

## Table of contents

<b>Preface</b> .....	<b>5</b>
<b>Acknowledgements</b> .....	<b>6</b>
<b>List of papers</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Dansk resumé</b> .....	<b>11</b>
<b>Føroyskt úrtak</b> .....	<b>13</b>
<b>Abbreviations</b> .....	<b>15</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
The physiology of exercise capacity improvements .....	16
The response to exercise training is highly heterogeneous .....	18
Genetic factors contribute substantially to exercise capacity trainability .....	20
Candidate gene association studies .....	21
Genome-wide association studies and integrative pathway analysis .....	22
Candidate genes for exercise trainability .....	24
The angiotensin-converting enzyme gene.....	25
The renin-angiotensin system .....	25
The impact of ACE I/D genotype on cardiac trainability .....	28
The impact of ACE I/D genotype on skeletal muscle trainability .....	30
The impact of ACE I/D genotype on endurance capacity trainability .....	32
The impact of ACE inhibitor treatment on exercise trainability.....	36
Summary.....	38
<b>Objectives</b> .....	<b>41</b>
<b>Methods and methodological reflections</b> .....	<b>42</b>
Study 1 .....	42
Deep phenotyping .....	43
Pharmacological intervention .....	50
Study 2 .....	51
Maximal incremental exercise protocol.....	52
ACE genotyping.....	52
Exercise training intervention .....	52
Statistics and statistical considerations .....	54
<b>Results and discussion</b> .....	<b>56</b>
The rowing training study in healthy individuals.....	56
The impact of ACE inhibition on blood pressure and plasma ACE activity .....	56

The impact of ACE inhibition on exercise capacity adaptations to exercise training .....	59
The impact of ACE inhibition on haematological adaptations to exercise training .....	61
The impact of ACE inhibition on cardiac adaptations to exercise training .....	63
The impact of ACE inhibition on lean body mass and strength adaptations to exercise training.....	67
The impact of ACE inhibition on local muscular adaptations to exercise training .....	69
The impact of ACE genotype on the adaptations to exercise training.....	73
The rowing training study in patients with coronary artery disease.....	75
The impact of ACE genotype on intrinsic and acquired exercise capacity in patients with coronary artery disease.....	78
<b>Limitations and considerations.....</b>	<b>82</b>
<b>Conclusions .....</b>	<b>84</b>
<b>Future aspects.....</b>	<b>85</b>
<b>References .....</b>	<b>86</b>
<b>Appendix .....</b>	<b>108</b>

## List of papers

- I. **Sjúrðarson T**, Bejder J, Breenfeldt Andersen A, Bonne T, Kyhl K, Róin T, Patursson P, Oddmarsdóttir Gregersen N, Skoradal MB, Schliemann M, Lindegaard M, Weihe P, Mohr M, Nordsborg NB. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiovascular adaptation to exercise training. *Physiol Rep*. 2022 Jul;10(13):e15382. doi: 10.14814/phy2.15382.
- II. **Sjúrðarson T**, Bejder J, Breenfeldt Andersen A, Bonne TC, Kyhl K, Thomassen M, Prats J, Oddmarsdóttir Gregersen N, Skoradal MB, Weihe P, Nordsborg NB, Mohr M. Robust arm and leg muscle adaptation to training despite ACE inhibition: a randomized placebo-controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2022 Oct 22. doi: 10.1007/s00421-022-05072-5.
- III. Kristiansen J, **Sjúrðarson T**, Grove EL, Rasmussen J, Kristensen SD, Hvas AM, Mohr M. Feasibility and impact of whole-body high-intensity interval training in patients with stable coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Oct 14;12(1):17295. doi: 10.1038/s41598-022-21655-w. (*shared co-first authorship*)
- IV. **Sjúrðarson T**, Kristiansen J, Nordsborg NB, Oddmasdóttir Gregersen N, Lydersen L, Grove, EL, Kristensen SD, Hvas AM, Mohr M. The angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism does not impact training-induced adaptations in exercise capacity in patients with stable coronary artery disease (*submitted to Scientific Reports*)

## Abstract

Human exercise capacity, as measured by cardiorespiratory fitness or maximal oxygen uptake, is a robust index of cardiovascular events and all-cause mortality in both healthy and diseased individuals. Exercise capacity is highly responsive to endurance training, but the magnitude of exercise capacity gains in response to a given dose of endurance training is highly heterogeneous. A potential decisive factor for the inter-individual differences in exercise capacity trainability is the insertion/deletion (I/D) polymorphism of the gene that encodes the angiotensin-converting enzyme (ACE). The notion that the ACE I/D polymorphism impacts the ability to adapt to exercise training by determining basal tissue and plasma ACE activity was first proposed more than 20 years ago. Surprisingly, no randomized controlled trials designed to determine the effect of manipulating ACE activity pharmacologically concurrent with systematic supervised exercise training in a healthy population have been conducted in the interim. The conduction of such a trial would elucidate the importance of ACE activity for exercise trainability and improve our basic understanding of the nature of the individual response to exercise training.

In study 1 we conducted just such a randomised double-blinded placebo-controlled trial investigating the impact of pharmacological ACE inhibition on numerous training-sensitive physiological adaptations in response to 8 weeks of interval-based endurance exercise training in healthy individuals. Paper I revealed that the applied exercise training increased lean body mass and left atrial dimension, and that these effects were abolished by simultaneous ACE inhibitor treatment. In addition, total haemoglobin mass was decreased by ACE inhibition, but the improvement in exercise capacity was unaffected by ACE inhibitor treatment. In paper II, we observed that the training-induced changes in the obtained markers of skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity, glycolytic profile and angiogenesis were largely independent of ACE inhibitor treatment. Finally, through determination of the participants' ACE genotype we were able to assess the impact of the ACE genotype on the adaptation to exercise training. Nonetheless, we observed no effect of the ACE genotype per se on exercise trainability, and our findings displayed no confounding effect of the ACE genotype on the interaction between ACE inhibition and the ability to respond to exercise training.

In study 2, we conducted a randomized controlled trial investigating the effect of 12 weeks of low-volume high-intensity interval-based endurance training on exercise capacity in elderly patients with coronary artery disease, and whether the magnitude of exercise capacity improvements was

affected by the ACE genotype. Paper III confirmed that the prescribed exercise training effectively improved exercise capacity, while paper IV revealed that the improvements in exercise capacity were not governed by the patients' ACE genotype.

In conclusion, the results from the present thesis demonstrate that pharmacological ACE inhibition may counteract augmented lean mass and left atrial enlargement following 8 weeks of exercise training in healthy individuals. In addition, ACE inhibitor treatment appears to compromise total haemoglobin mass, but despite the close link between the oxygen-carrying capacity of the blood and exercise capacity, the improvements in exercise capacity were independent of ACE inhibition. Thus, future studies should investigate whether periodization of ACE inhibitor treatment in combination with exercise training can enhance the health-beneficial outcome of exercise training in relevant patients. Finally, our results regarding the ACE genotype do not suggest a clinically relevant role for the ACE genotype in exercise capacity trainability in healthy individuals or patients with coronary artery disease.

## Dansk resumé

Menneskers arbejdskapacitet, målt som kardiorespiratorisk fitness eller maksimal iltoptagelse er et robust indeks for risikoen for kardiovaskulære tilfælde og død uanset årsag hos både raske og syge individer. Med udholdenhedstræning kan arbejdskapaciteten forbedres, men størrelsen på forbedringerne som respons på en given dosis af udholdenhedstræning er meget forskellig. En mulig determinant for denne inter-individuelle forskel i menneskers trænerbarhed er insertion/deletion (I/D) polymorfismen i genet som koder for angiotensin-converting enzyme (ACE). Ideen om, at ACE I/D polymorfismen kan påvirke menneskers evne til at tilpasse sig til fysisk træning ved at bestemme ACE aktiviteten i plasma og i vævet blev først foreslået for over 20 år siden. Overraskende nok, findes der stadigvæk ingen randomiserede kontrollerede forsøg, der har undersøgt effekten af farmakologisk manipulation af ACE aktiviteten kombineret med systematisk superviseret træning i raske mennesker. Resultatet af et sådant forsøg ville klargøre betydningen af ACE aktivitet for menneskers trænerbarhed, og forbedre vores forståelse for det individuelle respons til fysisk træning.

I studie 1 lavede vi netop sådan et randomiseret dobbelt-blindet placebo-kontrolleret forsøg, hvor vi undersøgte effekten af farmakologiske ACE-hæmmere på en række trænings-sensitive fysiologiske parametre som respons på 8 ugers intervalbaseret udholdenhedstræning hos raske individer. Afhandlingens første artikel viste, at behandling med ACE-hæmmere svækkede den trænings-inducerede stigning i muskelmasse og venstre atrium volumen, og medførte en reduktion i total hæmoglobin masse. Men, forbedringerne i arbejdskapacitet var uafhængige af behandlingen med ACE-hæmmerne. I afhandlingens anden artikel, observerede vi, at trænings-inducerede ændringer i de målte markører for skeletmusklernes mitokondrielle oxidative kapacitet, glykolytiske kapacitet og angiogenese var uafhængige af behandlingen med ACE-hæmmere. Ved at bestemme deltagernes ACE genotype, kunne vi også undersøge effekten af ACE genotypen på de fysiologiske tilpasninger til fysisk træning, men vi fandt ingen effekt af ACE genotypen på deltagernes trænerbarhed, og vores resultater viste ingen tegn på en confounding effekt af ACE genotypen på interaktionen mellem ACE-hæmmere og evnen til at tilpasse sig til fysisk træning.

I studie 2, lavede vi et randomiseret kontrolleret forsøg, hvor vi undersøgte effekten af 12 ugers højintens intervalbaseret udholdenhedstræning på arbejdskapaciteten hos ældre patienter med koronararteriesygdom, og hvorvidt graden af forbedringerne i arbejdskapaciteten var afhængige af ACE genotypen. Afhandlingens tredje artikel bekræftede, at træningen forbedrede patienternes

arbejdskapacitet, mens afhandlingens fjerde artikel viste, at forbedringerne i arbejdskapaciteten var uafhængige af patienternes ACE genotype.

Opsummerende, så viste resultaterne fra denne afhandling, at behandling med ACE-hæmmere modvirker den træningsinducerede stigning i muskelmasse og venstre atrium volumen hos raske individer. Derudover viste resultaterne, at ACE-hæmmere kan reducere den totale hæmoglobin masse hos raske individer, men på trods af den tætte association mellem hæmoglobin massen og arbejdskapacitet, så havde ACE-hæmmerne ingen effekt på forbedringerne i arbejdskapacitet. Fremtidige studier bør undersøge hvorvidt periodisering af behandling med ACE-hæmmere kombineret med fysisk træning kan forøge de sundhedsmæssige effekter af fysisk træning i relevante patientgrupper. Afslutningsvis, så tyder resultaterne i denne afhandling ikke på en klinisk afgørende rolle for ACE genotypen for trænerbarheden hos raske individer eller hos ældre patienter med koronararteriesygdom.

## Føroyskt úrtak

Menniskjans konditióin, mátað sum mesta iltupptøkuferðin, er tætt knýtt at váðanum fyri hjartatilburðum og yvirskipaða deyðsváðanum bæði hjá frískum og sjúkum fólki. Við treystleikavenjing kann konditióinin betrast, men stórir munur er á fólki, hvussu nógv konditióinin økist við kropsligari venjing. Hildið verur, at insertiún/deletiún (I/D) polymorfisman í íleguni, sum kotar fyri angiotensin-converting enzyme (ACE), kann hava ein týðandi leiklut fyri, hvørja nyttu fólk fáa burtúr kropsligari venjing. Tankin um, at ACE I/D polymorfisman kann ávirka venjingarúrtøkuna hjá fólki við at ávirka ACE virkisstigið í blóðinum og vevnaðinum, varð fyrstu ferð skotin upp fyri meira enn 20 árum síðani. Hóast hetta, eru framvegis ongar randomiseraðar kontrolleraðar kanningar gjørdar, sum hava kannað avleiðingarnar av skipaðari venjing sett saman við farmakologiskari manipulatiún av ACE virkisstiginum fyri venjingarúrtøkuna hjá frískum fólki. Úrslitið, av eini slíkari kanning, hevði verið við til at kasta ljós á hvønn týdning ACE virkni hevur fyri venjingarúrtøkuna hjá fólki og styrkt okkara vitan innan individualitet í venjingarúrtøkuni millum fólk.

Í kanning 1 gjørdur vit eina tílíka randomiseraða kontrolleraða kanning, har vit kannaðu ávirkanirnar av ACE-tálmandi heilivági á eina røð av venjingar-sensitivum kropsligum tættum aftaná eina 8 vikurs intervalgrundaða treystleikavenjing hjá frískum fólki. Fyrsta greinin í ritgerðini vísti, at viðgerðin við ACE-tálmandi heilivági tarnaði tann venjingar-induceraða vøksturin í vøddamassa og vinstra hjartakamarastødd og hevði við sær eina minking í samlaða hæmoglobin massanum. Men betringarnar í konditióinini vóru ikki tengdar at viðgerðini við ACE-tálmarunum. Í næstu greinini í ritgerðini sóu vit, at venjingar-induceraðar broytingar í máldu markørunum fyri mitokondriellan oxidativan kapacitet, glykolytiskan kapacitet og angiogènesu í beinagrindsvøddunum heldur ikki vóru tengdar at viðgerðini við ACE-tálmandi heilivági. Við at áseta ACE íleguna hjá luttakarunum, kundu vit samstundis kanna virknaðin av ACE íleguni á fysiologisku tillagingarnar til venjingina, men vit sóu onga ávirkan av ACE íleguni á venjingarúrtøkuna hjá luttakarunum, og okkara úrslit vístu eingi tekin um, at ACE ílegan ávirkaði samanspælið ímillum ACE-tálmarar og venjingarúrtøkuna hjá luttakarunum.

Í kanning 2 gjørdur vit eina randomiseraða kontrolleraða kanning, har vit kannaðu hvørja ávirkan 12 vikurs háorku intervalgrundaða treystleikavenjing hevði á konditióinina hjá eldri hjartasjúklingum, og í hvønn mun betringarnar í konditióinini vóru tengdar at ACE íleguni. Triðja greinin í ritgerðini



staðfesti, at venjingin betraði um konditiúnina hjá patientunum, meðan fjóðra greinin vísti, at betringarnar í konditiúnini ikki vóru tengdar at ACE íleguni hjá sjúklingunum.

Samantikið vístu úrslitini í hesi ritgerðini, at viðgerð við ACE-tálmandi heilivági tarnar tí venjingarinduceraðað vøkstrinum í vøddamassa og støddini á vinstra hjartakamari hjá frískum fólki. Harafturat vístu úrslitini, at ACE-tálmarar kunnu minka um tann totala hæmoglobin massan hjá frískum fólki; men hóast tað tætta sambandið millum hæmoglobinmassan og konditiúnina, vóru ongar avleiðingar av ACE-tálmarum á betringar í konditiúnini. Kanningar innan økið burdu í framtíðini kannað, hvørt tíðaravmarkað viðgerð við ACE-tálmarum samansett við kropsligari venjing kann bøta um heilsugóðu avleiðingarnar av kropsligari venjing hjá viðkomandi sjúklingabólkum. Loksins týða úrslitini í hesi ritgerðini ikki á ein kliniskt avgerandi leiklut hjá ACE íleguni fyri venjingarúrtøkuna hjá frískum fólki ella hjá eldri hjartasjúklingum.