

# Adaptación cardiovascular, capacidad funcional y polimorfismo inserción/delección de la enzima de conversión de angiotensina en deportistas de élite

Araceli Boraita<sup>a</sup>, Alejandro de la Rosa<sup>b</sup>, María E. Heras<sup>a</sup>, Ana I. de la Torre<sup>a</sup>, Alicia Canda<sup>a</sup>, Manuel Rabadán<sup>a</sup>, Ángel E. Díaz<sup>a</sup>, César González<sup>a</sup>, Marta López<sup>c</sup> y Mariano Hernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Cineantropometría, Fisiología y Laboratorio Clínico. Centro de Medicina del Deporte. Consejo Superior de Deportes. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

<sup>c</sup>Laboratorio de Genética. Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

**Introducción y objetivos.** La enzima de conversión de angiotensina (ECA) se relaciona con el desarrollo de hipertrofia cardíaca y mejora de la condición física. El objetivo del estudio es analizar la relación entre el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la ECA y la adaptación al entrenamiento.

**Métodos.** Se estudió a 299 deportistas españoles de alto nivel (193 varones y 106 mujeres) de 32 disciplinas deportivas, agrupadas según sus componentes estático y dinámico, mediante análisis de la composición corporal, eco-Doppler en reposo y ergoespirometría. El genotipo de la ECA se determinó mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**Resultados.** El genotipo más frecuente fue el heterocigoto DI (el 57,5 y el 54,7%), seguido de los homocigotos DD (el 30,6 y el 34,9%) e II (el 11,9 y el 10,4%), en varones y mujeres respectivamente. Hay diferencias en las adaptaciones morfológicas y funcionales entre las modalidades deportivas, pero no se obtuvo asociación estadísticamente significativa con relación al polimorfismo I/D de la ECA. En el estudio comparativo entre los distintos genotipos, sólo en la muestra femenina se encontraron diferencias entre los grupos DD y DI en el índice de masa corporal y en la dimensión superoinferior de la aurícula derecha.

**Conclusiones.** El polimorfismo I/D del gen de la ECA parece que no influye en la adaptación cardiovascular al entrenamiento; sin embargo, el genotipo DI es el más frecuente, probablemente debido a un sesgo de la muestra, compuesta por deportistas de élite.

**Palabras clave:** Polimorfismo de la ECA. Deporte. Adaptación cardiovascular. Composición corporal.

Este estudio ha sido posible gracias a la Beca Coca Cola concedida por la Fundación Española del Corazón 2007.

Correspondencia: Dra. A. Boraita Pérez.  
Centro de Medicina del Deporte. Consejo Superior de Deportes.  
El Greco, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: araceli.boraita@csd.gob.es

Recibido el 7 de septiembre de 2009.

Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2010.

## Cardiovascular Adaptation, Functional Capacity and Angiotensin-Converting Enzyme I/D Polymorphism in Elite Athletes

**Introduction and objectives.** Angiotensin-converting enzyme (ACE) is associated with the development of cardiac hypertrophy and improved physical fitness. The objective of this study was to investigate the relationship between the ACE gene insertion/deletion (I/D) polymorphism and adaptation to sports training.

**Methods.** The study included 299 elite Spanish athletes (193 men and 106 women) from 32 different sports disciplines, which were grouped according to their static and dynamic components. All participants underwent body composition analysis, Doppler echocardiography at rest, and ergospirometry. Their ACE genotype was determined using the polymerase chain reaction.

**Results.** The most common genotype in both males and females was the deletion-insertion (DI) heterozygote (57.5% and 54.7%, respectively), followed by the DD homozygote (30.6% and 34.9%), and the II homozygote (11.9% and 10.4%). Differences in morphometric and functional cardiac adaptation were observed between the different sports disciplines, but there was no statistically significant relationship with the ACE I/D polymorphism. Moreover, when athletes with different genotypes were compared, the only differences observed were between the DD and DI groups in female athletes, who differed in body mass index and longitudinal right atrial dimension.

**Conclusions.** The ACE I/D polymorphism did not appear to influence cardiovascular adaptation in response to training. However, the DI genotype was the most common, probably because the sample was biased by being made up of elite athletes.

**Key words:** ACE polymorphism. Sport. Cardiovascular adaptation. Body composition.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

VO<sub>2máx</sub>: consumo de oxígeno máximo.

VO<sub>2 kg máx</sub>: consumo de oxígeno máximo relativo.

## INTRODUCCIÓN

La hipertrofia fisiológica del deportista es un hecho conocido en el síndrome del corazón del deportista<sup>1</sup>. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) influye en el crecimiento miocárdico, ya que la angiotensina II estimula la síntesis de proteínas cardíacas, mientras que las bradisininas tienen un efecto antiproliferativo<sup>2</sup>. El ejercicio físico activa el SRAA de tal forma que su sobrestimulación durante largos periodos de entrenamiento se ha relacionado con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. En los deportistas de élite y en los sometidos a entrenamiento de alta resistencia aeróbica, es más evidente la hipertrofia fisiológica<sup>3</sup>. Sin embargo, no todos los deportistas con un entrenamiento aeróbico similar adquieren el mismo grado de hipertrofia, lo que indica que distintos factores genéticos podrían influir en el tamaño del corazón.

Los genes que codifican los componentes del SRAA regulan la concentración de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), así como la función y la expresión de la angiotensina II<sup>4</sup>. Parece que hay relación entre el polimorfismo de inserción/delección (I/D) de un elemento alu de 287 pb en el intrón 16 del gen de la ECA y los diferentes grados plasmáticos y tisulares de actividad de la enzima. El alelo D se asocia a niveles de actividad más altos y a una mayor probabilidad de que se produzca hipertrofia con el ejercicio; sin embargo, el papel del polimorfismo I/D de la ECA en el desarrollo del corazón del deportista todavía no está claro. Algunos estudios consideran la hipertrofia del deportista en respuesta al entrenamiento independiente del genotipo I/D<sup>5,6</sup>. Sin embargo, otros estudios encuentran asociación, aunque con resultados dispares; para unos autores<sup>7,8</sup>, en deportistas de disciplinas predominantemente aeróbicas la hipertrofia está asociada a los genotipos DD y DI o a la presencia del alelo D, mientras que otros<sup>9</sup> encuentran una mayor frecuencia del alelo I.

El objetivo de este estudio es determinar la relación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA y la adaptación al entrenamiento en deportistas españoles de alto nivel de diferentes disciplinas deportivas.

## MÉTODO

### Población del estudio

De los deportistas de alto nivel que acudieron al Centro de Medicina del Deporte (Consejo Superior de Deportes) durante la temporada 2007-2008 para un reconocimiento médico-deportivo, 299 formaron parte del estudio y firmaron el consentimiento informado: 193 varones (media de edad, 23,8 ± 5,8 años) y 106 mujeres (23,7 ± 5,6 años) de 32 disciplinas deportivas. Fueron agrupados atendiendo a los componentes dinámico y estático según la clasificación de los deportes de Mitchell<sup>10</sup>. Se define componente dinámico de clases A (bajo), B (moderado) y C (alto) si el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) requerido en la competición es < 40%, entre el 40 y el 70% o > 70% del VO<sub>2</sub> máximo (VO<sub>2máx</sub>). Se considera componente estático de clase I (bajo), clase II (moderado) y clase III (alto), según se requiera una contracción voluntaria máxima (CVM) < 20%, de un 20-50% o > 50%. La tabla 1 muestra los diferentes deportes según la clasificación de Mitchell<sup>10</sup>.

### Estudio genético de la enzima de conversión de angiotensina

Las muestras de sangre utilizadas se extrajeron de los tubos con EDTA-K3; se tomaron 185 µl para impregnar un papel Whatmann FTA Cards (VWR Internacional Eurolab, S.L. ref. WHATWB120210). Se cortó un círculo de 1 mm de diámetro y se incubó en 200 µl de *buffer* TE (Tris-HCl 10 mmol y EDTA 1 mmol; pH 8) a temperatura ambiente durante 2 h. Se realizó una extracción de ADN mediante digestión con proteinasa K, precipitación de proteínas con ACNH<sub>4</sub> 4 mol (acetato de amonio) y posterior precipitación del ADN con etanol. Se utilizaron unos 20 ng de ADN para la amplificación por PCR de un fragmento del intrón 16 del gen de la ECA que contiene el polimorfismo I/D (rs 4646994), utilizando los cebadores ECA1F 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' y ECA1R, 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3', que generan productos de 234 pb y 480 pb para los alelos D e I, respectivamente.

Todas las muestras que amplificaron exclusivamente el alelo D, y que presumiblemente eran homocigotas DD, tuvieron una amplificación independiente, utilizando los cebadores ECA2F 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3' y ECA2R 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCCA-TAA-3', con el fin de confirmar la ausencia del alelo I. Esta amplificación da como producto un fragmento de 336 pb sólo en el caso de que la muestra tenga el alelo I.

**TABLA 1. Distribución de las modalidades deportivas según los componentes estático y dinámico**

Deporte	Estático	Dinámico	Varones	Mujeres	Total
Atletismo, fondo	I	C	14	7	21
Atletismo, marcha	I	C	3	4	7
Bádminton	I	C	1	2	3
Deportes de orientación	I	C	7	0	7
Fútbol sala	I	C	3	0	3
Hockey hierba	I	C	7	9	16
Montañismo	I	C	4	0	4
Esgrima	I	B	19	3	22
Gimnasia rítmica	I	B	0	11	11
Golf	I	A	1	1	2
Goal ball	I	A	3	0	3
Tiro olímpico	I	A	3	1	4
Atletismo, medio-fondo	II	C	18	11	29
Natación	II	C	10	6	16
Waterpolo	II	C	2	0	2
Atletismo, saltos	II	B	12	0	12
Atletismo, vallas	II	B	4	1	5
Atletismo, velocidad	II	B	7	5	12
Patinaje	II	B	0	1	1
Tiro con arco	II	A	4	0	4
Atletismo, pruebas combinadas	III	C	4	3	7
Boxeo	III	C	7	0	7
Ciclismo	III	C	1	3	4
Piragüismo	III	C	7	4	11
Triatlón	III	C	9	10	19
Lucha	III	B	4	2	6
Atletismo, lanzamientos	III	A	2	1	3
Gimnasia artística	III	A	9	3	12
Halterofilia	III	A	2	0	2
Judo	III	A	17	13	30
Kárate	III	A	8	5	13
Taekwondo	III	A	1	0	1
Total			193	106	299

Clasificación de Mitchell<sup>10</sup>, A: bajo componente dinámico; B: moderado componente dinámico; C: alto componente dinámico; I: bajo componente estático; II: moderado componente estático; III: alto componente estático.

Además de esta segunda amplificación y para asegurar la calidad de la genotipificación, se reanalizó un 20% de las muestras, y el 100% confirmó el genotipo obtenido la primera vez.

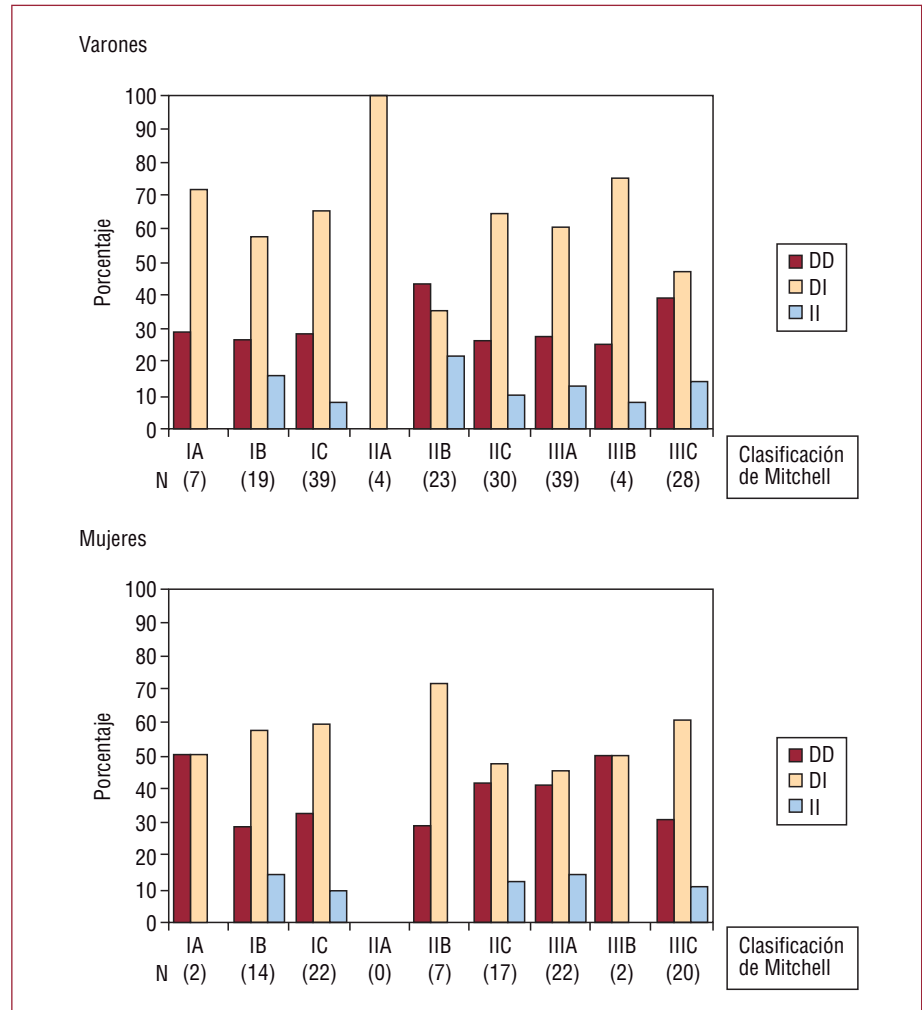
### Estudio antropométrico

Las variables incluidas fueron peso, estatura, tres perímetros (brazo, muslo y pierna) y ocho pliegues cutáneos (cresta iliaca, supraespinal, abdominal, subescapular, bíceps, tríceps, muslo anterior y pierna medial). Se utilizó báscula SECA delta, estadiómetro, cinta métrica y plicómetro (Holtain). La técnica fue la recomendada por la ISAK (International Society of the Advancement of Kinanthropometry)<sup>11</sup>. Se calcularon la superficie corporal, el sumatorio de pliegues, el porcentaje de grasa<sup>12,13</sup>, la masa y el porcentaje muscular<sup>14</sup>, el índice de masa corporal (IMC) y el índice de masa

libre de grasa (IMLG), calculado restando al peso total el peso graso y dividiéndolo por el cuadrado de la estatura en metros.

### Estudio cardiológico

Ningún deportista tenía historia de hipertensión arterial, tabaquismo o enfermedad renal ni historia familiar de miocardiopatía hipertrófica o muerte súbita. Se realizó una exploración cardiovascular, electrocardiograma de reposo de doce derivaciones (electrocardiógrafo MAC 5000; General Electric) y ecocardiograma (Phillips Sonos 7500, transductor multifrecuencia de 2-4 MHz.). Analizaron las medidas dos observadores experimentados. Los diámetros de las cavidades cardíacas y el grosor de las paredes se midieron en eje largo paraesternal (modo M), según recomendaciones de la American Society of Echocardiography<sup>15,16</sup>. Se calculó la masa ventri-



**Fig. 1.** Distribución de los genotipos del polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina según los componentes estático y dinámico de los deportes. Clasificación de Mitchell<sup>10</sup>, A: bajo componente dinámico; B: moderado componente dinámico; C: alto componente dinámico; I: bajo componente estático; II: moderado componente estático; III: alto componente estático.

cular izquierda por la fórmula de Devereux y Reichek<sup>17</sup> y el índice de masa del ventrículo izquierdo dividiéndolo por la superficie corporal.

**Ergoespirometría**

La prueba de esfuerzo máxima se realizó en cinta sin fin (Jaeger LE 580 C) o cicloergómetro (Jaeger ER 900) utilizando protocolos incrementales en rampa. El protocolo en la cinta fue: calentamiento de 2 min (4 km/h mujeres y 6 km/h varones), fase de ejercicio inicial a 6 y 8 km/h respectivamente, con incrementos de 0,25 km/h cada 15 s, pendiente constante al 1% hasta el minuto 13, en que se incrementa el 0,25% cada 15 s. En cicloergómetro el calentamiento fue de 1 min a 25 W, con incremento de la carga en 5 W cada 12 s y frecuencia de pedalada de 65-90 rpm<sup>18</sup>. En la monitorización electrocardiográfica de doce derivaciones (General Electric CASE 8000) y el análisis del intercambio de gases respiratorios y de la ventilación pulmonar (ergoespirometro Jaeger Oxycon Pro), se obtuvo el VO<sub>2máx</sub> absoluto y

relativo al peso corporal, ventilación pulmonar, frecuencia cardiaca, pulso de oxígeno y presión arterial. El criterio utilizado para la determinación del VO<sub>2máx</sub><sup>19</sup> fue la presencia de meseta en la curva del VO<sub>2</sub> o cociente respiratorio > 1,1.

**Estudio estadístico**

El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 12.0 para Windows. Se realizó el análisis descriptivo y comparativo de los datos obtenidos (media ± desviación estándar), según sexo, modalidades deportivas y polimorfismo de la ECA, mediante prueba de la t de Student y ANOVA. El test de Levene se aplicó para comprobar la homogeneidad de las variables, utilizando el test de Bonferroni o el test de Games-Howell según fueran homogéneas o desiguales. El estudio de la distribución de los distintos polimorfismos en la muestra y su relación con las modalidades deportivas se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Se consideró diferencia estadísticamente significativa si  $p \leq 0,05$ .

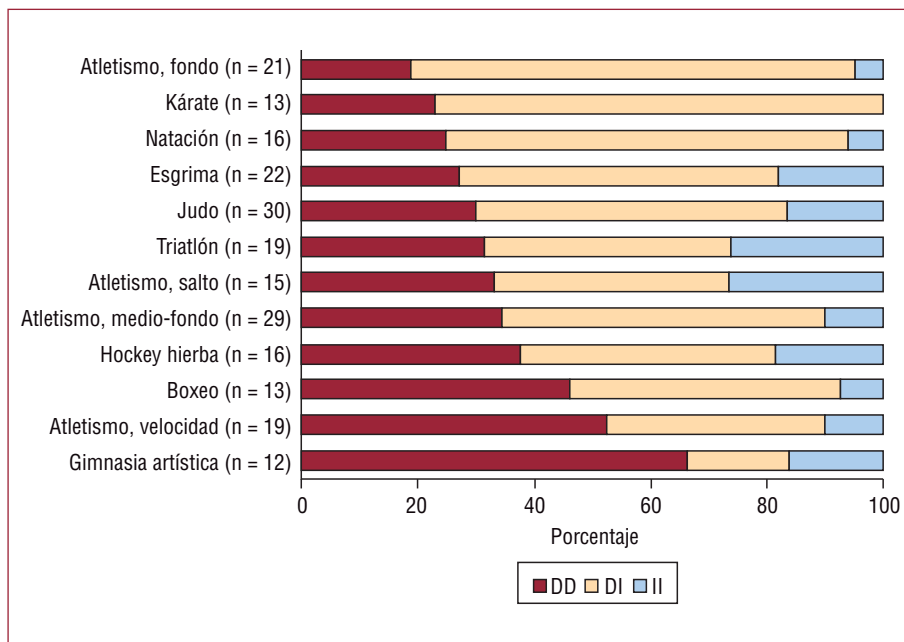


Fig. 2. Distribución de los genotipos del polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina en diferentes modalidades deportivas.

## RESULTADOS

### Distribución del polimorfismo inserción/delección de la enzima de conversión de angiotensina

El alelo D fue el más abundante en nuestra muestra, con una frecuencia del 60,4%, mientras que el alelo I se observó en un 39,6%. La figura 1 muestra la distribución de los genotipos del polimorfismo I/D de la ECA por categorías según la clasificación de Mitchell<sup>10</sup>. El genotipo más frecuente fue el DI tanto en varones como en mujeres (el 57,5 y el 54,7% respectivamente) y el menos frecuente, el II (el 11,9 y el 10,4%). El genotipo DD se encontró en el 30,6% de los varones y el 34,9% de las mujeres. Estas frecuencias genotípicas no siguen el equilibrio de Hardy-Weinberg por un exceso de heterocigotos DI. No se encontraron diferencias en la distribución de los genotipos entre varones y mujeres.

No encontramos asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y las distintas categorías de la clasificación de Mitchell<sup>10</sup>. Se compararon (fig. 2) los genotipos encontrados en las diferentes modalidades deportivas, con un número de deportistas  $\geq 12$  (atletismo de fondo, hockey sobre hierba, esgrima, atletismo de salto y atletismo de velocidad, gimnasia artística, kárate, judo, triatlón y boxeo), pero no hubo diferencias significativas. Llama la atención que en el grupo de los karatecas se observa que no hay ningún deportista con el genotipo II (DD, 23,1%; DI, 76,9%) y que el genotipo DD es el más frecuente en el grupo de gimnasia artística (DD, 66,6%; DI y II, 16,6%) y en atletismo de velocidad (DD, 52,6%; DI, 36,8%; II, 10,5%). Si consi-

deramos de manera aislada deportes de potencia (gimnasia artística y atletismo de salto y de velocidad) y deportes de resistencia aeróbica (atletismo medio-fondo, fondo y triatlón), sí encontramos asociación con el polimorfismo I/D de la ECA ( $\chi^2 = 6,03$ ;  $p < 0,049$ ), y son más frecuentes el genotipo DD en los de potencia (48,8%) y el DI en los de resistencia (58%), aunque predomina el alelo D en ambos grupos (el 65,8% en los de potencia y el 61,2% en los de resistencia).

### Adaptación al entrenamiento y polimorfismo inserción/delección

#### Estudio antropométrico

Las características antropométricas de la muestra agrupada según el polimorfismo de la ECA se muestran en la tabla 2. No hay diferencias significativas entre los grupos, excepto en la muestra femenina, en el IMC, entre el genotipo DD y el genotipo DI ( $p < 0,03$ ). Con relación al sexo, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) en todas las variables antropométricas; los varones tienen mayores peso, estatura, masa muscular e índices ponderales (IMC, IMLG) que las mujeres, mientras que éstas tienen mayores pániculo adiposo y porcentaje de grasa corporal.

#### Estudio cardiológico y ergoespirométrico

No se encontraron diferencias entre varones y mujeres en la frecuencia cardíaca (FC) basal ( $56,8 \pm 9,7$  y  $58,1 \pm 10,5$  lpm) ni en FC máxima alcanzada

**TABLA 2. Características antropométricas de los deportistas según el polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina**

	Polimorfismo							
	DD (n = 96)		DI (n = 169)		II (n = 34)		Total (n = 299)	
	Varones (n = 59)	Mujeres (n = 37)	Varones (n = 111)	Mujeres (n = 58)	Varones (n = 23)	Mujeres (n = 11)	Varones (n = 193)	Mujeres <sup>a</sup> (n = 106)
Peso (kg)	73,6 ± 12,3	59,7 ± 8,3	73,8 ± 13,4	56,6 ± 8,2	71,8 ± 15,7	56,8 ± 3,5	73,5 ± 13,3	57,7 ± 7,9
Talla (cm)	178,9 ± 8,3	165,8 ± 7,9	178,2 ± 7,4	166,3 ± 7,8	178,8 ± 6,4	164 ± 6,3	178,5 ± 7,6	165,9 ± 7,7
SC (m <sup>2</sup> )	1,91 ± 0,18	1,66 ± 0,14	1,91 ± 0,19	1,62 ± 0,14	1,89 ± 0,18	1,61 ± 0,07	1,91 ± 0,18	1,64 ± 0,14
SUM 8PL (mm)	66,7 ± 32	96,5 ± 36,4	71,8 ± 34,2	81,1 ± 28,2	60,4 ± 24,6	79,7 ± 22,5	68,8 ± 32,6	86,4 ± 31,5
% GRASAW	10 ± 4,6	18 ± 5,2	10,8 ± 5,1	15,9 ± 4,5	9,2 ± 3,4	16,1 ± 3,7	10,4 ± 4,8	16,7 ± 4,7
Masa muscular (kg)	33,3 ± 4,3	24,2 ± 2,7	33,4 ± 4,7	23,2 ± 2,9	33 ± 6,7	23,6 ± 1,9	33,3 ± 4,8	23,6 ± 2,8
% MUSC	45,6 ± 3,1	40,6 ± 3,2	45,8 ± 3,2	40,9 ± 2,8	46 ± 2,7	41,6 ± 2,6	45,8 ± 3,1	40,9 ± 2,9
IMC	22,9 ± 3	21,7 <sup>b</sup> ± 2,3	23,1 ± 3,1	20,4 <sup>b</sup> ± 2,2	22,4 ± 4,1	21,2 ± 1,5	23 ± 3,2	20,9 ± 2,2
IMLG	20,5 ± 1,8	17,7 ± 1,3	20,5 ± 2	17,2 ± 1,4	20,2 ± 2,8	17,7 ± 1,1	20,5 ± 2	17,5 ± 1,4

IMC: índice de masa corporal; IMLG: índice de masa libre de grasa según Withers<sup>12</sup>; Masa muscular: masa muscular según Lee<sup>14</sup>; SC: superficie corporal; SUM 8PL: sumatorio de ocho pliegues cutáneos; % GRASAW: porcentaje de grasa según Withers<sup>13</sup>; % MUSC: porcentaje de masa muscular.

<sup>a</sup>Diferencias significativas entre varones y mujeres en todas las variables,  $p < 0,0001$ .

<sup>b</sup>Diferencias significativas en la muestra femenina, entre DD y DI,  $p < 0,03$ .

durante la prueba de esfuerzo ( $189,5 \pm 9,5$  y  $188,4 \pm 8,9$  lpm); sin embargo, sí encontramos diferencias en la presión arterial basal tanto sistólica ( $117,5 \pm 10,4$  y  $108,1 \pm 10,1$  mmHg) como diastólica ( $67,1 \pm 7,6$  y  $62,3 \pm 7,1$  mmHg), más altas en los varones. Al comparar estas variables entre los distintos genotipos del polimorfismo I/D de la ECA en ambos sexos, no se encontraron diferencias.

Las tablas 3 y 4 muestran los valores ecocardiográficos y ergoespirométricos según el polimorfismo I/D de la ECA. Hay diferencias significativas tanto en el  $VO_{2\text{máx}}$  como en todas las variables ecocardiográficas entre varones y mujeres. No hay diferencias

en ninguna de las variables ecocardiográficas y ergoespirométricas en los varones agrupados según el componente estático de Mitchell<sup>10</sup>. En las mujeres hay diferencias entre los grupos de bajo y alto componente estático en el grosor del septo interventricular y en la masa VI/SC entre los grupos I y III (SIV,  $7,4 \pm 0,99$  y  $8,18 \pm 1,08$  mm; masa VI/SC,  $74,5 \pm 18,3$  y  $84,5 \pm 17,8$  g/m<sup>2</sup> respectivamente); las del grupo III presentan mayor hipertrofia del ventrículo izquierdo. Considerando el componente dinámico, los deportistas pertenecientes al grupo C, tanto varones como mujeres, son los que presentan los mayores valores de espesores parietales, vo-

**TABLA 3. Parámetros ecocardiográficos según el polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina en deportistas**

	Polimorfismo							
	DD		DI		II		Total	
	Varones (n = 59)	Mujeres (n = 37)	Varones (n = 111)	Mujeres (n = 58)	Varones (n = 23)	Mujeres (n = 11)	Varones (n = 193)	Mujeres <sup>a</sup> (n = 106)
SIV (mm)	9,1 ± 1,3	8 ± 1,1	9,5 ± 1,2	7,7 ± 1	9,1 ± 1,1	7,8 ± 1	9,3 ± 1,2	7,9 ± 1
Pp (mm)	9 ± 1,1	8 ± 1	9,4 ± 1,1	7,6 ± 0,9	9,1 ± 1	8,1 ± 0,9	9,2 ± 1,1	7,8 ± 1
Dd (mm)	54,3 ± 3,7	48,8 ± 3,6	53,7 ± 4,1	50 ± 3,2	53,6 ± 3,5	49,4 ± 2,2	53,8 ± 3,9	49,5 ± 3,3
Dd/SC (mm/m <sup>2</sup> )	28,51 ± 2,7	29,56 ± 2,8	28,31 ± 2,7	30,98 ± 2,9	28,51 ± 2	30,67 ± 1,9	28,4 ± 2,6	30,4 ± 2,9
VTD SC (ml/m <sup>2</sup> )	75,3 ± 11,3	68 ± 11,5	73,8 ± 12,1	73,6 ± 11,3	74 ± 8,8	71,5 ± 7,7	74,3 ± 11,5	71,5 ± 11,3
Masa SC (g/m <sup>2</sup> )	96,5 ± 20,7	79,7 ± 18	100,9 ± 20,3	80,7 ± 17,9	96 ± 17	82,4 ± 14,4	99 ± 20,1	80,5 ± 17,5
Al a-p (mm)	36,2 ± 4,1	33,1 ± 4,8	37,2 ± 4,9	33,6 ± 4	35,1 ± 4,9	34,6 ± 4,8	36,6 ± 4,7	33,6 ± 4,3
AD s-i (mm)	53,9 ± 5,8	48 ± 3,7 <sup>b</sup>	53,5 ± 5,5	50,9 ± 5,2 <sup>b</sup>	52,2 ± 5,6	51 ± 6,6	53,5 ± 5,6	49,9 ± 5
Al s-i (mm)	52,4 ± 6,1	48,1 ± 4,7	52,1 ± 6,2	49,4 ± 5,6	50,7 ± 5	50,1 ± 5	52 ± 6,1	49,0 ± 5,2

AD s-i: aurícula derecha en dimensión superoinferior; Al a-p: aurícula izquierda en dimensión anteroposterior; Al s-i: aurícula izquierda en dimensión superoinferior; Dd: dimensión telediastólica; masa SC: masa del ventrículo izquierdo en g/m<sup>2</sup> de superficie corporal; Pp: pared posterior; SIV: septo interventricular; VTD SC: volumen telediastólico en ml/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

<sup>a</sup>Diferencias significativas entre varones y mujeres en todas las variables ( $p < 0,0001$ ), excepto en VTD SC  $< 0,04$ .

<sup>b</sup>Diferencias significativas en la muestra femenina entre DD y DI,  $p < 0,005$ .

**TABLA 4. Parámetros ergoespirométricos máximos de los deportistas según el polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina**

	Polimorfismo							
	DD (n = 96)		DI (n = 169)		II (n = 34)		Total (n = 299)	
	Varón (n = 59)	Mujer (n = 37)	Varón (n = 111)	Mujer (n = 58)	Varón (n = 23)	Mujer (n = 11)	Varón (n = 193)	Mujer (n = 106)
VO <sub>2máx</sub> (l/min)	4,2 ± 0,6	2,9 ± 0,5	4,3 ± 0,5	2,9 ± 0,4	4,3 ± 0,5	3 ± 0,4	4,2 ± 0,6	2,9 ± 0,4*
VO <sub>2máx</sub> (ml/kg/min)	57,4 ± 9,4	48,3 ± 6,8	58,9 ± 9,1	51 ± 7,8	60,5 ± 10,6	51,4 ± 5	58,6 ± 9,4	50,2 ± 7,3*
FC (lat/min)	188,1 ± 10,2	189,3 ± 8,2	190,4 ± 8,3	187,2 ± 9,4	189,2 ± 12,6	191,8 ± 7,5	189,5 ± 9,5	188,4 ± 8,9
PULSO O <sub>2</sub> (ml/lat)	22,2 ± 3,2	15,1 ± 2,6	22,5 ± 3	15,3 ± 2,5	22,7 ± 3,2	15,4 ± 2,1	22,5 ± 3,1	15,3 ± 2,5*
Vol Esp (ml)	151,1 ± 21,9	105,3 ± 20,5	156,2 ± 23,1	109,7 ± 16,6	152,9 ± 18,9	108,4 ± 14,1	154,2 ± 22,3	108,2 ± 17,6*

FC: frecuencia cardiaca máxima; PULSO O<sub>2</sub>: consumo máximo de O<sub>2</sub>/FC máxima; VO<sub>2máx</sub>: consumo de oxígeno máximo, absoluto y relativo; Vol Esp: volumen espiratorio máximo.  
\*Diferencias significativas entre varones y mujeres (p < 0,0001).

lumen telediastólico y masa del ventrículo izquierdo corregidos por la SC y mayor consumo de oxígeno con respecto a los grupos A y B.

Al analizar por separado en varones y mujeres la relación entre las distintas variables y el polimorfismo I/D de la ECA, no se encuentran diferencias significativas, excepto en las mujeres entre los genotipos DD y DI con la dimensión superoinferior de la AD (p = 0,005).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y los distintos deportes agrupados según el componente dinámico y estático de la clasificación de Mitchell<sup>10</sup>; los genotipos más frecuentes son el heterocigoto DI, seguido del homocigoto DD y el II. Sin embargo, hay asociación cuando agrupamos deportes de potencia y deportes de predominio aeróbico, con mayor frecuencia del genotipo DD en los de potencia y del DI en los aeróbicos.

La mejor adaptación cardiovascular, en ambos sexos, se encuentra en la clase C (consumo de oxígeno en competición > 70% del VO<sub>2máx</sub>), con mayores espesores parietales, dimensión diastólica y consumo de oxígeno, en concordancia con los datos de publicaciones previas<sup>20-22</sup>. Sin embargo, no encontramos diferencias en el polimorfismo I/D en función de la exigencia cardiovascular (fig. 1); el genotipo más frecuente en cualquiera de las categorías es el DI.

El ejercicio físico activa el SRAA y la síntesis de varios componentes de este sistema, como la ECA, por lo que el aumento de la concentración de angiotensina II se ha puesto en relación con el crecimiento del miocardio; sin embargo, el grado en que la masa del ventrículo izquierdo cambia en respuesta al ejercicio es muy variable. Por otro lado, los individuos no deportistas homocigotos para el alelo D tienen

mayores concentraciones plasmáticas y tisulares de ECA y más riesgo de sufrir hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que los sujetos con genotipos DI o II<sup>23</sup>. Esto ha llevado a pensar que los deportistas homocigotos para el alelo D sometidos a altas cargas de entrenamiento podrían sufrir mayor HVI. Diferentes estudios han asociado los distintos genotipos del polimorfismo I/D de la ECA con la modalidad deportiva practicada. Algunos estudios<sup>24-26</sup> asocian el genotipo DD con el desarrollo de HVI en deportistas de modalidades de resistencia aeróbica. Otros autores<sup>27-28</sup> asocian el alelo I con deportes aeróbicos y el alelo D con los de potencia, y ponen en relación el aumento del alelo I con una buena adaptación cardiovascular. Karjalainen et al<sup>5</sup>, en deportistas de resistencia aeróbica, sin embargo, no encuentra asociación entre la HVI y el polimorfismo I/D. Estos resultados dispares pueden deberse a diferencias étnicas y que algunos de estos trabajos cuentan con una muestra reducida o sólo incluyen deportes de similar demanda cardiovascular. Nuestra muestra es amplia y comprende 32 disciplinas deportivas de distinta demanda cardiovascular, y los deportistas son de alto nivel. Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de Karjalainen et al<sup>5</sup> y otros autores que, al igual que nosotros, utilizan deportes variados<sup>29</sup>. En nuestro estudio, el alelo más abundante es el D (60,4%), al igual que en la mayoría de las poblaciones no deportistas europeas, libanesa y estadounidense<sup>30-35</sup> y de deportistas de resistencia aeróbica españoles<sup>9,24</sup> y deportistas de élite israelíes<sup>25</sup> e italianos<sup>27</sup>. Este hallazgo difiere de la población asiática<sup>36</sup> y de los remeros australianos<sup>28</sup>, posiblemente en relación con el distinto origen étnico. La tabla 5<sup>9,24,25,27,28,30-36</sup> muestra la distribución del polimorfismo en distintas poblaciones.

En relación con el perfil antropométrico, no encontramos diferencias entre los deportistas agrupados según el polimorfismo I/D de la ECA, y es similar a lo referido en estudios con deportistas de

**TABLA 5. Distribución del polimorfismo I/D de la enzima de conversión de angiotensina en las distintas poblaciones**

Pais	DD, %	DI, %	II, %	Población
España, CSD, Boraita et al	32,1	56,5	11,4	Deportistas élite
España, Hernández et al (2002) <sup>30</sup>	43,5	41,9	14,6	Población canaria
Países Bajos, Danser et al <sup>31</sup>	47	32	21	Población holandesa
Francia, Marre et al <sup>32</sup>	30,6	44	25,4	Población francesa
Alemania, Schmidt et al <sup>33</sup>	33	50	17	Población alemana
Líbano, Sabbagh et al <sup>34</sup>	39,1	45,1	15,8	Población libanesa
Estados Unidos, Lindpaintner et al <sup>35</sup>	30,9	49,2	19,9	Población estadounidense
Japón, Mizuiri et al <sup>36</sup>	18,3	48,9	32,8	Diabéticos NID
España, Álvarez et al <sup>9</sup>	41	44	15	Deportes aeróbicos
España, Hernández et al (2003) <sup>24</sup>	44,2	50,8	4,9	Deportes aeróbicos
Israel, Amir et al <sup>25</sup>	52	36	12	Deportistas de élite
Australia, Gayagay et al <sup>28</sup>	16	55	30	Remeros
	32	51	18	Grupo control
Italia, Scanavini et al <sup>27</sup>	39,4	39,4	21,1	Deportes aeróbicos
	38,2	56,4	5,5	Deportes anaeróbicos
	44,1	43,4	12,5	Población general

alta competición, que se caracterizan por presentar un porcentaje de grasa inferior y un porcentaje muscular superior a los de la población sedentaria<sup>13,14</sup>. Estudios previos asocian el alelo I con un aumento del IMC y obesidad, y el alelo D con un menor IMC<sup>37</sup> y mayor desarrollo del músculo esquelético<sup>38,39</sup>. En nuestro trabajo sólo 8 deportistas varones tenían un IMC en rango de obesidad, sin predominio de ningún genotipo; 3 en DD (5,1%), 4 en DI (3,6%) y 1 en II (4,3%). Por otro lado, los indicadores del desarrollo muscular (masa y porcentaje muscular e IMLG) fueron similares agrupados por su polimorfismo I/D. Esto puede deberse a que todos nuestros deportistas son de alto nivel y su composición corporal es ya la óptima y está determinada tanto por los factores genéticos como por los ambientales.

Debido a los múltiples factores que influyen en el éxito deportivo, es difícil valorar la importancia del polimorfismo I/D de la ECA de forma aislada. Aunque no disponemos de un grupo control de población sedentaria para poder establecer diferencias, si comparamos nuestros resultados con los hallados en controles sedentarios españoles de estudios previos<sup>9,30</sup>, parece que hay mayor frecuencia del genotipo DI en los deportistas de élite, lo que podría reflejar una mejor capacidad aeróbica, aunque no disponemos de una explicación fisiológica para la asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y la adaptación al entrenamiento.

### Limitaciones del estudio

Aunque disponemos de una muestra de casi 300 deportistas, al agruparlos según la clasificación

de Mitchell el número de deportistas es escaso en las categorías IA, IIA y IIIB. Esto se debe a que en estas categorías hay deportes poco practicados en España (*cricket*, *curling*) y deportes no olímpicos (motociclismo, automovilismo, buceo), y a nuestro centro acuden mayoritariamente deportistas de modalidades olímpicas. Por otro lado, la muestra total está en desequilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo I/D, por un exceso de heterocigotos DI ( $\chi^2 = 9,88$ ; grados de libertad, 1;  $p = 0,0017$ ), lo cual no parece debido a errores de genotipificación (se reanalizó un 20% de las muestras al azar, y éstas mostraron idéntico genotipo que en el análisis previo). Precisamente el genotipo DI es el más abundante (56,5%) y diferencia nuestra muestra de la mayoría de las series mencionadas en la tabla 5, aunque la frecuencia es similar a la encontrada en muestras de deportistas de resistencia canarios<sup>24</sup> y anaeróbicos italianos<sup>27</sup>, lo que nos hace pensar que las diferencias podrían deberse a un sesgo en las muestras, pues en todos los casos se trata de deportistas de competición.

### CONCLUSIONES

Los deportistas con mayor adaptación cardiovascular son los practicantes de deportes de alto componente dinámico. El polimorfismo I/D del intrón 16 de la ECA parece que no influye en la adaptación cardiovascular al entrenamiento, aunque el genotipo más frecuente, sin diferencias por sexo, en nuestra población es el DI, probablemente por un sesgo de la muestra, compuesta por deportistas de élite. Serían necesarios nuevos estudios que amplíen el número de deportistas e incluyan diferentes ni-



veles competitivos y no competitivos. Tanto el grado de HVI como el desarrollo de músculo esquelético son independientes del genotipo I/D de la ECA en el deportista de alta competición.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo prestado por el personal de los Servicios de Cardiología, Fisiología, Antropometría y Laboratorio Clínico del Centro de Medicina del Deporte del Consejo Superior de Deportes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Douglas PS, O'Toole ML, Katz SE, Ginsburg GS. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol.* 1997;80:1384-8.
- Higaki J, Aoki M, Morishita R, Kida I, Taniyama Y, Tomita N, et al. In vivo evidence of the importance of cardiac angiotensin-converting enzyme in the pathogenesis of cardiac hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:428-34.
- Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the athlete's heart assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol.* 1994;74:802-6.
- Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn.* 2000;2:105-15.
- Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mäntysaari M, Viitasalo M, Kainulainen K, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:494-9.
- Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, Palma-Hohmann I, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:836-42.
- Nagashima J, Musha H, Takada H, Awaya T, Oba H, Mori N, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. *Clin Cardiol.* 2000;23:621-4.
- Fatini C, Guazzelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R, et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1868-72.
- Álvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82:117-20.
- Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. 36th Bethesda Conference. Task force 8. Classification of Sports. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:364-7.
- Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. International standards for anthropometric assessment. 2.<sup>a</sup> ed. Potchefstroom: The International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK); 2006.
- Whiters RT, Craig NP, Bourdon PC, Norton KI. Relative body fat and anthropometric prediction of body density of male athletes. *Eur J Appl Physiol.* 1987;56:191-200. Modificada en: Norton K, Olds T. *Anthropometricia.* University of New South Wales Press; 1996.
- Withers RT, Whittingham NO, Norton KI, Laforgia J, Ellis MW, Crockett A. Relative body fat and anthropometric prediction of body density of female athletes. *Eur J Appl Physiol.* 1987;56:169-80.
- Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:796-803.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79-108.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-8.
- Rabadan M, Segovia JC. Pruebas de esfuerzo directas. En: Segovia JC, López-Silvarrey FJ, Legido JC, editores. *Manual de valoración funcional. Aspectos clínicos y fisiológicos.* 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 269-92.
- Howley ET, Basset DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:1292-301.
- Fagard RH. Athlete's heart: a meta-analysis of the echocardiographic experience. *Int J Sports Med.* 1996;17 Suppl 3:S140-4.
- Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiological cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med.* 1991;324:295.
- Boraita A, Serratos L, Lamiel R, Santaella O. Ecocardiografía del deportista. En: Manonelles P, Boraita A, Luengo E, Pons C, editores. *Cardiología del deporte.* Barcelona: FEMEDE & Nexus; 2003. p. 205-47.
- Schunkert H, Hense H-W, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994;330:1634-8.
- Hernández D, De la Rosa A, Barragán A, Barrios Y, Salido E, Torres A, 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.
- Amir O, Amir R, Yamin Ch, Attia E, Eynon N, Sagiv Mo, et al. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol.* 2007;92:881-6.
- Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet.* 2001;108:230-2.
- Scanavini D, Bernardi F, Castoldi E, Conconi F, Mazzoni G. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:576-7.
- Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele—the role of genes in athletic performance. *Hum Genet.* 1998;103:48-50.
- Taylor R, Mamotte C, Fallon K, Van Bockxmeer F. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol.* 1999;87:1035-7.
- Hernández E, Medina A, Rodríguez FJ, Hernández O, Melián F, Delgado A, et al. Relevancia de los polimorfismos génicos del sistema renina-angiotensina en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:92-9.
- Danser AH, Schalekanp MA, Bax WA, Van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit Care Med.* 2002;30:2236-41.
- Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) Study Group. *J Clin Invest.* 1997;99:1585-95.

33. Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnisch J, Woodroffe AJ, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulo-nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:727-31.
34. Sabbagh AS, Otrock ZK, Mahfoud ZR, Zaatari GS, Mahfouz RA. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. *Mol Biol Rep.* 2007;34:47-52.
35. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1995;332:706-11.
36. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Yoshikawa H, Tanegashima M, Fushimi T, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and development of diabetic nephropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephron.* 1995;70:455-9.
37. Wacker MJ, Godard MP, McCabe EH, Donnelly JE, Kelly JK. Sex difference in the association of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and body mass index. *Med Sci Omint.* 2008;14:CR353-7.
38. Folland J, Leach B, Little T, Hawker K, Myerson S, Montgomery H, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol.* 2000;85:575-9.
39. Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;40:677-8.