

**"NUTRIGENÉTICA Y
NUTRIGENÓMICA EN LA
OPTIMIZACIÓN DEL
RENDIMIENTO DEPORTIVO"
TRABAJO FIN DE GRADO EN
NUTRICIÓN HUMANA Y
DIETÉTICA**

Autor/a: Julia Concha Mayayo

Tutor/a: Dra. Rocío González Leal. Dra. Luisa Andrea Solano Pérez

Curso: 2020/21

Índice

1. Introducción	8
2. Objetivos	11
2.1. Objetivo general	
2.2. Objetivos específicos	
3. Justificación	12
4. Estrategias de búsqueda bibliográfica	13
5. Marco teórico	15
6. Implicaciones de mejora	30
7. Conclusiones	31
Referencias bibliográficas	32

GLOSARIO

- *Alternative splicing*: o empalme alternativo, son las distintas combinaciones que puede generar el pre-ARNm que unirse dan como consecuencia distintas isoformas de ARNm y proteínas.
- Fenotipo: conjunto de caracteres que un individuo expresa como consecuencia de la interacción entre la secuencia de sus genes y el ambiente.
- Genoma: conjunto de genes de un organismo.
- Genotipo: Secuencia de ADN concreta de cada individuo para cada uno de sus genes.
- GWAS: Conjunto de todos los genes de un organismo.
- *Key Word*: o palabra clave, es una palabra destacada que se utiliza como buscador en diferentes textos para encontrar contenido relativo al tema.
- Polimorfismo: Circunstancia por la que existen diferentes alelos para el mismo locus dentro de un gen.
- Somatotipo: categorías en las que se clasifica el cuerpo según su forma, existiendo tres somatotipos diferentes (endomorfo, mesomorfo y ectomorfo)
- *Timing* nutricional: planificación específica de la ingesta de nutrientes para buscar el efecto deseado dentro del organismo.
- Variante genética: diferentes posibilidades dentro del material genético de la misma especie.

RESUMEN

El rendimiento deportivo está condicionado tanto por factores biológicos propios del individuo como por factores ambientales externos. Dentro de los primeros se encuentra el perfil genético propio, o genotipo individual, que predetermina las capacidades metabólicas y de disponibilidad de nutrientes, así como características deportivas relacionadas con la fuerza, potencia, resistencia o predisposición a lesiones. Sin embargo, es el marco global que engloba al individuo, incluyendo los factores ambientales, el que define finalmente el fenotipo o expresión de las características de cada persona. Aquí la forma de alimentarnos juega un papel decisivo. Las conexiones existentes entre el triángulo genética-nutrición-rendimiento son cada vez más evidentes. Los avances en el campo de la genética han permitido que hoy en día sea posible analizar un amplio espectro de variantes genéticas a bajo costo. Las pruebas genéticas comerciales permiten genotipar, a un coste asequible por la población, un *pool* seleccionado de genes específicos enfocado a la optimización de determinados campos, como la nutrición y el ejercicio. El objetivo de este trabajo es hacer un resumen de las principales variantes genéticas nutricionales y del ejercicio que se relacionan con el rendimiento deportivo, a través de la revisión de los estudios publicados en esta área en los últimos diez años.

SUMMARY

Sports performance is conditioned by both the individual's own biological factors and external environmental factors. Among the former is one's own genetic profile, or individual genotype, which predetermines metabolic capacities and nutrient availability, as well as sports characteristics related to strength, power, endurance or predisposition to injury. However, it is the global framework that encompasses the individual, including environmental factors, that ultimately defines the phenotype or expression of the characteristics of each person. Here the way we feed ourselves plays a decisive role. The connections between the genetics-nutrition-performance triangle are increasingly evident. Advances in the field of genetics have made it possible today to analyze a wide spectrum of genetic variants at low cost. Commercial genetic tests allow genotyping, at an affordable cost for the population, a selected pool of specific genes focused on the optimization of certain fields, such as nutrition and exercise. The objective of this work is to make a summary of the main nutritional and exercise genetic variants that are related to sports performance, through the review of studies published in this area in the last ten years.

PALABRAS CLAVE

Nutrigenética, genética deportiva, polimorfismo, rendimiento deportivo, atleta, nutrición, nutrigenetics, nutrigenomics, polymorphism, sports performance, athletic performance, diet, nutrition, food habit, eating habit, lifestyle, food.

1. INTRODUCCION

La definición de rendimiento deportivo tiene muchos matices en función de la concepción de cada autor. De forma general, se puede entender como la capacidad de un deportista para poner en marcha y optimizar todos sus recursos mediante el entrenamiento bajo unas condiciones determinadas, de modo que su productividad deportiva sea máxima. El rendimiento deportivo está condicionado por numerosos factores tanto intrínsecos como extrínsecos al deportista. Según la concepción de Weineck (2005) [1], sólo se puede alcanzar el máximo rendimiento individual a través del desarrollo armónico de todos los factores que lo determinan. Entre ellos, cada vez está más demostrado que la nutrición es un factor clave, cuya influencia en el rendimiento deportivo es equiparable al propio entrenamiento. El tipo de alimentación debe ajustarse a las características propias del individuo, la modalidad deportiva, la etapa en la que se encuentre, y el *timing* específico (planificación), entendiéndose este último como el momento óptimo para la toma de alimentos entorno a la práctica deportiva.

En los últimos años, debido al mayor conocimiento científico, ha ganado relevancia la importancia de la genética de cada individuo como determinante de la predisposición o respuesta específica a factores del ambiente. En este sentido cabe distinguir entre la nutrigenómica y la nutrigenética. La primera estudia los efectos que los nutrientes ingeridos a través de la dieta ejercen sobre el genoma propio del individuo, afectando de este modo a la expresión de genes que intervienen en gran variedad de procesos como mecanismos de transducción de señales, transcripción y replicación de ADN, transporte celular, etc. Cabe destacar la epigenética nutricional, la cual estudia los mecanismos que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN (metilación, modificación de histonas, etc.) La segunda, por el contrario, estudia los efectos (fenotipo) que generan las variaciones genéticas propias del individuo (genotipo) sobre la interacción entre dieta y enfermedad, es decir, como afectan las variaciones genéticas individuales sobre la expresión de los genes en respuesta a nutrientes específicos. Por tanto, existirá un polimorfismo en un gen cuando existan diferencias en el genotipo que puedan conllevar o no a diferencias en el fenotipo entre individuos (figura 1).

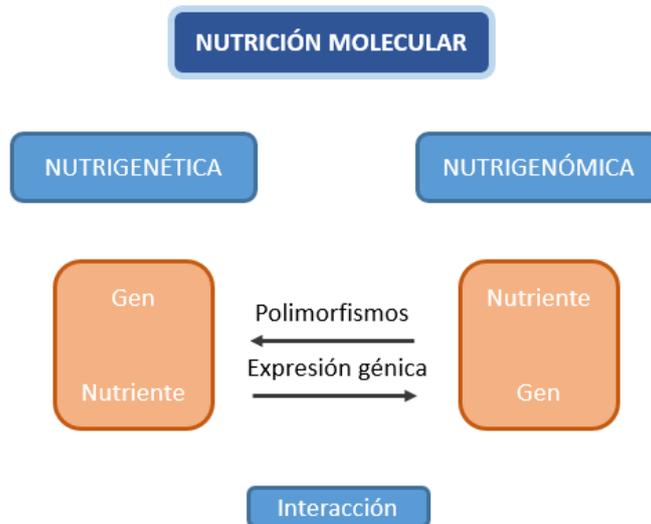


Figura 1. Interacción nutriente-gen: nutrigenómica y nutrigenética. (fuente: creación propia).

Las variaciones genéticas más comunes son aquellas que alteran a la secuencia de nucleótidos de un solo gen, existiendo sustituciones de un solo nucleótido (*SNP*, *Single Nucleotide Polimorphism*) o alteración del número de nucleótidos por inserción (aumento) o deleción (disminución) del número de estas. Suelen identificarse internacionalmente mediante un número “ID” o “rs” (figura 2).

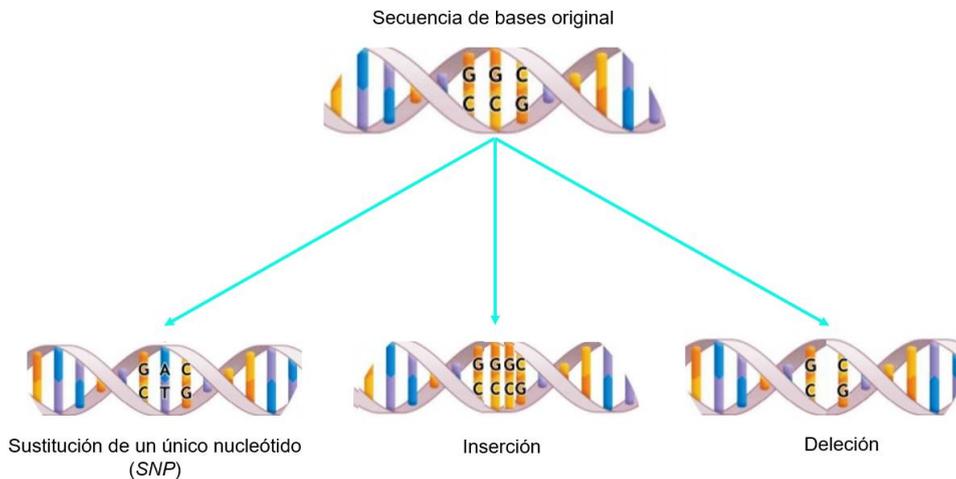


Figura 2. Tipos de variaciones genéticas más comunes en la secuencia de nucleótidos. (fuente: creación propia).

Dada la influencia demostrada de la dieta sobre el ejercicio, hoy en día se sabe que ciertos de los genes relacionados con la nutrición están implicados en el desarrollo del rendimiento deportivo. Esto como se ha mencionado, dependerá de las características individuales del

deportista y de la modalidad deportiva de la que se trate. Además, se han estudiado genes que, con mayor o menor evidencia científica hasta el momento, parecen influir en la predisposición a lesiones, desarrollo de resistencia o capacidad aeróbica, desarrollo de fuerza o capacidad anaerobia, potencia y explosividad, entre otros, incluso mostrando su influencia en varios de estos aspectos.

Debido al relativamente reciente descubrimiento de la nutrigenética y la nutrigenómica, estas dos ciencias se encuentran en auge y cuentan con un creciente número de investigaciones. Sin embargo, la complejidad de mecanismos y elementos multifactoriales que entran en juego generan que sea un tema en el que existen discrepancias estando en constante revisión y generación de nueva evidencia científica.

Por todo ello, nos planteamos si realmente, ¿Puede verse influenciado el rendimiento, en distintas modalidades deportivas, por la presencia de determinadas variaciones genéticas y epigenéticas en el individuo? Ante esta pregunta, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de las evidencias científicas existentes hasta la fecha sobre el triángulo genética-nutrición-rendimiento deportivo.

Para ello, el trabajo se estructurará en tres partes diferenciadas: metodología utilizada, resultados obtenidos tras la revisión y conclusiones propias tras la evidencia analizada.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

- Realizar una revisión bibliográfica de las evidencias científicas existentes hasta la fecha sobre el triángulo genética-nutrición-rendimiento deportivo.

2.2. Objetivos específicos:

- Recopilación resumida y representativa de aquellos que influyen en el rendimiento deportivo en diferentes disciplinas a través de su interacción con la alimentación.
- Identificar aquellos genes que posean mayor evidencia científica de acción sobre el rendimiento deportivo.
- Describir el desarrollo actual y uso en la optimización del rendimiento deportivo (test nutrigenéticos y nutrición personalizada).

3. JUSTIFICACION

En la actualidad existe una tendencia creciente a la especialización en cualquier área, incluidas las disciplinas deportivas. Esto exige que los atletas adquieran un alto grado de tecnificación y destaquen en su modalidad a través de la mejora de su rendimiento. Hasta ahora, la optimización del rendimiento se hacía en base a entrenamientos, dieta, mejora de la composición corporal y uso de ayudas ergogénicas. La nutrición personalizada basada en el genotipo individual no es algo nuevo ya que se lleva aplicando desde hace años en individuos que requieren un manejo nutricional especial. Un ejemplo común es la intolerancia a la lactosa, o bien menos frecuente la fenilcetonuria, donde existe un déficit en la enzima fenilalanina hidroxilasa, generando un acúmulo del aminoácido fenilalanina. Sin embargo, en los últimos años, se ha descubierto la importancia de la genética en la optimización deportiva a través de la selección adecuada de nutrientes para el deportista en función de su modalidad y objetivos. Las variantes genéticas que influyen en la nutrición lo hacen en la forma que absorbemos, metabolizamos, utilizamos y eliminamos los nutrientes. En este sentido, hay variantes en las que no existe una asociación directa genotipo-nutrición que pueda ser cuantificada en medidas de rendimiento, como podría ser el aumento de la resistencia aeróbica o fuerza máxima, sino que se refleja en un fenotipo o presencia de biomarcadores, como pueden ser mayores niveles de hierro en sangre, por ejemplo, que sí son determinantes independientes del rendimiento deportivo.

Inversamente, se han identificado distintas variables genéticas que están directamente relacionadas con el rendimiento deportivo en distintas modalidades (fuerza, potencia, capacidad aeróbica, predisposición a lesiones, etc.), y que pueden verse influenciadas por factores ambientales como es la alimentación. Los estudios hasta la fecha han sido realizados tanto en deportistas de élite como en deportistas *amateur*. La evidencia científica está basada en la realización de investigaciones básicas, estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, así como la realización de estudios de asociación de genoma completo (*GWAS*, *genome-wide association studies*), los cuales analizan la relación de distintas variables genéticas dentro del genoma completo con las características de estudio (por ejemplo, composición corporal del individuo). Sin embargo, hay que ser críticos a la hora de seleccionar los datos publicados, ya que muchos estudios no tienen en cuenta posibles variables influyentes (ajuste estadístico), han sido realizados en una muestra pequeña, o bien no demuestran causalidad sino correlación, por lo que el conjunto de estos supuestos puede dar lugar a interpretaciones erróneas.

Este trabajo pretende, por tanto, hacer una revisión y recopilación de la evidencia actual en el tema, de modo que sirva de guía a la hora de poder escoger una estrategia nutricional de cara a mejorar el rendimiento deportivo en distintas disciplinas.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

El trabajo consiste en una revisión sistemática de la temática anteriormente descrita, incluyendo tanto revisiones como estudios científicos. Como primera fase se realizó una búsqueda bibliográfica generalista en buscadores como Google Académico, Pubmed o páginas web, con el fin de orientarse en el volumen de información publicado sobre el tema de estudio, y en la selección de las *key words* (palabras clave) más adecuadas y reflejados frecuentemente en los artículos de interés. La búsqueda se realizó en inglés debido a que es el idioma internacional por excelencia y con mayor posibilidad de resultados. Esta búsqueda inicial permitió clarificar el objetivo principal de la revisión y plantear la hipótesis del trabajo.

Tras la selección de los términos deseados, se realizó una búsqueda sistemática más específica en la base de datos Medline a través de los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) y combinación de operadores booleanos: “nutrigenetics OR nutrigenomics OR polymorphism” en el campo subjects, “sports performance OR Athletic performance” como texto completo, y “diet OR nutrition OR food habit OR eating habit OR lifestyle or food” como texto completo. Algunos de estos términos se seleccionaron como propuesta de términos relacionados de Medline. Se limitó a artículos publicados en los últimos diez años (enero 2011-marzo 2021) con el fin de obtener la información científica más actualizada. No se realizó limitación de idiomas, aunque la mayoría de estos están en inglés. Se obtuvieron 379 resultados de artículos científicos con estos criterios. En base al título y resumen de los artículos, se hizo un segundo cribado seleccionando solo aquellos acordes a la temática, quedando 50 artículos de interés. Con los artículos restantes, se realizó una lectura y revisión general seleccionando aquellos más relevantes en relación del tema para el trabajo, acorde con los criterios de inclusión. Así mismo, se incorporaron un total de 6 fuentes bibliográficas adicionales, obtenidas de dossiers de test genéticos comerciales (24Genetics®). El total de artículos seleccionados finalmente para su exhaustiva revisión fue de 43.

El diagrama de flujo de la búsqueda de los artículos seleccionados se muestra a continuación:

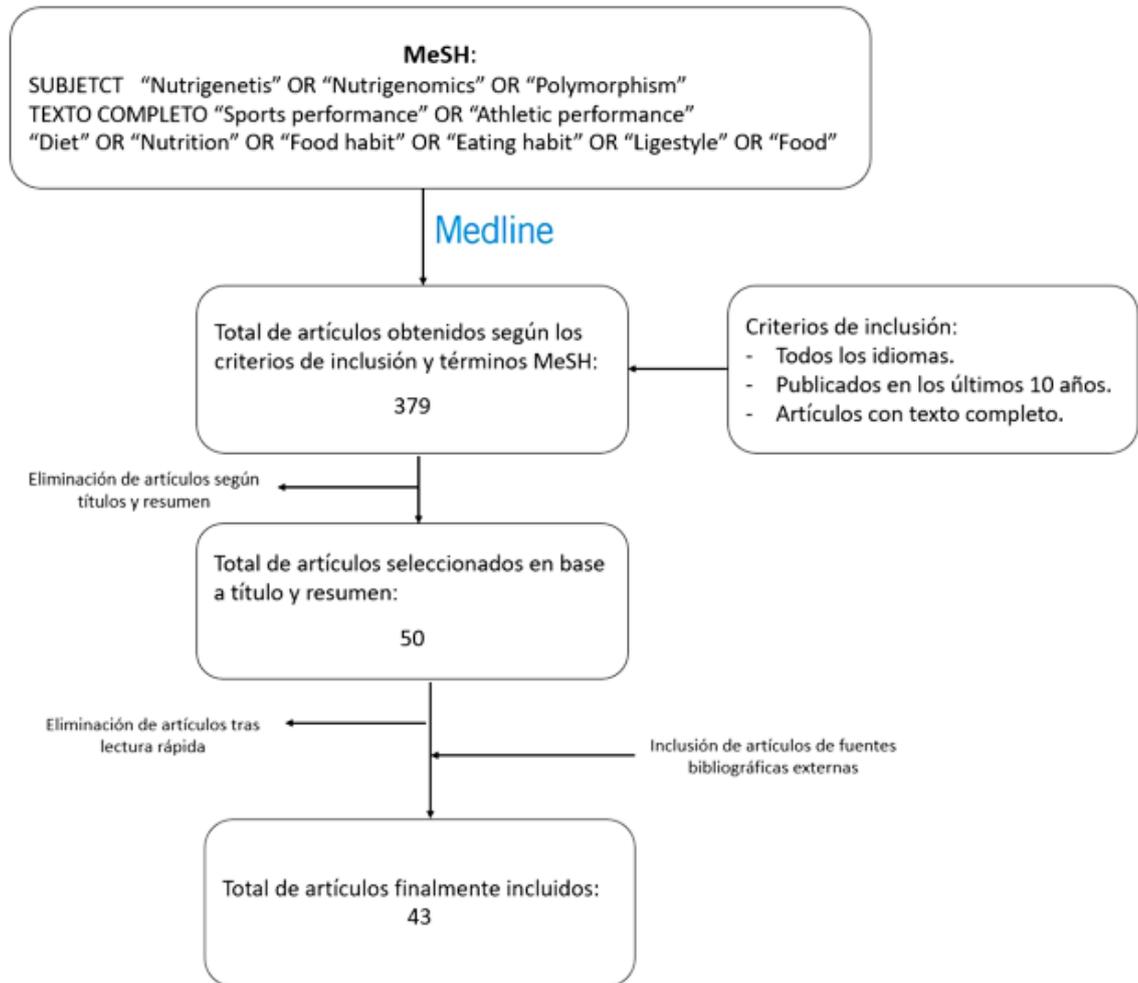


Figura 3. Diagrama de flujo de los criterios para la selección de artículos.
(fuente: creación propia).

5. MARCO TEÓRICO

Según los últimos datos de la base SeqRef, dirigida por el Centro Nacional de Información Biotecnológica de EE. UU., se estima que en el genoma humano existen un total de 19.901 genes codificantes para proteínas, y 23.348 genes de ADN no codificante [2]. Las variantes genéticas que influyen en el fenotipo pueden encontrarse en ambos tipos de genes, ya que las primeras afectan directamente a la estructura o estabilidad de la proteína codificada, mientras que las segundas pueden afectar a la expresión génica, como son por ejemplo las secuencias de ADN reguladoras a las que se unen determinados factores de transcripción que silencian o potencian la expresión de un gen en concreto. Así mismo, hoy en día se conoce que ciertas secuencias de ADN codificante pueden dar lugar a diferentes proteínas mediante un proceso de transcripción alternativa (*alternative splicing*), es decir, formando diferentes combinaciones de exones para formar el ARN mensajero. Esta gran variabilidad de posibilidades permite que exista una alta cantidad de variantes genéticas y por ello diferentes fenotipos. A día de hoy, gracias a los GWAS, es posible obtener una amplia asociación genotipo-fenotipo proponiendo a ciertos genes candidatos y sus variantes polimórficas como posibles puntos de variabilidad interindividual. Los estudios observacionales y ensayos clínicos nos permiten obtener información mas solida acerca de esa asociación, destacando ciertas variantes frente a otras.

En cuanto a nutrigenética deportiva, se pueden separar dos vertientes como se ha comentado anteriormente:

- Variantes genéticas nutricionales: relacionadas con fenotipos o biomarcadores nutricionales que tienen un impacto indirecto en el rendimiento deportivo.
- Variantes genéticas en el rendimiento deportivo: relacionadas directamente con el rendimiento deportivo en distintas modalidades que pueden verse influenciadas por la alimentación.

5.1. Variantes genéticas nutricionales.

Dentro de estas variantes, encontramos aquellas relacionadas con la alimentación y nutrientes, así como las que afectan a la ergogenia nutricional a través de la toma de suplementos deportivos.

5.1.1. Variantes genéticas que afectan a los micronutrientes.

5.1.1.1. BCMO1

El gen *BCMO1* codifica para la enzima β -caroteno monooxigenasa, que transforma los carotenoides obtenidos de la dieta (vegetal) en su forma activa de vitamina A (ácido retinoico/retinal) en los enterocitos de la mucosa intestinal. Los β -carotenos son la forma más común de carotenoides y se encuentran en alta proporción en alimentos vegetales de coloración anaranjada/roja (calabaza, zanahoria, boniato, etc.) así como algunos de hoja verde (kale, espinacas, brócoli, repollo, etc.). La vitamina A juega un papel importante en la salud ocular, el sistema inmune a través de la salud de las mucosas y la formación de tejidos blandos y óseos entre otros. Déficits en los niveles circulantes de esta vitamina se asocian a una peor reacción oculomotora, aumentando el riesgo de lesiones, así como mayor frecuencia de enfermedades del tracto respiratorio superior [3].

El genotipo GG de la variante rs11645428 del gen *BCMO1* se ha asociado con una peor conversión de β -carotenos a la forma activa de vitamina A, por lo que tienen predisposición a sufrir un déficit de esta vitamina. Estos sujetos podrían beneficiarse de una dieta suplementada con fuentes vegetales de esta vitamina, así como suplementos [4].

5.1.1.2. GSTT1

El gen *GSTT1* codifica para la enzima glutatión S Transferasa T1, un antioxidante endógeno con múltiples funciones como la detoxificación de xenobióticos y productos del estrés oxidativo (radicales libres y oxígeno reactivo). Así mismo mantiene a la vitamina C en sangre en su forma activa, ya que es capaz de reducir el ácido dehidroascórbico a ácido ascórbico nuevamente. La vitamina C es un antioxidante esencial para reducir la producción de especies reactivas de oxígeno dañinas para las células, las cuales se ven hasta 200 veces aumentadas en el músculo esquelético de deportistas durante un esfuerzo exhaustivo. Además, esta involucrada en la síntesis de colágeno constituyente de tendones y ligamentos, carnitina, adrenalina, la absorción de hierro no hemo y la conversión de colesterol a ácidos biliares entre otros [5].

La presencia de una delección (pérdida de un nucleótido en la secuencia genética) en el gen *GSTT1*, presente en un 20% de la población general (genotipos *GSTT1* *1/*0 y *GSTT1* *0/*0), se asocia a una función deficiente de esta enzima y niveles subóptimos de ácido ascórbico en suero

(<28umol/L), y por tanto predisposición a un menor rendimiento por acumulo de radicales libres y peor reparación del tejido muscular [5, 6].

5.1.1.3. CYP2R1 y GC

Los genes *CYP2R1*, *GC* y *DHCR7/NADSTN1* están relacionados con la disponibilidad de vitamina D. Estos genes codifican para la enzima CYP2R1 del citocromo P450, encargada de su hidroxilación; proteína de unión a la vitamina D, proteína encargada de su transporte; y la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa/NAD sintetasa 1, encargado de la síntesis de colesterol necesaria para la síntesis endógena de vitamina D. Se estima que actualmente un 40% de la población española tiene déficit de vitamina D (<20ng/ml) [47].

La vitamina D juega un papel crucial en la homeostasis del calcio-potasio (mineralización ósea), contracción muscular, conducción nerviosa, funcionamiento celular y el sistema inmune.

Además, en deportistas se ha asociado a la prevención de lesiones, mayor tamaño de fibras musculares tipo II, reducción de la inflamación y recuperación de las respuestas adaptativas al entrenamiento intenso [8].

Las principales fuentes alimentarias de esta vitamina son de origen animal con contenido graso como pescados azules, huevos, leche entera, y algunos vegetales como los champiñones expuestos al sol. Aun así, la mayor fuente de esta vitamina es la síntesis endógena a través de la exposición solar.

Varios estudios han analizado el efecto de polimorfismos en estos tres genes en la biodisponibilidad de vitamina D activa en sangre. Solamente las variantes rs2282679 (alelo C frente a A) y rs7041 del gen *GC* (alelo G frente a A), y rs10741657 (alelo G frente a A) del gen *CYP2R1* se han relacionado significativamente con bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, el principal metabolito circulante, pudiendo generar una insuficiente actividad de esta vitamina [7]. Por ello, atletas portadores de estos polimorfismos podrían verse beneficiados con la suplementación de vitamina D [8].

Así mismo, el déficit de vitamina D puede conllevar a hipocalcemia, nutriente esencial para el sistema óseo, contracción muscular y nerviosa. La presencia del alelo G del polimorfismo rs7041 del gen *GC* se ha asociado a un riesgo aumentado de fractura en deportistas, sobre todo en aquellos con un aporte deficitario de calcio en la dieta, que conlleva a niveles séricos muy bajos.

Junto con el aporte de vitamina D a través de suplementos o alimentación, estos individuos deben suplementar su dieta con fuentes de calcio como lácteos (si no hay intolerancia), almendras, semillas de lino tofu de sales cálcicas, legumbres o mariscos [8].

5.1.1.4. MTHFR

El gen *MTHFR* codifica para la enzima metilentetrahidrofolato-reductasa, encargada del metabolismo del folato y por tanto la degradación de la homocisteína, junto con la vitamina B12. El polimorfismo rs1801133 (C677T) del gen *MTHFR* genera una disminución de la actividad enzimática generando una disminución de los niveles de folato y un aumento de la homocisteína, y por tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los genotipos CT y TT se asocian por tanto con un mayor riesgo de sufrir anemia megaloblástica, asociada a un déficit de vitamina B9 (ácido fólico). La anemia genera fatiga, debilidad, mareo e incluso dificultad para respirar; la hiperhomocisteinemia se asocia a una disminución de la función muscular, por lo que ambos afectan directamente al rendimiento en deportistas. El cuadro asociado a la presencia del genotipo CT o TT puede prevenirse haciendo una suplementación adecuada de ácido fólico a través de la alimentación (vegetales de hoja verde, legumbres), o bien suplementos [9-11].

5.1.1.5. FUT2

El gen *FUT2* codifica para la enzima $\gamma(1,2)$ -fucosiltransferasa, encargada de la secreción de los factores que determinan el grupo sanguíneo AB0. La variante rs492602 (portador del alelo G) se ha asociado a una enzima no funcional, no secretora de factores AB0. Los individuos secretores (alelo A) se asocian a mayor predisposición a sobrecrecimiento o infección por *Helicobacter pylori*, la cual interfiere en la absorción de vitamina B12 ya que limita la secreción de factor intrínseco a través de las células parietales. Por tanto, estos últimos presentan mayor predisposición al déficit de esta vitamina, riesgo de sufrir anemia perniciosa y por ello un rendimiento comprometido en deportistas. Existe, aunque de forma limitada, cierta absorción por difusión pasiva independiente de factor intrínseco en el íleon distal. Por ello, los portadores de este alelo pueden verse beneficiados con una dieta rica en vitamina B12 a través de alimentos animales (huevos, lácteos, carne, etc), o bien suplementación, sobre todo en caso de deportistas veganos o vegetarianos [12].

5.1.1.6. HFE, TMPRSS6, TFR2 y TF

Los genes *HFE*, *TMPRSS6*, *TFR2* y *TF* están implicados en los niveles séricos de hierro. La anemia por déficit de hierro (anemia ferropénica) es un trastorno común entre deportistas debido a la hemodilución que se genera por aumento del volumen sanguíneo (hasta un 20%) como consecuencia del ejercicio. Además, el gasto físico asociado al ejercicio aumenta las necesidades de hierro, así como su excreción y menor absorción por un tránsito intestinal acelerado. El gen *HFE* (gen de la hemocromatosis hereditaria) codifica para una proteína clave en la regulación de la absorción de hierro. Esta proteína regula la interacción de otras proteínas encargadas en la regulación del hierro, como la transferrina, inhibiendo la unión a su receptor. El polimorfismo rs1799945 (alelo G frente a C) del gen *HFE* reduce la inhibición de la unión de la

transferrina a su receptor, resultando en una absorción aumentada de hierro, lo cual en la población normal puede generar problemas de sobresaturación de la transferrina y altas concentraciones de ferritina en suero. El exceso de hierro libre reacciona con especies reactivas de oxígeno produciendo radicales libres y daño tisular. Sin embargo, atletas de alto rendimiento con esta variante genética parecen beneficiarse mejorando su capacidad aeróbica por una mayor capacidad de transporte de oxígeno, ya que tienden a tener estados ferropénicos que pueden verse normalizados. En atletas con esta variante que sí sufrieran de una acumulación de hierro, deberá indicárseles una dieta controlada en hierro [13].

Por el lado contrario, las variantes rs4820268 (alelo G frente a A) del gen *TMPRSS6* codificante para la proteasa transmembrana; rs7385804 (alelo C frente a A) del gen *TFR2* codificante para el receptor 2 de la transferrina, y rs3811647 (alelo A frente a G) del gen *TF* codificante para la transferrina, se asocian a una baja saturación de transferrina y hemoglobina; baja ferritina y elevada transferrina; y bajo hematocrito y volumen corpuscular medio respectivamente. Los deportistas portadores de una o varias de estas variantes deberán llevar una dieta suplementada en hierro debido al alto riesgo de anemia ferropénica [14, 15].

En cuanto a las fuentes de hierro, pueden distinguirse entre hierro hemo (Fe⁺²: carnes rojas, pescados, vísceras, etc.) y no hemo (Fe⁺³: legumbres, frutos secos, semillas, etc.). Este último aumenta su absorción al mezclarse con fuentes de vitamina C (cítricos, frutas rojas y vegetales como pimientos, brócoli) y β -carotenos (mencionados anteriormente); y disminuye con alimentos ricos en taninos (té, café, vino tinto), oxalatos (cacao, remolacha, espinacas), fitatos (granos, legumbres, frutos secos) o calcio (lácteos, almendras, sardinas en lata). En riesgo de acumulo como déficit de hierro debe jugarse con estos factores a la hora de pautar la dieta para optimizar al máximo el rendimiento deportivo, sobre todo en deportes de tipo aeróbico [16].

5.1.2. Variantes genéticas que afectan a los macronutrientes y suplementos

5.1.2.1. *TCF7L2* y *PPAR γ 2*

Conseguir la composición corporal adecuada a cada modalidad deportiva es un ítem esencial de cara a optimizar el rendimiento, por lo que existen diferentes estrategias nutricionales en función del objetivo que se esté buscando (hipertrofia muscular, pérdida de masa grasa/definición). El porcentaje total de grasas ingerido es un determinante específico de la composición corporal que se ve influenciado por el genotipo individual.

El gen *TCF7L2* codifica para el factor de transcripción 7-like-2, el cual interfiere en vías de señalización de diversos tejidos. Este factor estimula indirectamente la producción de insulina en las células β del páncreas, así como su diferenciación, metabolismo de colesterol, producción de incretinas involucradas en la homeostasis de la glucemia, y otros procesos metabólicos

complejos. Estudios GWAS han asociado el genotipo TT de la variante rs7903146 a mayor pérdida de grasa corporal en dietas con moderado o bajo aporte lipídico, siempre aportando una mínima cantidad esencial para los procesos metabólicos y hormonales, especialmente en mujeres deportistas a las que se suele asociar problemas menstruales por el bajo porcentaje de grasa corporal. Sin embargo, portadores del genotipo CC pierden mayor masa muscular con dietas bajas en grasa, siendo contraproducente para el rendimiento deportivo. Por lo tanto, deportistas con la variante CC se verán beneficiados con dietas altas en lípidos (>40% del total calórico), priorizando aquellos de perfil saludable, inclusive periodos de dieta cetogénica. Por el contrario, portadores del genotipo TT deberán controlar su consumo lipídico, optando por otro tipo de macronutrientes en mayor proporción como proteínas y carbohidratos [17, 18].

El tipo de ácido grasos más favorable también se ve influenciado por la genética. Portadores del alelo G del polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR γ 2*, codificante para el receptor γ 2 activado por el proliferador de peroxisomas presente principalmente en tejido adiposo e intestino, consiguen una mayor pérdida de peso a expensas de masa grasa cuando, de su consumo total de grasas, más del 55% es en base a ácidos grasos monoinsaturados. Estos perfiles se verán beneficiados para la mejora de la composición corporal cuando su consumo lipídico sea en base a fuentes como aceite de oliva y colza, aceitunas, aguacate, frutos secos como almendras, cacahuetes, anacardos, pistachos o avellanas, ya que son fuentes de ácidos grasos monoinsaturados frente a poliinsaturados, saturados o trans [19].

5.1.2.2. FTO

De cara a reducir el porcentaje de grasa corporal, se ha observado que el gen *FTO*, codificante para la dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, influye en el acumulo de grasa sobre todo a nivel abdominal en base a la ingesta de ácidos grasos saturados y poliinsaturados. Portadores del alelo A del polimorfismo rs1558902 presentan mayor índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura cuando ingieren un ratio de ácidos grasos poliinsaturados/saturados menor de 0,4. En estos atletas, se recomienda un consumo máximo del ácidos grasos saturados del 10% del porcentaje total de grasas ingeridas, y un consumo mayor del 5% de poliinsaturados. Por tanto, estos deportistas deberán priorizar pescados azules, nueces, tofu, leche de soja, semillas de girasol y lino frente a grasas procedentes de carnes rojas, lácteos, embutidos, coco y derivados y alimentos procesados para evitar el acumulo de grasa sobre todo a nivel abdominal, con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular asociado [20].

Por otra parte, se ha visto que esta variante también influye en el ratio proteína/lípidos óptimo para maximizar este objetivo, afectando al IMC y el perímetro de cintura. Individuos portadores del genotipo AA del polimorfismo rs1558902 parecen verse beneficiados con la ingesta de un mayor ratio proteína/lípidos, aumentando el porcentaje de proteína entorno al 25-35% de las calorías totales ingeridas, mejorando su composición corporal mediante la disminución de la masa magra en comparación con dietas más bajas en proteína. Por el contrario, portadores del alelo T no parecen obtener beneficio de la ingesta de proteínas por encima del 15-20% del

consumo calórico total, siendo incluso contraproducente. La estrategia nutricional óptima para estos últimos de cara a mejorar la composición corporal es sustituir el extra proteico por otros nutrientes como carbohidratos, fibra o grasas de perfil saludable [21-23].

5.1.2.3. MC4R

El gen *MC4R* codifica para el receptor de melanocortina-4 (MC4), un receptor acoplado a proteína G distribuido por todo el sistema nervioso central, que regula neuronas colinérgicas preganglionares que regulan el gasto energético, presión arterial y frecuencia cardiaca, así como el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Se trata de un gen ampliamente polimórfico, lo cual quiere decir que se han descrito múltiples variantes genéticas dentro de él asociadas a obesidad, con expresión variable entre individuos. Entre ellos, portadores del alelo C de la variante rs17782313, presentan valores de IMC y porcentaje de grasa corporal más altos que los portadores del alelo T.

Otros estudios lo asocian a cambios en la conducta alimentaria, lipólisis reducida, hiperinsulinemia y mayor coeficiente respiratorio. Este último indica el mayor consumo de carbohidratos frente a grasas como combustible, favoreciendo la acumulación de grasa (lipogénesis) y el fenotipo obesogénico. Por tanto, atletas con expresión genética de esta variante deberán controlar especialmente el consumo calórico adecuándolo a los requerimientos para evitar la acumulación de tejido graso. Estos fenotipos se verán beneficiados por una disminución del consumo de carbohidratos, siendo sustituidos por alimentos lipídicos [24-26].

5.1.2.4. LEP y LEPR

El gen *LEP* codifica para la leptina, una hormona peptídica que se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco. Ha sido ampliamente estudiada por su papel en la regulación del apetito y el metabolismo energético, actuando en el hipotálamo como señal de las reservas energéticas; aunque también tiene funciones en el desarrollo cerebral, sistema inmune y metabolismo óseo entre otros. Así mismo sus variantes polimórficas se han estudiado ampliamente desde hace años [48].

El polimorfismo rs2167270 se ha asociado a menores niveles circulantes de leptina en individuos con el genotipo GG frente al AA o GA. Parece que los individuos GG obtienen mayores beneficios del ejercicio físico como prevención de la diabetes que aquellos AA, destacando el papel de la leptina en la resistencia periférica a la insulina [27]. Sin embargo, un estudio posterior indica que los deportistas portadores del genotipo heterocigoto AG mostraban menores valores de glucemia en respuesta al ejercicio que los homocigotos AA y GG [28].

Otra variante ampliamente estudiada es la rs1137101 del gen *LEPR*, codificante para el receptor de la leptina. El alelo G se asocia a mayor adiposidad reflejado como mayor IMC y porcentaje de grasa corporal, mayor circunferencia abdominal y mayores niveles de insulina y leptina circulantes respecto al alelo A [29, 30]. Aunque los resultados son controvertidos ya que existen

estudios que no demuestran asociación, o bien la asocian al alelo A. En respuesta al ejercicio, portadores del genotipo AA han demostrado mayor disminución del colesterol LDL.

Por otro lado, curiosamente un estudio asoció la presencia del alelo G respecto a AA, con a mayor volumen muscular del brazo y mayor grasa subcutánea en respuesta a ejercicios de resistencia programados [31]. Este caso es consistente con el mayor acumulo de grasa corporal en presencia del alelo G; sin embargo, en caso de entrenamientos programados, parece existir al mismo tiempo una ganancia de masa muscular.

5.1.2.5. CYP1A2

El gen *CYP1A2* codifica para la enzima del citocromo P450 del mismo nombre. Esta enzima se encarga del metabolismo de gran número de fármacos y sustancias, incluida la cafeína en un 70-80% [32]. Realmente esta última es considerada un fármaco, por lo que entraría dentro del campo de la farmacogenética. La cafeína puede encontrarse naturalmente en fuentes como el café, té o cacao.

Es usada ampliamente para mejorar el rendimiento deportivo, gracias a sus efectos estimulantes del sistema nervioso central por los cuales se le atribuye una mejora de la potencia y resistencia aeróbica, y aumento de la fuerza y potencia muscular durante ejercicios de alta intensidad y corta duración (sistema ATP-fosfocreatina). Además, se le atribuyen efectos termogénicos y aumento de la oxidación de las grasas, por lo que es utilizada también para la mejora de la composición corporal [33].

La variante polimórfica rs762551 del gen *CYP1A2* se ha asociado a una actividad alterada de esta enzima. Individuos con un genotipo AC o CC se consideran metabolizadores lentos frente a los metabolizadores rápidos AA, por lo que en el caso de la cafeína será necesaria menor dosis para alcanzar los mismos efectos terapéuticos. Se ha observado, que, a dosis estándar, el genotipo AA obtendrá mayores efectos ergogénicos de la cafeína en el rendimiento deportivo respecto al resto de genotipos, ya que este favorece la utilización de energía por el tejido muscular. Sin embargo, también se ha asociado a mayor riesgo de infarto de miocardio e hipertensión [32-35].

Todas las variantes genéticas nutricionales mencionadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las variantes genéticas nutricionales.

Gen	Polimorfismo	Genotipo asociado	Fenotipo	Referencia
Variantes genéticas que afectan a los micronutrientes				
BCMO1	rs11645428	GG	Déficit vitamina A	[3, 4]
GSTT	Delección	GSTT1 *0	Déficit vitamina C	[5, 6]
CYP2R1	rs10741657	G		[7]
GC	rs2282679	C	Bajos niveles de 25-hidroxivitamina D	[7, 8]
	rs7041	G		[7, 8]
MTHFR	rs1801133	CC y TT	Anemia megaloblástica	[9-11]
FUT2	rs492602	A	Déficit vitamina B12	[12]
HFE	rs1799945	G	Aumento niveles de hierro en sangre	[13]
TMPRSS6	rs4820268	G		[14-16]
TFR2	rs7385804	C	Disminución de los niveles de hierro en sangre	[14-16]
TF	rs3811647	A		[14-16]
Variantes genéticas que afectan a los macronutrientes y suplementos				
TCF7L2	rs7903146	TT	Beneficio dietas bajas en lípidos	[17, 18]
		CC	Beneficio dietas >40% lípidos	[17, 18]
PPAR-γ2	rs1801282	G	Mayor pérdida de peso corporal con dietas >53% ac. grasos monoinsaturados sobre el total de lípidos.	[19]
FTO	rs1558902	A	Aumento d grasa corporal cuando ratio ac. grasos poliinsaturados/saturados <0,4. Mejora composición corporal en dietas 25-35% proteínas.	[20]
		T	No beneficio con dietas >15-20% proteínas.	[21-23]
MC4R	rs17782313	C	Tendencia al acúmulo de grasa corporal	[24-26]
LEP	rs2167270	GG	Menor niveles de leptina.	[27, 28]
			Mayor beneficio sobre glucemia con ejercicio que AA	
LEPR	rs1137101	G	Mayor grasa corporal e IMC Mayor grasa subcutánea asociada a mayor ganancia muscular (brazo) tras ejercicio	[29-31]
		A	Disminución de c-LDL con ejercicio.	[29, 30]
CYP1A2	rs762551	AA	Mayor efecto ergogénico cafeína en deporte	[32-35]

5.2. Variantes genéticas en el rendimiento deportivo.

5.2.1. Variantes genéticas deportivas relacionadas con deportes de resistencia

5.2.1.1. ACTN3

El gen ACTN3 codifica para la proteína α -actina3, clave en las fibras musculares de tipo esquelético estabilizando el aparato contráctil. La α -actina3 se ubica sobre todo en las fibras musculares de tipo rápido (tipo II), encargadas de movimientos rápidos y explosivos como sprints o levantamiento de pesos; mientras que la α -actina2 es ubicua de todos los tipos de fibras musculares.

El polimorfismo rs1815739 genera una proteína afuncional, presente en aproximadamente el 18% de la población. Se ha observado que la ausencia de α -actina3 genera una reducción en la fuerza, masa y tamaño muscular de fibras tipo IIB (rápidas), y una compensación a través de la sobreexpresión de α -actina2, limitando la contractibilidad rápida y potencia en movimientos explosivos [36, 37].

De este modo, la ausencia de α -actina3 genera un fenotipo aeróbico con mayor capacidad de almacenamiento de glucógeno y actividad oxidativa mitocondrial (glucólisis aerobia), con recuperación mas eficiente frente a la fatiga [38].

Por tanto, el genotipo del atleta determinará el tipo de deporte (resistencia o fuerza explosiva) en el cual puede obtener mayor rendimiento, y aplicar de este modo las estrategias nutricionales adecuadas. Por ejemplo, protocolos de sobrecarga de glucógeno en individuos que no expresan la α -actina3, los cuales tienen predisposición a una mayor capacidad de almacenamiento muscular de glucógeno para optimizar el rendimiento en ejercicios prolongados en los que este factor sea limitante.

5.2.1.2. CKM

El gen *CKM* codifica para la creatina quinasa específica del musculo, la cual es el punto clave en el metabolismo glucolítico aláctico (sistema ATP-fosfocreatina), ya que cataliza la conversión de fosfocreatina + ADP a creatina + ATP y viceversa. Por tanto, es un elemento clave en deportes de alta intensidad en intervalos muy cortos. El alelo A de la variante rs8111989 se asocia a una expresión alterada de esta enzima, disminuyendo su actividad en miocitos y balanceándose hacia un predominio de la vía de fosforilación oxidativa frente a la vía de la fosfocreatina, y por tanto, viéndose beneficios en deportes de resistencia frente a fuerza y potencia. Esta asociación concuerda con la notable mayor frecuencia del genotipo GG en atletas de potencia de alto rendimiento [39, 40].

5.2.1.3. PPAR α

El gen *PPAR α* codifica para el receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa, el cual regula la expresión de genes que intervienen en el metabolismo de nutrientes en el músculo esquelético. Se ha visto que portadores del genotipo GG del polimorfismo rs4253778 tienen mayor cantidad de fibras musculares tipo I (lentas), las cuales predominan en deportes de resistencia y tienen mayor tolerancia a la fatiga. Además, se ha visto que este genotipo también presenta valores significativamente mayores de VO₂ (consumo máximo de oxígeno), indicador de la capacidad cardiorrespiratoria y por tanto aeróbica [43].

5.2.1.4. ACE

El gen *ACE* codifica para la enzima convertidora de angiotensina. El polimorfismo rs4343 (o 4340) posee la variante inserción, o la variante delección en el gen, es decir, la presencia o ausencia de un nucleótido en la secuencia genética del gen *ACE*. El genotipo inserción/inserción del polimorfismo rs4340 resulta en una mayor eficiencia para el rendimiento en resistencia. Parece que puede explicarse porque la presencia de la inserción en el gen se asocia a un mayor flujo sanguíneo en músculo y optimización de la utilización de glucosa, lo que se traduce en mejora del rendimiento en deportes aeróbicos [41].

5.2.2. Variantes genéticas deportivas relacionadas con deportes de fuerza/potencia

5.2.2.1. PPARGC1A

El gen PPARGC1A codifica para el coactivador del receptor gamma 1- α activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), un coactivador transcripcional encargado del control del metabolismo oxidativo y los niveles de especies reactivas de oxígeno, induciendo sistemas antioxidantes.

Interviene en la oxidación de ácidos grasos, el uso de glucosa como combustible, termogénesis y generación de vasos sanguíneos; además de la adaptación al rendimiento en el ejercicio. El polimorfismo rs8192678 (alelo A) se asocia a una disminución de la expresión del gen y, por tanto, la variante G a una mayor capacidad aeróbica. Atletas con presencia del alelo A presentan mayor optimización del sistema anaeróbico en la producción energética durante el ejercicio, observándose mayor rendimiento en potencia y viéndose, por tanto, beneficiados en disciplinas como levantamiento de pesas [37].

5.2.2.2. AGT

El gen AGT codifica para el angiotensinógeno, una glicoproteína componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el cual produce vasoconstricción regulando la presión arterial y función del corazón. En el inicio del ejercicio aeróbicos, las fibras de contracción lenta (tipo I) inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina I a II en el endotelio vascular, y tras una serie de mecanismos, se aumenta la transmisión de óxido nítrico y prostaglandinas, generando vasodilatación y facilitando el paso de glucosa como sustrato energético a las fibras musculares.

El alelo C del polimorfismo rs699 se relaciona con mayores niveles de AGII en el músculo esquelético, generando un efecto beneficioso en deportes de fuerza y potencia de duración corta, en los que la glucólisis anaerobia aláctica (sistema ATP-fosfocreatina) tiene mayor relevancia frente a la utilización de glucosa como sustrato energético. Estos individuos pueden verse beneficiados con la toma de creatina [42].

5.2.2.3. HIF1

El gen HIF1 codifica para el factor 1 inducible por hipoxia (HIF1, involucrado en la regulación de oxígeno celular, sobre todo durante ejercicios de alta intensidad donde hay depleción de oxígeno. El alelo T del polimorfismo rs11549465 se asocia a beneficios en deportes de potencia, y así mismo a predominio de somatotipo mesomorfo, que se define como atlético, con tendencia a la

ganancia de masa muscular y baja grasa corporal, lo cual concuerda con la mayor masa muscular de los deportistas de fuerza/potencia. El genotipo CC es desfavorable para el rendimiento en ejercicios de potencia [43].

5.2.3. Variantes genéticas deportivas relacionadas con el daño y recuperación muscular

5.2.3.1. IL-6

El gen *IL-6* codifica para la interleucina 6, citoquina clave en el sistema inmune que inhibe la secreción de otras proinflamatorias como la IL-1 o el factor de necrosis tumoral- α . Después del ejercicio agudo, la IL-6 es producida por el músculo esquelético ejerciendo un efecto antiinflamatorio y reparador en respuesta al daño muscular.

Entre otros, influye sobre las células satélites en la reparación muscular y por tanto puede tener efectos hipertróficos. El alelo G de la variante rs18007895 se asocia a mayor rendimiento en deportes de potencia, mientras no tiene influencia en la resistencia [44].

Otros estudios, asocian el alelo C a un mayor daño muscular tras ejercicios excéntricos por el aumento de creatina quinasa en suero, un marcador de daño en músculo esquelético [45].

5.2.3.2. CCR2 y CCL2

El gen *CCR2* codifica para el receptor de quimiocinas C tipo 2, un receptor acoplado a proteína G involucrado en la movilización de monocitos. El gen *CCL2* codifica para el ligando de quimiocina 2, una proteína que atrae a monocitos y células del sistema inmune a focos de inflamación.

El eje CCR2/CCL2 tiene un papel importante en la regeneración muscular debido a su acción atrayente de células del sistema inmune y activación de células satélite. El alelo T del polimorfismo rs3917878 del gen CCL2 se ha asociado a un retraso de la recuperación y mayores niveles de creatina quinasa tras el ejercicio. El alelo C del polimorfismo rs3918358 del gen CCR2 también se asocia a un retraso en la recuperación de la fuerza y aumento del dolor [44].

Todas las variantes genéticas mencionadas, influyentes en el rendimiento deportivo, se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las variantes genéticas en el rendimiento deportivo.

Gen	Polimorfismo	Genotipo asociado	Fenotipo	Referencia
Variantes genéticas que afectan a los deportes de resistencia				
ACTN3	rs1815739	No expresor	Fenotipo aeróbico con mayor capacidad de almacenamiento de glucógeno muscular	[36-38]
CKN	rs8111989	A	Beneficio en deportes de resistencia frente a fuerza/potencia	[39, 40]
PPARα	rs4253778	GG	Predominio deportes aeróbicos. Mayor VO2max	[43]
ACE	rs4340	Ins/ins	Optimización consumo de glucosa. Beneficio en deportes de resistencia aeróbica.	[41]
Variantes genéticas que afectan a los deportes de fuerza/potencia				
PPARGC1A	rs8192678	A	Optimización de sistemas anaerobios de obtención de energía.	[37]
AGT	rs699	C	Mayores niveles AGII en musculo, beneficio en deportes de fuerza/potencia.	[42]
HIF1	rs11549465	T	Predominio somatotipo mesomorfo, beneficio deportes fuerza.	[43]
IL-6	rs18007895	G	Posibles efectos en la hipertrofia muscular. Beneficio en deportes de fuerza.	[44]
Variantes genéticas relacionadas con el daño/recuperación muscular				
IL-6	rs18007895	C	Mayor daño muscular tras ejercicios excéntricos	[45]
CCL2	rs3917878	T	Retraso en la recuperación y mayores niveles CK tras ejercicio	[44]
CCR2	rs3918358	C	Recuperación de la fuerza tardía y mayor dolor asociado.	[44]

5.3. Desarrollo actual de los test nutrigenéticos

Hoy en día existen diferentes casas comerciales y laboratorios de análisis que se dedican a la venta de test nutrigenéticos y test genético-deportivos para la optimización del rendimiento en atletas de alto rendimiento como en *amateurs*. En estos test de alto costo (alrededor de 200-300€) se analiza un *pool* seleccionado de genes que se han visto relacionados con ciertos fenotipos de rendimiento deportivo, predisposición a lesiones, composición corporal, muerte súbita u otras características relacionadas con el deporte. Las casas comerciales se encargan de analizar estadísticamente mediante sus propios algoritmos la interacción entre los resultados obtenidos de cada gen analizado para generar un resultado predictivo del perfil genético que oriente al individuo en la práctica deportiva y dieta más óptimas de cara a su mayor rendimiento. Cabe destacar que no todas las variantes propuestas por estos test tienen la misma evidencia científica, incluso algunas no teniendo evidencia sólida de la asociación genotipo-fenotipo alegan. Por ello, algunas de estas empresas incluyen dentro del algoritmo de análisis la prioridad en la toma de decisiones de aquellas variantes genéticas con mayor evidencia científica hasta la fecha. Normalmente basta con obtener una pequeña muestra de sangre o esputos para realizar el análisis genético de decenas o cientos de variables, gracias a las nuevas técnicas masivas de análisis disponibles (microarrays o menos comúnmente secuenciación génica).

A partir de estos test, como se ha mencionado, se pretende crear unas pautas o recomendaciones específicas basadas en el genoma individual del cliente, que le permitan optimizar la práctica deportiva y nutrición (“dieta del ADN”) de cara a conseguir su objetivo concreto. Existen ya numerosos test comercializados que se pueden adquirir en casas específicas, o bien en centros menos especializados como grandes superficies o farmacias.

6. IMPLICACIONES DE MEJORA

A pesar de la repercusión que se le está dando a la amplia variedad de posibilidades genéticas dentro del conjunto del genoma humano, hay que recalcar que el fenotipo de cada individuo está determinado por el inmenso conjunto de variantes, y no por el impacto de cada una por separado. Es por ello, que, hay que interpretar las variantes genéticas en su conjunto, y no como variantes aisladas. Así mismo, se trata de un campo en el que queda mucho por explorar y probablemente existan gran variedad de variables genéticas que nos queden todavía por descubrir.

Además de los polimorfismos, variantes genéticas en las que se ha centrado el tema del trabajo, existen otros factores influyentes en la expresión génica. Por un lado, se encuentra la epigenética, en la cual la alimentación juega un papel importante, pero las causas de los mecanismos epigenéticos que generan variaciones fenotípicas son complejos y todavía queda mucho por descubrir. Por ejemplo, un estudio epigenético realizado en el total del genoma humano asoció la existencia de metilaciones en islas CpG de determinados loci del gen *CPT1A* con el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura. Este gen codifica para la enzima carnitina-palmitoiltransferasa 1A, limitante en la velocidad de la oxidación de ácidos grasos dentro de la mitocondria. Las islas CpG son regiones de ADN con alto contenido en citosina y guanina (nucleótidos) localizadas en el promotor de un gen, zona que controla la iniciación de la transcripción del gen que regula. Normalmente, metilaciones epigenéticas en dichos promotores se asocian a la inhibición de la expresión de dicho gen. Por tanto, la existencia de variaciones epigenéticas en el gen *CTP1A* parecen estar asociadas con la incidencia de obesidad [49].

Por otro lado, está la presencia de los factores de transcripción, los cuales activan o reprimen la expresión de sus genes diana y están condicionados por la unión de ligandos específicos. Por ejemplo, parece que el ácido docosahexaenoico (DHA), procedente de fuentes como los pescados azules y algas marinas, activa el factor de transcripción PPAR- γ , disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-2 y teniendo un papel protector sobre el sistema nervioso [46].

Este trabajo pretende hacer un resumen de las principales variantes genéticas que están siendo estudiadas en relación a la nutrición y el deporte. Sin embargo, el fenotipo final de un individuo está determinado por muchas otras variables que no son solo genéticas, sino que más bien la genética predispone al individuo, pero es el ambiente quien determina su expresión final. Por ello, conocer la predisposición genética de cada persona en particular puede ayudar a optimizar objetivos, pero no debe ser el único punto a tener en cuenta, pues existen numerosos aspectos fisiológicos, psicológicos, ambientales y sociales que juegan un papel muy importante en lo que somos finalmente.

7. CONCLUSIONES

- La genética juega un papel importante en la predisposición individual a padecer un determinado fenotipo; sin embargo, no es un condicionante absoluto, sino que depende de la interacción con factores ambientales.
- Existen numerosas variantes polimórficas nutrigenética que influyen en la disposición de micronutrientes de los alimentos, pudiendo ser contrarrestado mediante una alimentación adecuada.
- Existen diversas variantes polimórficas que afectan a la composición corporal, pudiendo optimizarla a través de la selección adecuada de macronutrientes.
- La eficacia de los suplementos deportivos también puede verse condicionada por el genotipo individual.
- Existen numerosas variantes polimórficas relacionadas con diferentes características deportivas como es la fuerza, potencia, resistencia o predisposición a lesiones.
- La planificación de una dieta adaptada a las características genéticas del individuo, por parte de un dietista-nutricionista especializado en nutrigenética, permite optimizar el rendimiento deportivo del atleta.
- La nutrigenética, basada en la evidencia, es una herramienta con gran potencial para ser utilizada por parte del dietista-nutricionista, siempre como una variable a ser integrada como parte de un conjunto y no como determinante exclusivo del fenotipo.
- La automatización de técnicas y desarrollo de chips de análisis masivo de genes permite genotipar múltiples variantes en poco tiempo y relativamente bajo coste, de modo que estén al alcance de la población para ser interpretadas por parte de un profesional cualificado.
- Todavía es necesaria mucha investigación en el campo de la genética nutricional y epigenética. La evidencia científica está en continua actualización y es deber del dietista-nutricionista especializado en este tema ser riguroso y objetivo en la interpretación de resultados.

BIBLIGRAFÍA

- [1] Weineck, J. (2005). Entrenamiento Total. Barcelona: Editorial Paidotribo.
- [2] Perteu M, et al. Thousands of large-scale RNA sequencing experiments yield a comprehensive new human gene list and reveal extensive transcriptional noise. Biorxiv. 2018. Bibliografía incompleta. revisar
- [3] Wilkerson GB, Simpson KA, and Clark RA, Assessment and Training of Visuomotor Reaction Time for Football Injury Prevention. J Sport Rehabil, 2017. 26(1):p.26-34.
- [4] Lietz G et al., Single nucleotide polymorphisms upstream from the beta-carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. J Nutr, 2012. 142(1):p.161S-5S.
- [5] Cahill LE, Fontaine-Bisson B, A-Sohemy A. Functional genetic variants of glutathione S-transferase protect against serum ascorbic acid deficiency. Am J Clin Nutr, 2011. 90(5):p. 1411-7.
- [6] Horska A, Mislanova C, Bonassi S, Ceppi M, Volkovova K, Dusinska M. Vitamin C levels in blood are influenced by polymorphisms in glutathione S-transferases. Eur J Nutr. 2011 ;50(6):437-46
- [7] Elkum N, Alkayal F, Noronha F, Ali MM, Melhem M, Al-Arouj, M et al. Vitamin D Insufficiency in Arabs and South Asians Positively Associates with Polymorphisms in GC and CYP2R1 Genes. PLoS ONE, 2014; 9(11), e113102.
- [8] Al-Daghri N, Bukhari I, Rikli M, Abdi S, Ansari M, Abdulkhader M, Sabico S, Hussain SD, Alenad A, Al-Saleh Y, Alokail M. SAT-021 Efficacy of Vitamin D Supplementation According to Vitamin D Binding Protein Polymorphisms. J Endocr Soc. 2019; 30;3(Suppl 1).
- [9] Swart KM et al. Homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism in relation to muscle mass and strength, physical performance and postural sway. Eur J Clin Nutr, 2013; 67(7): p.743-8.
- [10] Cięszczyk P, Zarębska A, Jastrzębski Z, Sawczyn M, Kozakiewicz-Drobnik I, Leońska-Duniec A, Kaczmarczyk M, Maciejewska-Skrendo A, Żmijewski P, Trybek G, Smółka W, Pilch J, Leżnicka K, Lulińska-Kuklik E, Sawczuk M, Massidda M. Does the MTHFR A1298C Polymorphism Modulate the Cardiorespiratory Response to Training? J Hum Kinet. 2016; 15;54:43-53.
- [11] Yüksel İ, Sercan C, Kapıcı S, Bıyık B, Kaman T, Ulucan K. Distribution of Methylenetetrahydrofolate Reductase rs1801133 Polymorphism in a Turkish Professional Cyclist Cohort. Ann Appl Sport Sci. 2018; 6 (3) :1-5
- [12] Azad MB, Wade KH and Timpson NJ. FUT2 secretor genotype and susceptibility to infections and chronic conditions in the ALSPAC cohort. Wellcome Open Res. 2018; 3:65
- [13] Semenova E, Miyamoto-Mikami E, Akimov E, Al-khelaifi F, Murakami H, Zempo H et al. The association of HFE gene H63D polymorphism with endurance athlete status and aerobic capacity: novel findings and a meta-analysis. Eur J App Physiol. 2020; 120(2).

- [14] Gichohi-Wainaina WN, Melse-Boonstra A, Swinkels DW, Zimmermann MB, Feskens EJ, Towers GW. Common Variants and Haplotypes in the TF, TNF- α , and Tmprss6 Genes Are Associated with Iron Status in a Female Black South African Population. *J Nutr.* 2015; 145(5):945-53.
- [15] Benyamin B, McRae AF, Zhu G, Gordon S, Henders AK, Palotie A, Peltonen L, Martin NG, Montgomery GW, Whitfield JB, Visscher PM. Variants in TF and HFE explain approximately 40% of genetic variation in serum-transferrin levels. *Am J Hum Genet.* 2011; 84(1):60-5.
- [16] Grealy R, Herruer J, Smith CLE, Hiller D, Haseler LJ, Griffiths LR. Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. *PLoS ONE.* 2015; 10(12): e0145171.
- [17] Mattei J, Qi Q, Hu FB, Sacks FM, Qi L. TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(5):1129-36.
- [18] Galderisi A, Tricò D, Pierpont B, Shabanova V, Samuels S, Dalla Man C, Galuppo B, Santoro N, Caprio S. A Reduced Incretin Effect Mediated by the rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Is an Early Marker of β -Cell Dysfunction in Obese Youth. *Diabetes Care.* 2020; 43(10):2553-2563.
- [19] Garaulet, M., et al., PPARgamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res,* 2011; 55(12): p.35 1771-9.
- [20] Phillips CM et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr,* 2012; 142(5): p. 824-31.
- [21] Antonio J et al. Assessment of the FTO gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019; 16, 36.
- [22] Merritt DC, Jamnik J, El-Sohemy A. FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. *Genes Nutr.* 2018; (20)-13:4.
- [23] De Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Urdiales S, Romero R. Effects of a High-Protein/Low-Carbohydrate Diet versus a Standard Hypocaloric Diet on Weight and Cardiovascular Risk Factors: Role of a Genetic Variation in the rs9939609 FTO Gene Variant. *J Nutrigenet Nutrigenom.* 2015; 8:128-136.
- [24] Wellhöner P et al. Intranasal application of the melanocortin 4 receptor agonist MSH/ACTH (4-10) in humans causes lipolysis in white adipose tissue. *Int J Obes.* 2012; 36: 703-708.
- [25] Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis. *Gene Gene.* 2020.
- [26] Mozafarizadeh M, Mohammadi M, Sadeghi S, Hadizadeh M, Talebzade T, Houshmand M. Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 Polymorphisms as Prognostic Biomarkers of Obesity: A Population-based Cross-sectional Study. *Oman Med J.* 2019; 34(1):56-62. Cambiar de color gris a negro

- [27] Walsh S, Haddad CJ, Kostek MA, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM et al. Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition response to resistance training. *Gene*. 2012; 510: 66–70.
- [28] Leońska-Duniec A, Zbigniew J, Aleksandra J, Ficek K, Paweł C. Leptin and Leptin Receptor Genes Are Associated With Obesity-Related Traits Changes in Response to Aerobic Training Program,. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2018; 32(4):1036-1044
- [29] Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep, and LepR are associated with risk for obesity-related metabolic disease: The modulatory role of gene-nutrient interactions. *J Obes*. 2011; 168659.
- [30] Illangasekera YA et al. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Res Notes*. 2020; 13:34.
- [31] Walsh S, Haddad CJ, Kostek MA, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM, et al. Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition response to resistance training. 2012; *Gene* 510(1): 66–70, 2012.
- [32] Rahimi, R., The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Ir J Med Sci*, 2018. Referencia incompleta, revisar
- [33] Barreto G et al. Novel insights on caffeine supplementation, CYP1A2 genotype, physiological responses and exercise performance. *Eur J Appl Physiol*. 2021; 121, 749–769.
- [34] Womack CJ, Saunders MF, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2012; 9:7
- [35] Guest NS, Horne J, Vanderhout S and El-sohemy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition or athletic performance. *Front. Nutr*. 2018; 6:8.
- [36] Houweling PJ, Papadimitriou ID, Seto JT, Pérez LM, Coso J, North KN et al. Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p.Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing and disease. *Human Mutation*. 2018; 39(12):1774-1787.
- [37] Gineviciene V, Jakaitiene A, Aksenov M, Aksenova A, Druzhevskaya A, Astratenkova I et al. Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. *Biology of Sport*. 2016; 33(3), 199–206.
- [38] Tucker R, Santos-Concejero J, Collins M. The genetic basis for elite running performance. *British Journal of Sports Medicine*. 2013; 47(9), 545–549.
- [39] Chunyang C, Yan S, Hao L, Dan Y, Songnian H. A meta-analysis of the association of CKM gene rs8111989 polymorphism with sport performance. *Biol Sport*. 2017; 34(4):323–330.
- [40] Fedotovskaya ON, Popov DV, Vinogradova OL, Akhmetov I. Association of muscle-specific creatine kinase (CKMM) gene polymorphism with physical performance of athletes. *Human Physiol*. 2012; 38(1), 89–93.
- [41] Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54685.

- [42] Zarębska A, Sawczyn S, Kaczmarczyk M, Ficek K, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Ciężczyk P. Association of rs699 (M235T) Polymorphism in the AGT Gene With Power but Not Endurance Athlete Status. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2013; 27(10), 2898–2903.
- [43] de la Iglesia R, Espinosa-Salinas I, Lopez-Silvarrey FJ, Ramos-Álvarez JJ, Segovia JC, Colmenarejo G et al. A Potential Endurance Algorithm Prediction in the Field of Sports Performance. *Front Genet*. 2020; 11(11):711.
- [44] Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *European Journal of Applied Physiology*. 2016; 116(9), 1595–1625.
- [45] Ceniki, Abdullah et Al. The Correlation between Rs1800795 Variant of IL 6 and Sports Performance among Turkish Elite Athletes. *Int Jour Humanit*. 2016; 3 (11).
- [46] Sanhueza C Julio, Valenzuela B Alfonso. Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Rev chil nutr*. 2012; 39(1):71-85.
- [47] Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017; 64, 7–14.
- [48] Kilpeläinen T, Carli J, Skowronski A. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun*. 2016; 7, 10494.
- [49] Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, Zhi D, Guan W, Liang L, et al. Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity*. 2015; 23(7), 1493–1501.