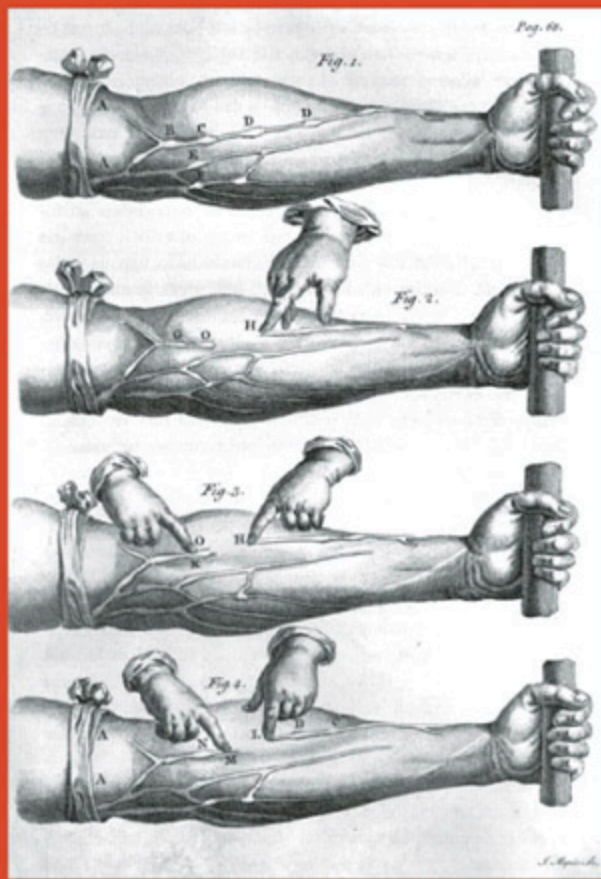


REVISTA MEDICA

de Risaralda

Órgano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira



Revista Médica de Risaralda
Vol 15 No 1 Mayo de 2009
www.utp.edu.co
e mail: revistamedica@utp.edu.co

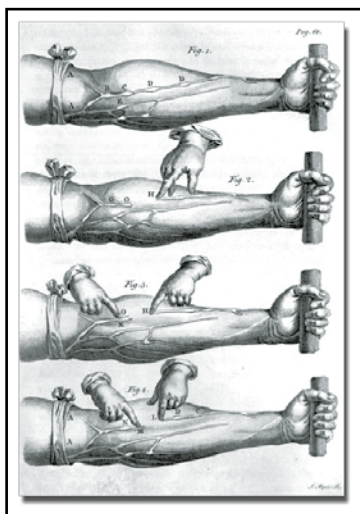


Imagen portada:

William Harvey (1578-1657): Opera omnia. A Collegio Medicorum Londinensi edita, 1766.

Fotografías:

Gustavo Adolfo Moreno Bañol

Comité Asesor del presente número:

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| • Gina Cristina Guayacán | Pediatría |
| • José William Martínez | Epidemiología |
| • José Fernando López | Fisiatría |
| • Jaime Mejía Cordobés | Semiología |
| • Jorge Enrique Machado | Farmacología |
| • Guillermo Valencia Montoya | Psicología Clínica |
| • Juan Carlos Monsalve | Gerencia en Servicios de Salud |
| • Marta Elena Marín | Endocrinología |
| • Carlos Danilo Zapata | Actividad física y Salud |

La revista Médica de Risaralda es una publicación de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.
www.utp.edu.co e-mail: revistamedica@utp.edu.co

Indexada por Colciencias en categoría C para la vigencia 2007-2009

© 2009 Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. Derechos Reservadas.

Edición 700 ejemplares

ÓRGANO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA
DE PEREIRA

Rector UTP
LUIS ENRIQUE ARANGO J.

Vicerrector Académico
JOSE GERMÁN LÓPEZ Q.

Vicerrector Administrativo
FERNANDO NOREÑA J.

Vicerrector de Investigaciones,
Innovación y Extensión
SAMUEL OSPINA MARIN

Decano Facultad de Ciencias de la Salud
SAMUEL EDUARDO TRUJILLO

Director
JOSE CARLOS GIRALDO T, Mg

COMITÉ EDITORIAL

Medicina Básica
JULIO CESAR SANCHEZ, PhD
JUAN CARLOS SEPÚLVEDA ARIAS, PhD
CARLOS A. ISAZA M.
JORGE ENRIQUE GÓMEZ MARÍN, PhD
(Universidad del Quindío)
ROBERT WILKINS, PhD
(Universidad de Oxford)
MARIA ELENA SANCHEZ, PhD
(Universidad del Valle)

Medicina Comunitaria
MARTA CECILIA GUTIÉRREZ, PhD

Semiología
JAIME MEJÍA C.

Psicogeriatría y Demencias
RAFAEL P. ALARCÓN V, Mg

Salud Mental
JORGE ENRIQUE ECHEVERRY CH.
JUAN CARLOS ARANGO LASPRILLA, PhD
(Universidad de New Jersey)

Medicina Interna
EDUARDO RAMÍREZ VALLEJO
DARÍO PATIÑO GUTIÉRREZ
JOSÉ FERNANDO GÓMEZ MONTES
(Universidad de Caldas)
GUSTAVO MONTEALEGRE LYNETT
(Universidad del Tolima)

Materno Infantil
JOSE WILLIAM LEÓN

Cirugía
LUIS ALBERTO MARÍN G.
JULIANA BUITRAGO J, Mg

Actividad Física y Salud
LUIS ALEJANDRO GUZMÁN D, Mg

Recreación
MARGARITA MARÍA CANO

Diseño, Diagramación:
Centro de Recursos Informáticos
y Educativos - Sección diseño
diseño@utp.edu.co

Qué hace a un campeón? Explicando la variaciones en el desempeño deportivo en humanos

Duverney Gaviria Arias.

*Centro de Biología Molecular y Biotecnología-CENBIOTEP
Docente Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.*

Enrique Aguilar Fernández.

*Centro de Biología Molecular y Biotecnología-CENBIOTEP
Docente Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.*

Resumen

La variación en el desempeño deportivo de los humanos es determinada por un complejo sistema de interacciones de diversos componentes tales como socio-culturales, psicológicos y fisiológicos, los cuales a su vez se ven controlados tanto por elementos ambientales como genéticos. Aunque la clásica dicotomía gene-ambiente es una aproximación demasiado simplista para comprender en total las variaciones de los principales determinantes del rendimiento deportivo. En otras palabras los genes y el ambiente interaccionan no solo a corto plazo sino también en el tiempo de vida de un organismo con efectos permanentes en el fenotipo del adulto. Este artículo se enfoca en una revisión de estudios que analizan los polimorfismos en genes candidatos relacionados con el fenotipo de desempeño físico en atletas. Aunque en la actualidad han sido identificados más de 170 polimorfismos genéticos relacionados con el rendimiento deportivo en humanos, se hará especial énfasis en unos cuantos con el fin de ampliar un poco sobre los mecanismos mediante los cuales estos operan.

Palabras clave: genes, polimorfismo genético, rendimiento deportivo.

Recibido para publicación: 10-02-2009

Aceptado para publicación: 26-05-2009

Introducción

Siempre se ha creído que el balance entre características biológicas y mecánicas de los individuos, en conjunto con factores favorables tales como la nutrición, la composición corporal al igual que las circunstancias psicológicas y sociales, son los determinantes de las características específicas en el desempeño físico. Con el paso del tiempo estos factores por sí solos han resultado insuficientes para

caracterizar completamente un fenotipo particular en el desempeño físico. El genoma humano consiste en aproximadamente 20.000-25.000 genes que determinan las características estructurales y funcionales propias de nuestra especie (1). Con el nivel actual de conocimiento se ha determinado que existen pequeñas variaciones a nivel de la secuencia de nucleótidos en cada uno de estos genes, descritas como polimorfismos o variantes genéticas. Tal diversidad genética al interactuar con condiciones ambientales específicas determina un fenotipo, esto es lo que explica en parte, muchas de las variaciones observadas en el desempeño físico de los humanos (2, 3). Numerosos estudios han demostrado o sugieren una heredabilidad significativa para caracteres de interés para la fisiología del ejercicio. Estos incluyen estudios de desempeño aeróbico y respuesta al entrenamiento (4), desempeño anaeróbico (5), fuerza muscular y potencia (6), coordinación neuromuscular (7), densidad ósea, tamaño y composición corporal (8, 9), distribución y tipo de fibra muscular (10), variables cardiovasculares en las que se incluyen la presión sanguínea, bioquímica de los lípidos en sangre (11), glucosa e insulina en sangre, sensibilidad periférica a la insulina (12), utilización de sustratos y tasa metabólica (13), función pulmonar (14) y hormonas y respuesta hormonal al entrenamiento (15). Como resultado del análisis conjunto de estas estrategias, se han podido identificar en la actualidad más de 170 genes con relación al rendimiento deportivo (2). Los trabajos que aportan a esta publicación han tenido un rápido desarrollo; por ejemplo, mientras que solo cinco genes fueron reportados antes de 1997, 34 fueron reportados entre 1997 y 2002 (16). Las características asociadas con estos polimorfismos genéticos incluyen: medidas del desempeño cardiorrespiratorio, función cardíaca, fuerza muscular y respuesta al entrenamiento. Adicionalmente se han reportado cinco genes asociados directamente con atletas de alto rendimiento (16). La marcha del descubrimiento de genes de rendimiento parece acelerarse aun más para los próximos diez años, a medida que se aplican técnicas moleculares y estadísticas más sofisticadas para identificar variaciones genéticas y nuevos genes candidatos sobre cohortes grandes y bien definidas (17).

Por lo tanto aunque existe un gran número de variantes genéticas identificadas las cuales han mostrado asociación con los fenotipos de desempeño físico, se tomarán aquellos que tengan influencia en modalidades que impliquen fuerza o potencia muscular y aquellas que impliquen resistencia cardiovascular. De igual manera se discutirán algunos de los mecanismos biológicos a través de los cuales los polimorfismos contribuyen a la identificación de un individuo como deportista de élite.

Actina (ACTN 3)

A pesar de la heterogeneidad y distribución de los diferentes tipos de fibras en el músculo esquelético, las contracciones musculares dependen de las interacciones de las proteínas miofibrilares, miosina y actina. La organización estructural al igual que el mantenimiento del aparato contráctil muscular, dependen del complejo de proteínas al cual se ligan los sarcómeros y que al final sostienen la fibra muscular. En este contexto, las α -actininas constituyen las proteínas predominantes. Las α -actininas son proteínas de unión a actina relacionadas con las distrofinas que son codificadas por una familia de multigenes. En células no musculares las α -actininas 1 y 4 (formas citoesqueléticas) se encuentran sobre los nódulos de los microfilamentos, en donde median los procesos de unión a membrana en las uniones de tipo adherente de una manera que es dinámicamente regulada por calcio (18). En el músculo esquelético las actininas hacen parte estructural de los componentes de la línea-Z, en donde se entrecruzan con filamentos delgados, de igual manera desarrollan una función estática al mantener el arreglo ordenado de las miofibrillas. Estas proteínas poseen una función regulatoria al coordinar la contracción de la miofibrilla (18). En humanos existen dos genes que codifican α -actininas de músculo esquelético: *ACTN2* (MIM 102573 / 1 q42-q43), expresada en todas las fibras y *ACTN3* (MIM 102574 / 11 q13-q14), la cual restringe su expresión a las fibras rápidas o de tipo 2 (19). Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) (C-T) en la posición 1747 en el exón 16 del gene de *ACTN3*, citocina por timina, tiene como efecto que el aminoácido arginina se convierte ahora en un codón de parada prematuro en el residuo 577 (R577X) (19). Los individuos homocigotos para el alelo 577X no expresan la α -actinina 3 (18); sin embargo, no

muestran fenotipos patológicos como efecto de esta alteración, se cree que la α -actininas 2 suplen esta deficiencia (19).

Si la α -actinina 3 posee un importante papel en las fibras musculares de tipo 2, se podría pensar que existen diferencias en el funcionamiento del músculo esquelético de los individuos dependiendo del genotipo presente. Se ha identificado que aquellos con el genotipo RR o RX, podrían presentar ventajas en las modalidades de explosión / fuerza muscular cuando son comparados con los individuos del genotipo XX (20). Para examinar esta hipótesis, se comparó el genotipo y la frecuencia de los alelos para ACTN3 en una población de 107 atletas de élite (72 hombres y 35 mujeres) en eventos de velocidad/fuerza y 194 atletas de élite (172 hombres y 72 mujeres) para eventos de resistencia y 436 individuos sanos no atletas (20). Estos autores identificaron diferencias significativas en las frecuencias de los alelos entre los atletas de velocidad/fuerza y los controles tanto para hombre como para mujeres. Cuando se analizaron estos atletas en su totalidad, se presentó baja frecuencia del genotipo XX, cuando se comparó con los individuos control (6% vs 18% respectivamente), ninguna de las 35 mujeres atletas de fuerza/velocidad presentaron el genotipo XX. Cuando se analizaron en totalidad los atletas de fuerza/velocidad, estos presentaron una frecuencia elevada del genotipo RR con frecuencia menor del genotipo RX (50% y 45% respectivamente) comparados con el grupo control (39% y 52% respectivamente). De igual interés fue la evaluación de las frecuencias alélicas entre los atletas de fuerza/velocidad y los de resistencia, los que mostraron frecuencias de los alelos en direcciones opuestas encontrándose diferencias significativas en los valores determinados para ambos géneros. La frecuencia del genotipo XX en hombres fue 20% para atletas de resistencia y 8% para atletas de fuerza/velocidad. En las mujeres se encontraron valores de 29% para atletas de resistencia y 0% para las participantes de fuerza/velocidad. La frecuencia del genotipo RR en hombres fue de 28% para atletas de resistencia y 53% para los de fuerza/velocidad, en las mujeres las frecuencias fueron de 36% y 43 respectivamente (20, 21). El beneficio aparente para la presencia del alelo 577R en los atletas de fuerza/velocidad es consistente con la localización de

α -actinina 3 en las fibras de contracción rápida del músculo esquelético, por esto algunos autores (21) sugieren que la ausencia de la expresión de ACTN3 (genotipo XX) podría estar relacionada con un mejor desempeño en los eventos de resistencia.

Adenosina monofosfato deaminasa (AMPD)

Durante las contracciones intensas y cortas, la demanda repentina de ATP excede la capacidad de resíntesis de la célula. La disminución en la concentración de ATP en esta situación alcanza aproximadamente el 40% (22). El incremento de ADP producto de esta situación en la actividad contráctil intensa, es un factor inhibidor de la contracción en sí misma, siendo un componente característico de la fatiga muscular (23). Este proceso funciona como antagonista de la vía bioquímica mediada por las enzimas con actividades de cinasa y deaminasa (23). En un ensayo para mantener las necesidades energéticas de la célula, la reacción catalizada por la AMP deaminasa ($AMP \rightarrow IMP + NH_3$) indirectamente minimizó la acumulación de ADP mediante la remoción de AMP, cambiando el balance de la reacción de la adenilato ciclasa ($2ADP \rightarrow ATP+AMP$) (22). Esta reacción catalizada por la AMP deaminasa y activada durante el metabolismo del ejercicio intenso en el músculo esquelético es mediada por la isoforma M de esta enzima (mioadenilato deaminasa; AMPD; EC 3.5.4.6), cromosómicamente localizada en la región 1 p13-p21 (24).

Esta isoforma corresponde a más del 95% del total de AMPD y se encuentra principalmente en las fibras musculares tipo II. Una mutación sin sentido en la posición 34 del exón 2 del gene AMPD, convierte el codón CAA (glutamina) en el codón de parada TAA, lo que produce una enzima truncada. Los individuos con el polimorfismo del codón de parada (genotipo TT o CT) presentan actividad enzimática baja o intermedia. Este genotipo tiene como efecto en las personas que lo presentan calambres, dolor y fatiga prematura durante el ejercicio (22), debido a la acumulación de ADP y AMP. El razonamiento relacionado con la capacidad reducida al ejercicio conectada con AMPD se encuentra en la notable acumulación de ADP y AMP durante el ejercicio. Con el fin de demostrar esta hipótesis algunos investigadores evaluaron pruebas de ejercicios de corta duración como la

prueba de Wingate, la cual consiste en una prueba de alta potencia anaeróbica durante 30 segundos que inducen la expresión de la AMP deaminasa (23). Aunque no se presentó diferencia en el desempeño en la prueba relacionada con el genotipo particular, sí se observó diferencia en la concentración de enzima para cada uno de los genotipos, 1010-2169 mmol/Kg tejido seco/min para CC, 337-632 mmol/Kg tejido seco/min para CT y 4-14 mmol/Kg tejido seco/min para TT. Adicionalmente, la evaluación de la relación del polimorfismo C34T en AMPD con el fenotipo de desempeño cardiovascular en un programa de entrenamiento de veinte semanas permitió verificar que: i) los individuos TT antes del entrenamiento mostraron valores superiores de esfuerzo según la escala de Borg ($p=0.0002$) al ser comparados con los individuos CT y CC antes del entrenamiento, ii) después del periodo de entrenamiento, los valores de la ventilación máxima por minuto, VO_2 máx. y VCO_2 máx. fueron más bajos en los individuos TT ($p=0.01$). Estos resultados sugieren que los individuos TT muestran menor capacidad de ejercicio y menor capacidad de adaptación ventilatoria en respuesta al entrenamiento (23). Evidencias adicionales en deportistas de alto rendimiento de pruebas de resistencia encontraron que en ciclistas y corredores de largas distancias el polimorfismo T se presentaba en baja frecuencia al compararse con controles (4.8% y 8.5% respectivamente) (24).

Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

El sistema endocrino de renina-angiotensina (RAS) juega un papel importante en la regulación de la homeostasis del sistema circulatorio humano. La renina producida por las células yuxttaglomerulares renales, un tipo modificado de célula muscular lisa localizada en las arteriolas aferentes, actúa sobre el angiotensinógeno liberando un péptido de 10 aminoácidos llamado angiotensina I (Ang I), el cual presenta propiedades vasoconstrictoras moderadas; sin embargo, cuando de éste son eliminados dos aminoácidos más se obtiene la angiotensina II (Ang II). Este último corte es llevado a cabo mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o Kininasa II. Este nuevo péptido Ang II presenta una fuerte capacidad vasoconstrictora gracias a la presencia de receptores específicos a nivel de la membrana del endotelio vascular (25). Además de esta vía la enzima convertidora de angiotensina

juega un importante papel en la regulación de la presión sanguínea, actuando sobre la bradiquinina, un potente vasodilatador, logrando su inactivación mediante la remoción de un péptido a nivel de su extremo carboxilo terminal (26).

El gene para la enzima convertidora de angiotensina ECA se encuentra localizado en el cromosoma 17 en la región 17q23 y está compuesto de 26 exones distribuidos a lo largo de 21Kpb (27). Estos 26 exones codifican para dos isoenzimas; la somática, que es expresada en muchos tejidos incluyendo células del endotelio vascular, células epiteliales del riñón y células de Leydig en el testículo y la forma germinal que es expresada solamente por el esperma. Uno de los polimorfismos más estudiados en el gene ECA consiste en la ausencia (deleción alelo D) o la presencia (inserción alelo I) de 287 pares de bases en el intrón 16. El alelo D se relaciona con niveles incrementados de ECA tanto a nivel de tejidos como en el sistema circulatorio (28, 29). El polimorfismo I/D en ECA ha generado gran expectativa en lo relacionado con el desempeño físico en humanos. Recientes estudios han demostrado que el alelo I es más frecuente en los atletas de resistencia, mientras que el alelo D en aquellos atletas involucrados en pruebas de fuerza y potencia (27). Por ejemplo, el análisis de corredores olímpicos reveló una tendencia lineal creciente para la frecuencia del alelo I de 0.35, 0.53 y 0.62% en los especialistas de 200m (n=20), 400-3000m (n=37) y >5000m (n=34) respectivamente. Adicionalmente, se ha observado que en tejido cardíaco la Ang II se presenta como un potente factor de crecimiento celular. Es bien conocido que una de las características más notables en los atletas de alto rendimiento es la hipertrofia del ventrículo izquierdo y se sugiere que esta adaptación es genéticamente mediada. Se ha identificado experimentalmente en hombres, que esta adaptación se relaciona con el polimorfismo en la ECA y se ha determinado que la frecuencia en la presencia del fenotipo es de 44%, 55%, 5% para los genotipos DD, DI y II respectivamente (27). Según estas evidencias experimentales se sugiere por lo tanto que el desempeño de los atletas de resistencia es parcialmente dependiente de la presencia del alelo I, y el de los atletas de fuerza está relacionado con el alelo D debido a su efecto hipertrófico secundario a dicho alelo.

Receptor de la bradiquinina (B2R)

La enzima convertidora de angiotensina ECA es la responsable de la generación de la sustancia vasoconstrictora angiotensina II al igual que de la degradación de la bradikina. Si la ECA juega un papel importante en el metabolismo de bradikina, sería razonable asociar sus niveles de manera inversa con el polimorfismo I/D en la ECA. Altos niveles de ECA, polimorfismo D, producen bajos niveles de bradikina y el polimorfismo I, bajos niveles de ECA, tienen como efecto niveles elevados de bradikina. Esta relación entre ECA y bradikina influye tanto los niveles de glucosa como el flujo a nivel muscular de la sangre, mientras que evita el crecimiento del ventrículo izquierdo o la hipertrofia del ventrículo izquierdo a través de la activación de los receptores 2 (B2R) para bradikina (28, 29). Se ha identificado en el gene para este receptor (BDKRB2) una variante en el exón 1; este gene se encuentra localizado en el cromosoma 14 en la región q32.1-q32.2. La variante identificada consiste en la ausencia de un segmento de 9 pares de bases el cual se asocia con una alta actividad transcripcional del gene y consecuentemente un alto nivel de respuesta para el agonista bradikina (28). De tal manera que si bradikina puede modular la respuesta de hipertrofia del ventrículo izquierdo es de esperar que los diferentes genotipos de BDKRB2 tuvieran el potencial de alterar la magnitud de este crecimiento. Esta hipótesis fue evaluada de manera experimental en 109 individuos para el doble polimorfismo, ECA y BDKRB2 (29). Los resultados permitieron identificar que con respecto a la hipertrofia del ventrículo izquierdo como respuesta al ejercicio, los individuos ECA-II presentaron menores valores con respecto a los individuos ECA-DD (+6.9g vs +11.2g respectivamente; $p = 0.009$). De igual manera los individuos -9/-9-BDKRB2, -9/+9-BDKRB2 y +9/+9-BDKRB2 presentaron respuesta de hipertrofia de 4,6g, 8,3g y 13,7g respectivamente ($p = 0.009$). La respuesta de hipertrofia asociada con ambos genotipos reveló un interesante hecho en individuos DD y +9/+9, la cual consistió en la alteración de la masa de 9.5% mientras que en individuos II y -9/-9 la alteración fue de -0.4%. Con relación a la eficiencia de la función muscular contráctil y el polimorfismo BDKRB2, evaluando la eficiencia delta como la energía usada por unidad de fuerza en bicicleta ergométrica (% de

alteración en el trabajo desempeñado por minuto / % de la alteración en la energía gastada por minuto) de 115 individuos sanos, permitió determinar que la eficiencia delta se asociaba con los genotipos +9/+9, +9/-9 y -9/-9 (23.84 ± 2.41 vs. 24.25 ± 2.81 vs. $26.05 \pm 2.26\%$ respectivamente; $p = 0.002$) (30). La eficiencia delta resultó ser extremadamente alta en los individuos con genotipos combinados II, -9/-9 cuando eran comparados con aquellos individuos con genotipos combinados DD, +9/+9 ($p = 0.0007$) (30). En atletas olímpicos se identificó que existía una tendencia a incrementar la frecuencia del alelo -9 cuando la distancia en los eventos aumentaba [(0.382, 0.412 y 0.569 para especialistas en eventos de ≤ 200 m ($n = 17$), 400-3000 m ($n = 35$) y ≥ 5000 m ($n = 29$), respectivamente]. De igual manera se ha observado una gran proporción de deportistas con alelos combinados 'D' y '+9' en eventos de < 5000 m y una gran proporción de individuos con frecuencias de alelos combinados 'I' y '-9' en especialistas en eventos de > 5000 m (30). Sin embargo, al momento no es claro cómo es que la bradikina podría afectar el fenotipo de desempeño físico. De esta manera las variantes en los genes ECA y BDKRB2 se han convertido en mediadores potenciales del desempeño físico en humanos.

Conclusiones

Si no son tenidas en cuenta las diferencias interindividuales dependientes de la constitución genética de cada individuo, la optimización de los factores considerados en la selección de deportistas será insuficiente. Sin embargo, es importante clarificar que la caracterización de un fenotipo no es el producto de un solo gene exclusivamente y que el resultado final (fenotipo) representa la integración de múltiples genes entre sí y de la covariación de éstos sumados a factores ambientales. De esta manera la identificación de talentos, al igual que la prescripción de programas de entrenamiento que maximicen el potencial individual de los atletas sobre la base de las características genéticas, será lo que hará posible la revolución a nivel de las ciencias del deporte; así, por ejemplo, del 60 al 80% de las variaciones de la masa muscular esquelética y más del 50% de la variación de la masa del ventrículo izquierdo se explican por factores genéticos.

Referencias bibliográficas

1. Stein, L. D. 2004. "Human Genome: End of the Beginning". *Nature*; 431: 915-916.
2. Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Med Sci Sports Exerc*, 2006; 36(9):1451-69.
3. Dias RG, Pereira AC, Negrão CE, Krieger JE. Genetic polymorphisms determining of the physical performance in elite athletes. *Rev Bras Med Esporte*, 2007; 13 (3): 186e-192e.
4. Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*, 2000; 88:551-559.
5. Calvo M, Rodas G, Vallejo M, Estruch A, Arcas A, Javierre C, et al. Heritability of explosive power and anaerobic capacity in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2002; 86:218-225.
6. Tiainen K, Sipilä S, Alén M, Heikkinen E, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Shared genetic and environmental effects on strength and power in older female twins. *Med Sci Sports Exerc*, 2005; 37 (1):72-8.
7. Missitzi J, Geladas N, Klissouras V. Heritability in neuromuscular coordination: implications for motor control strategies. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36(2):233-40.
8. Katzmarzyk PT, Gledhill N, Pérusse L, Bouchard C. Familial aggregation of 7-year changes in musculoskeletal fitness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000; 56(12):B497-502.
9. Rice T, Chagnon YC, Pérusse L, Borecki IB, Ukkola O, Rankinen T, et al. A genome wide linkage scan for abdominal subcutaneous and visceral fat in black and white families: The HERITAGE Family Study. *Diabetes*, 2002; 51(3):848-55.
10. Barrey E, Valette JP, Jouglin M, Blouin C, Langlois B. Heritability of percentage of fast myosin heavy chains in skeletal muscles and relationship with performance. *Equine Vet J Suppl*, 1999; 30:289-92.
11. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, Pedersen NL, Whitfield JB, DeFaire U, et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res*, 2002; 5(2):87-97.
12. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Insulin resistance: an atherothrombotic syndrome. The Leeds family study. *Thromb Haemost*. 2003; 89(1):161-8.
13. Goran MI. Estimating energy requirements: regression based prediction equations or multiples of resting metabolic rate. *Public Health Nutr*, 2005; 8(7A):1184-6. Review.
14. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol*, 2000; 72 (1): 201-28. Review.
15. Hong Y, Weisnagel SJ, Rice T, Sun G, Mandel SA, Gu C, et al. HERITAGE Family Study. 2001. Familial resemblance for glucose and insulin metabolism indices derived from an intravenous glucose tolerance test in Blacks and Whites of the HERITAGE Family Study. *Clin Genet*. 60 (1): 22-30.
16. Rankinen T, Pérusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2003 update. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36 (9):1451-69.
17. Brutsaert TD, Parra EJ. What makes a champion? Explaining variation in human athletic performance. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 151: 109-123.
18. Mills M, Yang N, Weinberger R, vander Woude DL, Beggs AH, Easteal S, et al. Differential expression of the actin-binding proteins, α -actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum Mol Genet*, 2001; 10:1335-1346.
19. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Easteal S, Beggs AH. A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet*, 1999; 21:353-354.
20. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Easteal S, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*, 2003; 73:627-631.

21. Roth SM, Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Hurley BF. The ACTN3 R577X nonsense allele is underrepresented in elite-level strength athletes. *Europ J Hum Genet*, 2008; 16: 391-394.
22. Fischer H, Esbjörnsson M, Sabina RL, Strömberg A, Peyrard-Janvid M, Norman B. AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 2007; 103: 315-322.
23. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, Leon AS, Skinner JS, Wimore JH. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics*, 2003; 14:161-6.
24. Rubio JC, Martin MA, Rabadan M, Gómez-Gallego F, San Juan AF, Alonso JM. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? *J Appl Physiol*, 2005; 98: 2108-12.
25. Payne J, Montgomery H. The renin-angiotensin system and physical performance. *Biochem Soc Trans*, 2003; 31:1286-9.
26. Tobina T, Ayabe M, Yoshitake Y, Kimura Y, Miyazaki H, Ishii K, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and muscle strength in elderly. *International Journal of Sport and Health Science*, 2006; 4 (Special_Issue_2): 460-464.
27. Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, et al. 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*, 2003; 63: 139-144.
28. Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods DR, Hayward M, et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature*, 2000; 403: 614.
29. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, Erdmann J, Woods D, World M. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet*, 2001; 358: 1155-6.
30. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PTE, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol*, 2004; 96: 938-942.

Diseño:



Centro de Recursos
Informáticos y Educativos
"Tecnología al Servicio de sus ideas"