ann. Nutr. Metab* 2005;49:125-131.
 23. HAYWARD R, RUANGTHAI R, KARNILAW P, *et al.* Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology* 2003;9:207-214.
 24. NAPOLI C, IGNARRO LJ. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res* 2009;32(8):1103-1108.
 25. HAMBRECHT R, ADAMS V, ERBS S, *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152-3158.
 26. IGNARRO LJ, BALESTRIERIB ML, NAPOLI C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovascular Research* 2007;73(2):326-340.
 27. HERRMANN M, SCHORR H, OBEID R, *et al.* Homocysteine increases during endurance exercise. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1518-1524.
 28. KÖNIG D, BISCHE E, DEIBERT P, *et al.* Influence of training volume and acute physical exercise on the Hcy levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12. *Ann Nutr Metab* 2003;47:114-118.
 29. OKURA T, RANKINEN T, GAGNON J, *et al.* Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: The HERITAGE Family Study. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:394-401.
 30. DUNCAN GE, PERRI MG, ANTON SD, *et al.* Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Prev. Med* 2004;39:894-902.
 31. DANKNER R, GEULAYOV G, FARBER N, *et al.* Cardiorespiratory fitness and plasma homocysteine levels in adult males and females. *Isr Med Assoc J* 2009;11(2):78-82.