

Genética, actividad física y deporte para la salud

Eliecer Coto García

Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Universitario Central de Asturias. Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo.

Recibido: 24.03.2013

Aceptado: 05.04.2013

Resumen

Qué papel juegan los genes y su variación (polimorfismos) en los beneficios del ejercicio frente a las enfermedades (cardiovasculares y otras)? Varios estudios han demostrado la concordancia familiar para las características fisiológicas implicadas en la respuesta al ejercicio, como el VO_{2max} . Para responder a esa pregunta en los últimos años se han analizado miles de variantes (polimorfismos) en sujetos sometido a programas de entrenamiento, comparando los cambios en parámetros fisiológicos entre los diferentes genotipos. Varios estudios han identificado polimorfismos que predisponen/protegen frente a las enfermedades, y algunos podrían servir también para identificar pacientes con una respuesta más eficaz a la rehabilitación mediante el ejercicio. Muchos de estos genes codifican proteínas de la fisiología cardiovascular. Como era de esperar, algunos de estos genes/polimorfismos se han relacionado también con la adaptación al entrenamiento y la capacidad de alcanzar la condición de deportista de "élite". En este escenario tendríamos determinados genotipos que son más frecuentes entre personas con una capacidad física elevada, situación a la que se llegaría a través de dos mecanismos: los genotipos favorables podrían favorecer la respuesta al entrenamiento, pero también podrían proteger frente a efectos adversos de la actividad física (como la hipertrofia cardíaca). Ejemplos clásicos de estos efectos serían los polimorfismos I/D del gen de la ECA o algunos del genoma mitocondrial.

Palabras clave:

Genes. Polimorfismos. Ejercicio físico. Respuesta al ejercicio. Obesidad. Predisposición genética.

En una sociedad "dominada" por el sedentarismo se ha extendido la idea de la predisposición genética a la obesidad condicionaría negativamente el efecto del ejercicio. Es decir, a igualdad de ingesta y actividad física las personas con genotipos adversos tendrían mayor índice de masa corporal. Sin embargo, varios estudios que analizaron el gen FTO (asociado al riesgo de obesidad) sugieren que el efecto atenuador del ejercicio sobre el sobrepeso sería mayor en los sujetos con los genotipos de riesgo para la obesidad.

Genetics, physical activity and sport for health

Summary

What is the role of genes and their variations (polymorphisms) in the benefits of exercise against diseases (cardiovascular and others)? Several studies have shown the familial concordance for some of the physiological characteristics involved in the response to exercise, as the VO_{2max} . To answer this question in recent years several studies have analyzed thousands of variants (polymorphisms) in subjects undergoing training programs, comparing the changes in physiological parameters between the different genotypes. Several studies have identified polymorphisms predisposing / protecting against disease, and some may also be used to identify patients with a more effective response to rehabilitation through exercise. Many of these genes encode proteins of the cardiovascular physiology. Unsurprisingly, some of these genes / polymorphisms have also been associated with adaptation to training and the ability to achieve the status of "elite" athlete. In this scenario, certain genotypes are more common among people with high physical capacity, a situation that could be explained by two mechanisms: favorable genotypes could favor the response to training, but may also protect against adverse effects of physical activity (such as cardiac hypertrophy). Classic examples of these effects are the ACE I/D polymorphism or some of the mitochondrial genome variants.

Key words:

Genes. Polymorphisms. Exercise. Response to exercise. Obesity. Genetic predisposition.

In a society "dominated" by a sedentary lifestyle, it is commonly accepted that there is a genetic predisposition to obesity that would reduce the positive effect of exercise among predisposed individuals: under equal food intake and physical activity, those with adverse genotypes would have greater body mass index. However, several studies examining the FTO gene (associated with the risk of obesity) suggested that the attenuating effect of exercise on overweight would be greater in subjects with the risk genotypes for obesity.

Correspondencia: Eliecer Coto García
E-mail: eliecer.coto@sespa.princast.es

Variación genética y adaptación al entrenamiento

Este es un tema ampliamente debatido. Hay evidencias contrastadas de la existencia de diferencias interindividuales en la respuesta al entrenamiento, lo que en último término se traduciría en una mayor/menor capacidad para alcanzar la condición de "deportista de élite". Entre otras, la "concordancia" en la capacidad física es mayor entre gemelos monocigóticos (idénticos) que entre los dicigóticos o los hermanos no gemelos; y mayor entre estos que entre sujetos no emparentados^{1,2}. Es decir, a mayor variación genómica compartida entre dos personas (mayor semejanza genética) más parecida será la respuesta al entrenamiento. En algunos casos se ha podido concretar este efecto en una característica concreta, como el VO_{2max} ^{1,3-9}. En el estudio HERITAGE, tras 20 semanas de entrenamiento se halló una heredabilidad del 40% para esta característica, tras ajustar para la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y el VO_{2max} al inicio del ensayo^{7,10}. Otras características como los cambios en la frecuencia y capacidad cardíaca máximas en respuesta al entrenamiento muestran también una elevada heredabilidad, que algunos autores han estimado en el 35%¹¹⁻¹³.

Una vez definidos los grupos según su respuesta al ejercicio podemos genotiparlos. La hipótesis más seguida es la del polimorfismo "candidato", generalmente variantes de algún gen que haya sido relacionado con la fisiología cardiovascular o la capacidad muscular. El ejemplo más conocido sería el del polimorfismo I/D del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). El alelo D (deleción) se ha relacionado con niveles más altos de la ECA, que serían máximos en los sujetos homocigotos DD (entre el 40%-50% de la población). Entre otras cosas, estas personas producirían más angiotensina 1 (un potente vasodilatador) lo que se podría traducir en un mayor riesgo de sufrir patologías cardiovasculares (hipertensión, procesos isquémicos, hipertrofia cardíaca) en respuesta a determinados estímulos (tabaquismo, obesidad, ejercicio intenso)¹⁴.

Tras el estudio de Montgomery *et al* en el que hallaron una mayor frecuencia del genotipo II entre montañeros que habían subido repetidamente por encima de 7 mil metros sin ayuda de oxígeno, otros grupos han replicado esta asociación con la condición de deportista de élite¹⁵⁻¹⁸. A través de qué mecanismos?. Los sujetos II podrían responder incrementando más una característica "deseable", como el VO_{2max} o la eficiencia muscular¹⁹⁻²². O podrían tener menor riesgo para desarrollar una "no deseable", como la hipertrofia cardíaca²³⁻²⁷. O una combinación de ambas. Algunos estudios han analizado el efecto de este polimorfismo sobre la hipertrofia cardíaca en respuesta al ejercicio, y concluido que en los sujetos DD el incremento del tamaño del septo y la pared posterior del corazón sería casi 3 veces mayor que en los II^{19,23,25}. En cuanto al VO_{2max} entre los participantes del estudio HERITAGE sometidos a 20 semanas de entrenamiento aeróbico se hallaron diferencias significativas en el incremento entre los DD y los II²². Por tanto, en el polimorfismo I/D de la ECA tendríamos un ejemplo de efecto positivo sobre una característica y negativo sobre otra en respuesta al entrenamiento. Otros polimorfismos en genes candidatos han sido relacionados con la respuesta al entrenamiento, y son actualizados a través de una revisión anual ya clásica^{18,28,29}.

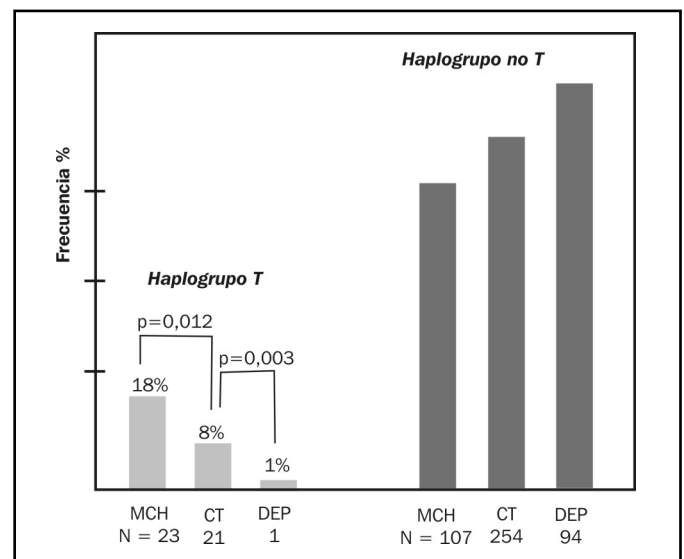
Otro ejemplo de efecto dual sobre la adaptación al entrenamiento y el riesgo cardiovascular sería el de la variación en el genoma mitocondrial. Un polimorfismo en el ADN mitocondrial conocido como haplogrupo T sería menos frecuente entre la élite de los deportistas de resistencia (Figura 1)³⁰. Este efecto podría explicarse por algún mecanismo de menor capacidad física mediada por la bioenergética mitocondrial entre los que tengan esta variante. Sin embargo, el haplogrupo T también podría ser más frecuente entre los pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (Figura 1), por lo que sería un factor genético perjudicial para la adaptación al entrenamiento intenso si predispone a los practicantes a desarrollar patología cardíaca³¹.

Estudios de asociación del genoma completo

Los estudios de asociación del genoma completo (GWA; del inglés *Genome Wide Association*) se genotipan miles de polimorfismos repartidos por todo el genoma. Estos suelen ser cambios de un nucleótido por otro (los conocidos como SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) de los que habría al menos 3 mil millones en los 23 cromosomas del genoma humano^{32,33}. Una cuestión importante es que muchos de estos SNPs se hallan en regiones intergénicas o no tienen un efecto conocido sobre la función y/o expresión de ninguna proteína. En último término, si uno de ellos estuviese relacionado con la capacidad física podría ser un marcador indirecto que señalaría a otra variante (en desequilibrio de ligamiento) en algún gen cercano, que habría que descubrir secuenciando ese gen.

Desde hace varios años se han publicado muchos estudios GWA para varias enfermedades frecuentes, como diabetes, cardiopatías isquémicas, hipertensión, etc, que ha permitido identificar varios poli-

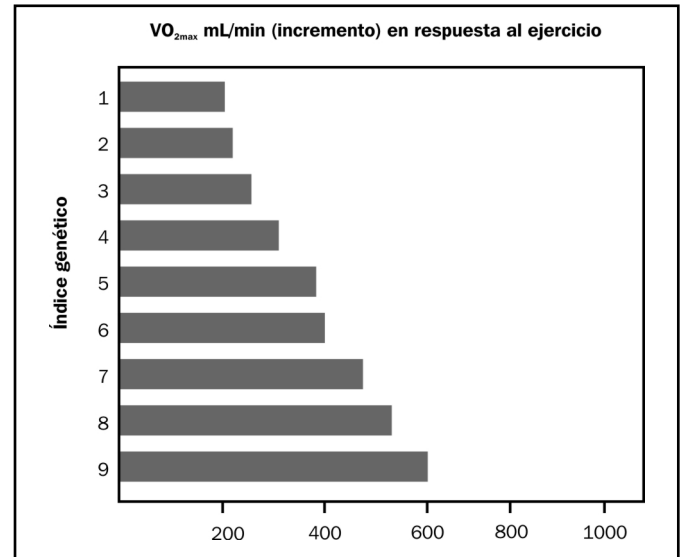
Figura 1. Frecuencias del haplogrupo T del genoma mitocondrial en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (n=130), población control española (n=275), y deportistas de fondo de élite españoles (n=95). Datos tomados de las referencias 30 y 31.



morfismos asociados al riesgo de desarrollarlas³⁴. Antes de pensar en una aproximación de este tipo a una característica como la capacidad física o la respuesta al ejercicio, debemos tener en cuenta el factor estadístico. Al comparar la frecuencia de un polimorfismo concreto entre dos grupos (casos vs. controles) podemos asumir un valor de $p=0,05$ como indicador de diferencia significativa. Ese valor debe dividirse por el número de SNPs si se estudian varios simultáneamente. Por ejemplo, si analizamos 100 mil polimorfismos, el valor de p sería de $0,05 \times 10^{-5}$. En la práctica, esto implica que el tamaño muestral que sirve para un solo SNP sería insuficiente al analizar muchos: los estudios GWA "serios" incluyen varios miles de pacientes y controles.

En un estudio GWA con 320,000 SNPs sobre la población HERITAGE se hallaron 39 polimorfismos significativamente asociados al VO_{2max} en respuesta al entrenamiento, con la diferencia máxima ($p < 1,3 \times 10^{-6}$) para uno en un intrón (región intragénica no codificante) del gen *ACSL1* (cadena larga de la acil-CoA sintetasa-1)³⁵. El estudio incluía 472 sujetos (todos caucásicos, 229 hombres y 243 mujeres) que no habían realizado actividad física durante los 6 meses previos, y siguieron un programa de ejercicio con bicicleta 3 días a la semana (en total 60 sesiones). En el análisis estadístico multivariante, los autores observaron que 16 de esos SNPs explicarían el 45% de la varianza del cambio del VO_{2max} (Tabla 1). Se trata de un valor cercano a la varianza estimada (47%) para el cambio de VO_{2max} en respuesta al ejercicio⁷. En base a este estudio se ha propuesto una puntuación para cada uno de esos polimorfismos, y la diferencia entre individuos con la puntuación máxima y la mínima sería de 383 ml O_2 /min (+604 vs. +221) (Figura 2)³⁵.

Figura 2. Incrementos del VO_{2max} en respuesta al ejercicio en el estudio HERITAGE³⁵, según 6 índices genéticos (1, menor, a 6, mayor). Estos corresponden a los genotipos para varios polimorfismos que individualmente se habían relacionado (p significativa) con el incremento en el VO_{2max} .



Ejercicio, genes y prevención del riesgo cardiaco

Varios estudios han analizado qué papel juega la variación genética en la rehabilitación mediante ejercicio en los pacientes que han sufrido episodios isquémicos cardíacos. Partiendo del hecho de que estos pacientes suelen presentar una función pulmonar anómala y del efecto positivo de los inhibidores de la ECA sobre la función pulmonar, Roselle-Abraham *et al.* diseñaron un estudio para analizar el efecto del genotipo I/D de la ECA en la rehabilitación mediante ejercicio en estos pacientes³⁶. Un total de 57 pacientes con cardiopatía isquémica y una fracción de eyección $<35\%$ siguieron un programa de ejercicio consistente en una prueba de esfuerzo graduada. La fracción de eyección en reposo no difería entre los genotipos (25%-28%), y tampoco había diferencias en la función diastólica y la presión arterial. Sin embargo, el VO_{2max} era significativamente menor en los pacientes DD. Estos autores concluyeron que los pacientes homocigotos DD presentaban una menor tolerancia al ejercicio. Los autores también sugerían que este grupo podría beneficiarse de una intervención farmacológica más "agresiva" con inhibidores de la ECA. A pesar del interés de los resultados de este estudio pionero, debemos tener en cuenta que se basó en 57 pacientes, de los que sólo 17 eran DD.

Otro estudio ha analizado la interacción entre el ejercicio y los polimorfismos asociados a los niveles de colesterol HDL (HDL-C). Una interacción positiva, en la cual los sujetos con un genotipo determinado presenten niveles menores de HDL-C tras un programa de ejercicio, podría servir para identificar aquellos en los que sería más importante una intervención farmacológica para reducir el HDL-C. En total, 22.939 mujeres Caucásicas postmenopáusicas fueron genotipadas para 58

Tabla 1. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con mayor significación para el incremento medio del VO_{2max} en el estudio HERITAGE³⁵.

Código del SNP	Gen	Cromosoma	Significación, P valor
rs10499043	PRMD1	6	<0,0001
rs1535628	GRIN3A	9	<0,0001
rs4973706	KCNH8	3	<0,0001
rs12115454	C9ORF27	9	<0,0001
rs6552828	ACSL1	4	<0,0001
rs11715829	ZIC4	3	<0,0001
rs884736	CAMTA1	6	<0,0001
rs10921078	RGS18	1	<0,0001
rs6090314	BIRC7	20	<0,0001
rs10500872	DBX1	11	0,0003
rs1956197	DAAM1	14	0,0004
rs824205	NDN	15	0,0013
rs7933007	CXCR5	11	0,0015
rs12896790	TTC6	14	0,0014
rs4952535	LOC400950	2	0,002
rs2053896	LOC100289626	4	0,002

SNPs de 9 genes que habían sido relacionados con el nivel de HDL-C³⁷. Cada participante relleno un cuestionario indicando el ejercicio semanal realizado durante el año anterior, según 8 categorías: caminar, trotar, correr, bicicleta, bailar, nadar, tenis/squash, o ejercicio de menor intensidad. A cada actividad se le asignó un equivalente metabólico (EM) y para cada mujer se calculó su índice EM a partir del número de horas semanales de ejercicio. El nivel recomendado por la autoridad sanitaria norteamericana (de dónde procedían las participantes) es de al menos 150 min semanales de actividad aeróbica moderada, que equivalen a $\geq 7,5$ EM-hora/semana. Como era de esperar, las mujeres con actividad física por encima del valor medio (8,8 EM-horas/semana) tenían medias de índice de masa corporal y triglicéridos menores y mayores de HDL-C y APOA1, y menor prevalencia de hipertensión y diabetes. Cuando analizaron conjuntamente los genotipos y el nivel de ejercicio, 7 SNPs mostraban una asociación significativa con el HCL-C. Estos polimorfismos se hallaban en los genes Lipoprotein-lipasa (LPL), lipasa hepática (LIPC), y proteína transferidora de colesterol-éster (CETP). La conclusión más importante del estudio es que las mujeres con algunos genotipos elevarían sus niveles de HDL-C en respuesta al ejercicio comparadas con las que tienen los otros genotipos. Además, los autores relacionaron esos genotipos "protectores" con un menor riesgo de infarto de miocardio en las mujeres activas³⁷. El efecto de la actividad física sobre la salud cardiovascular podría así variar según el genotipo de cada individuo, lo que podría tener importancia a la hora de diseñar programas específicos para prevenir el riesgo de sufrir eventos coronarios.

El gen FTO

Los polimorfismos de gen FTO (del inglés *fat mass and obesity associated*) son el mayor factor conocido de susceptibilidad genética para la obesidad. Inicialmente, este gen se relacionó con el valor de IMC en un estudio en el que miles de personas fueron analizadas mediante GWA^{38,39}. La asociación fue confirmada posteriormente por otros estudios. FTO codifica una dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, una enzima con función desmetiladora del ARN mensajero. A través de la metilación del ARN se controlan su estabilidad y capacidad para traducirse a proteína⁴⁰⁻⁴². Los niveles de la proteína FTO están elevados en el hipotálamo de ratas en ayuno y sus niveles se han relacionado con la regulación del metabolismo energético, lo que podría explicar su relación con el IMC y la obesidad^{43,44}.

Algunos autores han sugerido que el efecto sobre el IMC y el riesgo de obesidad podría ser atenuado por el nivel de ejercicio, aunque otros no pudieron confirmar este extremo⁴⁵⁻⁵¹. En el año 2011 Kilpeläinen *et al* publicaron un metaanálisis de 54 estudios que incluían como co-variable el nivel de actividad física, sumando 218.166 adultos y 19.268 adolescentes⁵². El 25% de los adultos y el 13% de los adolescentes fueron categorizados como inactivos. En los adultos, la presencia del alelo FTO de riesgo incrementaba 1,23 veces (intervalo 95%=1,20-1,26) el riesgo de obesidad, pero el efecto era menor en los físicamente activos^{1,22} que en los inactivos^{1,30}. En los adolescentes no hallaron ninguna interacción entre el genotipo FTO y el ejercicio. ¿Cómo traducir estos resultados?

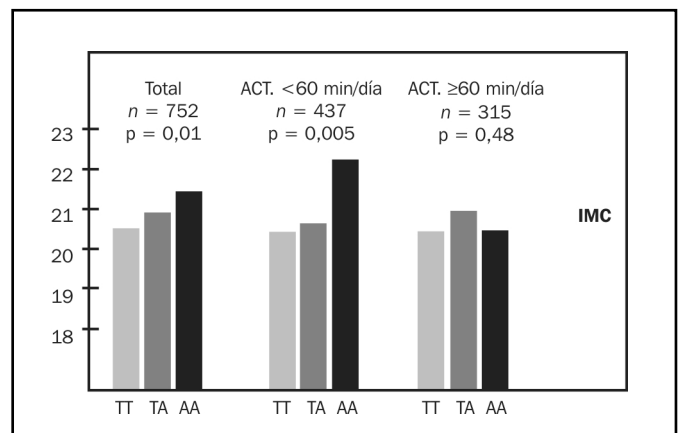
Los portadores del genotipo de riesgo para la obesidad podrían beneficiarse de la actividad física en mayor grado que los no genéticamente predispuestos. Los propios autores del trabajo alertan sobre la

necesidad de huir de la idea "popularizada" que asume que gran parte de la obesidad está determinada genéticamente y no podemos hacer nada por atenuarla mediante el ejercicio⁵². A pesar de la trascendencia de las conclusiones de este estudio, realizado sobre miles de individuos, hay aspectos que deben ser analizados más a fondo como la influencia del nivel de actividad física (más allá de la simple clasificación como sujetos activos e inactivos) y su efecto sobre los cambios de peso a largo plazo en los sujetos con susceptibilidad genética a la obesidad.

Uno de los trabajos incluidos en el metaanálisis anterior es el HELENA (*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*), que incluye 752 adolescentes. En esta cohorte la variante FTO de riesgo se asoció a mayor IMC, porcentaje de grasa corporal y perímetro abdominal⁵³. El efecto era menor entre los que seguían las recomendaciones de actividad física diaria (al menos 60 minutos de actividad moderada). Por tanto, los adolescentes que sigan las pautas recomendadas de actividad física podrían "evitar" el riesgo genético de FTO sobre la obesidad (Figura 3).

Un estudio "llamativo" es el de la relación entre los genes, la obesidad, y el número de horas dedicadas a ver la televisión (como medida del grado de sedentarismo). Se realizó sobre 7.740 mujeres y 4.564 hombres de dos cohortes norteamericanas: la *Nurses' Health Study* y el *Health Professionals Follow-up Study*⁵⁴. Los autores midieron el IMC al inicio y tras dos años, y clasificaron a los participantes según el grado de actividad física y las horas ante el televisor en 5 categorías: 0-1, 2-5, 6-20, 21-40, y >40 h/semana. Cada participante fue genotipado para 32 polimorfismos que habían sido asociados al IMC (incluyendo FTO), y se asignó a cada uno un valor de riesgo genético (máximo y mínimo para aquellos con el genotipo de riesgo en los 32 polimorfismos o en ninguno). Por cada 10 puntos de riesgo genético se observó un incremento del IMC en las 5 categorías de horas de TV (0,8, 0,8, 1,4, 1,5, y 3,4), tanto en hombres como en mujeres. Por el contrario, la asociación entre la variación genética y el IMC disminuía al incrementarse el grado de actividad física, independientemente del índice de horas de TV. Los autores concluyeron que un número elevado de horas de TV,

Figura 3. Relación entre los tres genotipos del polimorfismo rs9939609 T/A y el índice de masa corporal en el estudio HELENA⁵³. Un total de 752 adolescentes europeos (edad media 14,4 ± 1,4) se dividieron en dos grupos según el tiempo de actividad física diaria (ACT). El genotipo homocigoto AA se relacionó con mayor IMC en el total de la muestra y en los participantes menos activos.



como indicador de vida sedentaria, podría acentuar la predisposición genética a la obesidad, mientras que a mayor tiempo dedicado a la actividad física menor sería el efecto de la variación genética sobre el IMC. Es decir, el efecto negativo de los factores genéticos relacionados con el IMC en la población general podría modificarse a través del estilo de vida y, como en el estudio anterior, cuestiona la visión determinista de una predisposición a la obesidad. Este sería el mensaje a transmitir: reducir el sedentarismo mediante un incremento del tiempo dedicado al ejercicio podría ser particularmente beneficioso en aquellas personas con mayor predisposición genética a la obesidad.

Bibliografía

- Prud'homme D, et al. Sensitivity of maximal aerobic power to training is genotype-dependent. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16:489-93.
- Hamel P, et al. Heredity and muscle adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1986;18:690-6.
- Boulay MR, et al. Sensitivity of maximal aerobic power and capacity to anaerobic training is partly genotype dependent. En: *Sport and Human Genetics*, ed. Malina RM & Bouchard C. Champaign, IL: Human Kinetics; 1986. p. 173-81.
- Hamel P, et al. Heredity and muscle adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1986;18:690-6.
- Simoneau JA, et al. Inheritance of human skeletal muscle¹ and anaerobic capacity adaptation to high-intensity intermittent training. *Int J Sports Med.* 1986;7:167-71.
- Kohrt, et al. Effects of gender, age, and fitness level on response of $\dot{V}O_2$ max to training in 60–71 yr olds. *J Appl Physiol.* 1991;71:2004-11.
- Bouchard C, et al. Familial aggregation of $\dot{V}O_2$ max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol.* 1999;87:1003-8.
- Hautala AJ, et al. Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H1747-H1752.
- Karavirta L, et al. Individual responses to combined endurance and strength training in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:484-90.
- Perusse L. Familial aggregation of submaximal aerobic performance in the HERITAGE Family study. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:597-604.
- An P, et al. Familial aggregation of stroke volume and cardiac output during submaximal exercise: the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med.* 2000;21:566-72.
- An P, et al. Familial aggregation of exercise heart rate and blood pressure in response to 20 weeks of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med.* 2003;24:57-62.
- Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:5446-5451.
- Alvarez R, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res.* 1998;40:375-9.
- Montgomery, et al. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998;393:221-2.
- Alvarez R, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82:117-20.
- Collins M, et al. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1314-20.
- Hagberg JM, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:743-52.
- Montgomery HE, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 1997;96:741-7.
- Williams G, et al. Physiology: The ACE gene and muscle performance. *Nature.* 2000;403:614.
- Hagberg JM, et al. $\dot{V}O_{2max}$ is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 1998;85:1842-6.
- Rankinen T, et al. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol.* 2000;88:1029-35.
- Myerson SG, et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation.* 2001;103:226-30.
- Hernandez D, et al. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:527-32.
- Di Mauro M, et al. ACE and AGTR1 polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:915-21.
- Coto E, et al. Functional polymorphisms in genes of the Angiotensin and Serotonin systems and risk of hypertrophic cardiomyopathy: AT1R as a potential modifier. *J Transl Med.* 2010;8:e64.
- Skipworth JRA, et al. The ACE gene and performance. En: *Genetic and Molecular Aspects of Sports Performance*. Bouchard C & Hoffman EP. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 195-203.
- Pérusse L, et al. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2012. *Med Sci Sports Exerc.* 2013 [Epub ahead of print].
- Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Exp Physiol.* 2012;97:347-52
- Castro MG, et al. Mitochondrial haplogroup T is negatively associated with the status of elite endurance athlete. *Mitochondrion.* 2007;7:354-7.
- Castro MG, et al. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2006;112:202-6.
- Ikegawa S. A short history of the genome-wide association study: where we were and where we are going. *Genomics Inform.* 2012;10:220-5.
- De Moor MH, et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10:812-20.
- Sawhney V, et al. Current genomics in cardiovascular medicine. *Curr Genomics.* 2012;13:446-62.
- Bouchard C, et al. Genomic predictors of the maximal O_2 uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol.* 2011;110:1160-70.
- Roselle-Abraham M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Modulates Pulmonary Function and Exercise Capacity in Treated Patients With Congestive Stable Heart Failure. *Circulation.* 2002;106:1794-9.
- Ahmad T, et al. Physical Activity Modifies the Effect of LPL, LIPC, and CETP Polymorphisms on HDL-C Levels and the Risk of Myocardial Infarction in Women of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4:74-80.
- Frayling TM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889-94.
- Scuteri A, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007;3:e115.
- Niu Y, et al. N(6)-methyl-adenosine (m(6)A) in RNA: An Old Modification with A Novel Epigenetic Function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2013;11:8-17.
- Gulati P, et al. Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:2557-62.
- Almén MS, et al. Genome wide analysis reveals association of a FTO gene variant with epigenetic changes. *Genomics.* 2012;99:132-7.
- Fredriksson R, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinol.* 2008;149:2062-71.
- Tung YC, et al. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. *PLoS One.* 2010;5:e8771.
- Andreassen CH, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes.* 2008;57:95-101.
- Cauchi S, et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med.* 2009;87:537-546.
- Jacobsson JA, et al. The common FTO variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920-1924. *BMC Med Genet.* 2009;10:e131.
- Lee HJ, et al. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1716-22.
- Jonsson A, et al. Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia.* 2009; 52: 1334-8.
- Kaakinen M, et al. Lifecourse analysis of a fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant and body mass index in the Northern Finland Birth Cohort 1966 using structural equation modeling. *Am J Epidemiol.* 2010;172:653-65.
- Lappalainen TJ, et al. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity.* 2009; 17: 832-6.
- Kilpeläinen TO, et al. Physical Activity Attenuates the Influence of FTO Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. *PLoS Medicine.* 2011;11:e1001116.
- Ruiz JR, et al. Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:328-33.
- Qi Q, et al. Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men. *Circulation.* 2012;126:1821-7.