

Heredabilidad de la obesidad en el noreste de México. Estudio basado en el índice de masa corporal de diadas (madre-hijo)

Ricardo M. Cerda-Flores* / Andrés Figueroa** / Hugo Leonid Gallardo-Blanco***

ISSN: 2007-6851

p. 38-p. 45

Fecha de recepción del artículo: junio de 2018

Fecha de publicación: diciembre de 2018

Título del artículo en inglés: *Heritability of Obesity in Northeastern Mexico: A Study Based on Dyad (Mother-Child) Body Mass Index*

Resumen

El propósito de este estudio de genética cuantitativa consiste en estimar la heredabilidad (h^2) del índice de masa corporal (IMC) en 2 840 diadas madre-descendiente con residencia en cinco estados del noreste de México. La h^2 total entre los cinco estados fue de 51.6% y no se encontraron diferencias entre ellas ($X^2 = 5.24$, $p = 0.26$). En conclusión, desde un punto de vista de la epidemiología genética, cualquiera de estas poblaciones es ideal para la búsqueda de genes candidatos no sólo de la obesidad (OB), sino de otras enfermedades multifactoriales.

Palabras clave: heredabilidad, obesidad, homogeneidad, México.

Abstract

The aim of this quantitative genetic study was to estimate heritability (h^2) of BMI in 2840 mother-child pairs to know if h^2 values differ among five states of northeastern Mexico. The total h^2 found among states was 51.6% and no significant differences were found among them ($X^2 = 5.24$, $p = 0.26$). In conclusion, from a genetic epidemiology point of view, genome wide scan association studies can be carried out to find candidate genes in any of these Mexican populations not only for obesity (OB), but also other multifactorial diseases.

Keywords: heritability, obesity, homogeneity, México.

* Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Enfermería. Laboratorio de Bioestadística y Genética de Poblaciones (ricardocerd_mx@yahoo.com.mx).

** University of Texas Rio Grande Valley, Department of Computer Science (andres.figueroa@utrgv.edu).

*** Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Genética (hugoleonid2008@gmail.com).

La base de los métodos para el estudio de las enfermedades complejas descansa en la genética de rasgos cuantitativos analizados en familias. Los efectos genéticos se cuantifican en términos de la heredabilidad (h^2), que es la proporción de la varianza en un fenotipo atribuible exclusivamente al efecto de los genes. Desde un punto de vista de diseño de investigación en genética, la estimación de la h^2 es un paso previo indispensable antes de intentar la localización de los genes, puesto que si la h^2 del fenotipo (por ejemplo, obesidad) es nula o muy pequeña (por ejemplo, <10%), no tiene sentido práctico la búsqueda de genes (Cerdeira-Flores *et al.*, 2004).

Cuando una variable es el fenotipo de la progenie y la otra variable es el fenotipo promedio de los dos progenitores, entonces la h^2 es el coeficiente estadístico de regresión (simbolizado b). En el caso de tener sólo un progenitor (diadas madre-descendiente), la h^2 es $2*b$. Las h^2 pueden ser clasificadas como alta (>50%), media (20%-50%) o baja (<20%) (Elrod y Stansfield, 2010).

Dentro de las enfermedades complejas, la obesidad (OB) también llamada ABCD (por sus siglas en inglés, *adiposity-based chronic disease*), se ha convertido en un problema de salud pública mundial que afecta a millones de personas. Hoy en día la OB se considera un trastorno metabólico que se define como una excesiva cantidad de grasa o tejido adiposo en relación con la masa muscular del cuerpo (Mechanic *et al.*, 2017).

Desde un punto de vista antropométrico, la OB puede detectarse a través del estado nutricional con el cálculo del índice de masa corporal (IMC), que es el indicador que tiene la más alta correlación con la grasa corporal. El IMC es una medida que se obtiene al dividir el peso en kilogramos de una persona entre el cuadrado de su altura en metros (Center for Disease and Control Prevention. Overweight and Obesity, 2018). Cabe señalar que, desde un punto de vista de diagnóstico clínico (no antropométrico), a partir de 2017 la OB se denomina ABCD (Mechanic *et al.*, 2017). En este estudio manejaremos la OB como un término antropométrico.

La OB ha alcanzado las proporciones de una epidemia mundial que afecta tanto a países desarrollados como a naciones en desarrollo. En México, las cifras de sobrepeso-OB se han incrementado hasta en 46% en los últimos 10 años —las más altas se presentan en la región Norte— (Secretaría de Salud, 2001; Del Río-Navarro *et al.*, 2004). De acuerdo con los puntos de corte del IMC, los estudios en nuestro país muestran prevalencias variables y no siempre comparables, quizá por la estratificación de las poblaciones en estudio (mezcla de poblaciones urbanas y rurales) (Sánchez-Castillo *et al.*, 2001; Sánchez-Castillo *et al.*, 2002). Dicha epidemia parece ser consecuencia, sobre todo, de la vida moderna y el acceso a grandes cantidades de alimentos ricos al paladar y altos en calorías, y a una limitada actividad física (Alcalde-Rabanal *et al.*, 2018; Barquera y White, 2018; Di Marco Bonaventura *et al.*, 2018). Sin embargo, este ambiente de abundancia afecta de forma diferente a los individuos, ya que mientras hay quienes son capaces de mantener un balance entre la ingesta y el gasto de energía, otros no pueden hacerlo así. ¿Qué es lo que marca la diferencia entre los dos tipos de individuos? En gran medida, la respuesta podría atribuirse a la variación genética (σ^2_g) entre los individuos (Stunkard y Wadden, 1993).

Hay una amplia evidencia en estudios llevados a cabo en gemelos y en núcleos familiares en los que se ha demostrado que los genes juegan un papel importante en la OB. Es necesario señalar que, siendo la mayoría de los genes necesarios para causarla, no son suficientes, pues al analizar datos de 25 000 pares de gemelos y un total de 50 000 miembros de familias se encontró que la OB calculada mediante el IMC tiene una contribución genética o h^2 de 67% y una contribución ambiental de 33% (Maes *et al.*, 1997). Sin embargo, hay un amplio rango de porcentajes de h^2 para los diversos indicadores de la OB en las diferentes poblaciones, lo cual ha sido atribuido a los diversos métodos utilizados en los diseños (familias extensas, familias nucleares o diadas), o bien, a la gran heterogeneidad entre las diferentes muestras poblacionales (Rose *et al.*, 1998; Nelson *et al.*, 1999; Walder *et al.*, 2000; Nelson *et al.*, 2002).

Múltiples estudios genéticos realizados en 1999 han asociado a los fenotipos de OB con diversas regiones cromosómicas con más de 300 genes, que aumentaron a 430 genes en 2004 y se han incrementado en 2005 (Rankinen *et al.*, 2006). Desde 1994 se inició la integración de una base de datos que se actualiza año con año con la finalidad de lograr el establecimiento del mapa genético de la OB, y hasta ahora se han descrito 208 regiones cromosómicas denominadas *loci* de rasgos cuantitativos o QTLs (por sus siglas en inglés, Quantitative Trait Loci). La determinación de estos últimos es parte de las estrategias utilizadas para el estudio de los genes ligados de manera específica a la obesidad, y tienen la característica de que se estudian idealmente en núcleos familiares (progenitores-descendientes) para llevar a cabo un barrido genómico amplio con el fin de detectar regiones cromosómicas o QTLs (Snyder *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2003).

Dado lo anterior, es necesario realizar en México estudios con núcleos familiares, con gemelos o con diadas, ya que con estos diseños se podría uniformar lo más posible los factores genéticos, ambientales y epigenéticos, para después emprender la búsqueda de genes de susceptibilidad de la OB o de cualquier otra enfermedad multifactorial (Dávila-Rodríguez *et al.*, 2005).

El objetivo general de este estudio fue estimar la heredabilidad del IMC en 2 840 diadas madre-descendiente con residencia en el noreste de México. Cabe señalar que en estudios previos en los que se utilizaron marcadores genéticos nucleares (moleculares y no-moleculares) se ha demostrado que estas poblaciones son genéticamente homogéneas (Cerdeña-Flores *et al.*, 2002).

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo-transversal-comparativo en 2 840 diadas (madre-descendiente) residentes en cinco estados del noreste de México. Los niños que participaron asistían a escuelas públicas, de los niveles preescolar, primaria, secundaria y bachillerato en cada una de las cinco entidades. Las escuelas de los cuatro niveles educativos mencionados fueron seleccionadas aleatoriamente en las áreas urbanas de cada uno de los cinco estados. Se tomaron por cada entidad federativa dos planteles de preescolar, dos escuelas primarias, dos escuelas secundarias y dos escuelas

de bachillerato. Se obtuvo el tamaño de una muestra representativa de niños y adolescentes, y se hizo la selección de entrevistados mediante el método aleatorio estratificado de acuerdo con el tipo de escuela y sexo del niño o adolescente: se realizó una afijación proporcional por estrato y del total del listado de estudiantes de un grupo (número de lista del 1 al 35), se seleccionaron de manera pseudo aleatoria sólo aquellos (cinco estudiantes) que el paquete Minitab V15 proporcionó al correrse (7, 12, 20, 23 y 30) (Flores-Peña *et al.*, 2014).

Análisis de datos

Primeramente, la información recopilada se procesó y analizó mediante los paquetes IBM-SPSS V24 y Minitab V15.

A continuación, se realizó un ejercicio de estadística descriptiva sobre peso y estatura de la madre y su hijo. Con estas cifras se calculó el IMC y se determinó la distribución de normalidad para madres-descendientes mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Las distribuciones normales usadas fueron las estandarizadas ($\mu = 0$ y $\sigma = 1$).

Posteriormente, para la comparación de medias y varianzas de la edad, peso, estatura e IMC en madres-descendientes de los cinco estados se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor y la prueba de Bartlett, respectivamente.

Como cuarto paso, para el cálculo de la correlación intraclase (b) y de la h^2 del IMC entre las madres-descendientes por estado, se utilizó el paquete Sage (FCOR) V6.4 (<<http://darwin.cwru.edu/sage/?q=node/2>>).

Enseguida, para la comparación de las correlaciones intraclase por estado se utilizó la prueba de X^2 para más de dos coeficientes de correlación (<<http://home.ubalt.edu/ntsbarsh/Business-stat/otherapplets/MultiCorr.htm>>).

Finalmente, cada correlación intraclase (b) obtenida por estado se multiplicó por 2 para obtener h^2 (método: un progenitor-un descendiente). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados y discusión

En el cuadro 1 se observa la distribución del número de madres y descendientes con sobrepeso-obesidad por estado. De 2 840 madres, 2 026 (71.34%) presentaron un estado nutricional de sobrepeso-OB. Con respecto a los 2 840 descendientes, 959 (33.77%) presentaron un estado nutricional de sobrepeso-OB.

En el cuadro 2 se observa la distribución de edad, peso, estatura e IMC en madres-descendientes por estado. En las cuatro variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a medias (ANOVA de un factor) y varianzas (prueba de Bartlett) entre los cinco estados ($p > 0.05$).

Cuadro 1. Distribución del número y porcentaje de madres y descendientes con sobrepeso-obesidad por estado

	Estado de residencia					Total
	Nuevo León	Coahuila	Tamaulipas	Zacatecas	San Luis Potosí	
Sobrepeso / obesidad	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Madres	531 (71.95)	313 (71.30)	497 (75.53)	401 (66.83)	284 (70.12)	2 026 (71.34)
Descendientes	290 (39.30)	107 (24.37)	283 (43.01)	151 (25.17)	128 (31.60)	959 (33.77)
Gran total*	738	439	658	600	405	2 840

* Corresponde al número total de madres o descendientes (con y sin sobrepeso-obesidad). Por ejemplo, en Nuevo León se encontraron 531 madres con sobrepeso-obesidad y el gran total fue de 738. Al dividirse da 71.95 por ciento.

Cuadro 2. Distribución de la edad, peso, estatura e IMC en madres-descendientes por estado

Estado	N	Madres				Descendientes			
		Edad	Peso	Estatura	IMC	Edad	Peso	Estatura	IMC
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Nuevo León	738	37.28 (7.34)	70.96 (14.14)	1.57 (0.07)	28.69 (5.51)	10.59 (4.19)	43.49 (20.23)	1.42 (0.22)	20.32 (5.16)
Coahuila	439	35.95 (8.16)	70.78 (14.20)	1.58 (0.06)	28.38 (5.39)	9.51 (5.14)	37.58 (20.02)	1.34 (0.28)	18.90 (4.76)
Tamaulipas	658	36.80 (7.11)	70.36 (14.39)	1.57 (0.07)	28.69 (5.60)	11.21 (3.99)	46.56 (22.26)	1.43 (0.21)	21.25 (5.87)
Zacatecas	600	36.73 (7.33)	68.09 (12.16)	1.58 (0.07)	27.26 (4.63)	11.36 (4.70)	42.73 (20.86)	1.42 (0.24)	19.62 (4.81)
San Luis Potosí	405	35.18 (7.52)	67.99 (13.77)	1.55 (0.06)	28.22 (5.47)	8.47 (4.14)	33.70 (17.57)	1.29 (0.25)	18.57 (3.95)
Total	2 840	36.54 (7.47)	69.76 (13.81)	1.57 (0.06)	28.27 (5.36)	10.43 (4.50)	41.73 (21.33)	1.39 (0.24)	19.92 (5.13)

En el cuadro 3 se observan las correlaciones intraclases, tamaño de muestra y heredabilidades porcentuales madre-descendiente del IMC por estado. La h^2 total entre las cinco entidades fue de 51.6% ($2 \times$ coeficiente de correlación intraclase = $2 \times 0.258 \pm 0.018$) y no se encontraron diferencias entre ellas ($\chi^2 = 5.24$, $p = 0.263$).

Los resultados aquí hallados son similares a los de un estudio cuyo diseño fue llevado a cabo:

- 1) En 25 000 pares de gemelos y un total de 50 000 miembros de familias, en los que la OB evaluada mediante el IMC tuvo 67% de h^2 (Maes *et al.*, 1997).

Cuadro 3. Correlaciones y heredabilidades porcentuales madre-descendiente del IMC por estado

	Estado de residencia					Total	X ²	Probabilidad
	Nuevo León	Coahuila	Tamaulipas	Zacatecas	San Luis Potosí			
Correlación intraclase (b)	0.257	0.273	0.255	0.196	0.331	0.258	5.24	0.263
Tamaño de muestra	738	439	658	600	405	2 840		
Heredabilidad (h ² = 2*b)	51.4%	54.6%	51.00%	39.20%	66.20%	51.60%		
Categoría	Alta	Alta	Alta	Media	Alta	Alta		

Las heredabilidades pueden ser clasificadas como alta (>50%), media (20%-50%) o baja (<20%).

La heredabilidad obtenida corresponde al método estadístico para: un solo progenitor - un solo descendiente (2*b). (<<http://home.ubalt.edu/ntsbarsh/Business-stat/otherapplets/MultiCorr.htm>>).

- 2) En 21 familias extensas mexicanas, en las que la h^2 fue de 36% (Bastarrachea *et al.*, 2007).
- 3) En 43 núcleos familiares mexicanos, en los que la h^2 fue de 39.1% (Cerde-Flores, Dávila-Rodríguez y Garza-Chapa, 2004).

Estos resultados son diferentes a los encontrados en:

- 1) El estado de Sinaloa, donde la h^2 fue menor a 10% en familias nucleares (Peraza-González, 2010).
- 2) El estado de Campeche, donde la h^2 fue menor a 15% en 173 diadas madre-descendiente (Flores-Peña, Camal-Ríos y Cerda-Flores, 2011).
- 3) El estado de Tabasco, donde la h^2 fue 1.1% en 218 diadas madre-descendiente (Candelero-Juárez *et al.*, 2016).

En conclusión, las cinco poblaciones del noreste de México:

- 1) Son genéticamente homogéneas.
- 2) Las diadas tienen una alta prevalencia de sobrepeso-OB.
- 3) Hay homogeneidad de la alta h^2 del IMC (> 50%).

Desde un punto de vista de la epidemiología genética de las 32 entidades federativas que integran México, cualquiera de estas cinco poblaciones mestizas es ideal para la búsqueda de genes candidatos a padecer OB y otras enfermedades multifactoriales, tales como el cáncer de mama y la diabetes mellitus (Calderón-Garcidueñas *et al.*, 2008; Cerda-Flores *et al.*, 2013).

Bibliografía

- Alcalde-Rabanal, Jacqueline Elizabeth *et al.* (2018). "The complex scenario of obesity, diabetes and hypertension in the area of influence of primary healthcare facilities in Mexico". *PLoS One*, 13(1), e0187028. doi: 10.1371/journal.pone.0187028
- Barquera, Simón y White, Mariel (2018). "Treating obesity seriously in Mexico: Realizing, much too late, action must be immediate". *Obesity Research*, 26(10), pp. 1530-1531.
- Bastarrachea, Raúl *et al.* (2007). "Heritability and genetic correlations of metabolic disease-related phenotypes in Mexico: Preliminary report from the GEMM Family Study", *Human Biology*, 79(1), pp. 121-129.
- Calderón-Garcidueñas, Ana Laura *et al.* (2008). "Genetic structure of Mexican mestizo women with breast cancer based on three STR loci". *Human Biology*, 20(2), pp. 191-193.
- Candelero-Juárez, Yadira *et al.* (2016). "Mínima contribución genética de la obesidad y mínima concordancia entre la percepción materna del peso del hijo (PMPH) con el estado nutricional en Tabasco, México". *Medicina de Torreón*, 8(2), pp. 16-19.
- Center for Disease and Control Prevention. Overweight and Obesity (mayo, 2018). Recuperado de: <<https://www.cdc.gov/obesity/index.html>>.
- Cerda-Flores, Ricardo Martín *et al.* (2002). "Maximum likelihood estimates of admixture in Northeastern Mexico using 13 short tandem repeat loci", *American Journal of Human Biology*, 14(4), pp. 429-439.
- ____ (2004). "Epidemiología genética de la obesidad en el noreste de México. Estimación de la heredabilidad en adolescentes", *Revista de Investigación Clínica*, 56(6), pp. 804-805.
- ____ (2013). "Genetic structure of Mexican Mestizos with type 2 diabetes mellitus based on three STR loci", *Gene*, 525(1), pp. 41-46.
- Dávila-Rodríguez, Martha I. *et al.* (2005). "Epidemiología genética de la obesidad en el noreste de México. Búsqueda de familias nucleares informativas", *Gaceta Médica de México*, 141(3), pp. 243-246.
- Del Río-Navarro, Blanca E. *et al.* (2004). "The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children", *Obesity Research*, 12(2), pp. 215-223.
- Di Bonaventura, Marco *et al.* (2018). "Obesity in Mexico: prevalence, comorbidities, associations with patient outcomes, and treatment experiences". *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 22(11), pp. 1-10.
- Elrod, Susan L., y William D. Stansfield (2010). *Schaum's Outline of Genetics* (5ª ed.). Nueva York: Mc Graw Hill.
- Flores-Peña, Yolanda *et al.* (2011). "Evaluation of the maternal perception of her child's weight and body mass index heritability in mestizas dyads in Southeastern Mexico", *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 61(4), pp. 389-395.
- ____ (2014). "Homogeneity of maternal perception of child weight in Northeastern Mexico". *The Anthropologist*, 17(3), pp. 991-1001.

- Liu, Yong-Jun *et al.* (2003). "Molecular and genetic mechanisms of obesity: implications for future management". *Current Molecular Medicine*, 3, pp. 325-340.
- Maes, Hermine H. *et al.* (1997). "Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity". *Behavior Genetics*, 27, pp. 325-351.
- Mechanic, Jeffrey I. *et al.* (2017). "Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement". *Endocrine Practice*, 23(3), pp. 372-378.
- Nelson, Tracy L. *et al.* (1999). "Genetic and environmental influences on waist-to hip ratio and waist circumference in an older Swedish twin population". *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 23, pp. 449-455.
- ____ (2002). "Genetic and environmental influences on body-fat measures among African-American twins". *Obesity Research*, 10(8), pp. 733-739.
- Peraza-González, Irma (2010). *Epidemiología genética de la obesidad en familias nucleares de Mazatlán* (tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.
- Rankinen, Tuomo *et al.* (2006). "The human obesity gene map: the 2005 update". *Obesity Research*, 14(4), pp. 529-644.
- Rose, Kathryn M. *et al.* (1998). "Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins". *Obesity Research*, 6(6), pp. 383-92.
- Sánchez-Castillo, Claudia P. *et al.* (2001). "Unusually high prevalence rates of obesity in four Mexican rural communities". *European Journal of Clinical Nutrition*, 55, pp. 833-40.
- ____ (2002). "Epidemiología de la obesidad". En Nahúm Méndez y Misael Uribe, *Obesidad, epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas* (pp. 5-31). México: El Manual Moderno.
- Secretaría de Salud (2001). *Programa Nacional de Salud 2001-2006*. México: Secretaría de Salud.
- Snyder, Emily E. *et al.* (2004). "The human obesity gene map: the 2003 update". *Obesity Research*, 12, pp. 369-439.
- Stunkard Albert J., y Thomas A. Wadden (eds.) (1993). *Obesity: theory and therapy* (2ª ed). Nueva York: Raven Press.
- Walder Ken *et al.* (2000). "An autosomal genomic scan for loci linked to plasma leptin concentration in Pima Indians". *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24, pp. 559-565.