



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL METABOLISMO GLUCOLÍTICO RELACIONADOS CON LA FATIGA CANDIDATOS A SER ESTUDIADOS EN UNA MUESTRA DE DEPORTISTAS DE ÉLITE.

Genetic polymorphism in glycolitic metabolism fatigue
related candidates to be studied in a sample of elite
athletes.

Autor

Mercedes Zaragüeta Escribano

NIP:617932

Director

Marisol Soria Aznar

Facultad de Medicina

Departamento de Fisiología

2016

Índice

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
ENERGÍA Y DEPORTE	5
FATIGA	8
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
ENZIMAS DE LA GLUCÓLISIS	15
1. <i>Glucógeno fosforilasa (PYGM)</i>	15
2. <i>Hexokinasa (HK2)</i>	17
3. <i>Glucosa 6-fosfato isomerasa (GPI)</i>	18
4. <i>Fosfofructoquinasa (PFK1)</i>	18
5. <i>Aldosa (ALDOB)</i>	21
6. <i>Trifosfato isomerasa (TPI)</i>	21
7. <i>Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)</i>	22
8. <i>Fosfoglicerato quinasa (PGK1)</i>	22
9. <i>Fosfoglicerato mutasa (PGAM2)</i>	23
10. <i>Enolasa (ENO)</i>	23
11. <i>Piruvato quinasa (PKM)</i>	24
TRANSPORTADOR DE GLUCOSA (GLUT4)	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

Introducción: El músculo obtiene energía a través de tres vías metabólicas. Una alteración a nivel de estas vías puede afectar al rendimiento y/o a la recuperación tras el ejercicio del deportista. Se ha demostrado que un polimorfismo (PM) en el transportador de lactato altera la concentración de éste en la fibra muscular, provocando la aparición de fatiga más fácilmente. El objetivo de este trabajo es encontrar PM de las enzimas de la glucólisis y/o del transportador de glucosa (GLUT4) que causen alguna alteración en el rendimiento y/o recuperación del ejercicio.

Material y métodos: Se realiza una búsqueda de los genes de cada una de las enzimas de la glucólisis y del GLUT4 en la base de datos OMIM. Se buscan PM de los genes encontrados en la base de datos SNP (Single Nucleotide Polymorphism), clasificándolos según su significancia clínica y la frecuencia de los PM encontrados. Posteriormente se realiza una búsqueda en Pubmed de la asociación de esos PM con patología muscular o alteraciones metabólicas relacionadas con el músculo.

Resultados: Los PM de la enzima PYGM se asocian con intolerancia al ejercicio, alteración de metabolitos medibles musculares y el efecto “segundo aliento”. Los PM de la GPI se han relacionado con las proteínas de choque térmico y la respuesta al estrés térmico. La PFK tiene PM que causan glucogenosis tipo VII que provoca mayor intolerancia al ejercicio y alteración de los valores de CK y lactato. Los PM de la enzima PGK se relacionan con una mayor frecuencia de calambres musculares y microglobulinuria, por una disminución de la actividad de la enzima. La ENO3 tiene dos PM con una frecuencia alélica en menor al 70%, se relaciona su afectación con alteraciones en la CK y de la beta-enolasa. Se ha relacionado el PM rs5418 del transportador GLUT4 con una mayor resistencia al ejercicio.

Conclusiones: De los PM encontrados en las enzimas de la glucólisis y el GLUT4, los polimorfismos rs366577 y rs238238 de la ENO3 y rs5418 del GLUT4 son candidatos a futuros estudios.

Palabras clave: polimorfismo, ejercicio, fatiga, glucólisis, rendimiento.

ABSTRACT

Introduction: The muscle gets energy through three metabolic pathways. A level alteration of these pathways may affect performance and/or recovery after exercise athlete. It has been shown that a polymorphism (PM) in the lactate transporter causes a disorder about the concentration in muscle fiber, causing the onset of fatigue more easily. The aim of this work is to find PM of enzymes of glycolysis and/or glucose transporter (GLUT4) to cause any alteration in performance and/or recovery from exercise.

Material and Methods: A search of the genes of each one of the enzymes of glycolysis and GLUT4 in the OMIM database is performed. Those PM genes found have been searched in the data base SNP (Single Nucleotide Polymorphism), classified according to their clinical significance and frequency. Subsequently a search in PubMed for the association of these PM with muscle disease or muscle-related metabolic alterations.

Results: PYGM PM enzyme is associated with exercise intolerance, abnormal muscle metabolites and measurable effect "second wind". The GPI PM has been associated with heat shock proteins and response to heat stress. PFK has PM asociated with glycogen storage disease type VII wich causes exercise intolerance and altering the values of CK and lactate. The enzyme PGK PM are related to a higher frequency of muscle cramps and microglobulinuria, by a decrease of the enzyme activity. The ENO3 has two PM with an allelic frequency less than 70%, its involvement is related to changes in CK and beta-enolase. PM rs5418 of GLUT4 transporter has been asociated with increased exercise endurance.

Conclusions: Among all PMs of glycolysis enzymes and GLUT4, the rs366577 and rs238238 of ENO3, T378P of PGK and rs5418 of GLUT4 are candidates for future studies.

Keywords: polymorphism, exercise, fatigue, glycolysis, performance.

INTRODUCCIÓN

Energía y deporte

Durante el ejercicio el músculo consigue las reservas energéticas de los nutrientes obtenidos día a día mediante la ingesta de los alimentos. La capacidad del organismo para la realización de cualquier ejercicio depende pues, de su capacidad para extraer energía de los alimentos. El ATP es la fuente de energía inmediata en la realización de un ejercicio y como consecuencia se agota pronto, teniendo que ser resintetizado con cierta rapidez y para ello el músculo necesita tener en buenas condiciones los sistemas de metabolismo: el sistema de conversión de fosfocreatina en ATP, la glucólisis anaeróbica y la fosforilación oxidativa^{1,2}.

Según la actividad a la que esté sometido el músculo encontramos distintas formas de obtener el ATP. En reposo, el ATP se obtiene de forma aeróbica mediante la vía de la fosforilación oxidativa, esto es debido a que el flujo sanguíneo que le llega al músculo es el adecuado en cuanto a concentraciones de nutrientes y oxígeno y con él logra mantener las necesidades energéticas. En este modo la glucosa y la grasa se catabolizan hasta CO₂ y H₂O. En segundo lugar encontraríamos las demandas de energía que aparecen los primeros 10 minutos de la realización de un ejercicio. En este momento la energía pasará a ser obtenida de forma anaeróbica, ya que al aumentar de forma rápida la intensidad del movimiento el flujo sanguíneo no contiene los nutrientes y el oxígeno suficientes, por lo que se obtendrá el ATP mediante la glucólisis anaeróbica mediante la cual la glucosa se transforma en ácido láctico. Por último tras estos primeros diez minutos de inicio del ejercicio, el flujo sanguíneo vuelve a ser capaz de mejorar dando lugar en el músculo a un metabolismo aeróbico ya que los sustratos que llegan al músculo son capaces de cubrir la demanda necesaria³.

	REPOSO	PRIMEROS 10'	TRAS 10'
Metabolismo	Aeróbico	Anaeróbico	Aeróbico
Vía	Fosforilación oxidativa	Glucólisis	Fosforilación oxidativa
Nutrientes	Glucosa y ác. grasos	Glucosa → Lactato	Glucosa y ác. grasos

Tabla 1: Elaborada con datos de *Papazian, O. 2013*.

SISTEMAS DE METABOLISMO ENERGÉTICO EN EL MÚSCULO

1. Sistema de fosfocreatina o vía anaeróbica aláctica.

Este sistema se debe a la fosfocreatina, que se trata de un compuesto químico que al descomponerse en creatina y un fosfato es capaz de liberar grandes cantidades de energía (10.300 calorías frente a las 7.300 del ATP) ya que el fosfato que es liberado se utilizará para la síntesis de una nueva molécula de ATP. La creatina que se libera será eliminada por los riñones.

La enzima que cataliza esta reacción es la Creatinquinasa (CK), cuya función es la lisis de los dobles enlaces de la fosfocreatina. Por ello la encontramos en grandes cantidades en los músculos, y su elevación anormal a nivel sanguíneo nos darán información sobre una posible lesión muscular.

Una característica de este sistema es que es capaz de realizar esta transferencia en una pequeña cantidad de tiempo, aportando una energía necesaria para conseguir la máxima potencia muscular durante 8-10 segundos. Por lo tanto la fosfocreatina como el ATP celular son utilizados por las fibras musculares principalmente para realizar ejercicios de gran intensidad en una duración corta de tiempo. Esta combinación de acción de ambas moléculas es denominada *Sistema de fosfágenos de alta energía*⁴.

2. Sistema de glucógeno-ácido láctico, vía anaeróbica láctica o glucólisis anaeróbica.

Este sistema, propio de las fibras de contracción rápida, provoca la ruptura del glucógeno almacenado en el músculo a glucosa, y ésta ser utilizada para obtener energía mediante la glucólisis. La glucólisis se lleva a cabo sin oxígeno por lo que se le conoce como metabolismo anaeróbico.

La glucosa es degradada en la glucólisis a través de múltiples reacciones catalizadas por distintas enzimas hasta dar finalmente dos moléculas de ácido pirúvico y cuatro moléculas de ATP. A pesar de la formación de cuatro moléculas de ATP, la vía necesita dos moles de ATP para formar la fructosa 1-6 difosfato, por lo que la ganancia neta es de dos moles de ATP por cada mol de glucosa utilizado.

Esto aplicado al ejercicio mantenido en el tiempo podría provocar un cúmulo de los productos finales de la reacción química que provocaría una disminución de la velocidad de la reacción. Los productos finales de las reacciones glucolíticas son el ácido pirúvico y los átomos de hidrógeno con el NAD⁻ para formar NADH y H⁺. Cuando las cantidades de estos compuestos aumentan tiene lugar la formación de ácido láctico a través de la enzima *lactato deshidrogenasa*. Así evitamos una saturación de la glucólisis anaeróbica mediante la vía de escape hacia el lactato.

Por lo tanto en condiciones anaeróbicas veremos una cantidad de ácido láctico que puede difundir hacia líquidos extracelulares a través de los transportadores de monocarboxilato (MCT1 y MCT4) viendo un aumento del lactato en la sangre tras el ejercicio⁴.

3.Sistema aeróbico o vía aeróbica oxidativa.

Este sistema trata de la obtención de energía a través la oxidación de los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas) en la mitocondria después de pasar por reacciones previas se combinan con el oxígeno para la obtención de la energía necesaria. La capacidad del músculo para llevar a cabo la oxidación depende de sus cantidades de enzimas oxidativas y de su cantidad de mitocondrias. Este sistema es propio de las fibras de contracción lenta.

En orden por rapidez de obtención de energía tendríamos en primer lugar la vía de la fosfocreatina (4 moles de ATP/min), y sería la adecuada para ejercicio de gran intensidad en poca cantidad de tiempo (resistencia de 8 a 10 segundos) como por

ejemplo 100 metros lisos, saltos, carreras en el béisbol. En segundo lugar está la vía del glucógeno-ácido láctico (2,5 moles de ATP/min), y es la adecuada para el ejercicio moderado que requiere una mayor resistencia debido a una mayor duración en la realización del mismo (resistencia de tiempo de 1,3 a 1,6 minutos) entraría en acción en deportes como los 400 metros lisos, 100 metros de natación, tenis, fútbol. Por último, en tercer lugar se encuentra la vía oxidativa aeróbica (1 mol de ATP/min), y que sería la adecuada y la que entra en el papel de deportes que requieren una mayor resistencia en el tiempo y menos intensidad al inicio del ejercicio (Resistencia en tiempo ilimitada, tanto como duren los nutrientes) es la adecuada para deportes como el esquí de fondo, o una maratón 42 km⁴.

Fatiga

La fatiga muscular es definida como “la incapacidad para seguir generando una fuerza muscular o una intensidad de ejercicio”⁵. La fatiga deportiva es aquel estado en el que el deportista no puede mantener el nivel de rendimiento o entrenamiento esperado. Cuando se habla de fatiga en un deportista podemos estar refiriéndonos a que “no resiste el entrenamiento” o que “no recupera bien”, es por tanto que el conocimiento de los mecanismos de la fatiga pueden ayudar a nivel del entrenamiento y la recuperación del deportista lo que sería importante para su salud. Entre otras, algunas de las posibles causas de la aparición de la fatiga son la disminución de la capacidad de producción de energía de los sistemas energéticos (ATP-PC, glucólisis y oxidación), la acumulación de desechos metabólicos y alteraciones hidroelectrolíticas⁶.

Encontramos dos tipos de fatiga: la central (SNC) y la periférica (músculos).

Fatiga central.

Este tipo de fatiga se refiere a las alteraciones del funcionamiento cerebral que se traducen en un fallo en la conducción del impulso, en cualquier lugar de las vías que trabajan en la conducción del impulso. Se cree que un fallo en la síntesis de algunos neurotransmisores a partir de los aminoácidos o la alteración de estos podrían estar involucrados en el mecanismo de la fatiga central.

Fatiga periférica o neuromuscular

Durante el ejercicio de elevada intensidad vemos un aumento de la producción de energía obtenida a través de la vía glucolítica anaeróbica, lo que provoca una disminución del glucógeno de la célula muscular. Este fenómeno como hemos visto provoca un aumento de la producción de lactato y la intervención del sistema de la fosfocreatina para conseguir una regeneración del ATP. Por otro lado cuando se lleva a cabo un ejercicio de mayor duración en el tiempo pero de menor intensidad, el ATP proviene de la vía oxidativa a través de la oxidación de los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos. En este proceso es característico que el consumo de ATP sea más rápido que su fabricación.

Fatiga metabólica

El último paso en la obtención de ATP es el paso de piruvato a lactato. Durante el ejercicio hay un aumento de la producción de piruvato. Este exceso de piruvato se transforma en lactato mediante una reacción que cataliza la *lactato deshidrogenasa* en la que pierde un H⁺. De esta forma se evita que se acumule y pueda continuar la glucólisis mucho más tiempo. El aumento de los niveles de lactato e H⁺ se correlaciona con la magnitud de caída de la fuerza, la fatiga se relaciona con el aumento de H⁺ y la consecuente caída del pH. Es por esta razón que el lactato es una señal importante para el entrenamiento ya que cuando es producido, indica que la energía aeróbica es limitada durante la actividad⁷. La elevación del lactato nos muestra que el metabolismo aeróbico es insuficiente pasando a un metabolismo anaeróbico. Encontramos otros biomarcadores de fatiga muscular relacionados con el ATP como el amonio, las oxipurinas. En cuanto al estrés oxidativo existen marcadores de peroxidación lipídica y de peroxidación de proteínas⁷.

Fatiga y PM de transportador de monocarboxilato (MCT)

Los MCT son los encargados de extraer el lactato, que es el producto final de la glucólisis de la fibra muscular. El transporte de lactato a través de la membrana que llevan a cabo es fundamental para el mantenimiento del pH evitando que disminuya e inhiba la glucólisis, por lo que podemos ver como el MCT tiene un papel importante en la restauración del pH⁸.

En el músculo esquelético hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de MCTs expresados y la capacidad oxidativa de las fibras musculares, es decir la cantidad de mitocondrias^{8,9}. Un fallo en el transportador de monocarboxilato (MCT) a nivel muscular, provoca un aumento del lactato intramuscular, lo que disminuye el pH celular y favorece la aparición de fatiga¹⁰. Al no eliminarse el lactato de forma adecuada en un paciente con PM del gen que codifica el MCT, estos pacientes tienen mayor facilidad para desarrollar fatiga, calambres musculares y como consecuencia mayor frecuencia de lesiones musculares durante la realización de ejercicios de alta intensidad y resistencia¹¹. Se evidencian valores mayores de lactato venoso tras el ejercicio en los pacientes que no tienen polimorfismo del gen SLC16A1, que en los pacientes que si tienen un polimorfismo (ya sean heterocigótico u homocigóticos) que explica una menor salida del lactato al exterior de la célula¹². El entrenamiento de manera crónica aumenta la expresión del MCT1 a nivel muscular^{13,14}.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Encontrar polimorfismos de las enzimas de la glucólisis y/o del transportador GLUT4 candidatos a ser estudiados en una población de deportistas de endurance de élite para orientar en el rendimiento muscular, la recuperación y el tipo de ejercicio en el que el individuo consiga la mayor rentabilidad.

Objetivos secundarios:

1. Realizar una búsqueda de los polimorfismos de las enzimas de la glucólisis y transportador GLUT 4.
2. Clasificar los polimorfismos en patológicos/no patológicos.
3. Analizar si se ha estudiado la incidencia de los polimorfismos en la población general.
4. Analizar la relación de los polimorfismos con patologías.
5. Analizar la relación de los polimorfismos con el deporte.
6. Buscar las posibles alteraciones en metabolitos medibles (a nivel plasmático o en orina).
7. Seleccionar los polimorfismos de incidencia alélica de 70/30 o inferior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Partiendo del metabolismo que tiene lugar en las fibras musculares para conseguir la energía necesaria y el esquema de la glucólisis, se realiza una búsqueda de las enzimas y los transportadores más importantes en este proceso. Una vez realizada una estructura de búsqueda de las enzimas que realizan la glucólisis se realizó una búsqueda de los posibles polimorfismos que podían estar presentes en ellas provocando así una alteración en el proceso de la contracción muscular o de la recuperación de la fibra muscular. De esta forma tras localizar alteraciones de algunas de las enzima se centró la búsqueda en cuales de los encontrados podrían tener una repercusión a la hora de la realización de cualquier deporte y/o en la recuperación de los deportistas tras la realización de este.

1. Muestra de deportistas de élite:

Muestra de 25 ciclistas de élite que realizaron una prueba de ejercicio incremental submáximo. Se realizaron extracciones de sangre cada 10' en las que se analizaron diferentes metabolitos relacionados con la fatiga, CK, lactato, [K+], LDH y otras enzimas.

2. Base de datos OMIM:

OMIM es una base de datos que comprende los genes humanos y los fenotipos genéticos, de los genes y de las posibles enfermedades relacionadas con estos. Para estudiar cada una de las enzimas y proteínas en primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en la página web OMIM para ver cuál era el gen codificante de cada una de ellas.

[Advanced Search](#) | [Search History](#) | [Display Options](#)

Table of Contents for *610681

- Title
- Gene-Phenotype Relationships
- Text
- Description
- Cloning and Expression
- Gene Structure
- Gene Function
- Biochemical Features
- Mapping
- Molecular Genetics
- History
- Allelic Variants
- Table View
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

***610681**
PHOSPHOFRUCTOKINASE, MUSCLE TYPE; PFKM

Alternative titles; symbols
 PFK1
 PFK, MUSCLE TYPE

HGNC Approved Gene Symbol: PFKM

Cytogenetic location: 12q13.11 Genomic coordinates (GRCh38): 12:48,105,401-48,146,403 (from NCBI)

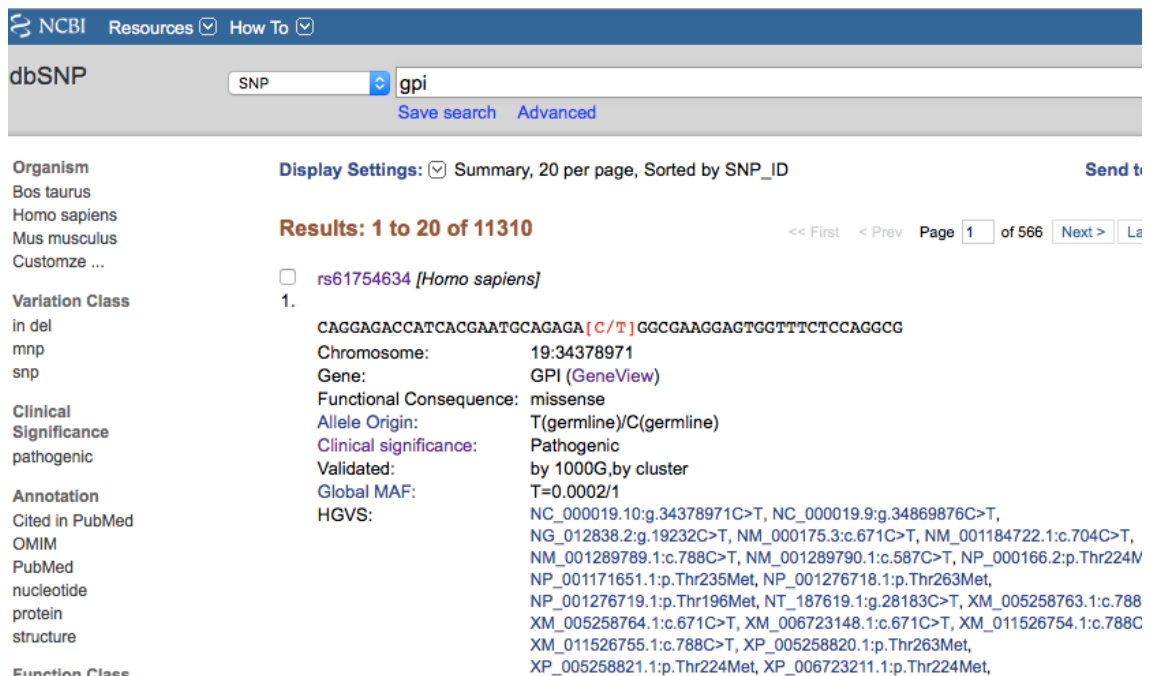
Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance <small>(in progress)</small>	Phenotype mapping key
12q13.11	Glycogen storage disease VII	232800	AR	3

[MIMmatch \(login\)](#)

3.Base de datos SNP (Single Nucleotide Polymorphism):

Es una base de datos sobre los polimorfismos de nucleótidos simples y una multitud de variaciones como las deleciones e inserciones y los microsátelites. A partir del gen encontrado en la página OMIM, se realizó una búsqueda en la página web de SNP. En la cual salen todos los polimorfismos que tiene ese gen, seleccionando la opción de patológica, podemos encontrar todos los polimorfismos que dan lugar a una patología clínica.



NCBI Resources How To
dbSNP SNP Save search Advanced

Organism: Bos taurus, Homo sapiens, Mus musculus, Customize ...
 Variation Class: in del, mnp, snp
 Clinical Significance: pathogenic
 Annotation: Cited in PubMed, OMIM, PubMed, nucleotide, protein, structure
 Function Class

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by SNP_ID Send to

Results: 1 to 20 of 11310 << First < Prev Page 1 of 566 Next > La

rs61754634 [*Homo sapiens*]
 1. CAGGAGACCATCACGAATGCAGAGA [C/T] GGCGAAGGAGTGGTTTCTCCAGCCG
 Chromosome: 19:34378971
 Gene: GPI (GeneView)
 Functional Consequence: missense
 Allele Origin: T(germline)/C(germline)
 Clinical significance: Pathogenic
 Validated: by 1000G, by cluster
 Global MAF: T=0.0002/1
 HGVS: NC_000019.10:g.34378971C>T, NC_000019.9:g.34869876C>T, NG_012838.2:g.19232C>T, NM_000175.3:c.671C>T, NM_001184722.1:c.704C>T, NM_001289789.1:c.788C>T, NM_001289790.1:c.587C>T, NP_000166.2:p.Thr224V, NP_001171651.1:p.Thr235Met, NP_001276718.1:p.Thr263Met, NP_001276719.1:p.Thr196Met, NT_187619.1:g.28183C>T, XM_005258763.1:c.788 XM_005258764.1:c.671C>T, XM_006723148.1:c.671C>T, XM_011526754.1:c.788C XM_011526755.1:c.788C>T, XP_005258820.1:p.Thr263Met, XP_005258821.1:p.Thr224Met, XP_006723211.1:p.Thr224Met,

4.Clasificación de los polimorfismos:

Se procedió después a la búsqueda de los polimorfismos según su clasificación en patológicos, no patológicos o de significancia clínica no descrita.

5.Verificación de la frecuencia de los PMs en la población europea:

Es clave saber la frecuencia alélica de aparición de un polimorfismo en la población general ya que esto permite determinar el tamaño muestral de la población de deportistas que vamos a necesitar. Las posibilidades son:

- Polimorfismos con frecuencia no estudiada en la población general: se descarta.
- Polimorfismos con frecuencia superior a 70% en uno de los alelos: descartado.
- Polimorfismo con frecuencia inferior a 70% en uno de los alelos: es un polimorfismo candidato a realizar un estudio en población deportista.

Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation) . See additional population frequency from 1000Genome [here]

ss#	Sample Ascertainment			Genotype Detail				Alleles		
	Population	Individual Group	Chrom. Sample Cnt.	Source	C/C	C/T	T/T	HWP	C	T
ss117982605	YRI		2	IG	1.00000000				0.50000000	0.50000000
ss132616752	ENSEMBL_Venter		2	IG	1.00000000				0.50000000	0.50000000
	ENSEMBL_celera		2	IG	1.00000000				0.50000000	0.50000000
ss1357730442	EAS		1008	AF					0.84520000	0.15480001
	EUR		1006	AF					0.43640000	0.56360000
	AFR		1322	AF					0.79120004	0.20880000
	AMR		694	AF					0.54469997	0.45530000
	SAS		978	AF					0.67479998	0.32519999
ss167704053	CEU	European	2	IG	1.00000000				0.50000000	0.50000000
ss168949575	YRI	Sub-Saharan African	2	IG	1.00000000				1.00000000	

6.Búsqueda los PM seleccionados en bases de datos bibliográficas:

Posteriormente analizar si los estudios de ese polimorfismo se asocian con alguna alteración patológica tanto en la población general como en los deportistas. Seleccionando cada uno de los polimorfismos vemos cual es la patología que causa dicha afectación. A partir de aquí se realizó una búsqueda en Pubmed de artículos sobre las patologías que pueden tener una relación con el deporte, para ver si han sido estudiadas en la población en general y en deportistas. Las bases de datos consultadas fueron:

- Pubmed.
- ClinVar
- GeneRif
- MedGen

RESULTADOS

Enzimas de la glucólisis

1. Glucógeno fosforilasa (PYGM)

La enzima glucógeno fosforilasa es la encargada de catalizar la degradación de glucógeno en subunidades de glucosa en el músculo para que esta pueda seguir la vía de la glucólisis para la obtención del ATP necesario por la fibra muscular¹⁵. El gen que la codifica es el PYGM y se encuentra en el cromosoma 11q13.1 (OMIM 608455).

La base de datos SNP describe 1513 PM, de los cuales 20 PM los clasifica como patológicos. Su frecuencia alélica es 97%-3%. El resto de PM están clasificados en la base de datos SNP como benignos (12PM), aparentemente benigno (2PM), aparentemente patológicos (3PM), significancia desconocida (13PM); la frecuencia es de 99%-1%. El resto de PMs no han sido clasificados por la base de datos SNP.

Las bases de datos ClinVar y GeneRif asocian los polimorfismos patológicos a una deficiencia de PYGM llamada Glucogenosis V (GSD-V) o Síndrome de McArdle (OMIM 232600). Es una afectación autosómica recesiva en la cual la actividad de la glucógeno fosforilasa es prácticamente indetectable. Hay cuatro características clínicas que nos deben hacer sospechar de la GSD-V:

- Intolerancia al ejercicio: con fatiga, calambres y contracturas¹⁶.
- Elevación de CK: asociada a daño muscular, elevación mayor que la esperada en condiciones normales¹⁷.
- Mioglobulinuria: puede causar fallo renal¹⁸.
- Efecto "2º aliento"/"Second wind": patognomónico. Siempre presente en GSD-V¹⁸.

Se trata de una afectación la cual en su forma clásica aparece fatiga rápida, mialgias y calambres musculares, debido a una diferencia entre la demanda de energía y la disponibilidad de los sustratos. Aparece más o menos a los 10 minutos de comenzar el ejercicio, suelen desencadenarse ante la realización de ejercicios isométricos como el levantamiento de peso. Se han visto otras formas clínicas, una de ellas cursa con fatiga pero no se desarrollan calambres; otra es aquella en la que los síntomas aparecen en la 6ª-7ª décadas de la vida, y el síntoma fundamental es la debilidad¹⁹. A nivel metabólico en el laboratorio se han visto ciertas alteraciones. Una de ellas es la elevación de la CK por encima de los valores normales esperados (> 1000 IU/L). Por otro lado, no se aprecia una elevación del lactato como cabría esperar tras la realización de un ejercicio, en un estudio se vio como los controles si tenían un aumento de la concentración de lactato en plasma, mientras que en los casos (que padecían la GSD-V) no se elevaba la concentración plasmática de lactato tras la realización de un ejercicio. Por último también se observan episodios de mioglobinuria¹⁹.

Algunos individuos experimentan un aumento de su capacidad de resistencia durante la realización de un ejercicio mediante el fenómeno “2º aliento” (“Second wind”)¹⁹. Este fenómeno se refiere a que los individuos presentan un alivio unos 8-10 minutos tras comenzar el ejercicio, se trata de un periodo de menor dolor y un aumento de la efectividad del ejercicio después del comienzo de los calambres musculares. En este periodo vemos una mayor tolerancia sumada a una disminución del dolor y de la disnea. Aparecen principalmente en un test tras 12 minutos andando y en un test de ejercicio en bicicleta²⁰. Su causa parece ser el cambio de un metabolismo anaeróbico (al comienzo del ejercicio) a un metabolismo mediante una fosforilación oxidativa de los ácidos grasos debido al aumento de estos y de la glucosa en la sangre. Este efecto del segundo aliento se considera patognomónico del síndrome de McArdle²¹.

Los pacientes con el Síndrome de McArdle se benefician de la ingesta de glucosa previa al ejercicio al contrario que los pacientes con el Síndrome de Tarui (explicado más adelante)¹⁹. Es debido a un suplemento suficiente de energía para el ejercicio físico como resultado de la deficiencia del músculo para llevar a cabo el metabolismo glucolítico y la consecuente oxidación de ácidos grasos²⁰.

Durante el ejercicio los pacientes con GSDV tienen una menor capacidad de producción de ATP para la resíntesis necesaria en ese momento, y tienen el metabolismo oxidativo limitado debido a la menor presencia de los sustratos necesarios²⁰.

Un estudio llevado a cabo por Hyung Jun Park et al. en 2013 sobre una mujer de 23 años que refería facilidad para la fatiga, calambres musculares y mioglobulinuria durante clases de educación física y también en ocasiones veía una orina más oscura de lo normal tras esas sesiones de ejercicio. La paciente contaba también que tras un corto periodo de tiempo realizando ejercicio sentía una sensación de mejoría de la resistencia durante la realización de deporte²¹.

Se observan valores de la CK muy elevados (1161 UI/L) respecto al valor esperable (215 UI/L) y también un lactato que no aumenta, como cabría esperar, tras la realización de ejercicio. Se le realizó un electromiograma que no mostró ninguna alteración de la transmisión del impulso. Se confirmó el diagnóstico mediante un test genético²².

2. Hexokinasa (HK2)

El gen codificante de esta enzima se encuentra en la localización 2p12 (OMIM 601125). La hexokinasa que se encuentra en el músculo es la número dos (HK2). La base de datos SNP describe 10798 polimorfismos en total de los cuales clasifica como patológicos 8 cuya frecuencia alélica es 99%/1%-99%-3%. La base de datos SNP clasifica como benignos a 7PMs, y de significancia incierta a 10 PMs. El resto de PM no han sido clasificados según la relevancia clínica en la base de datos SNP.

Las bases de datos ClinVar y GeneRif asocia los polimorfismos patológicos a fibrilación atrial y dos de ellos distrofia cortical. No se han encontrado alteraciones que puedan relacionarse con fatiga o alteraciones de metabolitos en sangre.

3. Glucosa 6-fosfato isomerasa (GPI)

El gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 19q13.11 (OMIM 172400). La base de datos SNP describe 3804 polimorfismos de los cuales clasifica como patológicos 11 cuya frecuencia alélica es 99%-1%. El resto de PM no están clasificados en la base de datos SNP. Las bases de datos ClinVar y GeneRif asocian estos PM patológicos a una deficiencia de dicha enzima (GPI) causando anemia hemolítica y defectos en la adaptación de la visión en la oscuridad.

En cuanto a su relación con el ejercicio físico o el deporte solo se ha encontrado un artículo sobre un estudio en una especie de escarabajos. En este estudio se describe que el locus de la enzima varía, ya que el alelo 1 se expresa en mayor cantidad en aquellos que se encuentran en regiones frías y el alelo 4 en aquellos propios de zonas más cálidas. Esta enzima se relaciona con la expresión de la proteína 70kDa o Hsp70, esta proteína forma parte de las llamadas “proteínas de choque térmico”, especialmente abundantes en la respuesta al estrés térmico²³.

Se demostró en este estudio que aquellos escarabajos que contienen el alelo 1 corren más rápido tras una exposición a temperaturas estresantes; mientras que aquellos que contienen el alelo número 4 necesitan repetidas exposiciones para poder mejorar su carrera. Una variación de la PGI se asocia con una considerable plasticidad en la velocidad durante el ejercicio²³.

4. Fosfofructoquinasa (PFK1)

La fosfofructoquinasa es una enzima que cataliza uno de los pasos limitantes que tienen lugar en la glucólisis, está compuesta por tres unidades de isoenzimas: la del músculo (PFK-M), la del hígado (PFK-L) y la de las plaquetas (PFK-P), las cuales son codificadas por distintos genes. El gen de la fosfofructoquinasa muscular (PFK-M) se localiza en el cromosoma 12q13.11 (OMIM 610681).

La base de datos SNP describe 2592 PMs de los cuales clasifica 5 como patológicos, con una frecuencia alélica de 99%-1%. La base de datos SNP clasifica el PM rs386352348 como significancia desconocida con frecuencia no descrita, el resto de PMs no son clasificados en SNP.

Las bases de datos ClinVar y GeneRif asocian estos PM patológicos a una deficiencia de esta enzima causando la enfermedad llamada Glucogenosis tipo VII (GSD-VII) o Síndrome de Tarui (232800 OMIM). Se trata de una afectación del almacenamiento del glucógeno. Esta afectación es responsable de una miopatía de esfuerzo, compensada con hemólisis y en ocasiones origina hiperuricemia. El músculo depende solamente de la PFK-M, pero en las células sanguíneas son utilizadas las dos isoformas propias de las plaquetas y del hígado. El fallo de la estructura de la PFK-M afecta tanto a la que se encuentra en el músculo como a la que se encuentra en las células sanguíneas, y no así en la localizada en el hígado. Al existir un déficit en esta enzima, se bloquea el paso del glucógeno a glucosa, acumulándose éste en el interior celular, sin poder generarse la debida producción de energía. Estos sujetos sufren una mayor sensación de debilidad, calambres musculares, mioglobinuria y anemia hemolítica, durante y tras la realización de deporte²⁴.

Los pacientes con esta afectación son incapaces de utilizar la glucosa y por lo tanto su principal fuente de energía para el metabolismo pasan a ser los ácidos grasos. Si estos individuos ingieren glucosa previa al ejercicio tienen una peor respuesta debido a que el aumento de la glucosa a nivel sanguíneo no deja que haya más ácidos grasos que son los que realmente necesita captar el músculo, ya que pasan a ser su principal fuente de energía, provocando así una intolerancia precoz al ejercicio. Esta incapacidad de degradar la glucosa parece ser compensada también mediante un aumento de la degradación de nucleótidos (adenina) lo cual elevará en sangre el amonio, las hipoxantinas y el ácido úrico²⁵.

En un estudio realizado a dos pacientes con la clínica característica ambos pacientes mostraron en la microscopía algunas fibras con vacuolas subsarcolémicas, y con la tinción PAS se vio que dichas vacuolas tenían glucógeno en su interior²⁶. Se realizó un análisis para obtener los valores de distintos metabolitos y pudimos ver los resultados que se ofrecen en la tabla:

	Hijo	Padre	Valor Normal
Reticulocitos	3,1 %	4,4 %	0,3-1,5 %
Bilirrubina	2,3 mg/dl	2,2 mg/dl	< 1,2 mg/dl
Ác. Úrico	8,9 mg/dl	8,5 mg/dl	< 7,0 mg/dl
CK (creatinfosfocinasa)	449 IU/L	581 IU/L	< 80 IU/L
Aldolasa	52,4 IU/L	27,8 IU/L	< 7,6 IU/L
Elevación de lactato tras ejercicio	NO	NO	SI

Tabla 2: Elaborada con datos de *Pérez Ruiz, M. 2008*.

Como podemos observar en la tabla estos pacientes con la alteración de la PFK muestran una clara elevación de los valores de Bi, Ác. úrico, CK, aldolasa las cuales son muy superiores a los que cabría esperar en una persona sin esta alteración. También se ve como el lactato no se eleva de la forma que lo hace tras la realización de un ejercicio en condiciones normales²⁶.

En otro estudio se observó que la elevación de la CK fue en los hombre de cifras entre 1000-6000 UI/L, aunque se refiere en el estudio a que podía ser algo episódico, y en mujeres un aumento de valores entre 1000-2000 UI/L. No existe correlación entre las mutaciones y los síntomas, pero si se ve que los hombres tienen más sintomatología que las mujeres y que solo estos tienen tendencia a la hemólisis e hiperuricemia²⁴.

Se han descrito cuatro formas distintas de presentación de esta afectación. La forma clásica, con intolerancia al ejercicio, mialgias y mioglobinuria. La forma severa infantil con hipotonía, miopatía progresiva, cardiopatía y fallo respiratorio, la cual está relacionada con una muerte temprana en la infancia. La forma tardía de presentación con una miopatía parcialmente sobrellevada y que normalmente aparece en la 5ª década de vida; y por último la forma hemolítica no presenta síntomas musculares²⁷.

Un estudio realizado con ratones, previamente confirmada cada situación mediante PCR, por la cual se dividieron en heterocigotos (HT) y homocigotos (HM). Los ratones HT mostraron una reducción del 50% en la expresión y actividad de la PFKM en el músculo, pero no se evidenciaron alteraciones en los parámetros metabólicos (como por ejemplo niveles de glucógeno), indicando así que al menos mantener una actividad del 50% es suficiente para mantener el metabolismo en condiciones normales en los ratones HT. En los ratones HM en cambio sí se vieron aumentos en la glucosa 6-fosfato, glucosa intracelular y aumento de la retención de glucógeno en el músculo esquelético. Estos ratones HM también presentaron unos niveles de lactato disminuidos en suero, sugiriendo un metabolismo glucolítico disminuido a nivel muscular²⁸.

5. Aldosa (ALDOB)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 9q31.1 (OMIM 612724). La base de datos SNP describe 1199 polimorfismos, de los cuales clasifica 10 como patológicos con una frecuencia alélica de es 99%-1%, clasifica como benignos 1 PM, aparentemente malignos 5 PM, y otros 3 PM. El resto de PMs no han sido clasificados en la base de datos SNP.

En las bases de datos ClinVar y GeneRif se asocian los PM patológicos a fructosuria hereditaria y uno que no tiene una patología descrita. No se han encontrado alteraciones que puedan relacionarse con fatiga o alteraciones de metabolitos en sangre.

6. Trifosfato isomerasa (TPI)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 12p13.31 (OMIM 190450). La base de datos SNP describe 646 polimorfismos de los cuales 7 clasifica patológicos con una frecuencia alélica de 99%-1%. El resto de PMs no han sido clasificados en la base de datos SNP.

En las bases de datos ClinVar y GeneRif se asocian los PM patológicos a una deficiencia de TPI que causa anemia hemolítica. No se han encontrado alteraciones que puedan relacionarse con fatiga o alteraciones de metabolitos en sangre.

7. Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 12p13.31 (OMIM 138400). La base de datos SNP describe 763 PMs, ninguno de ellos es clasificado según la significancia clínica. No se han encontrado alteraciones que puedan relacionarse con fatiga o alteraciones de metabolitos en sangre.

8. Fosfoglicerato quinasa (PGK1)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en Xq.21.1 (OMIM 311800). La base de datos SNP describe 1064 PM de los cuales 12 los clasifica como patológicos, 1PM como “otros” y 2PM de significancia desconocida. La frecuencia alélica en algunos no está descrita y en otros es de 99%-3%. El resto de PMs no han sido clasificados en la base. de datos SNP.

En las bases de datos ClinVar y GeneRif se asocian los PM patológicos a una deficiencia de la fosfoglicerato quinasa que causa anemia, miopatía y afectación neurológica. Se trata de una de las enzimas que se encargan de la degradación del glucógeno. Los pacientes presentan una mayor intolerancia al ejercicio, mialgias y calambres musculares con mayor facilidad, y debilidad muscular progresiva. A nivel de los metabolitos medibles tras la realización de ejercicio encontramos que hay mioglobinuria y una elevación de la CK mayores de lo que cabría esperar en condiciones normales. La actividad de la glucógeno fosforilasa está disminuida en pacientes con esta afectación²⁹.

La realización de ejercicio de nivel isquémico es normal, indicando así que la glucogenolisis es normal ante situaciones de ejercicio anaeróbico, por otra parte parece que la PGK juega un papel en la activación de la glucógeno fosforilasa durante el ejercicio submáximo más importante que en el ejercicio de máxima intensidad³⁰.

Se ha encontrado la mutación T378P que afecta a esta enzima, pero sus principales consecuencias van relacionadas a alteraciones cerebrales y a la existencia de anemia hemolítica. Solo se ha encontrado un artículo en el que habla de un chico de 18 años que tiene esta mutación, sin la consecuente anemia hemolítica ni afectación cerebral, pero si padecía calambres musculares y mioglobulinuria³¹.

9. Fosfoglicerato mutasa (PGAM2)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 7p13 (OMIM 172250). La base de datos SNP describe 483 polimorfismos de los cuales clasifica como patológicos 5 con una frecuencia alélica de 100%. Del resto de PMs la base de datos SNP solo clasifica PM rs199977298 como significancia desconocida con una frecuencia alélica del 100%. El resto de PMs no han sido clasificados por la base de datos SNP.

En las bases de datos ClinVar y GeneRif se asocian los PM patológicos a una enfermedad llamada Glucogenosis tipo X (OMIM 261670). Se trata de una afectación del almacenamiento del glucógeno, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por intolerancia al ejercicio, calambres musculares y mioglobinuria³².

En un estudio realizado se observó una elevación de la CK y durante el ejercicio isquémico el lactato tuvo una respuesta patológica³³. Otro estudio realizado se observó que la actividad de la PGAM era de un 5,7% del menor de los controles, mientras que el resto de las enzimas tenían una actividad normal. Se observó en un paciente de nacionalidad japonesa que la mutación G97D de esta enzima provocaba intolerancia al ejercicio y calambres musculares³⁴.

10. Enolasa (ENO)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 17p13.2 (OMIM 131360). En este caso nos fijamos en la enolasa tipo 3, la cual está presente a nivel muscular. La base de datos SNP describe 1059 polimorfismos de los cuales clasifica 2 como patológicos con una frecuencia alélica de A/T de 1%-99% respectivamente.

El resto de PMs no han sido clasificados en la base de datos SNP. De los polimorfismos no clasificados se han encontrado dos cuya frecuencia es menor del 70%:

- El polimorfismo rs366577 tiene una frecuencia en la población europea C/T de 0,43%/0,57% respectivamente.
- El polimorfismo rs238238 que tiene una frecuencia en la población europea A/G de 0,32%/0,68% respectivamente.

En las bases de datos ClinVar y GeneRif se asocian los PM patológicos a una deficiencia de beta-enolasa o tipo 3 (ENO3) que causa la llamada Glucogenosis tipo XIII que es una enfermedad autosómica recesiva (OMIM 612932). Existe intolerancia al ejercicio, mialgias, y acumulo de glucógeno en el músculo. También a nivel de metabolitos medibles encontramos una elevación de la CK y no se observa aumento del lactato. Esta afectación recibe el nombre de glucogenosis tipo XIII que es una enfermedad con herencia autosómica recesiva³⁵.

Se realizó un estudio para evaluar si la concentración de enolasa en el plasma era un buen indicador de daño muscular tras la realización del ejercicio. Se cogieron muestras de 49 personas, que habitualmente practicaban deporte, tras una carrera de maratón y de esas muestras se analizaron la CK y el nivel de beta-enolasa. Tras la realización de los análisis se vio que la concentración de enolasa era mayor tras la realización de la maratón al igual que aumentaron los niveles de CK. Se llegó a la conclusión en dicho estudio de que los valores de la beta-enolasa son adecuados para medir el daño muscular³⁶.

11. Piruvato quinasa (PKM)

El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en 15q23 (OMIM 179054). La base de datos SNP describe 2057 ninguno es descrito como patológico y el resto no han sido clasificados según la relevancia clínica según SNP. Las frecuencias son muy variables. No se han encontrado alteraciones que puedan relacionarse con fatiga o alteraciones de metabolitos en sangre.

Transportador de glucosa (GLUT4)

Este transportador es el encargado de introducir la glucosa al interior celular. La isoforma número 4 (GLUT4), es el que nos interesa en este trabajo ya que es el que se encuentra en los adipocitos, en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco. Normalmente se encuentra en el espacio intracelular en vesículas de almacenamiento hasta que llega un estímulo (insulina, realización de ejercicio o hipoxia) y las vesículas se trasladan hasta la membrana celular, aumentando así el número de GLUT4 en la superficie de membrana, este proceso es llamado la translocación del GLUT4³⁷.

La realización de forma continuada de ejercicio físico, induce alteraciones metabólicas sobre todo a nivel del metabolismo basal, proporcionando una mejoría en el metabolismo de la glucosa y en la sensibilidad a la insulina³⁸. En un estudio realizado en ratas se observó como la realización de un entrenamiento físico regular promueve la tolerancia a la glucosa y la expresión de GLUT4 en el músculo³⁹. En diversos estudios se ha visto como la realización del ejercicio físico aumenta la capacidad de captar insulina y glucosa por el músculo⁴⁰.

La contracción muscular provoca diferentes alteraciones metabólicas a nivel intracelular como el aumento del AMP/ATP, o el aumento de la concentración del calcio intracelular, entre otras, provocando así la activación de diversas cascadas metabólicas las cuales algunas de ellas están implicadas en la estimulación de los GLUT4^{41,42}.

El gen que codifica este transportador es el SLC2A4 (OMIM 138190). Se han encontrado 846 polimorfismos en este gen y ninguno de ellos tienen descrita su naturaleza (patológicos o no) en las bases de datos consultadas. El polimorfismo rs5418 tiene una frecuencia A/G de 0,56%/0,43% respectivamente.

Se realiza una búsqueda en ClinVar y Pubmed donde hay 23 artículos que los relacionan con la aparición de Diabetes Mellitus II y un estudio sobre el PM G/A rs5418 del gen SLC2A4 y su relación con el ejercicio. Es un estudio realizado sobre la población china, en el que se dividió en dos grupos: casos (102 corredores) y los controles (206).

Se comparó ambos grupos para obtener la frecuencia del genotipo y de los alelos en cada uno de los grupos. El genotipo AA y el alelo A de SLC2A4 rs5418 se asocia con un nivel mayor de resistencia en la realización de ejercicio debido a una mutación funcional que se debe a un cambio de la actividad del promotor afectando la expresión genética⁴³.

Según estos autores el aumento de la expresión de GLUT4 en el músculo es una adaptación para conseguir una buena resistencia a la hora de la realización de una actividad física. También contribuye al mantenimiento de una buena sensibilidad a la insulina, así como a un buen almacenamiento del glucógeno^{43,44}.

DISCUSIÓN

En el nivel de rendimiento muscular ante la realización de cualquier deporte intervienen tanto la capacidad física del individuo, como su base genética. Existen metabolitos que pueden medirse en sangre que tradicionalmente se asocian a fatiga muscular como son el lactato, la CK, el K^+ . Las concentraciones de dichos metabolitos en sangre pueden estar influenciados genéticamente.

En individuos con deficiencia de la PYGM que provoca el Síndrome de McArdle el efecto del segundo aliento significa una disminución de la fatiga y disnea a los pocos minutos de comenzar un esfuerzo¹⁹. Este dato es interesante ya que se podría investigar en primer lugar, más a fondo el mecanismo por el que este proceso tiene lugar, y si solo aparece en los individuos con esta afectación o aparece en más personas de la población. Puesto que hay muchos PMs que no son clasificados como patológicos que podrían generar alguna alteración similar (como por ejemplo el efecto “segundo aliento”) sin llegar a causar la patología en su totalidad. Debido a los síntomas relacionados con la fatiga, los polimorfismos encontrados en esta enzima que no son patológicos (no presentan glucogenosis) serían candidatos a ser investigados pero todos ellos presentan una frecuencia alélica de 99%/1% respectivamente lo que los descarta. No obstante es una enzima candidata a ser vigilada, es decir a realizar una comprobación anual sus polimorfismos y de su frecuencia en la población general.

Respecto a la hexoquinasa los polimorfismos estudiados hasta la actualidad no presentan sintomatología clínica relacionada con la fatiga muscular ni con metabolitos asociados a daño muscular medibles en sangre por lo que no es candidata a estudio.

En cuanto a la glucosa 6-fosfato isomerasa (GPI) solo se ha encontrado un artículo en animales que hable de una alteración a nivel de la enzima que se relaciona con las proteínas de choque térmico las cuales están presentes durante ejercicios de estrés térmico²³. Una alteración a nivel de estas proteínas puede tener consecuencias en la resistencia al ejercicio por lo que puede ser candidata a futuros estudios para comprobar si los PM de esta enzima se asocian a esta misma sintomatología clínica.

Existen 5 PMs de la PFK1 que causan la glucogenosis tipo VII la cual se caracteriza por una elevación de la CK muy superior a la normal, y por otro la no elevación esperada del lactato tras la realización de un ejercicio²⁶. Esto nos lleva a dos consecuencias, la primera relacionada con el lactato el cual al no elevarse nos da a entender que el metabolismo glucolítico está disminuido²⁸, lo que significaría una mayor utilización de los ácidos grasos como fuente de energía. En segundo lugar, el aumento exagerado de la creatina quinasa²⁴ nos hace pensar en un mayor daño muscular durante la realización de un ejercicio. Por lo anteriormente expuesto se deduce que el polimorfismo rs386352348 cuya frecuencia es desconocida, sería candidato a vigilar cuando existen datos de la frecuencia en la población general.

Respecto a la Aldosa, TPI y GADPH sus PM no presentan asociaciones con síntomas clínicos que la relacionen con la fatiga muscular ni con metabolitos asociados a daño muscular medibles en sangre por lo que no es candidata a estudio.

Los PM de la PGK como hemos visto se asocian a microglobulinuria, elevación de la CK²⁹ y calambres musculares³¹. Como se ha visto la PGK parece que tiene un papel de mayor importancia durante el ejercicio submáximo³⁰. Algunos de los PM descritos hasta el momento no tienen frecuencia descrita en la población general, por lo que se aconseja hacer una revisión periódica del estudio de esta frecuencia y en función de los resultados se estudiará en la población deportista. Al mismo tiempo se revisará la aparición de nuevos polimorfismos y de su relación con síntomas de afectación muscular.

Los PM patológicos de la PGAM causan la llamada Glucogenosis tipo X, en los que se ve un aumento de la CK y la no elevación del lactato^{33,34}. Esta enzima es candidata a una vigilancia de los PM que se vayan describiendo y su frecuencia de aparición en la población general. Futuras investigaciones en la fisiología del deporte pueden orientarse en este tema.

Los polimorfismos patológicos descritos de la enolasa (ENO3) también provocan un aumento de la CK y la no elevación del lactato como en el resto de alteraciones del almacenamiento del glucógeno³⁵. Dentro de los polimorfismos que no estaban clasificados como patológicos se han encontrado dos, el rs366577 y rs238238, que por sus frecuencias alélicas en la población general (43%/57% y 32%/68% respectivamente) son candidatos a estudio ya que no superan el 70%. Como se ha encontrado en la revisión bibliográfica que los PMs patológicos de esta enzima causan alteraciones, estos dos polimorfismos son candidatos a ser estudiados en nuestra población de deportistas.

La enzima Piruvato quinasa no es candidata a estudio ya que no se han encontrado alteraciones que la relacionen con la fatiga muscular ni con metabolitos asociados a daño muscular medibles en sangre.

De los 846 PMs que presenta el transportador de la glucosa GLUT4 se han realizado pocos estudios hasta la actualidad. No obstante se ha encontrado la asociación del PM rs5814 con una mayor resistencia a la hora de realizar ejercicio⁴³. La frecuencia alélica de este PM en la población general es de A/G 56%/43%. Por lo que resulta interesante para estudiar en nuestra muestra. Por otro lado se tendrá que vigilar la aparición de estudios relacionados con nuevos PMs de este transportador y su frecuencia en la población general.

CONCLUSIONES

- La Glucógeno Fosforilasa (PYGM) es una enzima candidata a realizar estudio ya que se ha relacionado con alteración en cuanto a la fatiga y con metabolitos medibles (CK y lactato). También a realizar una comprobación anual de sus polimorfismos, de su frecuencia en la población general y su clínica.

- La Hexoquinasa no resulta candidata para el estudio en nuestra muestra ya que no se ha relacionado con fatiga o alteraciones en metabolitos medibles.

- La Glucógeno 6 Fosfato Isomerasa es candidata a ser revisada periódicamente para ver si los PM en humanos se asocian a síntomas musculares.

- La PFK1 es candidata a estudio ya que se han encontrado alteraciones relacionadas con la fatiga y metabolitos medibles, así como la existencia del polimorfismo rs386352348, cuya frecuencia es desconocida el cual debe ser controlado en su frecuencia de aparición en la población general.

- La Aldolasa, la Trifosfato Isomerasa y la Gliceraldehído 3-P Deshidrogenasa no resultan candidatas para el estudio en nuestra muestra ya que no se ha relacionado la existencia de PMs con la fatiga y/o metabolitos musculares medibles.

- La enzima Fosfoglicerato Quinasa 1 es candidata para el estudio en ya que se ha relacionado con microglobulinuria, una elevación de la CK. Se debe realizar revisión periódica de frecuencia de los polimorfismos en la población general.

- La enzima Fosfoglicerato Mutasa es candidata para el estudio ya que los PMs provocan una intolerancia al ejercicio y las alteraciones de CK y lactato. Se debe realizar revisión periódica de frecuencia de los polimorfismos en la población general.

- Los polimorfismos rs366577 y rs238238 de la Enolasa, con una frecuencia alélica de 43%/57% y 32%/68% respectivamente pueden ser estudiados en la población deportista debido a su frecuencia y a su asociación a clínica muscular.

- La enzima Piruvato quinasa no es candidata a estudios puesto que no se han encontrado alteraciones que la relacionen con la fatiga y/o metabolitos medibles asociados a daño muscular.

- El polimorfismo PM rs5418 del transportador GLUT4, con una frecuencia alélica de A/G 56%-43% puede ser estudiado en la población deportista debido a su frecuencia y a su asociación a clínica muscular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knuiiman P, Hopman MTE, Mensink M. Glycogen availability and skeletal muscle adaptations with endurance and resistance exercise. *Nutrition & Metabolism*. 2015.
2. Pérez Ruiz M, Lucía Mulas A. Trastornos del metabolismo energético del músculo: Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de las miopatías que cursan con intolerancia al ejercicio. *Archivos de Medicina del deporte, Uem*. 2008 Volumen XXV, N.º 123, pp 56-60.
3. Papazian O, Rivas-Chacón R. Miopatías metabólicas. *Rev Neurol*. 2013; 57 (Supl 1): S65-S73.
4. Guyton AHall J. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders; 2000.
5. Gómez-Campos R, Cossio-Bolaño M.A., Brousett Minaya M y Hochmuller-Fogaca R.T. Mecanismos implicados en la fatiga aguda. *Revista Internacional de Medicina Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*. 2010; vol. 10 (40) 2010 pp. 537-555.
6. Rosés JM, Javierre C. Trabajo muscular y fatiga en el ejercicio físico. Instituto de Biometría Aplicada. Barcelona. 2015; pp 17-19.
7. Giraldo JC, Sánchez, ME. El lactato como posible factor del mecanismo de fatiga muscular. *Colombia médica*. 1998; Vol 29, nº2-3.
8. Halestrap A, David M. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *The ABC of Solute Carriers. Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2004; 447:619–628.
9. Bonen A. Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000; Volume 32, Issue 4, pp 778-789.
10. Chosa E, Sekimoto T, Sonoda N, Yamamoto K, Matsuda H, Takahama K et al. Evaluation of Human β -Enolase as a Serum Marker for Exercise-induced Muscle Damage. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2003;13(4):209-212.
11. Cupeiro R, Benito P, Maffulli N, Calderón F, González-Lamuño D. MCT1 genetic polymorphism influence in high intensity circuit training: A pilot study. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2010;13(5):526-530.

12. Wilson MC, Jackson V, Hedle C, Price N, et al. Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the mono- carboxylate transporter MCT3. *J. Biol. Chem.* 1998; 273:15920–15926.
13. Massidda M, Eynon N, Bachis V, Corrias L, Culigioni C, Piras F, Calò C. Influence of the MCT1 rs1049434 on Indirect Muscle Disorders/Injuries in Elite Football Players. *Sports Medicine – Open.* 2015; 1(1), 33.
14. Yuko Y, Hideo H, Mai K, Taisuke E, Hiroyuki K. Relationship between skeletal muscle MCT1 and accumulated exercise during voluntary wheel running. *Journal of Applied Physiology.* 2004; 97 (2) 527-534.
15. Scand J. Exercise, muscle, and CHO metabolism. Hargreaves M1. *Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 4:29-33.
16. Park HJ, Shin HY, Cho YN, Kim SM, Choi Y-C. The Significance of Clinical and Laboratory Features in the Diagnosis of Glycogen Storage Disease Type V: A Case Report. *Journal of Korean Medical Science.* 2014;29(7):1021-1024.
17. Dimaur S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM. Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med.* 2002; 2: 189-96.
18. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Con- suegra I, Cabello A, Pérez M, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 322-8.
19. Jensen TE, Richter EA. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *The Journal of Physiology.* 2012;590(Pt 5):1069-1076.
20. Dagi AI, Weinstein DA, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, et al. Glycogen Storage Disease Type VI. *GeneReviews* [Internet] Seattle (WA).2009.Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
21. Porcelli S, Marzorati M, Belletti M, Bellistri G, Morandi L, Grassi B. The "second wind" in McArdle's disease patients during a second bout of constant work rate submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology.* 2014;116(9):1230-1237.
22. Kitaoka Y. McArdle Disease and Exercise Physiology. 2014;3(1):157-166.
23. Nogales-Gadea G, Lucia A, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract. Neurol* 2008; 4: 568-77.

24. Rank N, Bruce D, McMillan D, Barclay C, Dahlhoff E. Phosphoglucose isomerase genotype affects running speed and heat shock protein expression after exposure to extreme temperatures in a montane willow beetle. *Journal of Experimental Biology*. 2007;210(5):750-764.
25. Sherman JB, Raben N, Nicastrì C, et al. Common mutations in the phosphofructokinase-M gene in Ashkenazi Jewish patients with glycogenesis VII-- and their population frequency. *American Journal of Human Genetics*. 1994;55(2):305-313.
26. Pérez Ruiz, M; Lucía Mulas, A. Trastornos del metabolismo energético del músculo: Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de las miopatías que cursan con intolerancia al ejercicio. *Archivos de Medicina del deporte*. 2008; 25- N.123. pp49-60.
27. Vorgerd M, Karitzky J, Ristow M, Van Schaftingen E, Tegenthoff M, Jerusalem F, et al. Muscle phosphofructokinase deficiency in two generations. *Journal of the Neurological Sciences*. 1996;141(1-2):95-99.
28. Musumeci O, Bruno C, Mongini T, Rodolico C, Aguenouz M, Barca E et al. Clinical features and new molecular findings in muscle phosphofructokinase deficiency (GSD type VII). *Neuromuscular Disorders*. 2012;22(4):325-330.
29. García M, Pujol A, Ruzo A, Riu E, Ruberte J, Arbós A et al. Phosphofructo-1-Kinase Deficiency Leads to a Severe Cardiac and Hematological Disorder in Addition to Skeletal Muscle Glycogenesis. *PLoS Genetics*. 2009;5(8):e1000615.
30. DiMauro S e. Human muscle phosphoglycerate mutase deficiency: newly discovered metabolic myopathy. *Science*. 1981;Vol. 212, Issue 4500, pp. 1277-1279
31. Goldstein J, Austin S, MS, Priya Kishnani, MD, and Deeksha Bali, PhD. Phosphorylase Kinase Deficiency. *Gene reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.
32. Spiegel R, Gomez E, Akman H, Krishna S, Horovitz Y, DiMauro S. Myopathic form of phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency: A new case and pathogenic considerations. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19(3):207-211.
33. Tonin P, Bruno C, Cassandrini D, Savio C, Tavazzi E, Tomelleri G et al. Unusual presentation of phosphoglycerate mutase deficiency due to two different mutations in PGAM-M gene. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19(11):776-778.

34. Naini A, Toscano A, Musumeci O, Vissing J, Akman HO, DiMauro S. Muscle Phosphoglycerate Mutase Deficiency Revisited. *Arch Neurol.* 2009;66(3):394-398.
35. Hadjigeorgiou GM, et al. Manifesting heterozygotes in a Japanese family with a novel mutation in the muscle-specific phosphoglycerate mutase (PGAM-M) gene. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(6-7):399-402.
36. Musumeci O, Brady S, Rodolico C, Ciranni A, Montagnese F, Aguenouz M et al. Recurrent rhabdomyolysis due to muscle β -enolase deficiency: very rare or underestimated?. *Journal of Neurology.* 2014;261(12):2424-2428.
37. Gómez-Campos R, Cossio-Bolaños MA, Brousett Minaya M. y Hochmuller-Fogaca, RT. Mecanismos implicados en la fatiga aguda. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.* 2010; vol. 10 (40) pp. 537-555.
38. Vendelbo MH¹, Møller AB², Trebak JT³, Gormsen LC⁴, Goodyear LJ⁵, e.Sustained AS160 and TBC1D1 phosphorylations in human skeletal muscle 30 min after a single bout of exercise. *Appl Physiol.* 2014;117(3):289-96.
39. Van Loon LJ, Murphy R, Oosterlaar AM, Cameron-Smith D, Hargreaves M, Wagenmakers AJ, et al. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Clin Sci.* 2004;106:99-106.
40. Kim JY, Choi MJ, So B, Kim HJ, Seong JK, Song W. The preventive effects of 8 weeks of resistance training on glucose tolerance and muscle fiber type composition in Zucker rats. *Diabetes Metab J.* 2015 Oct;39(5):424-33.
41. Mul JD¹, Stanford KI¹, Hirshman MF¹, Goodyear LJ². Exercise and regulation of carbohydrate metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:17-37.
42. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013; 93:933–1017.
43. Xia X, Hu Y, Xu L, . A functional promoter polymorphism of SLC2A4 is associated with aerobic endurance in a Chinese population. *Eur J Sport Sci.* 2014;14(1):53-9.
44. Röckl KSC, Witczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB life.* 2008;60(3):145-153.