

“Polimorfismo Inserción/Delección del Gen de la ECA y su Influencia en el Rendimiento Físico”

ACE insertion/deletion polymorphism and physical performance

Sandra Becerra Muñoz

Universidad Católica del Maule, Talca

Título Abreviado

Polimorfismo Inserción/Delección Gen ECA y Rendimiento Físico

Información del Artículo

Recepción: 6 de Julio 2013

Aceptación: 18 julio 2013

RESUMEN

Objetivo: Analizar la literatura existente respecto al polimorfismo ID del gen de la ECA y su relación con rendimiento físico.

Método de búsqueda: Se utilizaron las bases de datos de Pub med, ScienceDirect, Ebsco, Springerlike. *Palabras claves:* polymorphism I/D gene ACE, polymorphism I/D gene ACE and performance physical, polymorphism and athletes. Período seleccionado desde mayo 1998 a junio 2014.

Selección de artículos: Se seleccionaron artículos que describían el grado de asociación positiva o negativa entre polimorfismo ID del gen de la ECA y rendimiento físico, además de los posibles mecanismos involucrados.

Resultados: Ciertos estudios asocian el alelo I al rendimiento de resistencia cardiorrespiratoria y el alelo D a disciplinas y deportes de potencia muscular. Sin embargo, existe divergencia con los que formulan la asociación de manera inversa o en aquellos en donde no se encuentra relación. El mecanismo exacto que explicaría las ventajas de esta variante genética no es conocido en su totalidad y se ha propuesto que serían mejoras en el VO₂ máx, hipertrofia ventricular o variaciones en proporción del tipo de fibras musculares.

Discusión: Las diferencias étnicas, grupos muestrales pequeños o de disciplinas deportivas específicas y/o la evaluación de sujetos sedentarios, pueden influir en la diversidad de resultados obtenidos a nivel mundial.

Conclusión: La asociación del polimorfismo ID con una mejora en el rendimiento físico, depende de la población a nivel mundial estudiada. En nuestro país (Chile) no existen estudios respecto al tema, y futuras investigaciones podrían dilucidar el óptimo perfil genético de atletas nacionales de alto rendimiento.

Palabras Claves: polimorfismo ID del gen de la ECA, rendimiento físico, polimorfismo y atletas.

ABSTRACT

Objective: Review the existing literature regarding the ID polymorphism of the ACE gene and its relationship to physical performance.

Search Method: Used Data bases: Pub med, ScienceDirect, Ebsco, Springer with keywords: polymorphism I/D ACE gene, polymorphism I/D ACE gene and physical performance, polymorphism and athletes. Selected period was from May 1998 to June 2014.

Selection of articles: Articles describing the degree of positive or negative association between ID polymorphism of ACE gene and physical performance and the possible physical, in addition of the possible mechanisms involved

Results: There is divergence between studies associating the “I allele” with cardiorespiratory endurance and the “D allele” with sports disciplines and muscle power, in which the association is formulated or even inverse where no relationship is noted. The exact mechanism to explain the advantages of this genetic variant is not fully understood and has been proposed that would be improvements in VO₂max, ventricular hypertrophy or changes in proportion of muscle fiber type.

Discussion: Ethnic differences, the use of small groups or specific sports or to evaluate sedentary subjects, may influence the analysis of the results.

Conclusions: The association of the polymorphism ID with improved physical performance the studied population. In our country (Chile) there are no studies on the subject and future research could elucidate the optimal genetic profile of national high performance athletes

Keywords: polymorphism I/D gene ACE, performance physical, polymorphism and athletes

Introducción

El rendimiento físico en atletas de alto nivel se ve influenciado tanto por factores ambientales como genéticos. Estos últimos explicarían, en parte, la variación interindividual ya que se ha demostrado que están fuertemente relacionados con una mejora en el rendimiento físico o con la respuesta al entrenamiento, siendo responsables de hasta un 66% de variación en los resultados¹.

En las últimas tres décadas, se han asociado múltiples polimorfismos genéticos a una ventaja en el rendimiento atlético². Uno de los primeros y ampliamente estudiados es el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), debido a su importancia en la regulación del volumen sanguíneo, la presión arterial, la función vascular y cardíaca, todas condiciones que influyen en el rendimiento físico.

Rol del Sistema Renina Angiotensina en el Ejercicio.

Durante la realización del ejercicio físico una de las funciones más importantes es la mantención de la homeostasis circulatoria, siendo uno de los principales mecanismos de regulación el sistema renina angiotensina (SRA), encargado de regular la presión arterial, perfusión de los tejidos y el volumen extracelular. La renina, proveniente de su precursor la pro-renina, la cual es secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón, su función es escindir al angiotensinógeno en angiotensina I (Ang I) y ésta, a su vez, es hidrolizada por la ECA para convertirse en angiotensina II (Ang II), la cual tiene un gran efecto vasoconstrictor mediado por los receptores AT1, ubicados principalmente en las glándulas suprarrenales, musculatura lisa vascular, riñón y corazón. Además, la ECA degrada el polipéptido bradiquinina (BK), un importante vasodilatador que actúa induciendo la secreción de prostaglandinas y potenciando el efecto del óxido nítrico (ON) en el endotelio. Por otra parte, un sustrato de la ECA denominado angiotensina 1-7 (Ang 1-7), tiene acciones opuestas a las de Ang II, incluyendo un efecto anti-proliferativo sobre las células musculares lisas vasculares (CMLV), y un efecto anti-hipertensivo, no mediado por AT1 y AT2, lo que implicaría la síntesis y liberación de prostaglandinas vasodilatadoras y de ON. Por lo tanto, una reducción en la actividad de la ECA no sólo conduce a una atenuación en la producción Ang II y una disminución en la degradación de BK, sino también a un aumento en la Ang 1-7, lo que favorece

la vasodilatación³⁻⁵. A su vez, la ECA, al producir un aumento de Ang II, genera una mayor secreción de aldosterona, una importante hormona encargada de la regulación y el balance de fluidos a nivel corporal, por medio de la retención de sodio y agua, repercutiendo en un incremento del retorno venoso, obteniendo un mayor volumen de eyección al final de la diástole, lo que finalmente mejoraría la respuesta cardíaca al ejercicio de resistencia cardiorrespiratoria⁶.

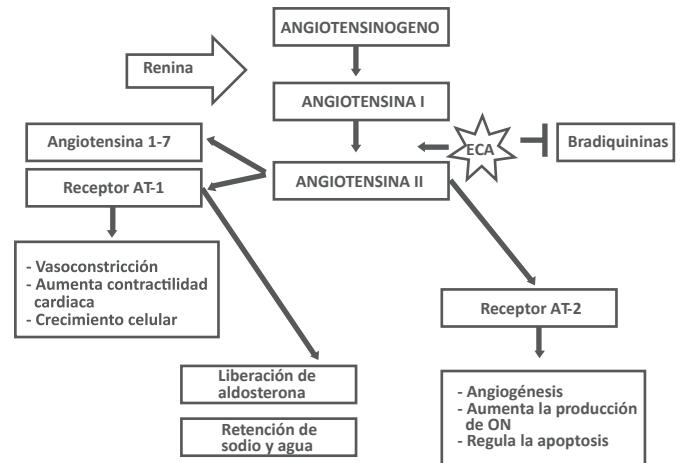


Figura 1. Esquema simplificado del Sistema renina angiotensina aldosterona.

Sistema angiotensina local en músculo esquelético relacionada con el rendimiento físico.

Además del SRA convencional se han descrito SRA locales, con propiedades autocrinas/paracrinas, en distintos tejidos como adiposo, cardíaco, pulmonar, cerebral y muscular esquelético. En este último, la síntesis de Ang II se podría llevar a cabo directamente en la membrana a partir de la renina anclada a receptores específicos y su efecto sería una relación entre los niveles de Ang II circulantes y los generados localmente³⁻⁴. La Ang II es reconocida como un factor importante en la hipertrofia del músculo esquelético inducida por sobrecarga⁷. Aun cuando el mecanismo de acción Ang II no es conocido en su totalidad, se ha postulado su participación en la proliferación de células satélite⁸. De este modo, la evidencia sugiere que la Ang II puede ser un regulador de los mioblastos en el músculo esquelético⁸. Qi et al.,⁹ al estudiar los mioblastos C2C12, analizaron como el estiramiento mecánico, la proliferación y diferenciación de las células C2C12, inducían la expresión del ARNm del angiotensinógeno, reportando la capacidad de estos de secretar Ang I y Ang II en ausencia de renina.

Las acciones de la Ang II que influirían en el desempeño físico estarían dadas por la redistribución del flujo sanguíneo desde las fibras tipo I a las fibras tipo II. Según Rattigan et al.,¹⁰ al infundir Ang II a ratas durante la contracción muscular tetánica de los músculos gastrocnemios, encontraron que en éstos se producía una menor vasoconstricción, pero aumentaba el consumo de oxígeno, generando la redistribución del flujo sanguíneo desde los músculos no contraídos con predominio de fibras tipo I a músculos que realizaban contracción con predominio de fibras tipo II. Asimismo, otras acciones que favorecerían una mejora en el rendimiento físico están dadas por la facilitación de la transmisión nerviosa simpática¹¹, lo que mejora la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas periféricas y del sistema nervioso central. Además, la Ang II es un estimulador directo del crecimiento celular (hipertrofia e hiperplasia) en CMVL en humanos y produce la inducción de varios factores de crecimiento endógeno, como el factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento transformante beta-1 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, favoreciendo a nivel cardiaco la generación de hipertrofia de la musculatura lisa vascular¹²⁻¹³.

A su vez, la inhibición farmacológica aguda de la ECA, aumenta la concentración de insulina y estimula el transporte de glucosa en el músculo esquelético. En estas condiciones, el trabajo muscular incrementa el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético y mejora la captación de la glucosa, a través del aumento del receptor de BK (B2BK) mediado por la síntesis de ON en el músculo esquelético, lo que produce un importante efecto vasodilatador y un incremento de la translocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática¹⁴.

Polimorfismo I/D del gen de la ECA asociado a fuerza muscular.

El gen de la ECA se encuentra ubicado en el cromosoma 17 en la posición q23.3, contiene 26 exones y 25 intrones. El polimorfismo rs1799752 del gen de la ECA, está determinado por la presencia (inserción) o ausencia (deleción) de una secuencia Alu de 287 pares de bases (pb) ubicada en el intrón 16. Se ha asociado el alelo D a mayores niveles de ECA circulante y, por consiguiente, de Ang II, lo que mediaría una mayor ganancia de fuerza a través de la hipertrofia muscular¹⁵. Por su parte, el alelo I se ha asociado a menores niveles de ECA, lo que disminuiría la degradación de BK, favoreciendo la vasodilatación, además de cambios en la disponibilidad y eficiencia en la utilización de glucosa y

predominancia de las fibras tipo I^{13,16}. La variabilidad en las concentraciones de ECA circulante puede ir desde un 18% a un 47 %^{13,16-18}. Jalil et al.,¹⁹ evidenciaron en población chilena mayores niveles de ECA plasmática en sujetos portadores del alelo D.

El alelo D se ha asociado a un aumento en la fuerza e hipertrofia muscular durante entrenamiento de fuerza²⁰⁻²¹, mientras que el alelo I a mejoras en la fuerza muscular post entrenamiento²². Por lo que se ha propuesto una asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA y una mejora en fuerza muscular y la respuesta muscular post entrenamiento.

Costa et al.,²³ reportaron asociación entre el alelo D y la fuerza muscular al analizar un grupo de atletas portugueses de alto rendimiento, de ambos sexos y distintas disciplinas, sometidos a pruebas de fuerza prensil y altura máxima de salto y analizados por un modelo de alelo dominante D (DD/ID vs II). Asimismo, Pescatello et al.,²⁴ en población norteamericana, sometieron a 631 sujetos no atletas a un programa de entrenamiento de resistencia a flexores de codo unilateral y compararon el brazo entrenado (no dominante) con el no entrenado (dominante), encontrando que los sujetos con alelo I (II/ID) presentaban en el post entrenamiento un incremento en contracción voluntaria máxima, tanto en el brazo entrenado como no entrenado, en comparación con el homocigoto DD, mientras que los sujetos con el alelo D (DD/ID) tuvieron incremento en 1 repetición máxima (1RM) y tamaño muscular del brazo no entrenado. Los autores atribuyen estos resultados a la mediación de mecanismos neurales.

A su vez, Charbonneau et al.,²⁵ investigaron la asociación entre el genotipo del gen de la ECA con la respuesta muscular frente al entrenamiento, realizando un análisis diferenciado por sexo y bajo un modelo por genotipo y por alelo dominante D, en el cual se reportó que el genotipo DD fue asociado a diferencias en el volumen muscular medido por tomografía computarizada tanto en la pierna entrenada como no entrenada, pero no así en 1RM o en las adaptaciones de volumen muscular post entrenamiento de fuerza.

Adicionalmente, Zhang et al.,¹⁶ asoció al polimorfismo I/D del gen de la ECA a cambios en el tipo de fibra muscular, donde se evidenció una asociación entre el alelo I con un aumento de las fibras tipo I.

Polimorfismo I/D del gen de la ECA y su influencia en la mejora del VO₂máx.

Dentro de los posibles mecanismos relacionados a la ventaja dada por el polimorfismo I/D del gen de la ECA, existiría una mejora en el consumo máximo de oxígeno²⁶, sin embargo, existen reportes contradictorios respecto a cuál es el genotipo que proporcionaría una mejora en el VO₂máx. Hagberget al.,²⁷ en un estudio realizado a mujeres menopáusicas en el cual el genotipo II tuvo un mayor consumo de oxígeno (6,3 ml/kg/min-1 más que el genotipo DD y 3,3 ml/kg/min-1 más que el genotipo ID). Sin embargo, Zhao et al.,¹⁶ reportaron que el genotipo DD en jóvenes estudiantes universitarios chinos de sexo masculino, se asoció con mayores niveles de VO₂máx. Del mismo modo, Rankinen et al.,²⁸ en sujetos sedentarios, evidenciaron un aumento en el VO₂máx post entrenamiento mayor en los sujetos con genotipo DD. De igual forma, existen estudios en los que no se ha encontrado asociación entre las variables descritas²⁹⁻³⁰.

Polimorfismo I/D del gen de la ECA asociado a rendimiento físico en distintas poblaciones.

No obstante, existen mecanismos por los cuales el polimorfismo I/D del gen de la ECA produciría efectos funcionales que determinarían su asociación con una mejora en el rendimiento físico. En la literatura se encuentra una diversidad de resultados en distintas poblaciones a nivel mundial en cuanto a las relaciones encontradas.

Se han presentado diversos resultados en cuanto a la frecuencia alélica y distribución genotípica del polimorfismo ID del gen de la ECA en distintas poblaciones y disciplinas deportivas. En caucásicos se ha encontrado una frecuencia del genotipo II en grupos controles entre 15% a 45% mientras que, en atletas de resistencia cardiorrespiratoria, de un 25% a 50%^{22,31,32}. En población africana la frecuencia del genotipo II en grupos controles es de aproximadamente un 7% y en atletas de alto rendimiento de resistencia cardiorrespiratoria un 15%^{33,34}. En población chilena, Jalil et al.,¹⁹ al estudiar la asociación del polimorfismo con enfermedad cardiovascular seleccionaron una muestra de 117 sujetos sanos, normotensos entre 45 y 60 años, de nivel socioeconómico medio, no obesos ni diabéticos, determinaron que la frecuencia de los alelos I y D era de 57% y 43% respectivamente, similares frecuencias a las reportadas por Rosales et al.³⁵ (Tabla 1), sin embargo, al buscar una asociación con el síndrome coronario agudo, ninguno de los dos artículos encontró asociación

entre las polimorfismo I/D del gen de la ECA a enfermedad cardiovascular.

	Distribución Genotipo II
Grupo Control Caucaásicos	15% - 45%
Atletas de Disciplinas Cardiorrespiratorias	25% - 50%
Grupo Control Africanos	7%
Atletas de Disciplinas Cardiorrespiratorias	15%
Población Chilena	27%

Tabla 1. Distribución genotipo II en distintas poblaciones.

En cuanto a la resistencia cardiorrespiratoria, Montgomery et al.,²² realizaron dos estudios en paralelo. En el primero de ellos evaluaron a 33 montañistas británicos los cuales eran capaces de subir más de 7000 metros sin uso de oxígeno suplementario y al ser comparados con 1906 sujetos controles, encontraron que la frecuencia del genotipo II era significativamente mayor en los montañistas de alto rendimiento. En un segundo estudio, sometieron a entrenamiento de resistencia de flexores de codo a 78 reclutas de la armada británica, encontrándose que el genotipo II presentaba mayores diferencias en la duración de las repeticiones medidas en segundos comparando el estado pre y post entrenamiento.

Por su parte, Cerit et al.,³⁶ al realizar un estudio con 186 hombres reclutas de la armada de Turquía sometidos a un programa de entrenamiento aeróbico y anaeróbico, concluyeron que los sujetos con genotipo DD presentaban una ventaja en los ejercicios aeróbicos de corta duración, mientras que el alelo I fue asociado a ejercicios de resistencia cardiorrespiratoria. Shenoy et al.,³⁷ estudiaron a 29 triatletas de nivel nacional del ejército indio y compararon las frecuencias genotípicas de éstos con un grupo control de 101 sujetos sanos, a los cuales se les realizaron mediciones de VO₂máx, flexibilidad y potencia muscular, no encontrando diferencias significativas en los parámetros de ejercicio físico entre los genotipos de triatletas, pero sí una mayor frecuencia del alelo I al comparar los triatletas con el grupo control; concluyendo así que existía asociación entre el alelo I del gen de la ECA con resistencia cardiorrespiratoria por una diferencia en la prueba de VO₂máx. Sin embargo, Tobina et al.,³⁸ al estudiar la asociación entre polimorfismo I/D y rendimiento físico de resistencia cardiorrespiratoria en 37

corredores japoneses de alto nivel comparados a 335 sujetos controles no atletas, determinaron que los corredores de alto rendimiento que completaban la maratón en 2 horas y 10 minutos, presentaban el genotipo DD o ID, lo que sugiere que es el alelo D quien favorece el rendimiento de resistencia cardiorrespiratoria, a pesar que una de las limitaciones fue el pequeño número de corredores de alto rendimiento. Asimismo, Amir et al.,³⁹ estudiaron a 121 atletas de alto rendimiento israelitas (79 corredores de maratón y 42 velocistas de 100-200 metros), comparados con un grupo control de 247 individuos no deportistas, y observaron una mayor frecuencia del alelo D en corredores de maratón (77%) comparados al grupo control (66%) y velocistas (57%). Además, los odds ratio (OR) del genotipo DD en atletas de resistencia fueron de 3,26 con un 95% de intervalo de confianza, es decir, los genotipos DD tienen más de tres veces la probabilidad de estar presentes en los atletas de resistencia, concordantes a los resultados encontrados en población lituana, en atletas profesionales que participaban en deportes de resistencia cardiorrespiratoria poseían una alta frecuencia del genotipo DD⁴⁰.

En cuanto a la potencia muscular, el alelo D ha sido asociado a un mejor rendimiento en variadas disciplinas deportivas que involucran potencia muscular, tales como velocistas, nadadores o en pruebas físicas de potencia muscular^{23,32,41-43}. Nazarov et al.,⁴⁴ estudiaron a 217 atletas rusos los que fueron estratificados según rendimiento y duración de la disciplina que practicaban, encontrando una mayor frecuencia del alelo D en atletas de corta distancia y del alelo I en aquellos de moderada distancia. Asimismo, Bell et al.,⁴⁵ estudiaron a rugbistas caucásicos y los compararon según las distintas posiciones en las que jugaban en la cancha. Sus hallazgos indicaron que el genotipo DD se expresaba más en los jugadores back, (los que requieren más velocidad y fuerza) que en los forwards.

Boraita et al.,³³ concluyó que el polimorfismo I/D del gen de la ECA en deportistas españoles, no influye en la adaptación cardiovascular al entrenamiento. Sin embargo, la muestra no se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg debido al predominio del genotipo ID en la categoría de deportistas participantes del estudio, por lo que los resultados deben ser asimilados con cautela. Sin embargo, también existen estudios en los cuales no se ha encontrado asociación entre éstas variables. Garrett et al.,⁴⁶ compararon a grupos de corredores de alto rendimiento del equipo nacional de

Etiopía, especialistas en distancias de 5 km, 10 km o maratón, con un grupo control representante de la población general etíope, no mostrando asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA con deportes de resistencia cardiorrespiratoria. Similares resultados a los encontrados por Scott et al.,⁴⁷ en atletas keniatas. Por su parte, Rodríguez et al.,⁴⁸ evaluaron la asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA solo o en combinación con el polimorfismo R577X de la ACTN3 por medio de pruebas de potencia muscular, salto y velocidad de 30 metros, analizando por modelo de genotipo y además de modelo dominante del alelo D, en jóvenes españoles adultos no atletas, no encontrando asociación entre las variables (Tabla2).

Hasta la fecha de esta revisión, en Chile no existen publicaciones respecto a la asociación de este polimorfismo con rendimiento físico.

Conclusión

A pesar de que un polimorfismo por sí solo no puede dar respuesta al perfil de un atleta de alto rendimiento, el ir develando cuáles son las variantes genéticas relacionadas a una mejora en el rendimiento físico ayudaría a reconocer aquellas que influyen directamente y así, en el contexto de la “kinesiogenómica”, potenciar los factores ambientales contribuiría al desarrollo de un deportista de alto rendimiento.

Las pruebas físicas que se han utilizado en los estudios con el fin de pesquisar asociaciones entre rendimiento físico y polimorfismo I/D del gen de la ECA han sido diversas, lo que pudiese influir en parte en la variabilidad de los resultados, por lo que es importante definir un set de pruebas físicas que se ajusten para la medición de rendimiento de resistencia cardiorrespiratoria y potencia muscular asociado a variantes genéticas. Además, los test submáximos ya sean de campo o en ciclo ergómetro tienen la ventaja de ser de bajo costo, fáciles de implementar y reproducir.

En la mayoría de los trabajos revisados, la población de estudio son atletas de alto rendimiento (considerados aquellos ganadores de medallas olímpicas o campeones mundiales en su categoría), sin embargo, a nivel nacional existe un número menor de atletas de este tipo. Además, considerando que en Chile no existen estudios que realicen asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA con rendimiento físico de resistencia cardiorrespiratoria o potencia muscular, cobra real importancia el establecer las bases de esta asociación en

Tabla 2. Muestra resultados diversos en las distintas poblaciones a nivel mundial.

Estudio	Participantes	Asociación	Población
Mongomery et al., (1998)	33 montañista británicos 78 reclutas de la armada británica	Alelo I a Resistencia y mejor respuesta en entrenamiento	Británica
Nazarov et al., (2001)	217 atletas rusos	Alelo D > atletas de corta distancia Alelo I > atletas de moderada distancia	Rusa
Tobina et al., (2010)	37 corredores élite	Alelo D asociado a rendimiento de resistencia	Japonesa
Amir et al., (2007)	121 atletas de élite	Alelo D > frecuencia en los corredores de maratón	Israelita
Costa et al., (2009)	39 nadadores	Alelo D > asociado a nadadores de élite de corta distancia	Portuguesa
Bell et al., (2010)	68 rugbistas	Alelo D asociado a potencia muscular	Británica
Rankinen et al., (2000)	192 atletas de resistencia	No encontró asociación	Canadiense, Alemana, Finlandesa y Estadounidense
Garret et al., (2011)	76 atletas de resistencia	No encontró asociación	Etiópe

una población general inactiva físicamente, homogénea en términos de actividad física y no sometida a protocolos de entrenamiento regular que puedan interferir en los resultados de las pruebas físicas y su posterior estratificación por rendimiento. Desde esta perspectiva, se deja abierta la posibilidad de realizar estudios en atletas de alto rendimiento que busquen la asociación de este polimorfismo en las disciplinas que tengan relación con las pruebas empleadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eynon N., Ruiz J., Olivera J., Duarte J., Birk R., Lucia A. (2011). Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol*, 589 (13): 3063-3070.
2. Vedyakov A. & Tonevitskii A. (2006). Analysis of a series of Significant Genetic Polymorphisms in athletes. *Human Physiology*, 32 (2): 204-208.
3. Jones A. & Woods D. (2003). Skeletal muscle RAS and exercise performance. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, (35): 855-866.
4. Martin P., Poyanmehr A., Kreutz R. (2006). Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev*, (86): 747-803.
5. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., et al. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme related Carboxy peptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res.*, 87(5):E1-9.
6. Sharp R. (2006). Role of sodium in fluid homeostasis with exercise. *Journal of American college of nutrition*, 25 (3): 231S-239S.
7. Gordon S., Davis B., Carlson C., Booth F. (2001). ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (280): 150-159.
8. Johnston A, Baker J, De Lisio M., Parise G (2011). Skeletal muscle myoblasts possess a Stretch-Responsive Local Angiotensin Signalling System. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*

- 12(2):75-84.
9. Qi J., Minor L., Smith C., Hu B., Yang J., Andrade-Gordon P., et al. (2005). Characterization of functional Urotensin II Receptors in Human Skeletal Muscle Myoblasts: Comparison with Angiotensin II Receptors. *Peptides*, 26(4): 683–690.
 10. Rattigan S., Dora K., Tong A., Clark M. (1996) Perfused Skeletal Muscle Contraction and Metabolism Improved By Angiotensin II-Mediated Vasoconstriction. *American Journal Of Physiology* (271): 96-103.
 11. Euan A., Kardos A., Ewan J., Ewan S., Habenbacher W., Wheeler M., et al. (2006). Angiotensin converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *J Am Coll Cardiol*, (48): 523-531.
 12. Di Mauro M., Izzicupo P., Santarelli F., Falone S., Pennelli A., Amicarelli F. et al. (2010). ACE and AGTR1 Polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 42(5):915-921.
 13. Kasikcioglu E., Kayserilioglu A., Ciloglu F., Akhan H., Oflaz H., Yildiz S., et al. (2004). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism, Left Ventricular Remodeling, and Exercise Capacity in Strength-Trained Athletes. *Heart Vessels* (19):287–293.
 14. Luther J. & Brown N. (2011). The Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Glucose Homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(12): 734-739.
 15. Min S., Takahashi K., Ishigami H., Hiranuma K., Mizuno M., Ishii T., et al. (2009). Is there a gender difference between ACE gene and race distance? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* (34): 926-932.
 16. Zhang, B., H. Tanaka, N. Shono, Miura S., Kiyonaga A., Shindo M., et al (2003). The I Allele of the Angiotensin Converting Enzyme Gene is Associated with an increased percentage of Slow-Twitch Type I Fibers in human skeletal muscle. *Clin. Genet*, (63):139–144.
 17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. (1990) An insertion/deletion polymorphism in the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation* (86) 1343-1346.
 18. Costa A., Silva A., Garrido N., Louro H., Marinho D., Marques M. et al. (2009) Angiotensin-Converting Enzyme Genotype affects skeletal muscle strength in elite athletes. *Journal of Sports Science and Medicine*, (8): 410-418.
 19. Jalil J., Piddo A., Cordova S., Chamorro G., Braun S., Jalil R., et al. (1999). Prevalence of the Angiotensin I Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism, Plasma Angiotensin Converting Enzyme Activity, and Left Ventricular Mass I in a normotensive Chilean population. *American Journal Of Hypertension*, 12 (7): 697-704.
 20. Folland J., Leach B., Little T., Hawker K., Myerson S., Montgomery H., et al. (2000). Angiotensin Converting Enzyme Genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *experimental. Physiology*, 85(5):575-579.
 21. Colakoglu M., Cam F., Kayitken B., Cetinoz F., Colakoglu S., Turkmen M., et al. (2005). Ace Genotype may have an effect on single versus multiple set preferences in Strength Training. *Eur J Appl Physiol*, (95): 20–27.
 22. Montgomery H., Marshall R., Hemingway H., Myerson S., Clarkson P. (1998). Human Gene for Physical Performance. *Nature*, (393):221-22.
 23. Costa A., Silva A., Garrido N., Louro H., Oliveira R., Breitenfeld (2009). Association between Ace D Allele and Elite Short Distance Swimming. *Eur J Appl Physiol*, (106):785-790.
 24. Pescatello L., Kostek M., Gordish-Dressman H., Thompson P., Seip R., Price T., et al. (2006). ACE ID Genotype and the Muscle Strength and Size Response to Unilateral Resistance Training. *Med Sci Sports Exerc*, 38(6): 1074-1081.
 25. Charbonneau D., Hanson E., Ludlow A., Delmonico M., Hurley B., Roth S. (2008) Ace Genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med. Sci. Sports Exerc*, 40(4):677–683.
 26. Almeida A., Alexandre B., Pardono E., Moreno R., Karoline P., Sérgio B., et al. (2012). The Influence of ACE Genotype on Cardiovascular Fitness of moderately active young men. *Arq Bras Cardiol*, 98(4):315-320.
 27. Hagberg, J., Ferrell R., Mc-Cole S., Wilund K., Moore G. (1998). VO2max is associated with ACE Genotype in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol*, 85(5): 1842-1846.
 28. Rankinen, T., Pérusse L., Gagnon J., Chagnony V., Leon A., Skinner J., et al., (2000) Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotypes in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol*, (88): 1029-1035.
 29. Woods D., World M., Rayson M., Williams A., Jubb M., Jamshidi Y., et al., (2002). Endurance enhancement related to the Human Angiotensin I- Converting Enzyme I-D Polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training. *Eur J Appl Physiol*, (86): 240-244.
 30. Day Stephen H., Gohlke P., Dhamrait S., Williams G. (2007). No association between the Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Elite Endurance Athlete Status. *Eur J Appl Physiol*, (99):11–18.
 31. Myerson S., Hemingway H., Budget R., Martin J., Humphries S., Montgomery H. (1999). Human Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Endurance Performance. *J Appl Physiol*, 87(4):1313-1316.
 32. Collins M., Xenophontos S., Cariolou M., Mokone G., Hudson D., Anastasiades L., et al. (2004). The ACE Gene and endurance performance during The South African Ironman Triathlons. *Med. Sci. Sports Exerc*, 36(8):1314-1320.
 33. Boraita A., De La Rosa A., Heras M., De La Torre A., Canda A., Rabadán M. (2010). Adaptación Cardiovascular, Capacidad Funcional y Polimorfismo Inserción/Delección de la Enzima de Conversión de Angiotensina en deportistas de élite. *RevEsp-Cardiol*, 63 (7):810-819.
 34. Rankinen T., Wolfarth B., Simoneau J., Maier-Lenz D., Rauramaa R., Rivera M. et al. (2000). No Association between the Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Elite Endurance Athlete Status. *J Appl Physiol*, (88): 1571-1575.
 35. Rosales A., Jaramillo P., Lanás C., Lanás F., Salazar L., (2009). Polimorfismo Ins/Del del gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina-I en individuos chilenos con enfermedad coronaria documentada por angiografía. *Biomedical Science*, (1):20-27.
 36. Cerit M., Colakoglu M., Erdogan M., Berdeli A., Cam F. (2006). Relationship between Ace Genotype and Short Duration Aerobic Performance Development. *European Journal of Applied Physiology*, 98(5): 461-465.
 37. Shenoy S., Suparna T., Jaspal S., Amarjeet S. (2010). Association of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Indian Army Triathletes Performance. *Asian Journal of Sports Medicine*, 1(3): 143-150.

38. Tobina T., Michishita R., Yamasawa F., Zhang B., Sasaki H., Tanaka H. et al. (2010). Association between the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Endurance Running Speed in Japanese runners. *J Physiol Sci*, (60):325–330.
39. Amir O., Amir R., Yamin C., Attias E., Eynon N., Sagiv M., et al. (2007) The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol*, 92(5): 881-886.
40. Ginevicienė V., Kucinskas V., Kasnauskienė (2009). The angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Lithuanian professional athletes. *Acta Medica Lituanica*, 16(1-2)9-14.
41. Woods D., Hickman M., Jamshidi Y., Brull D., Vassiliou V., Jones A., et al. (2001) Elite Swimmers and the D Allele of the ACE I/D Polymorphism. *Hum Genetic*, (108):230-232.
42. Cam F., Colakoglu M., Sekuri C., Colakoglu S., Sahan C., Berdeli A. (2005). Association between the ACE I/D Gene Polymorphism and Physical Performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol*. 30(1):74-86.
43. Saber-Ayad M., Nassar Y., Latifinas A. (2012). Angiotensin-Converting Enzyme I/D Gene Polymorphism affects early cardiac response to professional training in young footballers. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, [Epub ahead of print]1-7.
44. Nazarov I., Woods D., Montgomery H., Shneider O., Kazakov V., Tomilin V. (2001). The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism in Russian athletes. *European Journal Of Human Genetics*, (9):797- 801.
45. Bell W., Colley P., Gwynne J., Glazier P. Evans W., Darlington S., (2010). ACE ID Genotype and Leg Power in Rugby Union Players. *J Sports Med Phys Fitness*, (50): 350-355.
46. Garrett. A., Scott R., Deason M., Dawson T., Wolde B., Bekele Z. et al (2011) No association between Ace Gene Variation and Endurance Athlete Status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (4): 590-597.
47. Scott R., Moran C., Wilson R., Onywera V., Boit M., Goodwin W., et al. (2005). No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Variation and Endurance Athlete Status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Moll Integr Physiol*, 141 (2):169-75.
48. Rodríguez-Romo G., Ruiz J., Santiago C., Fiuza-Luces C., González-Freire., Gómez- Gallego F., et al. (2010). Does the ACE I/D Polymorphism, alone or in combination with the ACTN3 R577X Polymorphism, influence muscle power phenotypes in young, non-athletic adults? *Eur J Appl Physiol*, (110): 1099-1106.

Correspondencia: Sandra Becerra
 correo electrónico: sbecerram@gmail.com