

# Epidemiología genética de la obesidad en el noreste de México. Búsqueda de familias nucleares informativas

Martha I. Dávila-Rodríguez,<sup>a</sup> Elva I. Cortés-Gutiérrez,<sup>a</sup> Roxana A. Rivera-Prieto,<sup>a</sup> Esther C. Gallegos-Cabriales<sup>b</sup> y Ricardo M. Cerdá-Flores<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste. IMSS, Monterrey, NL., México. <sup>b</sup>División de Postgrado. Facultad de Enfermería. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido en su versión modificada: 15 de marzo de 2005

Aceptado: 1 de abril de 2005

## RESUMEN

*Los objetivos generales de este estudio descriptivo en núcleos familiares fueron: 1) conocer la distribución del estado nutricio de los progenitores con respecto al estado nutricio de sus descendientes y 2) conocer los progenitores que tienen una frecuencia mayor de descendientes con riesgo de sobrepeso (RS) y sobrepeso (S). Se determinó en una muestra de 126 núcleos familiares el índice de masa corporal (IMC) de los progenitores ( $\kappa = 0.95$ ) y descendientes ( $\kappa = 0.97$ ). De todos los progenitores se conocía el lugar de nacimiento de sus cuatro abuelos. Se encontró una amplia variabilidad en el estado nutricio a partir del IMC de los 252 progenitores (Normal-Normal, Normal-Obeso, etc.) y sus 300 descendientes (Desnutrido, Normal, RS y S). Se encontró un menor número de descendientes con RS y S (7.7%) en los progenitores con un estado nutricio Normal-Normal (grupo de referencia) en comparación con los descendientes de progenitores con Sobrepeso-Sobrepeso (22%) y Sobrepeso-Obesidad (35%). El hecho de haber encontrado que los núcleos familiares cuyos progenitores con Sobrepeso-Sobrepeso y Sobrepeso-Obeso tienen mayor proporción de descendientes con RS y S, nos facilitará en futuros estudios la búsqueda de genes de susceptibilidad para la obesidad en núcleos familiares Mexicanos.*

## Palabras clave:

*Obesidad, México, familias informativas, índice de masa corporal, epidemiología*

## SUMMARY

*The aims of this descriptive study in nuclear families were: 1) assess the distribution of nutritional stage of parents with respect to the nutritional stage of their children and 2) analyze those parents with the highest frequency of children at risk of being overweight (RS) and overweight (S). Body mass index (BMI) was determined in a sample of 126 nuclear families. Kappa values for parents and children were 0.95 and 0.97, respectively. For parents, birthplace of four grandparents was known. A wide variability in the nutritional stage (assessed by BMI) of the 252 parents (Normal-Normal, Normal-Obese, etc.) and their 300 children (Undernourished, Normal, RS and S) was found. A minimum number of children with RS and S (7.7%) was found among parents with Normal-Normal nutritional stage (reference group) in comparison with children whose parents were Overweight-Overweight (22%) and Overweight-Obese (35%). Since we found in parents Overweight-Overweight and Overweight-Obese a greater proportion of children with RS and S, this finding will facilitate the search for susceptibility genes for obesity in Mexican nuclear families with these characteristics*

## Key words:

*Obesity, Mexico, informative family, body mass index, epidemiology*

## Introducción

En la actualidad la obesidad se considera un trastorno metabólico que se define como una excesiva cantidad de grasa o tejido adiposo en relación a la masa muscular del cuerpo.<sup>1</sup>

La obesidad puede detectarse a través del estado nutricio con el cálculo del índice de masa corporal (IMC), el cual 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.<sup>2</sup>

La obesidad ha alcanzado las proporciones de una epidemia mundial que afecta tanto a países desarrollados como a naciones en desarrollo. En México, las cifras de obesidad y sobrepeso se han incrementado hasta en un 46% en los últimos diez años (las más altas se presentan en la región norte).<sup>3,4</sup> Los estudios en nuestro país de acuerdo a los puntos de corte del IMC, muestran prevalencias variables y no siempre comparables, quizás por la estratificación de las poblaciones en estudio (mezcla de poblaciones urbanas y rurales).<sup>5,6</sup>

Dicha epidemia parece ser consecuencia principalmente de la vida moderna y el acceso a grandes cantidades de alimentos ricos al paladar y altos en calorías, y a una limitada

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Ricardo M. Cerdá-Flores. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS. San Luis Potosí y 2 de Abril, Colonia Independencia. 64720 Monterrey, NL., México. Tel. y Fax: (81) 81 904035. Correo electrónico: ricardocerda\_mx@yahoo.com.mx

actividad física. Sin embargo este ambiente de abundancia afecta de forma diferente a las personas, algunas son capaces de mantener un balance entre la ingesta y el gasto de energía, mientras que otras no, ¿Qué es lo que marca la diferencia entre los dos tipos de personas? La respuesta en gran parte pudiera atribuirse a la variación genética entre los individuos.<sup>7</sup>

Hay una amplia evidencia en estudios llevados a cabo en gemelos y en núcleos familiares en donde se ha demostrado que los genes juegan un papel importante en la obesidad, siendo la mayoría de los genes necesarios, pero no suficientes para causarla, ya que al analizar datos de 25 mil pares de gemelos y un total de 50 mil miembros de familias, se encontró que la obesidad calculada mediante el IMC, tiene una contribución genética (heredabilidad) del 67% y una contribución ambiental del 33%.<sup>8</sup> Sin embargo hay un amplio rango de porcentajes de heredabilidad para los diversos indicadores de la obesidad en las diferentes poblaciones, lo cual ha sido atribuido a los diversos métodos utilizados en los diseños o bien a la gran heterogeneidad entre las diferentes muestras poblacionales.<sup>9-12</sup>

Múltiples estudios genéticos realizados en 1999 han asociado a los fenotipos de obesidad con diversas regiones cromosómicas con más de 300 genes,<sup>13</sup> que aumentaron a 430 genes en el 2004. Desde el año de 1994 se inició con una base de datos que se actualiza año con año con la finalidad de lograr el establecimiento del mapa genético de la obesidad, hasta ahora se han descrito 208 regiones cromosómicas denominadas loci de rasgos cuantitativos o QTLs (por sus siglas en inglés).<sup>14</sup> La determinación de estos últimos es parte de las estrategias utilizadas para el estudio de los genes ligados específicamente a la obesidad, teniendo la característica de que se estudian idealmente en núcleos familiares para llevar a cabo un barrido genómico amplio con el fin de detectar regiones cromosómicas o QTLs.<sup>15</sup>

Cabe señalar que los esfuerzos para la prevención de la obesidad a nivel de salud pública, deben enfocarse al conocimiento de la susceptibilidad individual, en donde adquiere gran importancia la definición de la variación genética.<sup>1</sup> Dado lo anterior es necesario realizar en México estudios con núcleos familiares o con gemelos, ya que con estos diseños se podría uniformizar lo más posible los factores ambientales y genéticos,<sup>16</sup> para posteriormente realizar la búsqueda de genes de susceptibilidad de la obesidad.

## Objetivos

Los objetivos de este estudio descriptivo en núcleos familiares fueron: 1) conocer la distribución del estado nutricio de los progenitores con respecto al estado nutricio de sus descendientes y 2) conocer cuáles progenitores tienen una frecuencia mayor de descendientes con riesgo de sobrepeso (RS) y sobrepeso (S).

## Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal durante enero de 2001 a diciembre de 2002 en la Unidad de Medicina Familiar No. 5 del IMSS en Monterrey, NL.

La población estudiada fue de 126 núcleos familiares, constituidos por 126 padres, 126 madres y 300 descendientes (rango de edad de 2 a 20 años).

Se registró en una hoja de encuesta, la talla, el peso, el sexo, la edad y el lugar de nacimiento de cada uno de los miembros de la familia y se preguntó a cada uno de los progenitores el lugar de nacimiento de sus padres. Dichos datos fueron agrupados en las categorías de nacidos dentro (NL) y fuera (FNL) del estado de Nuevo León, con la finalidad de evaluar el porcentaje de inmigración total.

El estrato socioeconómico de cada familia se clasificó de acuerdo al criterio de Bronfman y cols.<sup>17</sup> Por simplificación se utilizaron sólo tres tipos de estratos: bajo, medio y alto.

La medida del peso expresado en kilos se realizó por la mañana a los sujetos descalzos y ligeros de ropa. Se utilizó una báscula de precisión de uso convencional.

Para la medición de la talla expresada en metros, los sujetos adoptaron la posición antropométrica de pie con los talones juntos y los pies separados en ángulo de 45°, brazos relajados a lo largo del cuerpo, manos y hombros relajados y con el tronco en posición errecta, sin flexionar. Se empleó para esta medida una cinta métrica.

Las mediciones del peso y estatura se realizaron independientemente por dos observadores entrenados para evaluar el IMC de progenitores y descendientes obteniéndose un valor de Kappa de 0.95 y 0.97, respectivamente. Se utilizó el paquete estadístico Epiinfo versión 3.3.2 (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>)

El estado nutricio se determinó mediante el cálculo del IMC (peso/estatura<sup>2</sup>) clasificándose en las siguientes categorías de acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud del 2003:<sup>18</sup>

- Descendientes: Clase 1 (Desnutrido <5<sup>o</sup> percentil), Clase 2 (Normal 5<sup>o</sup> - 85<sup>o</sup> percentil), Clase 3 (Riesgo de sobrepeso 86<sup>o</sup> - 94<sup>o</sup> percentil) y Clase 4 (Sobrepeso ≥ 95<sup>o</sup> percentil).
- Progenitores: I (Desnutrido ≤ 18.5), II (Normal 18.5 - 24.9), III (Sobrepeso 25.0 - 29.9) y IV (Obeso ≥ 30.0).

Para el análisis estadístico, la información se capturó en el paquete estadístico SPSS versión 12.0. Se utilizó el paquete estadístico R x C<sup>19</sup> con 10,000 simulacros, para determinar las diferencias entre las categorías del estado nutricio de la descendencia (desnutrido, normal, riesgo de sobrepeso y sobrepeso) de las familias cuyos progenitores fueron Normal-Normal (referencia, n = 21) se compararon con la de las familias cuyos progenitores fueron: Normal-Desnutrido (n = 1), Normal-Sobrepeso (n = 47), Normal-Obeso (n = 10), Sobrepeso-Sobrepeso (n = 26), Sobrepeso-Obeso (n = 19) y Obeso-Obeso (n = 2). Cabe señalar que en cada una de las siete categorías nutricionales de los progenitores, el orden madre-padre o padre-madre fue indistinto.

## Resultados

Respecto al estrato socioeconómico, las familias estudiadas se distribuyeron de la siguiente manera: 18.3% en el bajo, 81% en el medio y el 0.8% en el alto. Las edades de las madres incluidas en este estudio fueron de 21-60 años (35 ± 8), de los padres de 21-64 años (38 ± 10) y de los hijos de 2-20 años (10 ± 5).

En el cuadro I se muestra el porcentaje de inmigración al estado de Nuevo León de acuerdo al lugar de nacimiento de los padres de cada progenitor por núcleo familiar. De los 504 abuelos, el 74% habían inmigrado de otros estados del país.

En el cuadro II se muestra la distribución porcentual del estado nutricio de los progenitores. El estado nutricional de la mayoría de los padres se encontró en las categorías de normal (48.41%) y sobrepeso (47.62%) mientras que el de las madres fue de 30.95% y 46.03%, respectivamente. Sin embargo la proporción de madres con obesidad (22.20%) fue 6 veces mayor que el 3.97% encontrado para padres con obesidad ( $\chi^2 = 21.90$ ,  $P = 0.0001$ ).

En el cuadro III se describen las frecuencias de las cuatro clases de estado nutricional de los descendientes de acuerdo a su género. Se observa que la mayoría de ellos están en la categoría Normal, con un 73.55% de los 155 hijos y 68.28% de las 145 hijas. No se encontraron diferencias significativas entre los estados nutricios de los descendientes ( $\chi^2 = 1.80$ ,  $P = 0.615$ ).

Finalmente en el cuadro IV se observa la distribución y comparación de las siete categorías de estado nutricio de progenitores-descendencia. La categoría de progenitores Normal-Normal fue el punto de referencia *versus* las otras seis categorías (Normal-Desnutrido, Normal-Sobrepeso, Normal-Obeso, Sobrepeso-Sobrepeso, Sobrepeso-Obeso y Obeso-Obeso). Se observa además, la distribución del estado nutricional de los descendientes en las cuatro clases. De las 126 parejas de progenitores, la categoría Normal-Sobrepeso fue la mayor ( $n = 47$ ; 37.30%), seguido por la de Sobrepeso-

Sobrepeso ( $n = 26$ ; 20.60%) y Normal-Normal ( $n = 21$ ; 16.70%). Con respecto a los 300 descendientes el estado nutricional de los progenitores, el mayor porcentaje se presentó para Normal-Sobrepeso ( $n = 107$ ; 35.7%), seguido por el de Sobrepeso-Sobrepeso ( $n = 72$ ; 24.04%) y Sobrepeso-Obeso ( $n = 51$ ; 17.0%). Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de  $\chi^2$  (paquete R x C con 10,000 simulacros), se determinó que hay diferencias significativas entre la descendencia de aquellos progenitores clasificados como Normal-Normal (grupo de referencia) con los de Sobrepeso-Sobrepeso ( $P = 0.028$ ) y con los de Sobrepeso-Obeso ( $P = 0.001$ ). Cabe mencionar que en nuestro diseño de investigación transversal sólo se registraron dos casos de progenitores con obesidad y con una descendencia de tres hijos.

## Discusión

Dentro de las características de estructura demográfica de las familias estudiadas, se observó un alto porcentaje de inmigración de acuerdo al lugar de nacimiento de los cuatro abuelos (74.01%). Los porcentajes de las parejas de progenitores con sobrepeso y obesidad fueron similares en las cinco categorías del número de abuelos nacidos en el Edo. de NL; por ejemplo la categoría cero abuelos tuvo un porcentaje de 62% mientras que la de cuatro abuelos nacidos en Nuevo León fue de 65%. Con respecto al estrato socioeconómico, los porcentajes de parejas de progenitores con sobrepeso y obesidad

**Cuadro I. Determinación del porcentaje de inmigración al Estado de Nuevo León, en los 126 núcleos familiares estudiados.**

Abuelos*	Número:			Abuelos: FNL	Total	% de Inmigración
	Descendientes	Progenitores	NL			
0	165	138	0	276	276	54.76
1	21	18	9	27	36	5.36
2	71	60	60	60	120	11.90
3	24	20	30	10	40	1.98
4	19	16	32	0	32	0.00
Total	300	252	131	373	504	74.01

\* Clasificación de acuerdo con el número de abuelos nacidos en el Estado de Nuevo León.

NL = Nuevo León

FNL = Fuera de Nuevo León.

**Cuadro II. Distribución porcentual del estado nutricional de los 252 progenitores estudiados.**

Estado Nutricional*	Padres (%)	Madres (%)	Total
Desnutrido	0 (0.00)	1 (0.79)	1
Normal	61 (48.41)	39 (30.95)	100
Sobrepeso	60 (47.62)	58 (46.03)	118
Obeso	5 (3.97)	28 (22.20)	33
Total	126	126	252

$\chi^2 = 21.90$ ,  $gl = 3$ ,  $P = 0.0001$

\*De acuerdo con la OMS.<sup>18</sup>

**Cuadro III. Distribución porcentual del estado nutricional de la descendencia.**

Estado Nutricional*	Hijos (%)	Descendientes Hijas (%)	Total
Desnutrido	12 (7.74)	16 (11.03)	28
Normal	114 (73.55)	99 (68.28)	213
Riesgo de Sobrepeso	19 (12.26)	17 (11.72)	36
Sobrepeso	10 (6.45)	13 (8.97)	23
Total	155	145	300

$\chi^2 = 1.80$ ,  $gl = 3$ ,  $P = 0.615$

\*De acuerdo con la OMS.<sup>15</sup>

Cuadro IV. Distribución y comparación del estado nutricio de los progenitores y su descendencia

Progenitores	Descendencia				Total	$\chi^2$	P
	Clase 1	Clase 2	Clase 3	Clase 4			
II x II(n = 21)	15.40	76.92	7.69	0.00	39		Referencia
II x I(n = 1)	0.00	100.00	0.00	0.0	1	0.52	1.000
II x III (n = 47)	14.95	72.90	8.41	3.74	107	2.57	0.603
II x IV (n = 10)	7.41	66.67	18.52	7.41	27	6.40	0.177
III x III(n = 26)	4.17	73.61	13.89	8.33	72	9.81	0.028*
III x IV(n = 19)	1.96	62.75	15.69	19.61	51	18.64	0.001*
IV x IV(n = 2)	0.00	66.67	33.33	0.00	3	2.15	0.300
Total	28 (9.33)	214 (71.33)	36 (12.00)	22 (7.33)	300		

Descendencia: Clase1-Desnutrido, Clase2-Normal, Clase3-Riesgo de Sobrepeso, Clase4-Sobrepeso.

Progenitores (Madre x Padre o Padre x Madre): I- Desnutrido, II- Normal, III-Sobrepeso, IV-Obeso.

fueron similares en las tres categorías analizadas; por ejemplo en el estrato bajo tuvieron un porcentaje de 58% y el mismo porcentaje tuvieron en el estrato medio. Lo anterior nos indica que estas características demográficas no están influyendo en la obesidad de nuestra población mestiza, debido posiblemente a una homogeneidad en los hábitos nutricionales.

Desde el punto de vista genético, esta es la primera investigación que se realiza en México con este tipo de diseño, cuya finalidad fue la de buscar núcleos familiares informativos de la obesidad. En nuestro estudio, se encontró que las parejas de progenitores con estado nutricio Sobrepeso-Sobrepeso y/o Sobrepeso-Obesidad son los ideales para realizar estudios dirigidos en núcleos familiares. Lo anterior está de acuerdo con datos previos realizados mediante una regresión logística del IMC de 210 niños en China con el de sus padres biológicos, la cual mostró que los niños (entre 2 y 16 años) provenientes de un progenitor o de ambos con un  $IMC \geq 25$  presentan 3.7 y 5 veces respectivamente, más de probabilidades de ser obesos.<sup>20</sup> Asimismo al analizar a descendientes adoptados y biológicos, en correlación con el IMC de sus padres, se han observado correlaciones más altas con estos últimos.<sup>21</sup> Además, estas correlaciones altamente significativas también se han comprobado a través de tres generaciones en familias de Bélgica.<sup>22</sup> Finalmente, en un estudio de 25 mil pares de gemelos y un total de 50 mil miembros de familias, se ha determinado que la obesidad presenta un 67% de heredabilidad.<sup>8</sup>

La localización de núcleos familiares permitirá llevar a cabo estudios como el barrido genómico amplio. Dicha estrategia molecular ofrece la posibilidad de detectar regiones cromosómicas denominadas QTLs<sup>14</sup> y eventualmente genes dentro de esas regiones en las que se pueda demostrar ligamiento genético a través de significancia estadística co-segregacional.<sup>14</sup>

## Referencias

1. Pastor P, Makuk DM, Reuben C, Xia H. Chartbook on trends in the health of American. Health, United States, 2002. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2002.
2. Nacional Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Nutrition & Physical Activity. Defining Overweight and Obesity. Febrero 2004 <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/defining.htm>.
3. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2001-2006. Primera Edición. México 2001.
4. del Rio-Navarro BE, Velazquez-Monroy O, Sanchez-Castillo CP, Lara-Esqueda A, Berber A, Fanghanel G, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res* 2004;12:215-223.
5. Sánchez-Castillo CP, Berber A, Pichardo-Ontiveros E, Esteves-Jaramillo A, Sierra-Ovando AE, Villa AR, et al. Epidemiología de la Obesidad. En: Méndez Sánchez N y Uribe M. Obesidad, epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas. Editorial El Manual Moderno, D. F. 2002. pp. 5-31.
6. Sánchez-Castillo CP, Lara JJ, Villa AR, Aguirre J, Escobar M, Gutiérrez H, et al. Unusually high prevalence rates of obesity in tour Mexican rural communities. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:833-40.
7. Stunkard AJ, Wadden TA. (Editors) *Obesity: theory and therapy*, Second Edition. New York: Raven Press, 1993.
8. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-351.
9. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, Selby JV. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res* 1998;6:383-92.
10. Nelson TL, Vogler GP, Pedersen NL, Miles TP. Genetic and environmental influences on waist-to-hip ratio and waist circumference in an older Swedish twin population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:449-455.
11. Walder K, Hanson RL, Kobes S, Knowler WC, Ravussin E. An autosomal genomic scan for loci linked to plasma leptin concentration in Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:559-565.
12. Nelson TL, Brandon DT, Wiggins SA, Whitfield KE. Genetic and environmental influences on body-fat measures among African-American twins. *Obes Res* 2002;10:733-739.
13. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. *Obes Res* 2000;8:89-117.
14. Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004;12:369-439.
15. Liu YJ, Araujo S, Recker RR, Deng HW. Molecular and genetic mechanisms of obesity: implications for future management. *Curr Mol Med* 2003;3:325-40.
16. Diet & Weight Loss Programs. Octubre 2003 <http://www.weight-loss-i.com/obesity-causes.htm>
17. Bronfman M, Guisacafre H, Casto V, Castro R, Gutierrez G. Strategies for improving the therapeutic patterns used in acute diarrhea in primary medical care units.II. The measurement of inequality: a methodologic strategy, analysis of the socioeconomic features of the sample. *Arch Invest Med* 1988;19:351-360.
18. Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization. Geneva, Switzerland 2003.
19. Guo SW, Thompson EA. Technical Report No.187. Department of Statistic, University of Washington 1989.
20. Quek CM, Koh K, Lee J. Parental body mass index: a predictor of childhood obesity?. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:342-347.
21. Sorensen TIA, Holst C, Stunkard AJ. Childhood body mass index genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:705-714.
22. Guillaume M, Lapidus L, Beckers F, Lambert A, Björntorp P. Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:S5-9.