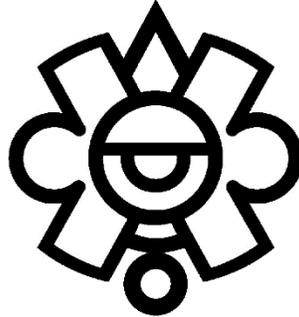


Escuela Nacional de Antropología e Historia



Variabilidad del índice cintura cadera
El papel del componente genético y el dimorfismo sexual en una muestra de la Ciudad de México.

Tesis para optar por el grado de Licenciada en Antropología Física

Presenta

Paloma Constanza Huerta Chavez

Director de Tesis

Víctor Acuña Alonzo

Asesor de Tesis

Miguel Ángel Contreras Sieck

Ciudad de México, Diciembre de 2022

Índice

Índice de figuras	3
Índice de tablas	3
Agradecimientos	5
Introducción	7
Pregunta de Investigación	12
Objetivos	12
Hipótesis	13
Justificación	14
Antecedentes	18
Marco teórico	27
Capítulo 1.- Tejido adiposo e índice cintura cadera.	33
Formación y distribución del tejido adiposo.	33
Antecedentes históricos del tejido adiposo en seres humanos.	43
Perspectivas del tejido adiposo en el pasado.	45
Capítulo 2.- Dimorfismo sexual del Índice cintura cadera	54
2.1 Origen del dimorfismo sexual.	55
2.2 Efecto de las hormonas en la acumulación del tejido adiposo.	59
2.3 Índice cintura cadera y reproducción.	60
2.4 Dimorfismo sexual en la zona pélvica.	62
2.4 Índice cintura cadera y relevancia médica.	65
Capítulo 3.- Componente genético del Índice Cintura Cadera.	70
3.1 Variación poblacional en estudios de acumulación de tejido adiposo.	70
3.2 Principales genes asociado a la acumulación de tejido adiposo.	74
3.3 Componente genético, índice cintura cadera y sexo.	78
Capítulo 4.- Metodología y Resultados.	85
4.1 Metodología.	85
4.2 Resultados.	98
4.3 Discusión.	124
4.4 Conclusiones.	136
Bibliografía.	140
Anexo	162

Índice de figuras

Figura 1.- Esquema del origen de los adipocitos.....	34
Figura 2.- Venus de Willendorf.....	47
Figura 3.- Incremento la obesidad en diferentes países.	52
Figura 4.- Dimorfismo sexual en las diferentes etapas de la vida.	56
Figura 5.- Siluetas propuestas a partir del índice cintura cadera entre sexos.....	58
Figura 6.- Genes asociados con diferentes mediciones antropométricas.....	75
Figura 7.-Genes correlacionados con regiones del cuerpo.....	77
Figura 8.- Correlación de rasgos antropométricos con el sexo.	81
Figura 9.- Genes asociados a la forma de cuerpo en Hombres y Mujeres.	83
Figura 10.- Ruta seguida para los análisis genéticos.	97
Figura 11.- Distribución de la edad y sexo de los individuos en la submuestra.....	100
Figura 12.- Clasificación del índice de masa corporal por sexo de los individuos.	102
Figura 13.- Riesgo por índice cintura cadera y por sexo de los individuos.	103
Figura 14.- Ancestría de los individuos en la submuestra.....	104
Figura 15.- Ingresos percibidos al mes dividido por el sexo de los individuos.....	105
Figura 16.- Escala socioeconómica por sexo.	106
Figura 17.- Variación genética en toda muestra CANDELA.....	112
Figura 18.- Gráfico Q-Q de la muestra de México.....	113
Figura 19.- Gráfico Manhattan de la asociación para índice cintura cadera.	114
Figura 20.- Gráfico Manhattan en mujeres.	117
Figura 21.- Gráfico Manhattan en hombres.	120
Figura 22.- Gráfico Manhattan GXE.	122

Índice de tablas

Tabla 1.- Mediciones del proyecto MONICA.....	39
Tabla 2.- Clasificación del Índice de Masa Corporal.	91
Tabla 3.- Frecuencias y porcentajes de los participantes entre sexos para la submuestra. ..	99
Tabla 4.- Comparación de los 3 diferentes índices de adiposidad entre el sexo.	101
Tabla 5.- Correlaciones entre índices para la muestra en general.	108
Tabla 6.- Correlaciones entre los índices y variables.	109
Tabla 7.- Correlaciones entre los índices y la edad por sexo.	110
Tabla 8.- Genes asociados con las variantes asociadas al ICC.....	116
Tabla 9.- Variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera en mujeres.	119
Tabla 10.- Variantes genéticas con mayor asociación en hombres.	121
Tabla 11.-Asociación genética de las variantes significativas por GxE.	123

Este trabajo está dedicado a la pequeña Paloma, gracias por ser tan persistente y no rendirte ante todos los obstáculos y los comentarios, ¡por fin lo hemos conseguido!, perdóname por cambiar los planes que teníamos, pero encontramos nuestro verdadero camino y este trabajo es la prueba de ello.

Agradecimientos

Sin duda este es el momento donde se recuerda a las personas que han tenido una influencia en la vida, tanto positiva como negativa, les agradezco a las personas que han guiado mi camino hasta este punto donde culmino un sueño de toda la vida.

Gracias infinitas a mi familia, a todos mis hermanos, pero en especial a la familia Contreras Huerta por todo su apoyo en tantos años y que siempre me hacerme sentir parte de su hermosa familia. A mi hermana martita por el apoyo en tiempos difíciles, claro que con el moño todo parecía tener solución. A mi tatis y sus ocurrencias para hacer que el tiempo pasara más rápido. Gracias infinitas a mis padres por siempre aceptarme como soy, por permitirme crear y seguir mi propio sueño apoyándome en cada decisión, aunque no estuvieran de acuerdo con ustedes. Gracias especiales a mi madre por su apoyo incondicional, gracias por alimentar mis sueños y motivar, por nunca oponerte a ninguna de mis decisiones que me han llevado a cumplir el más grande sueño de mi infancia.

A Lázaro mi compañero de vida por ser mi pilar durante toda la carrera, me ayudaste a mantenerme fuerte cuando sentía que ya no podía más, a quererme y aconsejarme en todo momento. No hay palabras suficientes para agradecerte por tu apoyo durante este camino que decidimos recorrer juntos. Quiero recordarte que nada de mi vida está completo hasta que lo comparto contigo y hoy comparto este logro contigo

Gracias a mis maestros a lo largo de la carrera, pero en especial los maestros que guiaron esta investigación y quienes ahora considero se convirtieron en grandes amigos, Víctor Acuña director de esta investigación por todo su apoyo durante este camino y a mi maestro, compañero y amigo Miguel Sieck por confiar en mi desde el inicio y abrirme las puertas del

laboratorio. Su conocimiento y consejos sentaron mis bases como profesional, gracias por siempre motivar a seguir aprendiendo y contagiar su emoción por los temas antropológicos. Al laboratorio de Genética Molecular & Bioquímica, Fisiología y Genética por ser un gran equipo de trabajo y formar parte imprescindible en mi formación profesional, gracias por su apoyo, sus consejos y por todo el aprendizaje que obtuve de cada uno de ustedes. Son sin duda una familia que llevare siempre en mi corazón.

Gracias a mis viejos amigos German, Claudia y Astrid por su apoyo incondicional, también a mi amigo durante la carrera Albano por su apoyo y confianza en los últimos años. A mis amigos de Universum por siempre alimentar mi curiosidad y ayudarme a mejorar en otra etapa muy importante para mí. En especial a Jafet, gracias por convertirte en un gran amigo, por escucharme y animarme en varias partes de este proceso.

Gracias a Alexandra por romper con las barreras del conocimiento.

“Lo más importante es creer en uno mismo pero una pequeña ayuda de los demás es una gran bendición” (The last Airbender).

Introducción

La antropología física tiene como objetivo estudiar el “origen, naturaleza y evolución de la variabilidad biológica humana en su doble dimensión histórica y espacial, teniendo en cuenta la interacción de factores biológicos, ambientales y comportamentales” (Valls, 1995). El ser humano puede ser un organismo complejo influenciado por diversos factores biológicos, socioeconómicos y culturales, por lo tanto, es importante considerar para su estudio una perspectiva donde la variabilidad humana pueda ser entendida considerando diferentes factores en cualquier fenotipo humano. El fenotipo es “el resultado de una multitud de amplias variables que interactúan y que pueden observarse en todas las características medibles del cuerpo. La variabilidad ha sido identificada en la altura, obesidad, en la longitud y forma relativa de los segmentos del cuerpo, como la cabeza, pecho y abdomen (también llamado tronco), brazos y piernas, estos fenotipos han sido foco de estudios extensivos para un mejor entendimiento de las interacciones entre el genoma y el ambiente” (Bogin, 2021).

Los estudios sobre el incremento del tejido adiposo han ganado importancia debido a las crecientes tasas de sobrepeso y obesidad tanto en niños como en adultos, las cuales siguen aumentando. “Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad casi se ha triplicado. En 2016 el 13% de la población mundial eran obesos (11% hombres y 15% mujeres)” (Organization World Health, 2021). “En México, durante el 2016 un 72.5 % de los adultos presentaron sobrepeso y obesidad, aun cuando desde 1999 se ha observado un incremento en toda la población, este ha sido mayor entre las mujeres en edad reproductiva” (Rivera Dormarco et al., 2018). Este incremento puede resaltar la necesidad de estudios que evalúen a fondo los múltiples factores implicados en el incremento del tejido adiposo en la población mexicana.

En este sentido, definimos a la obesidad como el “exceso de tejido adiposo acumulado, el cual en comparación con la energía utilizada puede derivar en un almacenamiento de cantidades excesivas de triglicéridos en el tejido adiposo, como uno de los ejemplos más comunes” (Balakrishna Rao, 2019). Para clasificar la obesidad se han generado diferentes índices como el índice de masa corporal o IMC, así como el índice cintura cadera o ICC. El índice cintura cadera (ICC) “es una medida antropométrica de la forma del cuerpo calculada tomando la distancia que rodea la cintura en su punto más angosto, dividido por la distancia que rodea la cadera y los glúteos en su punto más ancho” (Dixson, 2016).

El índice cintura cadera y el índice cintura talla cuantifican la obesidad abdominal, “mientras que el IMC no direcciona la acumulación de tejido adiposo central, el cual es un problema cuando se intenta distinguir cómo la adiposidad está distribuida” (Ruderman et al., 2019). Por lo que, se ha “propuesto otros indicadores que representan la distribución del tejido adiposo, como el caso de la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera y la relación entre cintura cadera” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019).

A su vez, otro factor importante en la variabilidad biológica humana es la diferencia entre hombres y mujeres o el llamado dimorfismo sexual, el cual, puede ser sutil en seres humanos, las diferencias pueden estar presentes en los fenotipos como la altura y la distribución de tejido adiposo. En específico “el dimorfismo sexual en la distribución de la tejido adiposo se presenta tanto hombres como mujeres y estos tienden a presentar diferencias en la cantidad de tejido adiposo que puede definir la forma del cuerpo” (Pulit et al., 2017; Saini et al., 2021).

“El tejido adiposo es un rasgo altamente heredable y los estudios genéticos han revelado algunas de las vías biológicas que regulan el equilibrio energético” (Akbari et al., 2021).

Estos estudios pueden ser útiles para explorar la variabilidad genética en diferentes poblaciones y entre sexos (dimorfismo sexual) con el fin de aproximarse a identificar el componente genético asociado a la variación del tejido adiposo. Se ha sugerido que realizar “más estudios genéticos para examinar las funciones biológicas precisas de los genes relacionados en la regulación del tejido adiposo, podría ser útil para desarrollar mejores estrategias de gestión de la enfermedad” (Saini et al., 2021).

Así mismo se ha discutido sobre lo complicado que puede ser estudiar la variabilidad en seres humanos, como refiere Barry Bogin “los humanos son animales culturales” (Barry Bogin, 2021), es decir, los seres humanos poseen una parte biológica pero también existen características que diferencian a los seres humanos del resto del reino animal, como puede ser la cultura. La cultura puede ayudar en la supervivencia en diferentes entornos, independientemente de las capacidades físicas de los individuos. Así mismo “la forma en la que los humanos crecen y se desarrollan es producto de una interacción entre la biología, el ambiente físico en donde viven y el ambiente socio-económico-político-emocional que toda cultura humana crea” (Barry Bogin, 2021). Esta complejidad en seres humanos puede justificar la necesidad de estudios en diferentes poblaciones donde se incluyan diferentes variables que puedan estar implicadas en la distribución del tejido adiposo y el índice cintura cadera, en especial los estudios desde una perspectiva antropológica.

En este caso se considera que uno de los rasgos donde se observa mayor diferencia en seres humanos al considerar el sexo del individuo es el índice cintura cadera, que como se mencionó anteriormente se trata de la relación obtenida de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Derivado de estas diferencias entre los valores encontrados para hombres y mujeres, se derivan en dos patrones de distribución de tejido

adiposo para estas regiones provocando diferentes siluetas características de cada sexo. Esta es la razón por la que el índice cintura cadera se ha asociado con el dimorfismo sexual el cual “es uno de los fenómenos más llamativos en varias especies y la especie humana no es la excepción. El dimorfismo sexual humano está asociado con muchas características biológicas y psicológicas” (Kleisner et al., 2021). A la vez existen diferentes estudios que muestran la existencia de un componente genético importante detrás de la variabilidad humana. Estos son los estudios de asociación a nivel de genoma o por sus siglas en inglés GWAS, los cuales tienen como objetivo “identificar diferencias en la frecuencia alélica de variantes genéticas entre individuos que son similares en términos de ancestría, pero diferentes fenotípicamente” (Uffelmann et al., 2021). Por lo que es posible encontrar diferencias o similitudes fenotípicas entre poblaciones distintas.

Este trabajo busca explorar si las variantes genéticas previamente asociadas al índice cintura cadera en esta muestra son diferentes a las encontradas en otros estudios realizados en otras poblaciones. Así mismo, considerando la influencia del dimorfismo sexual se plantea otra interrogante en este trabajo, la cual es observar si existen diferencias en estas variantes para el índice cintura cadera por la influencia del sexo del individuo. Por último, como los seres humanos no solos son únicamente seres biológicos sino también culturales, la última interrogante se enfoca en la parte antropológica, si en esta submuestra las variables no genéticas influyen en la variabilidad del índice cintura cadera.

La metodología planteada para la primera parte de este trabajo consta de una revisión de diferentes fuentes bibliográficas para brindar contexto entorno a los estudios relacionados con el tejido adiposo, en específico los relacionados con el índice cintura cadera. Con la finalidad de observar los diferentes factores involucrados en la variabilidad del índice cintura

cadera en otros estudios. Posteriormente en el capítulo 4 se abordará paso a paso la ruta de análisis estadístico de este trabajo. Este trabajo está dividido en 4 capítulos con el fin de desglosar la información necesaria para comprender los resultados generados en esta investigación. El primero inicia con la fisiología del tejido adiposo, las principales evidencias y perspectivas sobre la distribución del tejido adiposo en seres humanos. Así mismo un breve recorrido histórico del tejido adiposo, contemplando la aceptación o rechazo, presentado a partir de las interpretaciones de arte, así como de registro histórico de diferentes periodos del registro humano. El segundo capítulo compila lo relacionado con el dimorfismo sexual en seres humanos, su relación con la distribución de tejido adiposo en especial del índice cintura cadera, parte central de este estudio, haciendo un énfasis en cuanto al posible origen de las diferencias presentadas en la distribución del tejido adiposo, factores implicados, consecuencias en la reproducción y la relevancia médica en este índice.

El tercer capítulo comprende una revisión de estudios que han identificado variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera en diferentes poblaciones, así como estudios donde se consideró el sexo de los individuos. Por último, el cuarto capítulo contiene la metodología utilizada en esta investigación, el análisis de los resultados obtenidos de la submuestra tanto los análisis descriptivos de la misma como las correlaciones de la relación del índice cintura cadera con diferentes variables como el dimorfismo sexual, la edad, la ancestría entre otros. Así como los resultados de los análisis genéticos como los estudios de asociación a nivel del genoma. Se generó la discusión basada la evidencia reportada en estudios anteriores y contrastando con los resultados obtenidos de los análisis realizados en este trabajo. Para enriquecer las conclusiones generadas a partir de los resultados encontrados en este estudio.

Pregunta de Investigación

¿Existen marcadores genéticos asociados al índice cintura cadera dentro de la muestra de CANDELA México y estos marcadores son diferentes a los encontrados en investigaciones previas?

¿Existen diferencias en los marcadores genéticos asociados al índice cintura cadera en la submuestra de CANDELA México entre hombres y mujeres?

¿El índice cintura cadera dentro de la submuestra de CANDELA México está asociado con variables no genéticas como la edad o factores socioeconómicos?

Objetivos

Objetivo general

Identificar los marcadores genéticos asociados al Índice Cintura Cadera dentro de la submuestra de CANDELA México y comparar con los obtenidos en investigaciones previas.

Objetivos particulares

Evaluar si los marcadores genéticos asociados con el índice cintura cadera dentro de la submuestra de CANDELA México presentan diferencias al analizar por el sexo de los participantes.

Explorar la influencia de variables no genéticas en la variación del índice cintura cadera dentro de la submuestra CANDELA México.

Hipótesis

Las variantes genéticas asociadas con el índice cintura cadera en CANDELA México difieren de las encontradas en otros estudios.

Existe diferencias en los marcadores genéticos asociados al índice cintura cadera entre hombres y mujeres dentro de CANDELA México.

Las variables no genéticas reportadas en estudios anteriores se encontraron asociadas a la variación del índice cintura cadera.

Justificación

El Índice Cintura Cadera puede ser un buen indicador de obesidad abdominal, debido al preocupante incremento de obesidad en las poblaciones del mundo, se ha generado una necesidad de estudios que puedan aportar información sobre los factores relacionados con el incremento del tejido adiposo y la obesidad en cada población. Ante los escasos estudios en México se considera necesarios estudios de índice cintura cadera en población mexicana.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado que la obesidad ha crecido a proporciones epidémicas con más de 4 millones de personas que mueren cada año como resultado de tener sobrepeso u obesidad en 2017 (Organization World Health, 2021). En el caso de México, el incremento de obesidad en la población se observó “en mujeres dentro del periodo de 2000 a 2016, el cual, aumento 37% y en el caso de los hombres en el mismo periodo aumentó 45%. Este aumento fue observado tanto en población rural como urbana” (Ruiz et al., 2019), el incremento de los porcentajes es preocupante en un periodo de tiempo tan corto. En esta misma investigación encontró que “la obesidad abdominal, en mujeres aumento de 82.2% a 87.7% en el periodo del 2012 al 2016 y en hombres dentro del mismo periodo aumentó de 64.5 a 65.4 %. Es decir, el mayor aumento de obesidad y obesidad abdominal ha sido en las mujeres” (Ruiz et al., 2019). Este estudio encontró evidencia de que en el incremento de tejido adiposo existen diferencias entre hombres y mujeres, en especial muestra una diferencia en el tejido adiposo abdominal.

Así mismo, se ha encontrado que las “dimensiones antropométricas pueden variar en individuos pertenecientes a diferentes etnias, época, edad, sexo, etc.” (Alonso Becerra, 2006 ;Nariño Lescay et al., 2016). Anteriormente se ha hecho referencia de la importancia del sexo

en el índice cintura cadera. Por lo tanto, los estudios que engloban estas variables (como el sexo y la edad) pueden ser útiles para considerar la variación de las dimensiones antropométricas, como es el caso del índice cintura cadera.

Anteriormente se ha referido a la existencia de estudios que han evaluado la distribución de tejido adiposo y el componente genético de los cuales ha “sido posible obtener porcentajes de heredabilidad¹ del 70% para la obesidad y el 56% para la tejido adiposo abdominal” (Ruderman et al., 2019). Estos resultados evidencian que no solo puede existir un componente genético influyendo, sino que también existe un componente ambiental, lo que implica que el índice cintura cadera puede ser un fenotipo multifactorial, esto puede ayudar a justificar la importancia de este tipo de estudios para acercarse a comprender los factores implicados en la distribución de tejido adiposo, sobre todo en el índice cintura cadera.

Por otra parte, la variabilidad del índice cintura cadera analizada por el sexo de los individuos es un tema interesante para diferentes investigadores con diversos enfoques. El dimorfismo sexual junto con el componente genético fue abordado en el estudio de Rask-Andersen y colaboradores; así como en el de Arner, quienes analizaron la determinación de la obesidad a partir del sexo de los individuos (Arner et al., 2021; Rask-andersen et al., 2019). Otros estudios se enfocaron en conocer el por qué se acumula tejido adiposo desde un punto de vista evolutivo, por ejemplo, las perspectivas de Balakrishna y Galipaud & Kokko quienes recuerdan que los seres humanos pertenecen al reino animal y no son ajenos a los procesos evolutivos, todos los cambios que se han visto pueden asociarse a la influencia en diferentes factores dentro de la especie. En estos estudios señalaron “al cambio de ambiente como un

¹ Proporción de la variación total de un fenotipo dado dentro de una población que es atribuible a la variación general (Becker et al., 2013).

factor importante en la comprensión de las diferencias que han influido o pueden influir en segmentos del cuerpo humano, en este caso refiriéndose a la cantidad y los patrones de acumulación del tejido adiposo” (Balakrishna Rao, 2019; Galipaud & Kokko, 2020).

Teniendo en cuenta la importancia del cambio de ambiente en la distribución de tejido adiposo, se considera que para fomentar la discusión de los resultados en esta investigación se utilice elementos de la Teoría de Historia de Vida que para *Barry Bogin*, la cual “se ocupa de las estrategias que utiliza un organismo para distribuir la energía para el crecimiento y mantenimiento del cuerpo” (Barry Bogin, 2021) a lo largo de la vida de este organismo. En este punto confluyen todos los factores asociados al ambiente que provoca la variación en los organismos, Bogin lo adapta a los seres humanos y hace énfasis en la importancia de la parte biológica como en los factores sociales. Esta teoría puede ser útil para comprender los resultados como en el caso del estudio de Turcotte en 2019 quien observó la relevancia de la etapa del crecimiento o desarrollo como factor de riesgo en el incremento del tejido adiposo, determinó que en edades específicas inicia la distribución de tejido adiposo y esto representa un alto riesgo para el incremento del tejido adiposo abdominal y perfiles lipídicos perjudiciales en los individuos.

Por lo tanto, uno de los objetivos de este trabajo es obtener una aproximación de la variación del índice cintura cadera en la población mexicana dentro del preocupante incremento de la obesidad y del cual México no está exento. En especial enfatizando la variable del sexo, respecto al dimorfismo sexual y otras variables reportadas anteriormente como la edad, los factores socioeconómicos, así como las variantes genéticas asociadas que pueden ser importantes para comprender más a fondo la dinámica entre el componente genético y la influencia ambiental en el índice cintura cadera. Estudios específicos para población

mexicana pueden ayudar a entender el impacto de los factores relacionados con el índice cintura cadera para esta población. Conociendo la relevancia del índice cintura cadera como medición que puede ayudar a detectar los factores implicados el incremento del tejido adiposo y en la muestra en especial los relacionados con el sexo y las regiones genéticas.

Como menciona Ruderman y colaboradores “son pocos los estudios que han explorado las poblaciones latinoamericanas a través de un acercamiento que incluya el estudio de ancestría genética, variables fenotípicas y contexto socioeconómico” (Ruderman et al., 2019). Un estudio que tome en cuenta la influencia de la genética en el índice cintura cadera, en población mexicana y a su vez relacione algunos factores a los que los individuos están inmersos puede ser de utilidad para comprender la variabilidad de este índice. Esta perspectiva puede abrir un panorama complejo sobre los factores que causan la variación del índice cintura cadera. A su vez esto puede servir como un antecedente para nuevos estudios que evalúen a mayor profundidad la variabilidad de diferentes mediciones antropométricas y de los factores asociados en otras muestras mexicanas.

Con la implementación de más estudios de este tipo puede ser posible crear políticas públicas que sean efectivas en la misma población, buscando crear situaciones en las que se puedan limitar los factores que provocan las enfermedades asociadas a este índice. Disminuyendo así el porcentaje de obesidad y/o de los valores del índice cintura cadera por consiguiente al riesgo de presentar enfermedades crónico degenerativas que puede incrementar el riesgo de muerte en la población, elevando la calidad de vida de los individuos.

Antecedentes

Al considerar que el índice cintura cadera ha sido estudiado desde diferentes enfoques a lo largo del tiempo y los cuales fueron importantes en el planteamiento de esta investigación, estos trabajos se consideraron como antecedentes relevantes en el marco de los estudios del índice cintura cadera además ayudaron en la planeación y justificación de esta investigación. Gracias a estos estudios relacionados con el tejido adiposo se encuentran una gran cantidad de estudios donde se analiza la asociación con el índice de masa corporal (IMC), sin embargo, se ha encontrado que estudiar índices diferentes al IMC pueden considerarse como un enfoque relevante ya que los rasgos “antropométricos alternativos (en lugar del IMC) pueden ser la clave para los estudios de asociación genética que buscan dilucidar la arquitectura genética de la obesidad en los seres humanos” (Pulit et al., 2017).

Algunas mediciones se han asociado con variantes genéticas en la investigación de Arner donde se identificaron variantes genéticas asociadas (sin desequilibrio de ligamiento) a diferentes mediciones antropométricas tanto en la muestra general como al analizarse por separado entre mujeres y hombres. Dentro de los resultados se encontraron “67,738 variantes genéticas a la altura, 15,669 a la masa corporal, 12,580 a la circunferencia de la cadera, 10,538 al porcentaje de tejido adiposo y 7,765 a la circunferencia de la cintura” (Arner et al., 2020). Estos resultados pueden ser importantes para identificar la relación entre la antropometría y la genética de los individuos.

Uno de los estudios que contempla el índice cintura cadera desde el punto de vista genético fue el de Fehlert y colaboradores en 2017 con su artículo titulado *Genetic determination of body fat distribution and the attributive influence on metabolism*, el cual se realizó en una muestra de 915 participantes con ancestría europea y en los cuales identificaron una serie de

genes y regiones genéticas asociadas con el índice cintura cadera ajustado para el índice de masa corporal, así como la circunferencia de la cintura y de cadera por separado. Encontraron asociaciones con genes como FTO o MC4R, además de mostrar que al ser ajustado por índice de masa corporal abarca más regiones genéticas que cuando se analiza el índice por sí solo. Concluyeron que el riesgo asociado al índice cintura cadera en el GWAS mostró un patrón poco saludable del metabolismo y distribución del tejido adiposo, lo cual podría ser útil para predecir enfermedades asociadas a la obesidad poco saludable determinada genéticamente.

Los mecanismos biológicos del dimorfismo sexual y la acumulación de tejido adiposo no han sido muy claros, por lo que estudios como el de Rak-Andersen titulado *Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects*, donde se realizó un análisis para determinar variantes genéticas asociadas a la distribución del tejido adiposo entre hombres y mujeres. En este estudio se analizaron a 362,499 individuos del Biobanco de Reino Unido se realizó estudios de asociación a nivel del genoma (GWAS) con el tejido adiposo distribuido en los brazos, las piernas y el tronco estimado a partir de análisis de impedancia bioeléctrica segmentaria (sBIA). Se encontró una gran diferencia entre sexo y el efecto de 37 variables genéticas asociadas con mayor fuerza en mujeres que en hombres. Concluyeron que la distribución del tejido adiposo en mujeres está relacionado con tejidos y tipos celulares derivados de la mesénquima, a los tejidos endocrinos femeninos y al mantenimiento y remodelación extracelular de la matriz (Rask-andersen et al., 2019).

Una posible explicación para los patrones de acumulación tejido adiposo fue propuesta en *Evolutionary perspectives on obesity and associated metabolic conditions, and a test of the ancestral diet hypothesis* cuyo autor Sudhindra Balakrishna Rao en 2019 realizó una

recopilación de información de diferentes autores y teorías que resultan importantes para entender los patrones del incremento del tejido adiposo en el cuerpo retomando la hipótesis del genotipo ahorrador, el autor concluyo que “la disfunción que se produce en la dieta moderna se debe en realidad a un desajuste entre los aspectos ancestralmente evolucionados de nuestra fisiología, comportamiento y genes así como los aspectos modernos/novedosos del medio ambiente” (Balakrishna Rao, 2019).

Por otra parte la perspectiva de Arner y colaboradores en el 2020 a partir de la evolución donde se considera la correlación de las variantes antropométricas y la genética de diferentes poblaciones, como puede verse en *Evolutionary genomic patterns of recent natural selection on loci associated with sexually differentiates human body size and shape phenotypes* donde se analizaron individuos del Biobanco de Reino Unido realizando asociaciones a nivel genoma completo y mediciones de “la altura, la masa corporal, la circunferencia de la cadera, el porcentaje de tejido adiposo y la circunferencia de la cintura son rasgos relevantes que pueden motivar hipótesis evolutivas y han sido exhaustivamente estudiadas a partir de las perspectivas antropológicas y/o genéticas” (Arner et al., 2020). Se observó un aumento significativo en la frecuencia de los alelos asociados a un mayor porcentaje de tejido adiposo en las mujeres en relación con los SNP asociados al porcentaje de tejido adiposo en general, no hubo ninguna evidencia de selección positiva para los alelos asociados a la diferencia de sexo en cualquier otro rasgo, “esto contradice las expectativas basadas en hipótesis de larga duración relativas a la dirección del cambio evolutivo reciente en las diferencias de tamaño y forma del cuerpo humano” (Arner et al., 2020).

En el mismo año Galipaud y Kokko reportaron en su artículo titulado *Adaptation and plasticity in life-history theory: How to derive prediction* donde se propuso que la respuesta

plástica a los cambios en el ambiente puede tener un efecto fuerte o leve en la aptitud del individuo, dependiendo de cuando ocurren los cambios en la vida. “El potencial para efectos fuertes aparece previamente por la respuesta temprana a la plasticidad y asociado al cambio fenotípico, simplemente por la razón que los cambios fenotípicos pueden ocurrir después de que la reproducción de un individuo ha ocurrido” (Galipaud & Kokko, 2020).

Respecto a los estudios en Latinoamérica y México fueron pocos en los que se utilizó el índice cintura cadera. Es importante hacer énfasis de estos estudios ya que pueden ser importantes debido al incremento acelerado del tejido adiposo en diferentes naciones pero en especial en México donde la “epidemia de obesidad y diabetes, en 2016, se encontró que el 72.5% de adultos presentaron sobrepeso y obesidad... el cual ha sido mayor entre mujeres en edad reproductiva y los residentes de zonas rurales” (Rivera Dormarco et al., 2018). Que si bien no se enfoca en el índice cintura cadera, la relación con el incremento de tejido adiposo a nivel nacional es de suma importancia para entender este y otros estudios.

La importancia del índice cintura cadera en la población mexicana se aborda en Gnatiuc L. y colaboradores en *General an Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: Prospective Study of 150 000 Adults*, en un estudio de 159 755 participantes de entre mayores de 35 años, los cuales fueron monitoreados más de 14 años. Se encontró que en general “el tejido adiposo abdominal se asoció fuertemente con la mortalidad en la población de la Ciudad de México. La mortalidad asociada con el índice de masa corporal y el índice cintura cadera fueron similares mientras en la circunferencia de la cintura fueron altamente relacionados con la mortalidad” (Gnatiuc et al., 2020).

Por otra parte *Obesity, Genomics Ancestry and Socioeconomic variables in Latin American mestizos* artículo de Ruderman y colaboradores, un estudio en el que se contempló a 6776 voluntarios de diferentes nacionalidades (Brasil, Chile, Colombia, México y Perú) quienes respondieron cuestionarios socioeconómicos, cuyas mediciones fueron tomadas y algunas de ellas se usaron para obtener índices como el índice de masa corporal, índice cintura cadera entre otros, además de información genética a partir de muestras de sangre. La muestra presentó un alto porcentaje de obesidad en todas las medidas, se encontró que el índice cintura cadera presentó una alta prevalencia de obesidad. En general, las mujeres con bajos niveles de educación y hombres con un alto nivel socioeconómico tendieron a presentar mayor obesidad. En cuanto a la ancestría se asoció con índices relacionados con la obesidad, aunque en menor medida en comparación con las variables socioeconómicas. Concluyeron que la obesidad dependió del índice y la población, así como la ancestría genómica, la cual puede tener una influencia significativa en las medidas antropométricas especialmente en la adiposidad central. “Se detectó una gran variación interpoblacional que sugirió la necesidad de mejores aproximaciones a los fenotipos de sobrepeso y obesidad para obtener valores de referencia más precisos” (Ruderman et al., 2019).

Por último, Turccotte y colaboradores publicaron el artículo titulado *Genetic contribution to waist to hip ratio in Mexican children and adolescents base of 12 loci validated in European adults*, un estudio en niños mexicanos (1421 niños) de la Ciudad de México de entre 5 y 17 años. Encontraron variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera, que presentaron una interacción significativa con el sexo, observado para HOXC13 rs1443512 y GS (Glutamina sintetasa) con el índice cintura cadera. El GS tuvo una asociación significativa para el ICC solo en las niñas. Este estudio demostró que los niños mexicanos tienen un alto riesgo para

obesidad abdominal y perfiles lipídicos perjudiciales. Estos datos apoyan la transferibilidad parcial de señales de asociación con el índice cintura cadera de los GWAS en población europea, específicamente de sexo en niños y adolescentes de la población mexicana mixta (Turcotte et al., 2019).

Con la revisión de estos artículos se observó múltiples factores implicados en la variación del índice cintura cadera, por lo que las expectativas de este trabajo se plantea fomentar nuevas discusiones entorno a la variación genética del índice cintura cadera en poblaciones poco estudiadas como puede ser el caso de México, considerando el dimorfismo sexual que presenta este índice y la influencia del ambiente-social y cultural. Para el análisis genético de este trabajo se plantea el uso de una metodología conocida como análisis de asociación a nivel del genoma o por sus siglas en inglés GWAS, dichos estudios son un “enfoque de investigación que se emplea para identificar variantes genómicas que están asociadas estadísticamente con un riesgo de una enfermedad o un rasgo particular” (Hutter, 2022b).

Los GWAS pueden ayudar a “determinar la disparidad en la diversidad ancestral relacionado con cuestiones técnicas como la estratificación, reduce el desequilibrio de ligamiento, diversidad genética y de admixture, sin embargo, también puede ser una herramienta problemática debido a la desconfianza cultural y al mal uso social de los datos” (Mills et al., 2020). “Antes de la llegada de los GWAS los estudios de asociación genética se enfocaban principalmente al mapeo genético de rasgos mendelianos y complejos con agregación familiar a través de marcadores ligados” (Dickinson et al., 1990; Saini et al., 2021). Otros estudios comunes antes de la llegada de los GWAS eran los estudios de genes candidatos, “La principal diferencia entre los estudios de genes candidatos y los GWAS es que estos

últimos pueden ser libres de una hipótesis y buscan asociaciones en todas las regiones genotipadas” (Mills et al., 2020), por lo que es posible encontrar nuevos resultados.

Por otra parte, la epidemiología genética es el “campo que aborda la etiología, la distribución y control de las enfermedades en grupos de individuos relacionados y las causas hereditarias de las enfermedades en la población, posteriormente se incluyó la interacción del ambiente y los factores genéticos en la aparición de enfermedades” (Belbasis, L., & Bellou, 2018). Este concepto es importante debido a que los estudios de GWAS pueden “ser utilizados para una amplia variedad de aplicaciones. Como las variantes genéticas asociadas a rasgos donde se pueden utilizar como variantes de control en estudios epidemiológicos para explicar las diferencias genéticas de grupos que generan confusión” (Uffelmann et al., 2021).

Los estudios de asociación nivel del genoma permiten una aproximación para conocer parte de la historia de los fenotipos de acumulación de tejido adiposo, como fue posible al calcular el promedio de la frecuencia de los alelos asociados con altos porcentajes de tejido adiposo que muestran un incremento en su frecuencia en los últimos 3000 años donde se detectó un ritmo más rápido de lo esperado en los patrones para los alelos asociados con el porcentaje de tejido adiposo general, lo cual, puede ser una posible señal de selección positiva en este rasgo (Arner et al., 2020). Esta huella de selección en los últimos 3000 años sugiere que posiblemente acumular tejido adiposo fue importante en la supervivencia de los individuos y esos genes se mantuvieron hasta la actualidad.

Los GWAS ha cobrado cada vez “más importancia para identificar el componente genético asociado a rasgos y enfermedades complejas” (Saini et al., 2021). Considerando que la acumulación de tejido adiposo y la variabilidad del índice cintura cadera son rasgos

complejos, se han identificado en los estudios de asociación a nivel del genoma (GWAS²) asociaciones estadísticamente significativas de 99 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs³) con el IMC-ajustado con ICC predominantemente en población europea, pero también en poblaciones adultas del este de Asia y África. Mas aún, los autores enfatizan que “las interacciones con el sexo fueron reportadas por la mayoría de estos loci⁴, donde los efectos fueron también fuertes en mujeres” (Turcotte et al., 2019). Es posible inferir la posibilidad de encontrar dimorfismo sexual a partir del análisis genético de los individuos de diferentes poblaciones.

Es importante considerar que en los estudios de asociación a nivel del genoma (GWAS) “se han centrado en muestras de ancestría europea, mientras que los hallazgos en poblaciones asiáticas son escasos” (Saini et al., 2021). Así mismo, ha incrementado la inquietud ante los “pocos estudios que han explorado las asociaciones en poblaciones latinoamericanas a través de un acercamiento que incluya el estudio de la ancestría genética, variables fenotípicas y contexto socioeconómico” (Ruderman et al., 2019). Este tema es relevante considerando que “el primer metaanálisis de GWAS relacionado con dos medidas ampliamente estudiadas de la distribución del tejido adiposo, como la circunferencia de la cintura y el índice cintura cadera, el cual se realizó en poblaciones europeas” (Lindgren et al., 2009; Saini et al., 2021), estas variantes pueden ser representativas en esas poblaciones y no en otras poblaciones con ancestría diferentes, por lo que es necesario más estudios en otras poblaciones.

² Estudio de asociación de genoma completo es un enfoque utilizado en la genética para asociar variaciones genéticas específicas de ciertas enfermedades (genetics glossary).

³ Polimorfismo de nucleótido único son un tipo de polimorfismo que produce una variación en un solo par de bases.

⁴ Posición fija sobre un cromosoma.

La importancia de los estudios genéticos en poblaciones de diferentes partes del mundo, no únicamente poblaciones europeas o con una fuerte contribución ancestral europea puede ser fundamental para conocer la variabilidad presentada en estas poblaciones con contextos distintos. Por ejemplo, en América derivado de eventos de la conquista y la colonia, donde hubo una interacción entre poblaciones de diferentes continentes con el paso del tiempo dieron origen a las poblaciones “cosmopolitas latinoamericanas, las cuales se caracterizan por un mestizaje sustancial, con contribuciones predominantes de poblaciones nativo americanas, europeas y africanas” (Morner, 1967; Ruderman et al., 2019). Este mestizaje reciente pudo tener importantes implicaciones, en algunas investigaciones donde se ha evaluado el índice cintura cadera (ICC), se encontró que la “ancestría amerindia mostró una relación significativa con el ICC e índice cintura talla en más submuestras que el IMC. Sugiriendo que los índices que incluyen la circunferencia de la cintura y/o cadera están más influenciadas por una ancestría genómica que por el IMC” (Ruderman et al., 2019).

Por tanto, tras la revisión de estos estudios, puede ser importante plantear una investigación donde el estudio del índice cintura cadera se considere tanto el componente genético, como el ambiental y cultural, ya que existe evidencia de que la variabilidad en la distribución de la adiposidad y, por lo tanto, el índice cintura cadera puede estar influenciado por varios factores. Estos factores pueden ser útiles para entender al fenotipo, y en este caso para estudiar la variación del ICC en la población de la muestra de CANDELA México.

Marco teórico

Los estudios enfocados en la distribución del tejido adiposo en seres humanos presentan múltiples enfoques y diferentes teorías que pueden ayudar a comprender parte de la variabilidad observada entre sexos y entre poblaciones. En el caso de esta investigación dentro de las teorías, hipótesis e ideas útiles para el planteamiento y discusión de los resultados se contemplan las siguientes.

Genotipo ahorrador.

La primera es la denominada hipótesis del genotipo ahorrador propuesta por James V. Neel en 1962, la cual se basó en la hipótesis de los periodos que llamó de “banquete” o de abundancia de alimento y periodos de “escasez” de alimento, estos periodos fueron constantes durante la existencia humana y pueden ser observados en sociedades de cazadores-recolectores. Esta hipótesis se refiere a que “en el ambiente ancestral sumado con los ciclos alternados de abundancia y escasez, provocaron genes favorecidos para el almacenamiento eficiente y la utilización de energía (genes ahorrativos)” (Balakrishna Rao, 2019). Fue durante los periodos de “banquete” que este mecanismo “permitió almacenar energía en el tejido adiposo y durante la escasez de alimento el almacenamiento de tejido adiposo fue utilizado para la supervivencia y reproducción” (Balakrishna Rao, 2019).

En relación con esta hipótesis y la alimentación se ha postulado la hipótesis de la transición alimenticia al observar en diferentes poblaciones donde se incluyeron nuevos recursos alimenticios, esto “llevo a Popkin a proponer que estos almacenes de alimentos no solo añaden carbohidratos refinados a dietas de subsistencia de granjeros, sino que también han reducido los riesgos de quedarse sin alimentos en las poblaciones durante eventos

catastróficos como sequías y huracanes” (Gurri, 2016). Desde un punto de vista evolutivo “las poblaciones expuestas a un consumo de alimentos inadecuados o comida fluctuante generan métodos de adaptación para lograr un alto nivel de eficiencia en el uso de energía y deposición de grasa” (Ruderman et al., 2019). Esta transición alimentaria, donde el cambio en el tipo de alimentos que consumen estos individuos y estos alimentos que contienen una gran cantidad de carbohidratos no tienen un valor nutricional importante, sin embargo, pueden ser de utilidad en condiciones extremas para la supervivencia de los individuos.

En esta hipótesis dicha estrategia evolutiva puede considerarse una ventaja para los antepasados de los humanos modernos, quienes pudieron pasar por situaciones complicadas para sobrevivir, entonces esta característica de almacenamiento pudo ser una ventaja ante un ambiente poco favorable. Mientras que en la actualidad donde las condiciones ambientales han cambiado, esta acumulación de tejido adiposo puede derivar en problemas de salud.

Teoría de construcción del nicho.

Así mismo, el ambiente puede estar involucrado en la variabilidad como puede verse en la teoría de construcción del nicho la cual postula que “el proceso donde los individuos pueden modificar deliberadamente o inadvertidamente su propio entorno selectivo y de otros organismos, hasta el punto donde pueden llegar a cambiar las presiones de selección que actúan sobre las generaciones presentes y futuras” (Riede, 2019).

Para brindar una explicación al incremento del tejido adiposo, la teoría de construcción del nicho ha sido utilizada por biólogos y antropólogos, siendo los antropólogos quienes han señalado por mucho tiempo que el material cultural constituye un “medio de adaptación extrasomático” (Riede, 2019). En esta teoría “la herencia ecológica no depende el ambiente

sino de la persistencia intergeneracional (frecuentemente de repetidos actos de construcción) de cualquier cambio físico en humanos o cultural causados por los organismos ancestrales en los entornos locales de sus descendientes” (O’Brien & Laland, 2012; Riede, 2019).

Considerando lo anterior es importante tener en cuenta los factores ambientales a los que están expuestos los individuos de una población, por ejemplo, en población mexicana se ha correlacionado diferentes causas a la acumulación de tejido adiposo, algunas de ellas se ha encontrado “modificaciones en la forma de vida y así como riesgos por exposición al sedentarismo, al estrés, consumo de tabaco y drogas, la violencia, así como a patrones alimentarios compuestos por alimentos de alta densidad energética” (INEGI, 2019). Estas causas están relacionadas con el estilo de vida de los individuos. Es importante destacar que las “expectativas sobre el peso corporal ideal dentro de una determinada cultura también dependen de una serie de estatus sociales que incluyen el género, la etnia y el estatus socioeconómico” (Sobal, 2017). En otros estudios se ha encontrado que la expresión del sobrepeso y la obesidad incluyen “factores genéticos y no genéticos, además del efecto de interacción potencial se estimó la contribución tanto de la ancestría genética y estatus socioeconómico al peso ganado como estimado por índice de masa corporal, índice cintura cadera o índice cintura talla” (Ruderman et al., 2019).

Dimorfismo sexual.

Uno de los ejes centrales de esta investigación es el dimorfismo sexual en la acumulación de tejido adiposo y al respecto “desde la teoría de Charles Darwin, se ha sugerido numerosas propuestas para explicar el dimorfismo sexual, la más popular es la selección sexual” (Kleisner et al., 2021). Según Fairbain (1997) el dimorfismo sexual se reconoce “como la

diferenciación morfológica existente entre individuos masculinos y femeninos en tamaño y forma” (Pérez-Criado, 2013). Por ejemplo, un estudio de Arner y colaboradores se encontró que en la especie humana las mujeres y hombres exhiben diferencias significativas y sutiles en muchos fenotipos antropométricos. Estas diferencias han sido encontradas en diferentes poblaciones como en el caso de los “hombres europeos y africanos quienes presentan una media de aproximadamente 9% más altos y un 15% más pesados en masa corporal que las mujeres de las mismas poblaciones” (Arner et al., 2021). Con lo cual, es posible inferir la presencia del dimorfismo sexual en diferentes rasgos antropométricos en seres humanos.

Un ejemplo es el caso del índice cintura cadera en el cual, se han establecido “valores categorizados por las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud); mayor o igual a 0.85 para mujeres y de 0.90 para hombres fueron usados para clasificar la obesidad abdominal” (Andreacchi et al., 2021). Por una parte, se sabe que “la distribución diferencial del tejido adiposo entre los sexos puede atribuirse a los efectos posteriores de la secreción de hormonas sexuales. Sin embargo, los mecanismos biológicos que subyacen a la distribución de la tejido adiposo no se han dilucidado completamente” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019). Esta interrogante continúa y evidencia la necesidad de nuevas investigaciones y perspectivas, respecto a la variación del índice cintura cadera y el dimorfismo sexual de este índice registrado en diferentes poblaciones.

Así mismo es necesario tener en cuenta otras variables involucradas en la relación entre el índice cintura cadera, como la edad y la variación genética, donde se ha encontrado que los cambios del índice cintura cadera se presentan a lo largo de la vida y particularmente durante la pubertad, una etapa caracterizada por una gran descarga de hormonas que ayudaran a iniciar el periodo de desarrollo en el cuerpo, lo anterior podría ser explicado a partir de los

resultados que sugieren “la posibilidad de que algunos loci asociados con el índice cintura cadera en adultos pueden volverse únicamente funcionales después de la maduración sexual” (Turcotte et al., 2019). El índice cintura cadera está influenciado por el dimorfismo sexual, además presenta cambios conforme aumenta la edad, esto puede observarse “durante la premenopausia de los adultos jóvenes de las poblaciones occidentales, el rango del índice cintura cadera de las mujeres pasa de 0.67 a 0.80, mientras que el rango de hombres pasa de 0.58 a 0.95” (Cashan, 2008; Dixson, 2016). Por lo tanto, se puede plantear que esta diferenciación entre hombres y mujeres varía conforme la edad avanza y esto puede explicarse por una serie de factores hormonales, ambientales o relacionados con la ancestría.

Teoría de historia de vida.

Los seres humanos presentan una cualidad poco frecuente en otros seres vivos conocida como cultura, la cual ha generado una forma particular de sobrellevar las problemáticas que se presentan en el entorno donde están insertos. “El ser humano es una especie compleja, dentro de esta complejidad es importante recordar el hecho de que se trata de un ser biológico gobernado por las leyes naturales” (Barry Bogin, 2021), que a su vez presenta una de las características más importantes en la especie humana que para múltiples investigadores es la cultura. Ambos factores pueden ocasionar ruido en la interpretación de los fenómenos que influyen en la constitución corporal. Es así que “la biología humana interactúa con la cultura y solo puede entenderse a la luz de esta (cultura) a su vez la cultura moldea la biología, la historia de vida y el crecimiento humano” (Barry Bogin, 2021), los diferentes factores asociados al estudio en humanos, tanto en los estudios biológicos como culturales pueden ayudar a explicar la variabilidad del ser humano. Por lo que la teoría de historia de vida puede ayudar a discutir los resultados encontrados en esta investigación.

Para los investigadores y en especial los antropólogos, explicar la variación de los seres humanos en su totalidad ha derivado en diferentes corrientes antropológicas de autores con distintos enfoques que giran en torno a la biología y la cultura de los grupos humanos. Un ejemplo es el estudio de “Franz Boas quien se interesó por el cambio de ambiente en los hijos de inmigrantes de Europa, encontrando diferencias en el tamaño, las cuales ligó al ambiente en el que se desarrollaron esos niños” (Bogin, 2021). Derivado del interés por explicar el origen de las variaciones en el cuerpo han surgido diferentes teorías como la teoría de historia de vida, donde “los sacrificios entre el crecimiento, mantenimiento y reproducción están hechos con las limitaciones impuestas en los recursos por el ambiente” (S. Stearns, 1989; Stephen. Stearns, 2000; Sheppard & Van Winkle, 2020).

“La comprensión del estudio de la historia en el crecimiento humano revela las conexiones entre la economía, el arte, el derecho, la política, la filosofía y otros campos del conocimiento que influyen en el curso de los acontecimientos humanos” (Bogin, 2021). Confiere una complicación mayor para entender el fenómeno humano, el cual, es mucho más complejo y demuestra la necesidad de abordarlo desde diferentes perspectivas para tener una comprensión adecuada de los factores que están implicados.

Conjuntar teorías biológicas, así como teorías donde se incluya el componente cultural se considera que para los objetivos de esta investigación pueden ser importante para comprender los resultados que deriven de este estudio. Ya que se han encontrado relevantes en otros estudios donde se evalúan los factores involucrados en la acumulación y distribución de tejido adiposo, en este caso para el índice cintura cadera.

Capítulo 1. Tejido adiposo e índice cintura cadera.

Formación y distribución del tejido adiposo

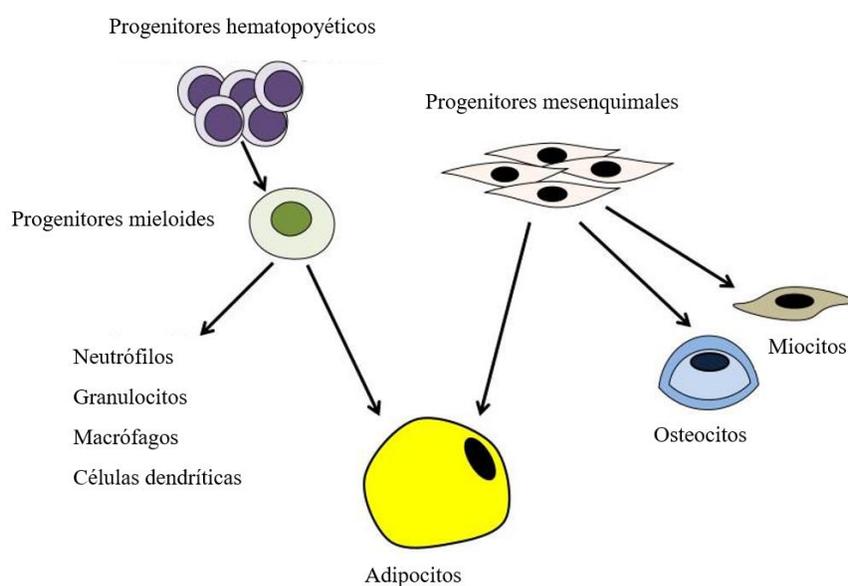
El tejido adiposo fue “poco estudiado durante décadas pasadas debido a la idea de que se trataba simplemente un depósito de almacenamiento de energía inerte” (Trevor et al., 2020), pero los descubrimientos “recientes han encontrado que este tejido juega un papel más amplio en la señalización celular y en todo el cuerpo, por lo que se han creado un renacimiento en este campo de estudio” (Richard et al., 2020). Derivado de los estudios en este campo se ha encontrado que el tejido adiposo es mucho más complejo de lo que se pensaba y nuevas investigaciones han generado nuevos resultados. Uno de los resultados en el estudio del tejido adiposo ha replanteado los conocimientos de este, “contrario a lo que se pensaba el tejido adiposo continúa generando nuevos adipocitos a lo largo de la vida” (Richard et al., 2020).

Los adipocitos son las células predominantes en el tejido adiposo, se ha encontrado que estos adipocitos pueden “evitar el almacenamiento de tejido adiposo ectópico. Los lípidos se almacenan como triglicéridos en una única vacuola de tejido adiposo que ocupa todo el citoplasma del adipocito y está rodeada de proteínas específicas” (Ladoux et al., 2021).

En los humanos, el desarrollo del tejido adiposo “comienza durante la gestación y los depósitos subcutáneos y viscerales están presentes al nacer. Sin embargo, se ha demostrado que los depósitos adiposos muestran distintos orígenes embrionarios” (Ladoux et al., 2021), es decir que pueden derivar de diferentes células en el cuerpo. Se ha encontrado que la formación del tejido adiposo inicia con “los grupos de células adiposas madre/progenitoras (AP) que pueden diferenciarse en adipocitos maduros” (Berry et al., 2016; Lee et al., 2014; Richard et al., 2020). Estos adipocitos progenitores adultos “surgen de células madre

mesenquimales⁵ presentes en tejidos y son una fuente importante de nuevos adipocitos en el tejido adiposo (Cawthorn et al., 2012; Lee et al., 2014). Por otra parte, los adipocitos progenitores derivados de la medula ósea del linaje mieloide también pueden acumularse para tejido adiposo donde se convierten en adipocitos” (Richard et al., 2020). Por lo que se puede plantear que al menos existen dos tipos de células que pueden dar origen al tejido adiposo uno a partir de la medula ósea y otro a partir de células mesenquimales.

Figura 1.- Esquema del origen de los adipocitos.



Esquema de las dos vías en las que las células pueden derivar en adipocitos tanto de las células mesenquimales como de progenitores hematopoyéticos de la medula ósea (Richard et al., 2020).

Un resultado relevante encontrado, es que “los adipocitos derivados de la medula ósea en el tejido adiposo humano pueden aumentar en personas con obesidad, sin embargo, los procesos y factores involucrados en los adipocitos derivados de la medula ósea para el tejido adiposo

⁵ Tejido conectivo embrionario del que derivan los tejidos muscular y conectivo del cuerpo, así como vasos sanguíneos y linfáticos. Consultado en <https://dle.rae.es/mes%C3%A9nquima>

siguen sin estar claros” (Richard et al., 2020). Por lo tanto, los estudios relacionados con el tejido adiposo pueden ser importantes para conocer mejor lo relacionado con los procesos y factores que dan origen a este tipo de tejido.

Los problemas de salud derivado del aumento de los adipocitos en los seres vivos es debido a que “los adipocitos también son muy sensibles a la insulina e intervienen en la regulación de los niveles de glucosa en sangre” (Richard et al., 2020). Básicamente lo que ocurre es que “la acción de la insulina sobre los adipocitos estimula la captación de glucosa y modula el metabolismo de los lípidos aumentando la acumulación y disminuyendo la descomposición de los TAF (almacenamiento de energía en forma de triacilglicerol) y la liberación de ácidos grasos libres a la circulación dentro del adipocito” (Richard et al., 2020).

Esto se vuelve un problema cuando se presenta “la obesidad, un estado de inflamación crónica asociado con una modificación del nivel de producción de adipoquinas dando como resultado el desarrollo de un estado de resistencia a la insulina asociado a este síndrome” (Ladoux et al., 2021), es aquí donde se podría marcar la relación con enfermedades como la diabetes. Se ha encontrado que el tejido adiposo presenta “una función endocrina a través de la secreción de adipocitocinas, que controlan importantes funciones fisiológicas como el apetito, el metabolismo, la respuesta inmunitaria o la reproducción” (Trayhurn & Wood, 2004; Ladoux et al., 2021). Un ejemplo, es “la leptina, que participa en la regulación hipotalámica de la ingesta de alimentos. Por otra parte, la adiponectina juega un papel crucial en el control de los niveles de glucosa (Zhang et al., 1994) y la oxidación de ácidos grasos (Wang & Scherer, 2016; Yanai & Yoshida, 2019). Y otras citocinas como apelina, visfatina y citocinas relacionadas con el sistema inmunitario” (Ladoux et al., 2021).

Dentro de las funciones encontradas para las células adiposas está “el almacenamiento de lípidos, función secretora y sensibilidad a la insulina” (Richard et al., 2020). Así mismo, existen varios tipos de células adiposas dentro de los que se encuentran los adipocitos blancos, marrón, beige y rosado. Los adipocitos blancos “son fundamentales para el almacenamiento de energía, la comunicación endocrina y la sensibilidad a la insulina, comprende el mayor volumen del tejido adiposo en la mayoría de los mamíferos incluido el humano” (Richard et al., 2020). El tejido adiposo blanco es “un tejido de almacenamiento de lípidos dinámico capaz de remodelar el tamaño de las células para cumplir con la demanda metabólica y controlar la homeostasis energética” (Ladoux et al., 2021).

Por otra parte, el tejido adiposo marrón está “presente en gran medida en mamíferos después del nacimiento y durante la hibernación. Este tejido utiliza la energía para la producción de calor sin escalofríos, lo cual es fundamental para el mantenimiento de la temperatura corporal” (Richard et al., 2020). En un principio se pensaba que este tejido solo estaba presente en bebés humanos pero nueva evidencia ha encontrado que “las mujeres aumentan más masa y actividad de tejido adiposo marrón en comparación con los hombres (Au-Yong et al., 2009; Cypess et al., 2009), no obstante es posible detectar la actividad del tejido adiposo marrón en cualquier sexo y este está inversamente correlacionado con la edad y el índice de masa corporal” (Richard et al., 2020). Es decir, que este tejido disminuye conforme la edad y el índice de masa corporal aumentan.

Por otra parte los adipocitos beige “muestran propiedades de los adipocitos marrones, pero se encuentran dentro de los depósitos del tejido adiposo blanco, así mismo difieren de los adipocitos marrones ya que en este caso derivan de los adipocitos blancos” (Ladoux et al., 2021). Los adipocitos rosados “pueden derivar de adipocitos blancos que adoptan las

características similares a las epiteliales para formar alvéolos secretores de leche, lo que le brinda ese tono rosado” (Giordano et al., 2014;Richard et al., 2020), esta es la razón por la que ha sido relacionado con los periodos de embarazo y lactancia.

Retomando a los adipocitos blancos estos se presentan en zonas de acumulación específica se “pueden acumular en el tejido visceral que rodea los órganos internos así como acumularse en el tejido adiposo subcutáneo que se encuentra en los glúteos, muslos y abdomen” (Trevor et al., 2020). El mecanismo de acumulación de tejido adiposo consta de dos procesos, que puede ser por la capacidad de almacenamiento de los “depósitos adiposos que puede darse por la hiperplasia adipocítica (aumento del número de adipocitos) y el incremento de las células con la hipertrofia adipocítica (aumento del tamaño individual de los adipocitos)” (Lumish et al., 2020).

Tomando en cuenta las zonas donde estos adipocitos se acumulan, en la actualidad existen diferentes medidas comunes de “acumulación del tejido adiposo como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y el índice cintura cadera (ICC), que se utilizan para determinar la presencia de obesidad y son considerados como factores de riesgo establecidos para trastornos metabólicos” (Saini et al., 2021). A pesar que el índice de masa corporal (IMC) es uno de los índices más recurrentes para evaluar la obesidad, como se ha referido anteriormente “este índice no distingue entre masa del tejido adiposo y masa magra en el cuerpo, además no contempla la distribución de la tejido adiposo en el cuerpo” (Yin et al., 2020), por lo que se han realizado estudios con otras medidas de adiposidad como el índice cintura cadera, que puede ayudar a conocer otros factores relacionados con la distribución del tejido graso en el cuerpo.

La acumulación de tejido adiposo presenta diferencias dependiendo de la parte del cuerpo, en relación con el índice cintura cadera “los adipocitos femorales subcutáneos suelen presentar hiperplasia e hipertrofia mientras que los adipocitos viscerales presenta solamente hipertrofia” (Lumish et al., 2020). Este mecanismo es importante para comprender la variabilidad en los patrones de acumulación de tejido adiposo en seres humanos.

Los estudios respecto al tejido adiposo siguen en constantes avances y presentan nuevos descubrimientos que pueden ser importantes para comenzar a entender los factores asociados con este tejido y por qué se distribuye de cierta forma en el cuerpo. La variabilidad del índice cintura cadera tiene un antecedente importante con el mega proyecto de MONICA (*MONItoring trends and determinant in Cardiovascular disease*), la intención de dicho estudio fue investigar las mediciones de la circunferencia de la cintura y la cadera en una muestra de 19 poblaciones (provenientes de países como Republica Checa, China, Francia, Alemania, España, entre otros) desde 1987 hasta 1992.

“Dentro de los resultado se encontraron diferencias significativas entre las circunferencias de las distintas poblaciones contempladas, la diferencia llegó a ser de entre 13 y 15 cm para la circunferencia de la cintura y de 11 para la circunferencia de la cadera” (Molarius et al., 1999). En este estudio se demostró que puede existir variación entre poblaciones en ambas circunferencias, así como en el índice cintura cadera. Además, se encontró diferencias entre el sexo masculino y femenino en cada una de las poblaciones analizadas. Junto con la variabilidad encontrada en otras poblaciones también se ha encontrado que el índice cintura cadera puede estar relacionado con el dimorfismo sexual, donde se ha postulado que “el sexo contribuye a predecir el índice cintura cadera, debido a las diferentes características físicas entre hombres y mujeres” (Yin et al., 2020).

Tabla 1.- Mediciones del proyecto MONICA.

Población	Cintura (cm)			Cadera (cm)			ICC			Total (n)				
	25-35 años	s.e.	Incremento edad	25-35 años	s.e.	Incremento edad	25-35 años	s.e.	Incremento edad					
Hombres	CHN-BEI	79	0,8	7	1,1	93	0,5	3	0,7	0,84	0,005	0,05	0,007	699
	GER-AUU	86	0,7	11	0,9	101	0,5	3	0,7	0,86	0,004	0,08	0,006	862
	ITA-BRI	85	0,7	8	0,9	99	0,5	3	0,8	0,86	0,006	0,05	0,007	737
	AUS-PER	86	0,7	8	1,2	99	0,6	3	0,8	0,86	0,004	0,06	0,007	815
	UNK-GLA	86	0,9	10	1,2	99	0,5	2	0,8	0,86	0,005	0,09	0,007	707
	FIN-TUL	87	0,7	11	1,0	100	0,6	5	0,7	0,87	0,004	0,07	0,006	720
	GER-AUR	88	0,6	11	0,8	101	0,4	4	0,6	0,87	0,004	0,07	0,005	1070
	FIN-KUO	87	0,8	8	1,1	100	0,5	2	0,7	0,87	0,004	0,06	0,006	741
	FIN-NKA	87	0,5	9	0,8	100	0,4	4	0,5	0,87	0,003	0,05	0,005	1425
	SWE-GOT	87	0,7	6	0,9	100	0,5	1	0,7	0,88	0,004	0,05	0,005	775
	ITA-FRI	86	0,7	7	1,0	98	0,5	2	0,7	0,88	0,004	0,06	0,007	896
	FRA-TOU ^b	90	0,7	7	1,0	102	0,5	3	0,7	0,89	0,004	0,04	0,006	580
	AUS-NEW	89	1,4	8	1,5	100	0,9	4	1,0	0,89	0,008	0,04	0,008	747
	YUG-NOS	86	0,7	9	1,0	97	0,6	4	0,8	0,89	0,005	0,05	0,006	778
	GER-HAC	91	1,0	8	1,3	101	0,7	3	1,0	0,90	0,005	0,04	0,007	401
	SWE-NSW	88	0,7	6	1,0	97	0,5	1	0,7	0,90	0,004	0,05	0,006	761
	CZE-CZE*	92	0,5	11	0,8	101	0,4	5	0,6	0,91	0,003	0,05	0,004	1356
	SPA-CAT	91	0,5	8	0,6	99	0,3	1	0,4	0,92	0,003	0,07	0,003	1719
	DEN-GLO	87	0,7	8	1,0	90	0,6	7	0,9	0,98	0,003	0,03	0,003	740
	Mujeres	AUS-PER	73	0,8	7	1,3	99	0,7	3	1,1	0,74	0,005	0,05	0,007
SWE-GOT		73	0,7	8	1,0	97	0,6	5	0,8	0,76	0,005	0,04	0,007	772
FIN-KUO		76	0,7	10	1,0	99	0,6	6	0,9	0,76	0,004	0,05	0,005	803
FIN-NKA		74	0,5	12	0,8	97	0,4	9	0,6	0,76	0,003	0,05	0,004	1563
FIN-TUL		75	0,7	10	1,1	98	0,6	8	0,9	0,76	0,004	0,04	0,007	778
GER-AUU		73	0,7	13	1,0	96	0,7	9	0,9	0,76	0,004	0,07	0,006	861
ITA-FRI		73	0,6	15	1,1	95	0,5	8	0,9	0,77	0,005	0,09	0,007	894
CHN-BEI		72	0,7	12	0,9	94	0,5	3	0,7	0,77	0,005	0,10	0,006	859
GER-AUR		74	0,6	14	0,9	97	0,7	9	0,9	0,77	0,003	0,06	0,005	1082
UNK-GLA		76	0,9	9	1,2	99	0,8	5	1,1	0,77	0,005	0,05	0,007	781
ITA-BRI		74	0,8	13	1,2	95	0,7	8	1,0	0,78	0,005	0,06	0,007	753
SPA-CAT		77	0,5	15	0,8	99	0,4	8	0,7	0,78	0,003	0,08	0,005	1191
AUS-NEW		77	1,4	9	1,6	98	1,3	7	1,5	0,79	0,009	0,04	0,010	757
YUG-NOS		73	0,6	18	1,1	92	0,6	15	1,0	0,79	0,004	0,06	0,006	791
GER-HAC		79	1,2	12	1,7	99	1,1	10	1,6	0,80	0,005	0,04	0,008	480
SWE-NSW		76	0,8	7	1,1	95	0,6	6	0,9	0,80	0,004	0,02	0,006	791
CZE-CZE*		80	0,6	16	1,0	99	0,5	13	0,8	0,81	0,004	0,05	0,005	1410
DEN-GLO		76	0,7	6	1,1	92	0,8	8	1,1	0,82	0,004	0,00	0,006	735

La primera columna están las poblaciones y la clasificación es para AUS-NEW Newcastle, Australia; AUS-PER Perth, Australia; CHN-BEI Beijing, China; CZE-CZE Republica Checa; DEN-GLOW Glostrup, Dinamarca; FIN-KUO Provincia Kuopio, Finlandia, FIN-NKA Karelia del norte, Finlandia; FIN-TUL Turku/Loimaa, Finlandia; FRA-TOU Toulouse, Francia; GER-AUU Augsburg (urbana), Alemania; GER-AUR Augsburg (rural), Alemania; GER-HAC Hale, Alemania; ITA-BRI Brianza, Italia; ITA-FRI Friuli, Italia; SPA-CAT Catalonia, España; SWE-GOT Gothenburg, Suecia; SWE-NSW Suecia del Norte; UNK-GLA Glasgow, Reino Unido; YUG-NOS Novi Sad, Yugoslavia. (Molarius et al., 1999).

Se ha propuesto al dimorfismo sexual como un rasgo bien caracterizado en la distribución del tejido adiposo de especie humana. “A diferencia del índice de masa corporal, tanto los hombres como las mujeres tienden a presentar diferencias en los depósitos de tejido adiposo que definen la forma del cuerpo” (Pulit et al., 2017; Saini et al., 2021). Esta diferencia en la forma del cuerpo y en la acumulación de tejido adiposo puede no ser muy clara cuando se analiza por el índice de masa corporal. No obstante, se ha encontrado en “estudios centrados en la biología de la distribución de la tejido adiposo donde han considerado al índice cintura

cadera como el fenotipo principal ya que puede indicar la cantidad de tejido adiposo localizado en la parte visceral de un individuo” (Heid et al., 2010; Saini et al., 2021).

Para intentar explicar estas diferencias encontradas en los individuos se han formulado diferentes posturas como la plasticidad fenotípica que puede partir desde el crecimiento y desarrollo, las cuales son etapas donde los individuos demuestran ser más sensibles a los cambios y presiones evolutivas, se ha registrado que “la mayor plasticidad fenotípica se presenta durante el desarrollo temprano en humanos y otros mamíferos, las condiciones de vida temprana pueden afectar la historia de vida de los individuos” (Ellis et al., 2009; Ronget et al., 2017; Galipaud & Kokko, 2020).

El ambiente puede tener una gran influencia en diferentes especies, el estudio de Bergman, “en 1847, observó de cerca especies de osos, quienes presentaban diferencias de masa corporal en climas distintos. Por otra parte, Allen añadió en 1877 que las extremidades y colas de ciertas especies tienen a ser más cortas en climas fríos y largas en ambientes cálidos” (Bogin, 2021). Mientras los estudios en seres humanos donde se consideraron estas reglas propuestas por Bergman y Allen, se realizaron en 1953 por Derek Roberts (1935-2016) quien encontró una relación significativa en la masa corporal y la latitud en humanos, los grupos de personas que vivían a altas latitudes tenían mayor masa corporal que aquellos que vivían cerca del ecuador (Bogin, 2021), es posible que el tejido adiposo tenga una función diferente en individuos de distintas latitudes. Por otra parte, es importante considerar que la plasticidad “puede ser costosa y sus beneficios pueden variar con la edad; padres y crías no siempre comparten el ambiente, con consecuencias en la productividad local” (Galipaud & Kokko, 2020).

Dentro de las explicaciones para la acumulación de tejido adiposo Speakman (2008) sugirió que fue la “deriva y no la selección, la principal fuerza impulsora para explicar la distribución de las variantes genéticas actuales que pueden predisponer a la obesidad en las poblaciones modernas” (Reales et al., 2017). Entonces, la variabilidad genética puede predisponer al incremento del tejido adiposo como resultado de procesos que pueden responder a las rutas migratorias que siguió la especie humana a lo largo del mundo, en diferentes poblaciones.

En el estudio de Arner y colaboradores sugirió que los “incrementos significativos en la frecuencia de los alelos asociados con el porcentaje de tejido adiposo en mujeres, contradice la hipótesis de larga duración, la cual afirma que las diferencias entre sexos han decaído adaptativamente después de las transiciones de subsistencia de caza y la recolección hacia la agricultura” (Arner et al., 2020). Esta afirmación refuerza la idea del dimorfismo sexual en el tejido adiposo y que al menos al evaluar por el porcentaje de tejido adiposo, estas diferencias entre hombres y mujeres no se han visto afectadas por el cambio en la alimentación por el paso a la subsistencia de la agricultura.

El dimorfismo sexual ha sido abordado desde otras perspectivas evolutivas ya que algunos de los rasgos “sexualmente diferenciados se han considerado como resultado de la selección sexual. En especies con alta competencia entre machos por el acceso a la pareja, los machos más grandes podrían tener una mayor ventaja competitiva” (Arner et al., 2020), sin embargo, en humanos existen más factores que influyen en la selección de la pareja.

En humanos, la relación entre el dimorfismo sexual y el índice cintura cadera puede estudiarse a partir de la presencia de patrones de selección sexual, es decir patrones de selección de pareja que han brindado una explicación sobre la permanencia de distribución

de tejido adiposo. Por ejemplo, Dixon se refirió en “su teoría evolutiva humana de preferencia de compañera, donde posiblemente el índice cintura cadera se relacionó por vía sexual como una señal del género, salud y fertilidad en mujeres” (Dixson, 2016), con lo anterior se vería que ciertas características serían “seleccionadas” en la pareja en búsqueda de una señal de un individuo apto para sobrevivir y reproducirse. En consecuencia, puede ser la razón de las diferencias en el índice cintura cadera en ambos sexos. Esta variación en la preferencia de la forma del cuerpo y el tamaño podría estar también influenciado” por “dieta visual”, donde la distribución del tejido, la personas están acostumbrados a verse dentro de la afirmación de sus preferencias culturales” (Boothroyd et al., 2012;Dixson, 2016). Sin duda una perspectiva compleja de analizar en la actualidad donde las “preferencias culturales” son ampliadas por nuevas tecnologías como el internet que permite estar en contacto con personas de diferentes partes del mundo y puede ampliar la llamada “dieta visual”. Comprobar la influencia de la selección sexual en humanos resulta complicado por los diferentes factores asociados en la elección de pareja, pero sin duda resulta importante tomar en cuenta para comenzar a entender la variación del índice cintura cadera.

En las preferencias registradas de hombres hacia mujeres se han encontrado valores de índice cintura cadera en diversas poblaciones como ejemplo, los “Matsigenka de Perú, una población aislada culturalmente por la tala y quema, quienes prefieren mujeres con un ICC de 0.9, el mismo resultado fue encontrado para los cazadores recolectores de Hazda de Tanzania” (Cashdan, 2008: Dixson, 2016). Ambas poblaciones de continentes diferentes y con restricciones geográficas para interactuar, pero que presentan valores similares en cuanto a la percepción de los valores esperados en el índice cintura cadera de la pareja ideal. Sin embargo, hablar de selección sexual en humanos es complejo debido a la gran cantidad de

factores culturales asociados en la elección de una pareja y en la reproducción con la misma, por lo que se trata de una fuerza difícil de especificar en seres humanos.

A lo largo de esta sección se han retomado algunas hipótesis desde la perspectiva evolutiva relacionadas con el incremento del tejido adiposo, el cual “puede ser entendida desde múltiples mecanismos donde las presiones selectivas actúan en diferentes contextos, cambios culturales y ambientales, así como el repertorio variable en la selección” (Reales et al., 2017). Para estudiar a los seres humanos es necesario considerar que una explicación desde una sola perspectiva, ya sea biológica o social, puede resultar en una explicación reduccionista de un fenómeno amplio en este caso como la evolución humana, la cual prueba estar influenciada tanto por factores biológicos como sociales y culturales. Y estudios que permitan dejar un precedente de estas características en poblaciones distintas resulta beneficioso en la comprensión de la variabilidad no solo del índice cintura cadera sino de otras mediciones.

Por una parte, es importante reconocer estos factores fisiológicos, evolutivos, así como las hipótesis que se han formulado en torno a la acumulación de tejido adiposo y en especial del índice cintura cadera, no obstante, es necesario profundizar en la parte histórica brindar un sentido a esta investigación.

Antecedentes históricos del tejido adiposo en seres humanos.

Con el fin de estudiar la variabilidad biológica humana en cuanto a las mediciones y proporciones humanas se creó una técnica específica conocida como antropometría. En la actualidad “la definición más aceptada de antropometría es la del antropólogo checoslovaco-americano Ales Hrdlicka (1869-1943), quien propuso a la antropometría como la técnica de medir el cuerpo humano y sus partes” (Hrdlička, 1947; Ledo, 2016). Una definición más

reciente se refiere “al estudio de la medición del cuerpo humano en términos de las dimensiones del hueso, músculo y tejido adiposo” (Nariño Lescay et al., 2016). Esta última definición es relevante debido a la importancia de considerar los diferentes tipos de tejidos en el cuerpo al realizar una medición, ya que su presencia y distribución son importantes en la conformación del cuerpo.

Considerar el incremento del tejido adiposo como una condición presente a lo largo de la historia de la humanidad y reconocer que han existido diferentes percepciones dependiendo del contexto histórico, puede ser importante para poder entender el incremento en la obesidad a nivel mundial. Este breve recorrido histórico de algunas perspectivas entorno al tejido adiposo ayuda a entender que “las construcciones relacionadas con el peso son maleables y a la vez están moldeadas por entornos culturales, organizaciones sociales, expertos e individuos” (Fallon, 1990; Sobal, 2017).

Los factores para considerar que una persona presenta un riesgo causado por la distribución del tejido adiposo en el cuerpo pueden variar dependiendo de la población y el tiempo en el que se encuentre, sin embargo, los estándares médicos brindan una clasificación para todas las poblaciones. “Comúnmente para determinar la obesidad se utiliza el índice de masa corporal o IMC como una medida indirecta de adiposidad en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019), pero actualmente existen otros índices referidos anteriormente, como el índice cintura cadera.

Como se ha visto anteriormente las explicaciones pueden variar y se han generado hipótesis sobre la escasez crónica de alimentos, la búsqueda constante de presas y la necesidad de luchar por la supervivencia, una imagen o símbolo tan antiguo del exceso de masa corporal

parece muy intrigante. Puede suponer que en el pasado “la capacidad de almacenar energía en el tejido adiposo fue considerado como un signo de bienestar y por lo tanto algo digno de ritualización” (Sumińska et al., 2022). Se ha registrado que en la evolución humana pudieron existir escenarios donde los grupos humanos alternaban periodos de hambruna con periodos de relativa saciedad. Estas condiciones son similares a las encontradas en grupos de cazadores-recolectores donde ha sido posible observar en el último siglo y generar hipótesis al respecto que resultan coherentes en el marco explicativo de la evolución humana reciente, una de estas hipótesis es que “el genotipo que favoreció una mayor acumulación de tejido adiposo fue útil para la supervivencia en condiciones de elevada incertidumbre para obtener alimentos” (Garduño-espínosa et al., 2019). Generando una explicación de la tendencia de los humanos para acumular tejido adiposo.

En el caso de México este cambio alimentario se ha observado posterior a las nuevas rutas acceso a las comunidades antes inaccesibles, como el ejemplo de la “incorporación de alimentos industrializados a la dieta de las poblaciones rurales mayas obedeció al abandono de la milpa, el sistema de subsistencia local desarrollado alrededor del maíz en la zona desde tiempos precolombinos y no a un incremento de su disponibilidad” (Prevost et al., 2017). Este cambio en la alimentación puede convertirse en un verdadero problema para el sector de salud en todo el país haciendo necesario la búsqueda de soluciones ante esta problemática.

Perspectivas del tejido adiposo en el pasado.

Existen pocas referencias de la variabilidad en la distribución de tejido adiposo y del índice cintura cadera en el pasado. El índice cintura cadera es un índice recientemente utilizado, por lo que no fue posible encontrar suficiente información histórica. Es importante señalar que la evidencia histórica que se presentara no es específica del índice cintura cadera, debido a

los escasos estudios de la historia de este índice. Por lo cual se hará uso de la evidencia de acumulación de tejido adiposo a lo largo de la historia en diferentes partes del mundo, pero enfatizando el tejido adiposo que se distribuye en las zonas características del índice cintura cadera, así como algunas enfermedades que han sido relacionadas con este índice.

En la literatura suele referirse como principales evidencias de la representación del cuerpo humano en el arte rupestre, las inferencias entorno a este arte deben tomarse con cuidado ya que se tratan de hipótesis debido a la falta de más información. Entre estas representaciones se encuentra las pinturas rupestres, las cuales pueden ayudar a obtener un panorama sobre la percepción de las poblaciones, para algunos autores “estas imágenes sugieren que las poblaciones no eran obesas ya que hay pocos personajes con sobrepeso representados” (Hawkins, 2021). No obstante, aún es complicado entender la percepción de las poblaciones del pasado sobre la acumulación de tejido adiposo, estas pueden tratarse de representaciones de momentos específicos, además es difícil comprobarlo ya que el registro es escaso. Por lo que estas interpretaciones deben tomarse con cautela y no como hechos incuestionables.

Una de las evidencias más utilizadas para referirse al tejido adiposo es una figurilla femenina que se “encontró en la cueva de Hohle Fels, al suroeste de Alemania. La escultura más famosa es la Venus de Willendorf, la cual, representa a una mujer con senos, abdomen y muslos claramente definidos” (Colman, 1998; Sumińska et al., 2022). Para diversos investigadores “esta escultura puede considerarse como un modelo de la obesidad prehistórica o encarna el ideal arcaico de la fertilidad” (Colman, 1998; Sumińska et al., 2022). Recientemente se ha discutido que puede tratarse de “representaciones de deidades femeninas y de fecundidad femenina, en lugar de reflejar quizás a la población en general” (Hawkins, 2021). Aun así, es poco probable descifrar la verdadera intención de la manufactura de estas figurillas debido

una vez más al limitado registro de esa época y las hipótesis entorno a este figurilla deben ser referidas con cuidado.

Figura 2.- Venus de Willendorf.



La Venus de Willendorf (Hawkins, 2021).

Las poblaciones “europeas prehistóricas eran cazadores-recolectores que vivían a nivel de subsistencia, cazando animales y comiendo vegetación. No obstante, hace aproximadamente 10,000 años muchas culturas se organizaron como agricultores y en la crianza de animales” (Hawkins, 2021). En estas poblaciones también se puede encontrar representaciones de la distribución corporal, en relieves de piedra que representan a personas con obesidad del antiguo Egipto: “la reconstrucción de las momias reales sugiere que la reina Hatshepsut, la reina Ahmose-Inhapi y el faraón Ramsés III presentaban una masa corporal excesiva”. Otras representaciones de figuras humanas corpulentas “se encontraron en excavaciones arqueológicas de la antigua Mesopotamia, la civilización maya, la cultura azteca o inca” (Bray, 2009; Haslam, 2016; Sumińska et al., 2022).

Así mismo, la información obtenida de crónicas del imperio medio egipcio (siglo XXI-XVII a. C.) donde “en las enseñanzas de Kagemni, se asoció la obesidad con la glotonería y se consideró como incorrecta” (Ruiz et al., 2019). Esto puede coincidir con la evidencia que ha sido encontrada en “las sociedades agrarias, como las egipcias y las europeas medievales, los seres humanos eran generalmente retratados como delgados” (Hawkins, 2021).

La primera discusión explícita sobre la obesidad como problema clínico vital se encuentra en los trabajos de Hipócrates (469-370 a. P.), quien describió “la salud del cuerpo como un equilibrio de 4 humores (líquidos): sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema. Lo que actualmente se refiere a obesidad, Hipócrates lo definió como un exceso general de humores que consideraba como enfermedad” (Cheng, 2001; Christopoulou-Aletra & Papavramidou, 2004; Haslam, 2007; Sumińska et al., 2022). Hipócrates se considera como el primer médico en el registro histórico en especular que el incremento de tejido adiposo puede provocar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad temprana. “También indicó que las restricciones dietéticas y el ejercicio serían métodos efectivos para eliminar el exceso de peso corporal” (Sumińska et al., 2022). Posteriormente Galeno (130-200 a. P.) médico, cirujano y filósofo, “describió la enfermedad “poliarquía” (poli = muchos, sark = carne, mucha carne), ahora conocida como obesidad mórbida” (Papavramidou, H Papavramidis, S Christopoulou-Aletra, 2004; Papavramidou & Christopoulou-Aletra, 2007; Sumińska et al., 2022).

Los problemas y complicaciones de acumular tejido adiposo también fueron registrados en sociedades orientales, como ejemplo está el cirujano hindú Sushruta (s. VI a. P.) uno de los primeros cirujanos de la historia y Charaka (s. I) un famoso médico hindú, ambos describieron la enfermedad de “Madhu-meha, un equivalente de la diabetes actual, derivado de la acumulación de tejido adiposo. Así mismo distinguieron con precisión dos tipos de esta

dolencia, una asociada con las enfermedades del corazón y buscó las causas de la obesidad dentro de las cuales se consideró el sedentarismo, recomendó el ejercicio y el trabajo físico para disminuir sus efectos” (Bhattacharya, 2009; Dods, 2013; Sumińska et al., 2022). Esto puede ser importante ya que tanto la diabetes como los problemas cardiovasculares han sido relacionados con el índice cintura cadera.

Por otra parte, los registros religiosos en Europa dieron a conocer la perspectiva del estándar de un buen creyente en la cultura cristiana durante la edad antigua, la obesidad ya era juzgada de forma negativa y empezaba a ser condenada. San Pablo (siglo I) en su epístola a los Filipenses consideró enemigos de dios a las personas con obesidad, afirmando: “los enemigos de la cruz de Cristo cuyo final es la destrucción, cuyo dios es su barriga” (Ruiz et al., 2019). Pero no fue hasta el siglo VII que la glotonería se agregó a la lista de los 7 pecados capitales por Agustín en el siglo V y por el papa San Gregorio I en el siglo VII” (Ruiz et al., 2019).

En siglos posteriores Muhhamad ibn Zakariya Al- Razi (854-925) en su libro Al Hawi Fit-Tibb se refirió a las opiniones de sus grandes predecesores (Hipócrates, Galeno) sobre la obesidad, donde apoyo sus creencias con los informes de casos clínicos de pacientes con exceso de peso corporal a quienes había tratado con éxito. Dentro de los cuales se incluía dieta, medicación, ejercicio, masajes, hidroterapia y cambios en el estilo de vida. Otros médicos persas como Ibn Sina, Ibn Hubal Al-Baghdady e Ibn al -Nafis se centraron en la patología de la obesidad y sus complicaciones en sus estudios médicos. Describieron la conexión entre el peso corporal excesivo y las enfermedades cardiovasculares, trastornos del sistema respiratorio y endocrino (Abdel-Halim, 2005; Al-Razi, 1958; Nikaein & Zargarán, 2012; Sumińska et al., 2022).

Fue durante la época barroca cuando el exceso de peso corporal se puede considerar como un símbolo de bienestar y salud. Esto pudo deberse como refiere el autor principalmente a que “la humanidad nuevamente estaba luchando contra las epidemias, la pobreza y el hambre. La obesidad comenzó a identificarse como símbolo de riqueza, vitalidad, fertilidad, sexualidad y belleza” (Sumińska et al., 2022). En el arte característico de este periodo coincide con las imágenes que comienzan a mostrar corpulencia en las obras, como el caso de “Paul Rubens (1577-1640), Rebrandt (1606-1669) y en la pintura georgiana y victoriana, especialmente en las altas esferas de la sociedad con la licencia artística del arte clásico, la mayoría de las veces significaba riqueza o belleza” (Hawkins, 2021).

Un médico y escritor inglés “Tobías Venner en 1660, utilizó por primera vez la palabra “obesidad” (del latín *obesus*, es decir, “uno que engorda al comer” ob- de, esum- comer) en el contexto médico (Sumińska et al., 2022). A finales del siglo XVII la obesidad se convirtió en una preocupación importante entre los médicos, los documentos acerca de las complicaciones y repercusiones relacionadas a la obesidad en la literatura médica aumentaron” (Ruiz et al., 2019).

El Siglo XVIII en Europa fue el periodo de la revolución industrial, caracterizado por un aumento de la cantidad, calidad y variedad de alimentos. En 1757, el médico y fisiólogo escoses, Malcolm Flemyng presento en la Royal Society of Science sus hallazgos de su investigación sobre la obesidad. Afirmó que “la obesidad es el resultado de un exceso de suministro de alimentos, especialmente comidas altamente procesadas y tejido adiposo” (Sumińska et al., 2022). Por otra parte, Giovanni Battista Morgagni, “fundador de la patología moderna en 1761 describió con detalle estudios de casos de obesidad y relacionó la obesidad con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades, haciendo hincapié sobre todo

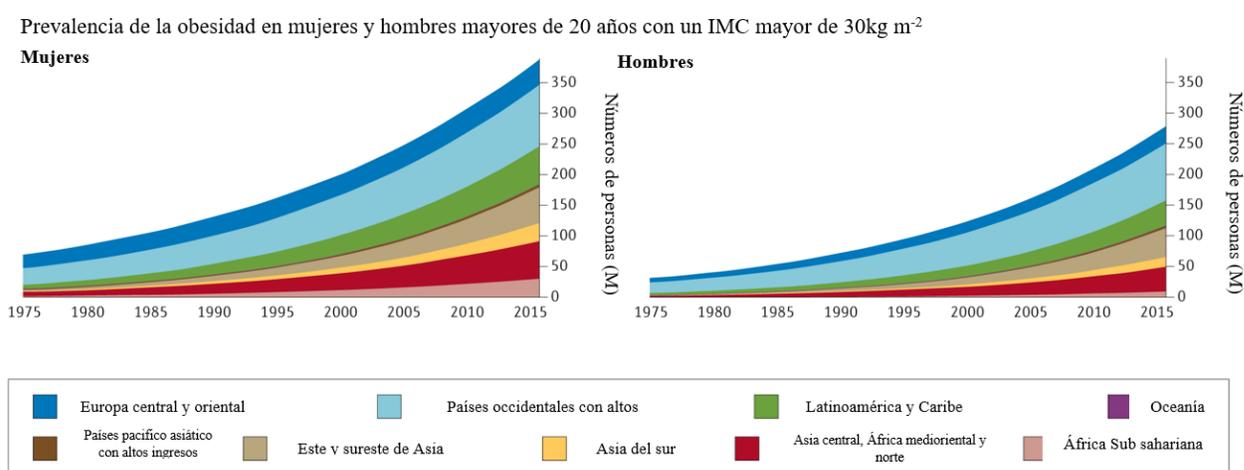
en la distribución del tejido adiposo abdominal” (Ruiz et al., 2019), así mismo “fue el primero en establecer una correlación entre la distribución característica del tejido adiposo (obesidad visceral) y la aparición de los trastornos metabólicos” (Sumińska et al., 2022). Este desarrollo de la ciencia médica permitió registrar y comparar las constantes en dichas enfermedades, que comenzó a ser observada con preocupación, la cual se conserva hasta la actualidad, y prestar atención en el tejido adiposo abdominal.

Más tarde con la llegada de la antropología, una nueva perspectiva del estudio en seres humanos los estudios se enfocaron de “la composición corporal, en un inicio la antropología europea de principios de los mediados del siglo XIX fue básicamente la anatomía y antropometría, la ciencia de las mediciones del cuerpo humanos” (Bogin, 2021). Posteriormente Hawkins asegura que la ciencia ha documentado y estudiado la antropometría humana desde la década de 1830, es decir, “el mismo tiempo que la fotografía sin embargo, existen pocos indicios de que la obesidad fuera un problema prevalente, lo que también se evidencia por la falta de material científico publicado sobre el tema” (Hawkins, 2021). Como resultado del estudio de las mediciones humanas, Adolphe Quetelet (matemático, astrónomo y estadístico belga) “en 1835, llegó a la conclusión de un indicador para determinar la obesidad con el uso del peso ajustado por la altura. En 1972, el llamado índice de Quetelet fue nombrado por Ancel Keys el IMC” (Sumińska et al., 2022).

Por otra parte, durante este periodo, se determinó la diferencia en el crecimiento y desarrollo de los tipos de células grasa fue descrito por primera vez por “Hassall (1849) y Hoggan G. y Hoggan FE 1879. En sus primeras observaciones, Hassall sugirió que algunos tipos de obesidad pueden resultar de un mayor número de células de tejido adiposo, lo que ahora se denomina obesidad hiperplásica” (Sumińska et al., 2022). A finales del siglo XIX y

principios del siglo XX Joseph Babinski y Alfred Fröhlich describieron casos únicos de obesidad en niños en el curso de tumores del hipotálamo y la glándula pituitaria, también conocida como obesidad incurable. “Estos informes tuvieron un impacto en las opiniones sobre el origen de la obesidad, que comenzó a ser percibida no solo como una patología en sí misma, sino también como un síntoma de otras enfermedades” (Sumińska et al., 2022).

Figura 3.- Incremento la obesidad en diferentes países.



La gráfica muestra el incremento en la obesidad determinada por el IMC en diferentes países por sexo de los individuos (Loos & Yeo, 2022).

En épocas recientes, se presentó “un cambio en la dieta baja en grasa y alta en carbohidratos en la década de 1970, se produjo un aumento masivo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas” (Hawkins, 2021). Así mismo el uso de medicamentos para adelgazar, así como técnicas para disminuir la capacidad gástrica como el Bypass gástrico. Según Sjöström “la cirugía bariátrica en obesidad severa se asocia con la pérdida de peso a largo plazo y reduce la mortalidad general. Además, mejora o revierte enfermedades secundarias como la diabetes tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia y la apnea del sueño” (Sumińska et al., 2022).

La incorporación de nuevas perspectivas como la genética, fue posible calcular la heredabilidad de la distribución del tejido adiposo obteniendo “valores de 0.72 y 0.63 para IMC y el tejido adiposo subcutáneo respectivamente, por otro lado, se estimó de heredabilidad de 0.38 para el tejido subcutáneo visceral, además de una heredabilidad de 0.29 para IMC ajustado al tejido subcutáneo visceral” (Norris et al., 2009). Lo anterior en la muestra del “Estudio Familiar de Resistencia a la Insulina y Aterosclerosis en la muestra de hispanos” o por sus siglas en inglés IRASFS Hispanic conformada por 1,190 individuos de 92 familias procedentes del Valle de San Luis, Colorado y 3 de San Antonio, Texas. Si se reconsidera los factores socioeconómicos a los que están expuestos, puede haber diferencias entre poblaciones, sobre todo con el acceso a los alimentos y su calidad, así como el tipo de actividad física las cuales pueden derivar en diferencias en la acumulación de tejido adiposo al igual en los cálculos de la heredabilidad de estos índices.

La distribución de tejido adiposo y la obesidad han sido estudiados desde diferentes perspectivas en cada sociedad, sin embargo, estas son suposiciones entorno a la evidencia actual. Con este breve recorrido histórico es posible notar algunos de los cambios en la perspectiva por los que ha pasado el tejido adiposo en las sociedades, dentro de algunas pasar de ser considerada un signo de riqueza a encontrar su relevancia en la salud y su relación con enfermedades que pueden poner en riesgo la vida de las personas.

Capítulo 2.- Dimorfismo sexual del Índice cintura cadera

El dimorfismo sexual se refiere a “la diferenciación tanto de la morfología como del fenotipo entre machos y hembras” (Pulit et al., 2017). El dimorfismo sexual se presenta en diferentes especies y en el caso del orden de los primates se ha encontrado que la magnitud de los fenotipos sexualmente diferenciados a menudo “es mayor en especies polígamas con alta competencia (gorilas) y menor en especies monógamas (gibones). En la especie humana se ha encontrado que tanto hombres como mujeres presentan diferencias significativas, pero relativamente sutiles en muchos fenotipos antropométricos” (Arner et al., 2021; Sidorenko et al., 2019). “Los estudios enfocados en la composición corporal y la distribución del tejido adiposo los consideran rasgos complejos, los cuales son sexualmente dismórficos tanto en humanos como en animales no humanos” (Pulit et al., 2017).

Sin embargo, se ha observado que “algunos rasgos antropométricos como el IMC, el peso y la altura muestran una distinción mínima o nula cuando se miden por separado en hombres y mujeres” (Pulit et al., 2017). Una explicación ante esta distinción mínima en el dimorfismo sexual fue propuesta por Arner y colaboradores, quienes encontraron que los niveles del dimorfismo sexual “se han reducido adaptativamente después de la transición agrícola como una respuesta adaptativa más equitativa del trabajo y la adopción de nuevas tecnologías” (A. M. Arner et al., 2021). Al considerar que el dimorfismo sexual pudo reducirse por las condiciones ambientales a las que están expuestos los individuos, puede reflejar el efecto al que puede llegar la plasticidad fenotípica en seres humanos. Así mismo, se ha considerado que “las diferencias importantes en el tamaño corporal y las diferencias presentadas en cada sexo están estrechamente relacionadas, lo que sugiere una posible evolución relativamente rápida de rasgos sexualmente diferenciados” (A. M. Arner et al., 2021).

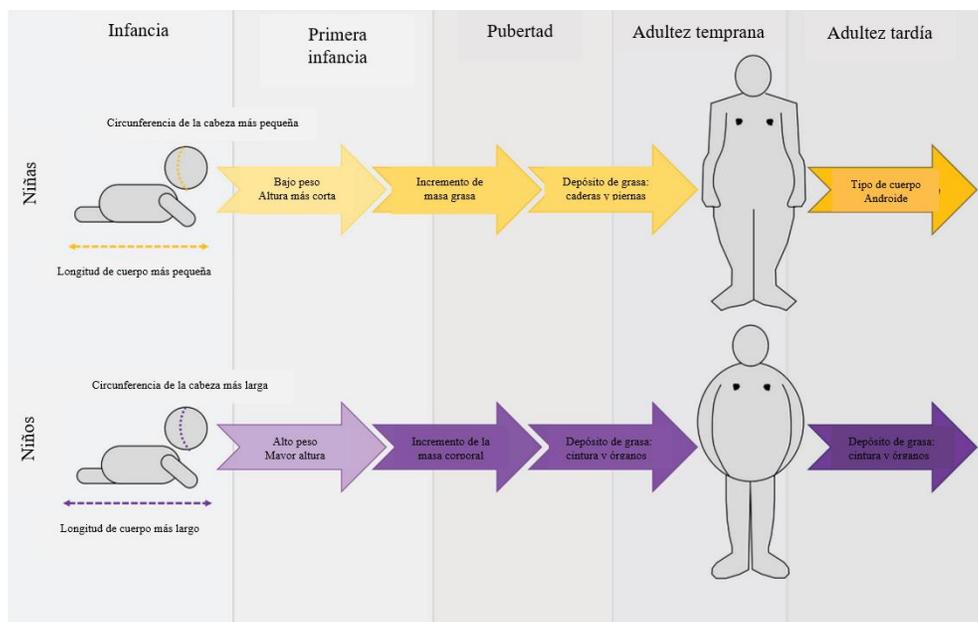
Anteriormente se mencionó las mínimas diferencias entre sexos en rasgos antropométricos como el IMC, al analizar otros índices corporales se ha podido encontrar “que en el índice cintura cadera en ambos sexos tienden a presentar diferencias en los patrones de incremento del tejido adiposo, los cuales afectan la forma del cuerpo” (Pulit et al., 2017). Así mismo, se ha encontrado que “los seres humanos exhiben fenotipos biométricos y enfermedades sexualmente diferenciados” (A. M. Arner et al., 2021). Esta evidencia puede ser una prueba del dimorfismo sexual en humanos y que los estudios de rasgos antropométricos alternativos al índice de masa corporal pueden ser importantes para acercarse a conocer la distribución del tejido corporal. Además, que el índice cintura cadera puede presentar diferencias entre hombres y mujeres a diferencia del índice de masa corporal.

2.1 Origen del dimorfismo sexual.

Según *Barry Bogin*, “la variación de las dimensiones reales al nacer es tan amplia que el pequeño dimorfismo sexual en medio del tamaño es biológicamente insignificante” (Bogin, 2021), en lo que respecta a la distribución de tejido adiposo no sería evidente este dimorfismo sexual en los neonatos. No obstante, aunque las diferencias sean mínimas, el dimorfismo sexual en humanos puede estar presente en diferentes etapas de la vida de un individuo. Por ejemplo, en “etapas tempranas de la vida se ha encontrado que los hombres tienden a ser más pesados al nacimiento que las mujeres, así como presentar cuerpos más largos y con mayor circunferencia de cabeza” (Pulit et al., 2017). Estas diferencias también fueron reportadas por Barry Bogin, quien encontró que “al nacer los niños son un poco más largos, más pesados y con cabezas más grandes que las niñas, además las niñas tienden a tener más tejido adiposo subcutáneo que los niños” (Bogin, 2021). Las diferencias encontradas en los individuos desde el nacimiento hasta la edad adulta pueden ser relevantes para considerar la integración de la

teoría de historia de vida junto con los estudios de sexo, este enfoque puede ayudar a comprender los factores implicados en la conformación del cuerpo adulto y el dimorfismo sexual.

Figura 4.- Dimorfismo sexual en las diferentes etapas de la vida.



Diferencias presentadas en mujeres (parte superior) y hombres (parte inferior) a lo largo de la vida (izquierda a derecha) desde la infancia, pasando por la niñez, pubertad, adultos jóvenes y adultos (Pulit et al., 2017).

Las diferencias encontradas entre hombres y mujeres están registradas a lo largo de la vida de los individuos, durante la infancia las niñas tienden a tener una circunferencia de la cabeza menor y un cuerpo más pequeño en comparación de los niños. A lo largo de la vida las diferencias pueden ser más evidentes, hasta terminar en las diferentes siluetas de cuerpo que presentan hombres y mujeres en la edad adulta, como pueden observarse en la figura 4.

Dentro de los cambios en los tejidos corporales encontrados en ambos sexos, se ha podido observar que tanto hombres como mujeres “generalmente tienden a perder masa en los

primeros años (aproximadamente en edades entre 1 a 6 años), durante la pubertad, las mujeres comienzan a acumular más tejido adiposo general mientras que los hombres acumulan músculo magro” (Pulit et al., 2017). A su vez, *Bogin* encontró que “las mujeres tienden a acumular mayor tejido adiposo subcutáneo a cualquier edad y el tejido adiposo incrementa durante la adolescencia” (Bogin, 2021). Estas diferencias son más evidentes después de la pubertad, “las mujeres acumulan tejido adiposo en el tronco y las extremidades en un grado proporcionalmente mayor en comparación con otras partes del cuerpo, mientras que los hombres acumulan una mayor cantidad de tejido adiposo en el tronco” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019). Por lo que en esta etapa de la vida el tejido adiposo puede desempeñar un papel muy importante en el crecimiento y desarrollo humano.

El tejido adiposo puede incrementar o disminuir de distinta forma entre hombres y mujeres, esto se presenta a lo largo de la vida pero comienzan a ser más evidentes en la edad adulta. Se ha registrado que “las jóvenes incrementan tejido adiposo continuamente de los 8 a los 18 años, lentamente o con posibles pérdidas de tejido adiposo durante el crecimiento acelerado en la adolescencia” (entre los 11 a 12 años), mientras que en la mayoría de los jóvenes “es una absoluta pérdida de tejido adiposo durante la adolescencia y pueden no tener más tejido adiposo a los 18 años que presentaban a los 6 años” (Bogin, 2021). Esta diferencia el tejido adiposo puede reflejar la importancia de algunos de los factores implicados como la edad y el papel de hormonas.

En lo que respecta a la distribución del tejido adiposo, Wells y colaboradores en 2007 encontraron que la mayoría de los “hombres tienden a presentar un cuerpo más androide, caracterizado por mayor musculatura en la parte superior del cuerpo mientras que las mujeres tienden hacia un físico más ginecoide, donde el tejido adiposo se deposita alrededor de las

caderas, glúteos y piernas, referido como región glúteo-femoral” (Dixson, 2016). También se ha referido que “el tipo de cuerpo de las mujeres tiende tener forma de “reloj de arena” o “pera”, con depósitos de tejido adiposo más frecuentemente alrededor de las caderas y muslos” (Pulit et al., 2017) como es posible observar en la figura 5.

Figura 5.- Siluetas propuestas a partir del índice cintura cadera entre sexos.



Diferencia en las siluetas de la distribución de tejido adiposo por sexo (Gil-Campos et al., 2014)

Por su parte, en hombres “suelen presentarse hombros anchos y cintura estrecha, a menudo desarrollan acumulación de tejido adiposo alrededor de la región media con el incremento de la edad, estas características generan la denominada silueta androide” (Pulit et al., 2017). Se ha sugerido que los índices distintos al índice de masa corporal, pueden captar diferentes tipos de tejido adiposo, lo cual puede ser la clave para comprender el dimorfismo sexual en la distribución de tejido adiposo; “las mujeres tienden a tener más tejido adiposo subcutáneo (SAT) y los hombres más tejido adiposo visceral (VAT). Los estudios de asociación genética han revelado polimorfismos específicos en estos tejidos” (Pulit et al., 2017). El denominado

“tejido adiposo subcutáneo SAT se refiere al tejido adiposo debajo de la piel, mientras que el tejido adiposo visceral (VAT) recubre los órganos internos” (Mittal, 2019).

2.2 Efecto de las hormonas en la acumulación del tejido adiposo.

Los factores relacionados con las diferencias de sexo en la distribución del tejido adiposo probablemente son multifactoriales, dentro de los “que se encuentran las hormonas sexuales, factores intrínsecos de la célula, el microambiente del depósito adiposo, la influencia genética y epigenética específica del tejido” (Lumish et al., 2020). Estos factores pueden influir en el dimorfismo de la distribución del tejido adiposo en diferentes periodos de la vida. Por ejemplo, durante la pubertad y la adolescencia se liberan dos tipos de hormonas implicadas en la composición corporal, un tipo son los “andrógenos, que dirigen la deposición del músculo en la parte superior del cuerpo y otro tipo son los estrógenos, que inhiben la acumulación de músculo mientras que promueve la distribución de tejido adiposo ginecoide” (Wells, 2007; Dixson, 2016). Por lo que esta diferencia en la distribución de tejido adiposo durante el desarrollo puede ser dictada por las hormonas predominantes en cada sexo.

Para explicar “las diferencias entre hombres y mujeres en la distribución del tejido adiposo destaca el papel de las hormonas sexuales, así como el microambiente y las propiedades específicas de las células dentro de los depósitos de tejido adiposo” (Lumish et al., 2020). Así mismo, se ha sugerido que “la distribución de tejido adiposo en las piernas y el tronco de las mujeres se debe principalmente a efectos de las hormonas gonadales femeninas en los progenitores mesenquimales de los tejidos musculoesqueléticos y adiposos” (Rask-andersen et al., 2019). Estos resultados podrían explicar la diferencia en el incremento del tejido adiposo en mujeres, ya que concuerda con la etapa del crecimiento posterior a la liberación de hormonas para la diferenciación de los sexos.

La edad también ha sido considerada como factor importante en la distribución de tejido adiposo y se ha relacionado con las hormonas, se ha observado que conforme la edad avanza el índice cintura cadera puede cambiar sobre todo en mujeres. La silueta del cuerpo de las mujeres y la composición corporal a menudo cambia durante la menopausia, esto se puede observar “cuando la forma del reloj de arena llega a cambiar hacia un tipo de cuerpo más androide, con un incremento de la deposición de tejido adiposo alrededor del abdomen” (Pulit et al., 2017), estas diferencias “se han atribuido a las características que se presentan en la menopausia como la variación de las hormonas reproductivas, cambios antropométricos y metabólicos” (Farahmand et al., 2022).

2.3 Índice cintura cadera y reproducción.

En relación a la reproducción se ha referido que el índice cintura cadera puede jugar un papel importante en cuanto a la selección sexual, la cual también ha sido estudiada a partir de las preferencias en la pareja deseada por el índice cintura cadera. En el estudio de Singh en 1993 reportó que en una muestra conformada por hombres jóvenes de USA presentaban preferencias para un índice cintura cadera menor de 0.70 y propuso que “las preferencias de los hombres suelen ser similares en la diversidad cultural, a los hombres pueden importarles la juventud y salud de la pareja a largo plazo” (Dixson, 2016). Aunque la selección sexual es difícil de comprobar en seres humanos, se ha registrado preferencias del índice cintura cadera de la pareja en diferentes poblaciones. Por ejemplo, el estudio de Cameron con los *Bakossi*, quienes “viven principalmente de una subsistencia horticulturista, se encontró que los hombres encontraban un índice cintura cadera femenino de 0.8 más atractivos tanto para relaciones de corto como a largo plazo” (Dixson, 2016). Sin embargo, un punto necesario a

recordar es la diferencia entre el estándar de una pareja “ideal” y el verdadero acceso a la pareja ya que, aunque los individuos deseen a una pareja con un índice en específico esto no significa que necesariamente se reproduzcan con la pareja deseada.

La relación del índice cintura cadera con la reproducción se relaciona con el incremento en la producción de hormonas, en especial en “los niveles de la hormona del estradiol relativa a la progesterona, los cuales predicen las tasas de fertilidad más altas reportadas en mujeres que presentan un índice cintura cadera bajo y pechos grandes” (Jasienska et al., 2004; Dixson, 2016). Así mismo, la acumulación de tejido adiposo en mujeres ha sido relacionada con la reproducción debido a que los tejidos derivados de la mesénquima, así como los tejidos relacionados con la reproducción femenina pueden ser importantes para distribución del tejido adiposo en las piernas y el tronco de las mujeres.

Esta acumulación de tejido adiposo es sumamente importante en el cuerpo de las mujeres debido al papel durante el embarazo, “cuando las reservas del tejido adiposo glúteo-femoral son movilizadas para proveer energía durante la gestación, durante el tercer trimestre para el desarrollo neural del feto así como en el posparto con la lactancia” (Lassek & Gaulin, 2008; Dixson, 2016). Durante el embarazo se puede enfatizar la importancia del dimorfismo sexual en la distribución del tejido adiposo, “el incremento en el tejido adiposo, especialmente alrededor del abdomen es característico del embarazo y posparto” (Pulit et al., 2017).

Por otra parte, la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la “diabetes mellitus gestacional (DMG), que aumenta el riesgo de muerte para la madre y el niño, así como aumenta el riesgo de enfermedades cardiometabólicas y el riesgo de padecer obesidad posteriormente en la madre. Así mismo, la obesidad también puede aumentar el riesgo de

infertilidad, de aborto y de complicaciones durante el embarazo” (Pulit et al., 2017). Por otra parte, al observar la influencia del exceso de tejido adiposo durante el embarazo y el parto se ha encontrado que los patrones de un “bajo peso en mujeres pueden ser beneficioso desde el punto de vista de la plasticidad fenotípica en ciertas regiones obstétricas. Actualmente el aumento de la obesidad produce neonatos más grandes que aumentan la dificultad en los partos” (Ricklan et al., 2020). Respecto al índice cintura cadera se ha encontrado que “un valor bajo permite un centro en balance para la locomoción bípeda durante el embarazo, no obstante el incremento en la adiposidad central materna se ha asociado con infantes con peso saludable al nacer” (Singh, D., & Singh, 2011; Dixon, 2016). La influencia de la adiposidad durante este periodo es sumamente importante tanto para la madre como para los neonatos, por lo que estos patrones pudieron mantenerse debido su relevancia en la reproducción.

2.4 Dimorfismo sexual en la zona pélvica

Al evaluar la cadera también es posible encontrar diferencias entre hombres y mujeres, lo cual podría influir en las diferencias que se pueden encontrar entre el sexo. Al igual que los patrones que presenta el tejido adiposo “el dimorfismo sexual pélvico es detectable durante el periodo fetal y en toda infancia, pero se hace más pronunciado al inicio de la pubertad, cuando los huesos de la cadera de hombres y mujeres pueden distinguirse fácilmente en función de su morfología general” (Fornai et al., 2021).

En específico al observar la forma del “ilion y el pubis, zonas con mayor dimorfismo sexual en las poblaciones humanas, hace que la pelvis sea la mejor estructura anatómica para determinar el sexo de esqueletos en contextos antropológicos y forenses” (Betti, 2017). Dentro de las diferencias encontradas en las mujeres se caracterizan por “una muesca ciática mayor más ancha, un arco compuesto, una rotación hacia fuera del isquion y un pubis medio-

lateralmente alargado (Genovés 1959)”. La morfología del pubis es dismórfica y las mujeres suelen poseer un arco ventral en el aspecto anterior del cuerpo del pubis, una concavidad subpúbica y un aspecto medial más estrecho de la rama isquiopúbica acompañado de una cresta discreta (Fornai et al., 2021). Básicamente la forma de la cadera resultado de la unión de la pelvis, el ilion y las crestas en mujeres hacen que la cadera sea más abierta hacia los lados y más corta (pubis) en comparación con la de los hombres.

Los estudios enfocados en la región de la cadera han propuesto el famoso dilema obstétrico, la base del principio del dilema obstétrico es que la amplitud bi-acetabular más estrecha podrían conducir a un canal pélvico más pequeños y esto a su vez a un “incremento del riesgo de desproporción feto pélvica y una labor de parto obstruida, donde la cabeza y el cuerpo del neonato no se ajusta para pasar a través del canal de parto de la madre” (Betti, 2017). Básicamente sugiere que, a raíz de la marcha bípeda y los cambios morfológicos implicados para la locomoción eficiente, estos cambios posiblemente afectaron la morfología de la pelvis en humanos de tal manera que pudo reducir el canal de parto y esto puede complicar el paso de neonato en el momento del parto.

Por lo tanto, se ha sugerido que “las fuertes restricciones evolutivas causadas por las presiones selectivas compartidas como la locomoción bípeda actuaron en la pelvis de los seres humanos, gracias a esto se puede esperar encontrar una baja variabilidad en la forma de la estructura pélvica” (Betti, 2017). “Las diferencias en el canal de parto podrían deberse a efectos estocásticos de la deriva genética que acompañaron a la expansión geográfica de la especie humana” (Betti & Manica, 2018).

Sin embargo, al analizar la pelvis en conjunto se encontró que “no solo el canal de parto muestra una gran variedad en comparación con otras áreas de la pelvis (Kurki, 2013) y las

mujeres no son menos variables en comparación de los hombres” (Betti, 2017). Por lo que los cambios que sugiere el dilema obstétrico han afectado tanto a hombres como a mujeres y como se ha referido anteriormente la gran variabilidad pudo verse afectada por las migraciones en la especie humana junto con el aislamiento geográfico por la deriva genética. Recientemente el dilema obstétrico se ha complejizado al encontrar que, en lugar de ser un problema “estático provocado durante la historia evolutiva humana, el dilema obstétrico cambia con los factores ecológicos como el crecimiento durante el desarrollo y el estatus nutricional actual” (Ricklan et al., 2020). Estos resultados pueden ampliar la perspectiva de la variedad de factores involucrados en diferentes regiones del cuerpo humano y puede enfatizar la importancia de la teoría de historia de vida para contemplar estos factores involucrados durante el crecimiento y desarrollo de un individuo.

Desde un punto de vista evolutivo se ha sugerido que “los fenotipos sexualmente diferenciados podrían responder a la selección a un ritmo evolutivo demasiado lento en respuesta a cambios ambientales y culturales recientes, entonces, cualquier cambio reciente es más parecido a los reflejados por la deriva genética y/o las respuestas no genéticas a los cambios ambientales más que debido a la selección natural” (Arner et al., 2020).

En mujeres ha sido posible encontrar que en casos extremos “la respuesta fisiológica (y probablemente adaptativa) ante una hambruna puede implicar amenorrea, si la hambruna es causada por el agotamiento local del suministro de alimentos, entonces puede influir más allá del crecimiento exponencial hacia la regulación de la fecundidad” (Galipaud & Kokko, 2020). Esto puede reflejar lo complicado que puede llegar a ser comprender la evolución humana en algunos de los rasgos observados, cuando se habla del ser humano se debe tomar

en cuenta que no solo los mecanismos evolutivos son responsables en la evolución humana, sino que la influencia de los factores culturales, así como de los ambientales pueden resultar sumamente importantes en la variabilidad humana.

Las diferencias encontradas en cada sexo pueden depender de que rasgo se esté analizando, pero en lo que respecta a la distribución tejido adiposo, es posible encontrar diferencias en poblaciones distintas, se ha especulado diferentes teorías sobre el origen y la asociación con los factores característicos en cada sexo. Parte de estas diferencias pueden ser explicadas por los posibles procesos evolutivos, la asociación con los factores ambientales o como parte de una predisposición otorgada por las diferencias hormonales características de cada sexo que su vez pueden estar relacionadas con la edad y con la genética de cada individuo. Esto puede tener consecuencias en la salud de los individuos y el índice cintura cadera en específico puede presentar asociación con diferentes enfermedades encontradas en diferentes estudios.

2.4 Índice cintura cadera y relevancia médica.

El tejido adiposo puede impactar en la salud de las poblaciones, diversos estudios se han enfocado en conocer las causas que puede desencadenar este tejido adiposo en seres humanos con el fin de crear estrategias eficaces y reducir los casos de enfermedades asociadas con estas condiciones. Ante el incremento observado “durante las últimas cuatro décadas donde la prevalencia del sobrepeso y obesidad ha aumentado en el mundo” (Shamah-Levy et al., 2019), estos estudios pueden ser muy importantes para conocer las posibles causas de este incremento. En México “la prevalencia del sobrepeso y obesidad en adultos es ahora la segunda registrada a nivel mundial sólo después de los Estados Unidos” (Turcotte et al., 2019), esto remarca la importancia de estudios que puedan evaluar los factores implicados en el incremento del tejido adiposo y obesidad para intentar frenar el incremento de la misma.

Sin embargo, estudiar los factores que propician el incremento de tejido adiposo no ha sido sencillo debido a su “origen multifactorial, el cual puede influir a nivel inmediato (nivel individual), intermedio (entorno de los individuos) y básicos o estructurales (a nivel macro), a lo largo de la vida” (Rivera Dormarco et al., 2018). En relación a estos niveles se ha discutido que dentro de estos posibles factores implicados en el incremento del tejido adiposo se encuentra la cultura, la cual puede ser considerada en cada uno de estos niveles en el diseño de campañas eficaces para disminuir los casos de obesidad, que puede ser resultado del incremento del tejido adiposo. Considerando que “la cultura puede ser determinante de los comportamientos alimenticios y consecuentemente, en el proceso salud-enfermedad de los individuos y de las comunidades” (Gómez & Velázquez, 2019).

Así mismo, la importancia del ambiente en la salud ha sido referida en los estudios de Neel quien reconoció que “los cambios culturales que acompañan la progresión de la sociedad tribal hacia la urbanización habían creado nuevos ambientes con consecuencias significativas para la salud humana” (Garduño-espínosa et al., 2019). Estos cambios pueden ser de suma importancia ya que también se ha señalado que el incremento en el tejido adiposo “se puede atribuir al avance de las economías y a la adopción del transporte mecanizado, la urbanización, el crecimiento comercial, la industrialización, un estilo de vida cada vez más sedentario y una transición nutricional a alimentos procesados y dietas altas en calorías en los últimos 30 años” (Richard et al., 2020).

Estas variables pueden ser importantes para la salud de las poblaciones, pero así mismo se ha encontrado que no solo el incremento de tejido adiposo es preocupante sino que la distribución de este tejido también puede ser relevante en algunas enfermedades debido a que se ha encontrado que “la distribución de tejido adiposo en segmentos discretos dentro del

cuerpo humano está asociado con un riesgo diferencial para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas” (Rask-andersen, et al, 2019).

Así, el índice cintura cadera puede ayudar a advertir el incremento del tejido adiposo en la cintura y la cadera para cada sexo, este índice puede ser muy útil en estos casos ya que se considera “un indicador poco costoso, sencillo de aplicar y fácil de interpretar en los 3 niveles de atención de salud. A su vez, orienta sobre la morbilidad y mortalidad a la que puede estar sometido un individuo o una población con sobrepeso” (Rodríguez et al., 2018). La técnica para obtener el índice cintura cadera es utilizando una cinta métrica para tomar ambas circunferencias (de la cintura y cadera) y dividiendo el valor de ambas, el resultado obtenido es comparando en las tablas estandarizadas que permiten conocer la condición del individuo.

Como resultado del uso del índice cintura cadera se ha encontrado que un índice de cintura cadera alto está asociado “con un patrón de distribución de tejido adiposo adverso, el cual produce señales de correlaciones metabólicas como la resistencia a la insulina y niveles más bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad” (Fehlert et al., 2017). Así mismo, se ha encontrado “asociado con el síndrome metabólico. En este síndrome están implicados múltiples factores, que contribuyen al comienzo o progresión de la obesidad” (Streng, et al., 2018). Otras enfermedades relacionadas con un índice cintura cadera alto se ha encontrado que “mientras la asociación entre índice de masa corporal y la arterioesclerosis esta menos pronunciada, se ha encontrado que la obesidad central es importante en el inicio y progresión de la arterioesclerosis” (Streng, Voors, et al., 2018), por lo que este índice puede ayudar predecir el riesgo a esta enfermedad.

Se ha encontrado evidencia de la relación entre el índice cintura cadera, el sexo y las enfermedades, donde la región en que se encuentra el tejido adiposo puede presentar

diferencias en la predisposición a enfermedades como ejemplo “en las extremidades inferiores, como la cadera y las piernas se ha relacionado con una menor incidencia de infarto de miocardio y muerte coronaria observada en mujeres durante la mediana edad” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019). La diferencia de acumulación de tejido adiposo también ha registrado riesgos diferentes para enfermedades en cada sexo, por ejemplo, en la silueta de “manzana con distribución central de tejido adiposo, común en hombres se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas. Por otra parte la silueta de pera común en mujeres puede proteger contra enfermedades cardiometabólicas” (Lumish et al., 2020). Por lo que el sexo puede ser un factor importante en la predisposición de enfermedades derivadas de la acumulación del tejido adiposo en el cuerpo.

En otro estudio se encontró una correlación entre la “obesidad abdominal y el incremento en el riesgo de muerte en pacientes femeninas con insuficiencia cardíaca pero no en pacientes masculinos” (Streng et al., 2018). El riesgo de muerte a partir de los valores del índice cintura cadera también se ha reportado, en “pacientes con alto índice cintura cadera presentan mayor riesgo de mortalidad, aunque presenten un índice de masa corporal bajo” (Streng et al., 2018). Esto puede reflejar que el riesgo de obesidad en base a la clasificación de cada índice puede variar, es decir, que puede influir más en cómo se distribuye el tejido adiposo que la cantidad. Anteriormente se ha referido que el índice cintura cadera puede estar relacionado con enfermedades cardiovasculares, esto se ha podido observar a partir de las cifras reportadas por la OMS “en 2017 murieron 40 millones de personas por alguna ECD (enfermedad crónica degenerativa). Las enfermedades cardiovasculares representan la mayoría de las muertes por ECD (17,7 millones de personas) al año, seguidas de cáncer (88,8 millones), enfermedades respiratorias (3.9 millones) y diabetes (1.6 millones)” (Manzanero et al., 2018).

Estas cifras son sumamente preocupantes a nivel mundial y puede resaltar la necesidad de encontrar medidas eficaces para disminuir el porcentaje del índice cintura cadera, asociado con dos enfermedades crónico degenerativas mencionadas anteriormente, las cuales cobran la vida de millones de personas (las enfermedades cardiovasculares y diabetes). En México en 2017 se registró que “las principales causas de mortalidad se relacionaron a enfermedades del corazón (20.1%), incluidas las enfermedades isquémicas del corazón, diabetes mellitus (15.2%) y tumores malignos (12.0%)” (INEGI, 2019).

La salud es un factor importante para cualquier población en el mundo, los resultados obtenidos de diferentes estudios donde un alto índice de cintura cadera se ha asociado con enfermedades que pueden poner en riesgo la vida de los seres humanos. Esto puede justificar la necesidad de estudios que se enfoquen en conocer su variabilidad. Comprender a profundidad los factores implicados en la distribución de tejido adiposo en el cuerpo, pero en especial el índice cintura cadera asociado con múltiples enfermedades crónico degenerativas, puede ayudar a crear políticas de salud eficaces enfocadas en disminuir los casos de obesidad para cada población. Así mismo considerar al sexo como una variable importante debido a su asociación con el índice cintura cadera, el cual, puede ser explicado por diferentes factores a lo largo de la vida como las hormonas, la edad, y la evolución humana.

Capítulo 3.- Componente genético del Índice Cintura Cadera.

“En la última década, los estudios genéticos en humanos se han enfocado en la comprensión de rasgos complejos como la obesidad” (Lumish et al., 2020). Recientemente los estudios de asociación a nivel del genoma (GWAS⁶) han demostrado ser “una poderosa herramienta para explorar el componente genético de muchos rasgos complejos” (McCarthy. et al., 2008; Saini et al., 2021), por lo cual esta herramienta puede ser importante para investigar el componente genético de la variación diferentes rasgos como en este caso el índice cintura cadera en los individuos y entre hombres y mujeres.

Uno de los resultados encontrados para el índice cintura cadera corresponde a estimaciones de “heredabilidad del índice cintura cadera en poblaciones europeas varía del 22 al 61% al controlar para IMC” (Turcotte et al., 2019). Sin embargo, los estudios de variación registrada en otras poblaciones diferentes a las europeas son limitados, más aún cuando se trata de estudios que contemplen el componente genético y la variación de estos índices.

3.1 Variación poblacional en estudios de acumulación de tejido adiposo.

Los estudios que evalúan la obesidad y/o el índice cintura cadera a partir del componente genético, se han realizado en su mayoría en muestras de poblaciones con ancestría europea o descendientes de las mismas. Considerando que “las poblaciones latinoamericanas representan un atractivo sujeto de análisis debido a sus historias demográficas, evolutivas y culturales únicas” (Reales et al., 2017), se considera posible encontrar diferencias a causa de estas historias demográficas que han acompañado a estas poblaciones. En el caso de la “población mexicana, se ha registrado que alberga un amplio grado de diversidad genética,

⁶ Genome Wide Association Studies

la extensión de esta es comparable con la divergencia entre europeos y poblaciones del Este de Asia” (Turcotte et al., 2019). Esto puede deberse a eventos históricos que generaron una gran movilización y flujo genético en población mexicana, como pudo ser la conquista, la colonia o la recepción de migrantes, en diferentes partes del territorio nacional por lo que se puede reconocer la gran variabilidad poblacional en México puede justificar la necesidad de este tipo estudios enfocados en población mexicana.

Turcotte y colaboradores señalaron “la importancia del enfoque de los estudios de GWAS en poblaciones diferentes a la europea como necesarias para identificar el componente genético de la variación del índice cintura cadera” (Turcotte et al., 2019). Sumado a esto, las diferencias encontradas en los índices antropométricos en poblaciones latinoamericanas pueden “reflejar una interrelación compleja entre culturas, factores sociales y genéticos actuando a gran escala” (Ruderman et al., 2019). Si se acepta la existencia de diferentes factores sociales, factores culturales y genéticos, no solo entre las poblaciones latinoamericanas y las europeas sino entre las mismas poblaciones latinoamericanas, entonces podría ser útil realizar más análisis para observar la posible influencia de estos factores en índices como el índice cintura cadera en las poblaciones, donde estos factores sean considerados.

La población de México se ha señalado que se caracteriza por presentar un gran componente indígena dentro de los cuales el más referido es el “nahua (más frecuente en el norte y centro de México) y dos subcomponentes pequeños, uno relacionado con los nativos del sur de México y otro con los mayas (visto principalmente en mexicanos de Yucatán)” (Chacón Duque, et al., 2018). Aunque estos grupos son los más referidos en el componente genético,

la realidad es que México se caracteriza por tener una gran diversidad de grupos indígenas, los cuales aún no son explorados a profundidad en investigaciones de carácter genético.

Estos estudios genéticos pueden apoyarse de registros históricos para complementar parte de la información de las poblaciones por ejemplo, ha sido posible registrar parte de la historia del estado de México, el cual “se consolidó como entidad receptora de migrantes indígenas en los últimos lustros y una buena parte de estos son originario de la Ciudad de México” (Granados Alcantar & Quezada Ramírez, 2018). La ciudad de México al ser “la capital del país ha sido un asentamiento para poblaciones provenientes de entidades vecinas. Esta tendencia indica que la población indígena se está asentando en municipios periféricos de la zona metropolitana de la ciudad de México” (Granados Alcantar & Quezada Ramírez, 2018).

Por otra parte, dentro de los estudios genéticos relacionados con la obesidad en poblaciones indígenas de México, se han estudiado a los Tarahumara, un grupo indígena proveniente del norte de México, donde se encontró “mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres (48.6% y 37.1% respectivamente) en comparación con los hombres (37.1% y 17.1%). Así como prevalencia de hipertensión arterial y obesidad de 21.43% y 27.0% respectivamente en esta población. Al comparar estos resultados con los encontrados en otras poblaciones fuera de México, se encontró que en Perú “poblaciones indígenas los asháninkas, la prevalencia de hipertensión fue de 14.5% y la obesidad de 4%” (Manzanero et al., 2018). Ante esta diferencia, es importante al considerar la información obtenida de poblaciones provenientes de países cercanos, sin embargo, también puede ser importante obtener este tipo de información en las poblaciones del México.

Por otra parte, un estudio realizado en poblaciones descendientes de mexicanos en Estados Unidos se encontró que “entre mayor ancestría indígena americana se asociaba más con el

índice cintura cadera pero no con el IMC, sugiriendo la contribución del tejido adiposo visceral en el riesgo de enfermedades metabólicas con estos grupos étnicos” (Santiago-Torres et al., 2017). Este estudio ayuda a entender la gran influencia de la ancestría en el índice cintura cadera, en específico para las mujeres. Así mismo los resultados de “comparar dos poblaciones cercanas, en el caso de las mujeres de México y Perú se registraron altos valores en las medidas de adiposidad central por ICC y por el índice cintura talla, pero no para IMC” (Ruderman et al., 2019), esto resalta la importancia que pueden presentar los índices que consideren a la circunferencia de la cintura, al menos en ambas poblaciones.

Por último, en un estudio realizado en “adultos mexicanos con altos niveles de sobrepeso y obesidad, encontraron que tanto la adiposidad general como la abdominal son factores de riesgo importantes de muerte prematura” (Gnatiuc et al., 2020). Por lo tanto, la reducción en la obesidad, en especial del tejido adiposo abdominal dentro de la población mexicana puede ser de suma importancia para evitar el riesgo de muerte en los habitantes, es especial la reducción de la obesidad central, la cual ha sido relacionada con diferentes enfermedades que pueden afectar la calidad de vida de los individuos.

No obstante, México es un país diverso tanto en sus habitantes como en los estilos de vida en cada región de país, estas condiciones pueden resultar sumamente importantes para entender los factores que pudieron conducir a la situación actual. Ante la preocupación mundial por el incremento en los porcentajes de la obesidad y las consecuencias a las que se expone presentar altos índices de obesidad, los estudios que analizan específicamente las poblaciones y los factores que influyen en la incidencia de este incremento pueden ser importantes para generar soluciones efectivas en la disminución de cualquier situación que ponga en riesgo a las poblaciones.

3.2 Principales genes asociado a la acumulación de tejido adiposo.

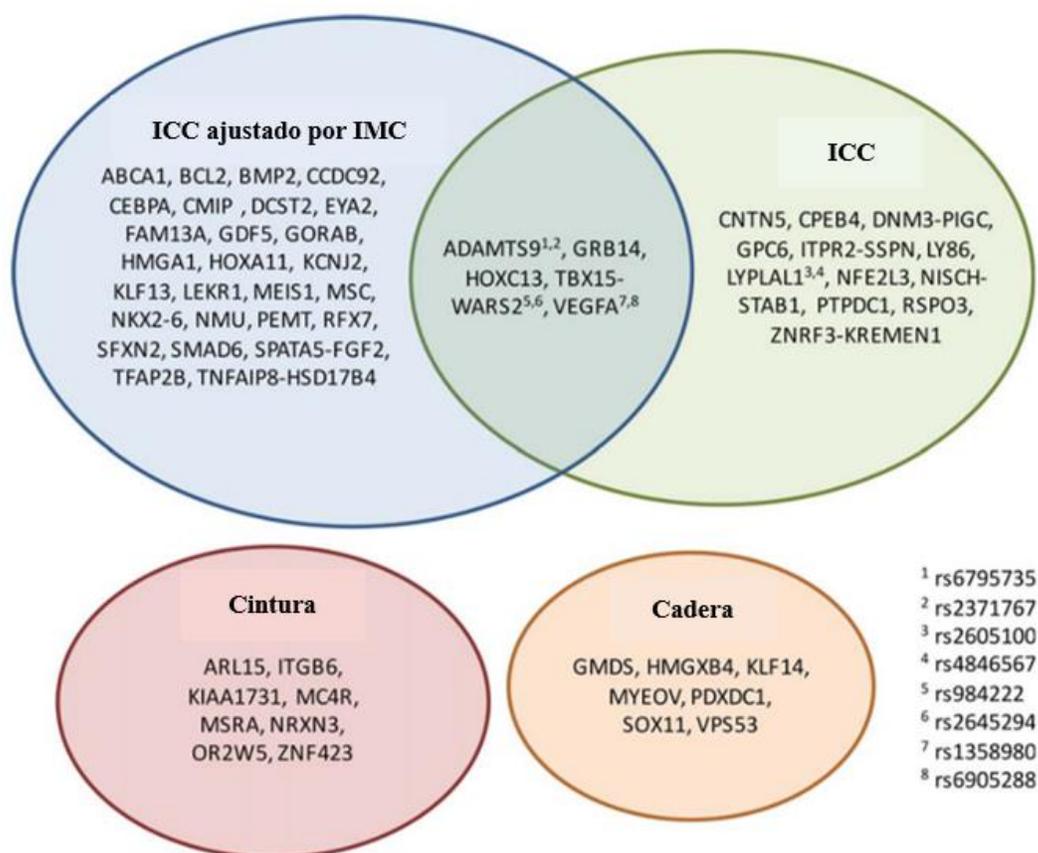
En las últimas décadas, los estudios de asociación a nivel del genoma han encontrado diferentes variantes genéticas asociadas con la acumulación de tejido adiposo. Por ejemplo, uno de los genes más recurrentes en estos estudios de asociación es “el gen FTO que presenta asociación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con la obesidad y el índice de masa corporal en varias poblaciones, convirtiendo a FTO en el primer gen candidato asociado a la obesidad” (Yajnik et al., 2009; Vasan et al., 2013; Saini et al., 2021). Así mismo el “gen del desarrollo HOX13 puede determinar el patrón de expresión específico de los adipocitos que han sido observado en diferentes depósitos de tejido adiposo” (Gesta et al., 2006; Lanctot et al., 2007; Saini et al., 2021). Estas asociaciones son importantes en los estudios de acumulación de tejido adiposo en el cuerpo.

Otro gen considerado como “candidato para la acumulación del tejido adiposo es el MC4R, el cual desempeña un papel importante en la regulación del peso corporal y el apetito” (Huszar et al., 1997; Saini et al., 2021). Dentro de las asociaciones para este gen se ha encontrado que no solamente es importante en “la regulación del peso corporal sino también por la asociación con la circunferencia de la cintura, el índice cintura cadera y el porcentaje de tejido adiposo” (Saini et al., 2021). A diferencia de genes como el FTO y el HOX13, este gen puede tener una asociación con la acumulación de tejido adiposo y a la vez con LA distribución en el cuerpo humano.

En 2017, Fehrlert y colaboradores analizaron una muestra de 915 individuos de ancestría europea con el fin de explorar el componente genético de la distribución del tejido adiposo.

Utilizaron 49,144 resonancias magnéticas, las cuales pueden ser útiles para determinar la distribución de tejido adiposo, además de pruebas de tolerancia a la glucosa.

Figura 6.- Genes asociados con diferentes mediciones antropométricas.



Resumen los genes y variantes genéticas asociadas para cada una de las mediciones corporales estudiadas dentro de (Fehlert et al., 2017). WHR representa al Índice cintura cadera, WHRadjBIM para el índice cintura cadera ajustado por IMC, mientras que la circunferencia de cintura con Waist y la circunferencia de cadera con Hip..

Se genotiparon 65 variantes genéticas dentro de genes que previamente fueron asociados con regiones de acumulación de tejido adiposo y de índices corporales, como la circunferencia de la cintura y la cadera, índice cintura cadera y también índice cintura cadera ajustado por índice de masa corporal. Dichas asociaciones se pueden observar en la Figura 6 donde se agrupan estas variantes genéticas en los diferentes índices y circunferencias analizadas.

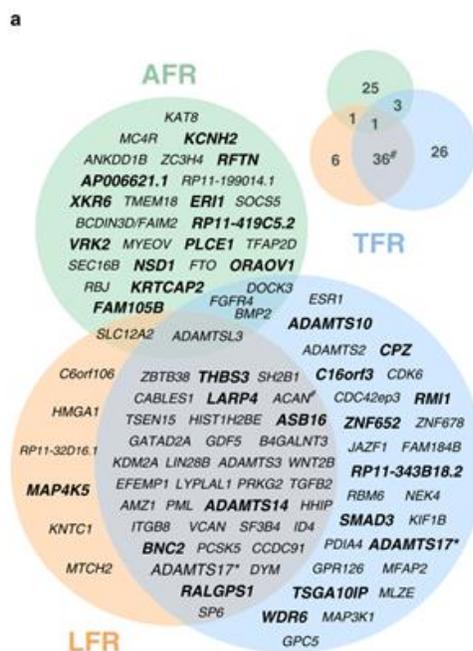
Dentro de los genes asociados al índice cintura cadera (ICC) se encontraron CNTN5, COEB4, DNMT3B, GPC6, ITPR2-SSPN, LY86, LYPLAL1 (con dos variantes genéticas rs2605100 y rs4846567), NFE2L3, NISCH-STAB1, PTPDC1, RSPO3, ZNRF3-KREMEN1. Mientras que los genes del índice cintura cadera ajustado para el IMC se encontraron; ABCA1, BCL2, BMP2, CCDC92, CEBPA, CMIP, DCST2, EYA2, FAM13A, GDF5, GORAB, HMGA1, HOXA11, KCNJ2, KLF13, LEKR1, MEIS1, MSC, NKX2-6, NMU, PEXT1, RFX7, SFXN2, SMAD6, SPATA5-FGF2, TFAP2B, TNFAIP8-HSD17B4. Para los genes que se asociaron de manera independiente tanto al índice cintura cadera por sí solo y al índice cintura cadera ajustado por el índice de masa corporal fueron; ADAMTS9 (rs6795735, rs2371767), GRB14, HOXC13, TBX15-WARS2 (rs984222, rs2645294) y VEGFA (rs1358980, rs6905288).

Un resultado importante de este análisis fue que “solo la puntuación de riesgo asociada con el índice cintura cadera en GWAS mostró un patrón poco saludable del metabolismo y distribución de tejido adiposo” (Fehlert et al., 2017). Los autores de esta investigación concluyeron que los resultados pueden ser útiles en un futuro para predecir enfermedades asociadas con la acumulación de tejido adiposo determinado genéticamente, en especial al evaluar por el índice cintura cadera.

En otra muestra procedente del Biobanco del Reino Unido, donde Rask Andersen y colaboradores realizaron estudios de asociación al nivel de genoma en “362,499 individuos con los fenotipos de la proporción de tejido adiposo distribuido en diferentes partes del cuerpo como los brazos, piernas y tronco” (Rask-andersen, M. Karlsson, T. E Ek, W. Johansson, 2019). La medición del tejido adiposo fue tomada a partir de impedancia

biométrica segmentaria, clasificaron a cada sección como AFR⁷ al tejido adiposo en brazos, mientras TFR⁸ para el tejido adiposo en el tronco o torso y por último LFR⁹ para el tejido adiposo en las piernas de los individuos.

Figura 7 .-Genes correlacionados con regiones del cuerpo.



La figura **a** representa los genes asociados a cada región del cuerpo analizada AFR (índice de tejido adiposo en brazo), TFR (índice de tejido adiposo en tronco) y LFR (índice de tejido adiposo en piernas) (Rask-andersen et al., 2019).

En la intersección entre la tejido adiposo del tronco y las piernas donde se encuentran las circunferencias de la cintura y la cadera se encontraron genes como THBS3, LARP4, ASB16, ADAMTS14, BNC2 y RALGPS1, así como LYPLAL 1. A pesar que en el estudio de Rask-Andersen y colaboradores no realizó una correlación con los índices antropométricos más utilizados para determinar la obesidad (como el índice de masa corporal o el índice cintura

⁷ Arm Fat Ratio

⁸ Trunk Fat Ratio

⁹ Leg Fat Ratio

cadena), se pudo identificar genes asociados a estas secciones del cuerpo donde suele almacenarse el tejido adiposo para el índice cintura cadera. Dentro de los cuales no se encontraron los genes comúnmente asociados con la obesidad como FTO y HOX13. Sin embargo, en la lista de genes sí aparece MC4R asociado con el apetito y la regulación de tejido adiposo, en este caso se asoció con segmento superior AFR.

3.3 Componente genético, índice cintura cadera y sexo.

“En los últimos años se han encontrado cada vez más pruebas de que la variación genética común tienen efectos diferentes en los hombres y mujeres” (Bernabeu et al., 2021). Como se ha observado en los resultados encontrados “en algunos GWAS de obesidad general, se ha revelado un notable vínculo con el dimorfismo sexual” (Pulit et al., 2017). Esta diferencia también puede estar presente en el índice cintura cadera como medida antropométrica, los análisis para evaluar la heredabilidad de este índice por sexo han encontrado “valores de 12.10% y 1.70% de heredabilidad específica de las mujeres y hombres, respectivamente” (Bernabeu et al., 2021). Una diferencia porcentual importante entre hombres y mujeres, siendo más alta en mujeres.

Una de las características del índice cintura cadera es que puede presentar diferencias en la forma para cada uno de los sexos y gracias a los estudios de asociación (GWAS) “se han identificado múltiples loci y vías metabólicas asociadas a las mediciones de la obesidad central. Muchos de estos loci están asociados a patrones marcados de dimorfismo sexual, gran parte de las asociaciones más fuertes se encuentran en mujeres” (Lumish et al., 2020). Por lo tanto, los factores genéticos podrían responder parcialmente a la diferencia en los

patrones de distribución de tejido adiposo central en hombres y mujeres, siendo la asociación en mujeres sumamente interesante.

Una de las propuestas para explicar las diferencias entre hombres y mujeres es que “las diferencias de sexo pueden tener su origen en los cromosomas (XX frente XY), a su vez en los efectos hormonales epigenéticos que influyen en el desarrollo y en los efectos hormonales que son reversibles” (Lumish et al., 2020). Esta hipótesis se generó a partir de los análisis realizados en otras especies animales, por ejemplo, en el estudio de Chen y colaboradores demostraron que “el número de cromosomas X en ratones gonadectomizados¹⁰ afectaba aumentando la adiposidad y la ingesta de alimentos en ratones con más cromosomas X” (Lumish et al., 2020) es decir, en ratones hembra. Considerando que las hembras presentan dos cromosomas X, esta hipótesis puede tener sentido en la diferencia de acumulación de tejido adiposo y en la ingesta de alimentos, sin embargo, esos estudios fueron realizado en animales no humanos por lo que aún queda duda esta hipótesis y no se ha encontrado cómo pueden influir los cromosomas en la adiposidad de los seres humanos.

Sumado a las evidencias de esta diferenciación entre hombres y mujeres en la distribución de tejido adiposo, “múltiples estudios muestran que más del 50% de los loci asociados al tejido adiposo central tienen un dimorfismo sexual significativo, pero poco conocido y la mayoría de los loci tienen efectos más fuertes en mujeres” (Lumish et al., 2020). Estas diferencias también se han encontrado en algunos resultados obtenidos a partir de los estudios de asociación a nivel del genoma donde se han encontrado “98 asociaciones independientes del tejido adiposo, 29 de estas no se habían asociado con anterioridad. Y se encontraron 37

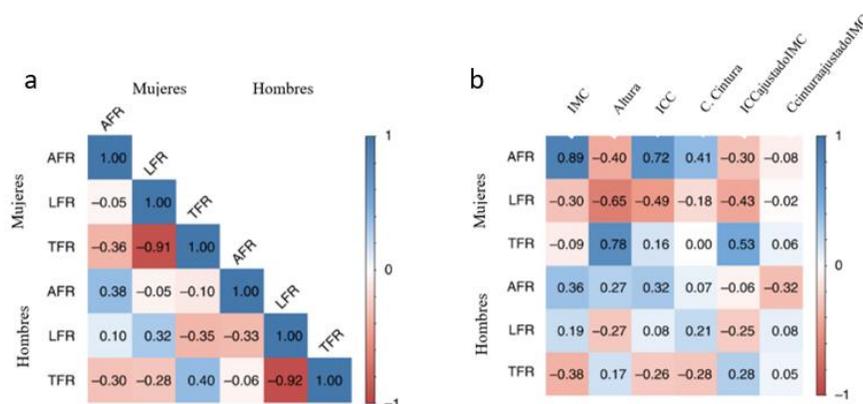
¹⁰ Extirpación de ovarios o testículos. Consultado en <https://www.cun.es/diccionariomedico/terminos/gonadectomia>.

variantes asociadas solo para mujeres” (Rask-andersen et al., 2019). Sin embargo, ante las diferencias encontradas en cada sexo para la acumulación de tejido adiposo, se generan más preguntas que respuestas. Ante esta situación se realizan esfuerzos intensos para mapear la genética del “tejido adiposo y explorar los mecanismos causales de las asociaciones genéticas específicas del sexo con la obesidad central y la distribución de la tejido adiposo” (Lumish et al., 2020). Estos estudios se realizan con el fin de determinar con mayor certeza las causas y factores asociados a la acumulación del tejido adiposo en los seres humanos.

La influencia del sexo en diferentes índices y regiones del cuerpo, fueron descritas en el estudio de Rask-Andersen y colaboradores quienes encontraron diferencias en algunos rasgos antropométricos como el índice de masa corporal (BMI), circunferencia de la cintura (WC), la altura (height), índice cintura cadera (WHR), así como el índice cintura cadera ajustado al índice de masa corporal (WHRadjBMI) y la circunferencia de la cintura ajustada al índice de masa corporal (WCadjBMI). Por otra parte, también se analizó el tejido adiposo del cuerpo en 3 segmentos, se utilizó AFR (Arm Fat Ratio) para referirse al índice de tejido adiposo en brazos, LFR (Left Fat Ratio) para el índice de tejido adiposo en las piernas y TFR (Trunk Fat Ratio) para el índice de tejido adiposo en el tronco.

La asociación de estos índices de tejido adiposo y los índices antropométricos asociados por sexo encontrados en la figura b, se encontró una asociación más alta en el índice cintura cadera (WHR) en el segmento TFR para mujeres con un valor de 0.16 en comparación con el valor de -0.26 en hombres, mientras que la asociación del índice cintura cadera con LFR con valores de -0.49 para mujeres mientras que para hombres con un valor de 0.06. En ambas secciones del cuerpo se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres dentro de la muestra de ese estudio.

Figura 8.- Correlación de rasgos antropométricos con el sexo.



La figura **a** muestra la correlación entre los índices de tejido adiposo y el sexo. La figura **b** la correlación entre los índices de tejido adiposo y los rasgos antropométricos estandarizados por sexo (Rask-andersen et al., 2019).

Por otra parte se ha sugerido que “el gen LYPLAL1 se encontró asociado con el índice cintura cadera solo en mujeres” (Lindgren et al., 2009; Saini et al., 2021). Así mismo, variantes genéticas “cercanas al gen LYPLAL1 han sido asociados con un incremento del ICC y la obesidad central en los estudios de GWAS con señales fuertes en mujeres” (Lumish et al., 2020). Este gen también fue reportado en los trabajos de Fehlert et al 2017 y Rask-Andersen et al 2019, a pesar que estos estudios no consideraron las diferencias entre hombres y mujeres.

En las poblaciones latinoamericanas Jill M Norris y colaboradores (2009) analizaron una muestra que constó principalmente de descendientes de Hispanos residentes en Estados Unidos. Este estudio fue dividido en dos fases, la primera un GWAS con un total de 223 individuos (edad promedio 41 años) y la segunda fase con 1190 individuos (edad promedio 42.8). Se analizó el índice de tejido adiposo visceral subcutánea y se identificaron 129 variantes genéticas para múltiples fenotipos de adiposidad. Pero para el tejido adiposo visceral destacaron las regiones rs12707628 y rs7086207, además del gen FTO en las poblaciones de origen “hispano”. Así mismo este último se ha reportado que “influye en la

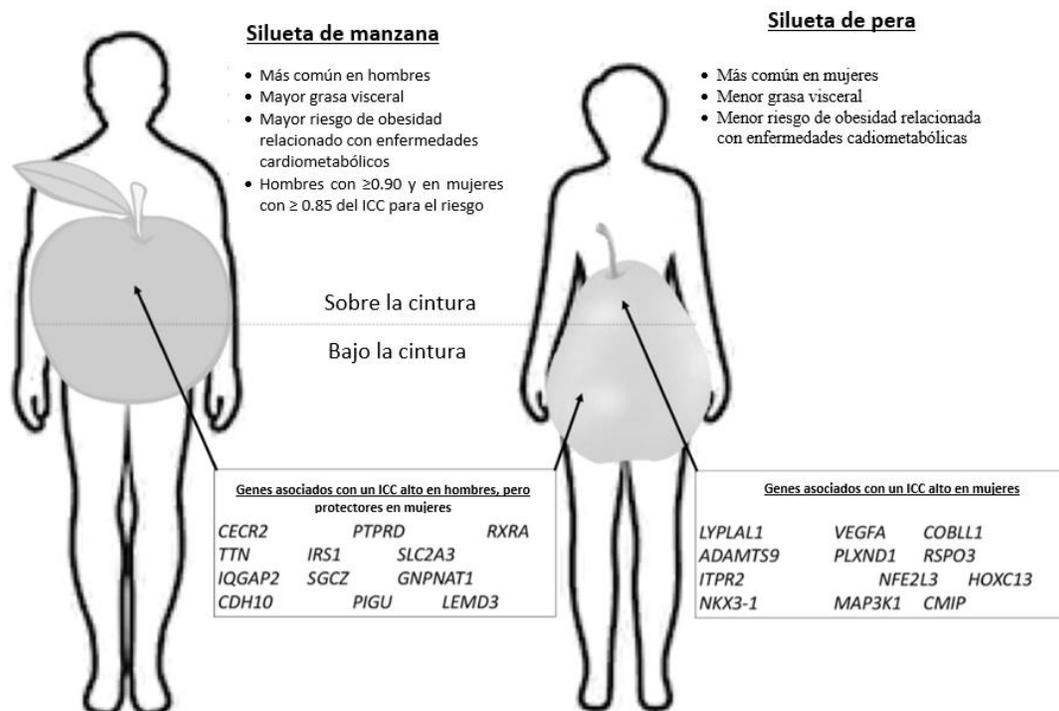
obesidad y se asoció con la distribución de tejido adiposo independientemente del IMC y el sexo” (Saini et al., 2021).

En población mexicana el estudio de Turcotte y colaboradores realizados en niños de 5 a 17 años, se identificó la asociación genética del índice cintura cadera en niños mexicanos a partir de 12 loci que habían sido reportados anteriormente en adultos europeos. Como resultado encontraron asociaciones significativas para el índice cintura cadera con una interacción importante del sexo. Especialmente la variante “rs1443512 del gen HOXC13 y la puntuación genética con una asociación significativa para el índice cintura cadera de las niñas” (Turcotte et al., 2019). Fue posible encontrar diferencias de asociación genética previo al incremento hormonal característico del brote puberal, cuando comienzan a presentarse las diferencias entre hombres y mujeres. Concluyeron que los niños mexicanos tienen un alto riesgo para obesidad abdominal y perfiles lipídicos perjudiciales. Así mismo “apoya la transferibilidad parcial de señales de asociación del índice cintura cadera de los GWAS europeos específicos de sexo en niños y adolescentes de la población mexicana” (Turcotte et al., 2019), refiriéndose a los procesos de recombinación genética en la historia de México. La influencia de la ancestría encontrada en el estudio de Turcotte y colaboradores apoya a su vez los resultados encontrados por Ruderman y colaboradores, quienes “sugieren que la ancestría genómica podría tener un efecto significativo en la obesidad independientemente del estatus económico o de educación de los individuos” (Ruderman et al., 2019).

Esta evidencia entorno a los genes “destacados para la acumulación de tejido adiposo central en diversos estudios la gran mayoría, tienen efectos específicos en función del sexo y esos efectos se observan mayormente en mujeres” (Lumish et al., 2020), tal y como se ha reportado en los estudios anteriores. Como resultado se han encontrado genes asociados con

las dos siluetas predominantes que responden a la acumulación de tejido adiposo de los individuos (silueta de manzana y de pera), en la que se encontraron genes asociados a estos patrones de acumulación, donde también se encontraron genes específicos para mujeres.

Figura 9.- Genes asociados a la forma de cuerpo en Hombres y Mujeres.



Características de cada silueta en ambos sexos hombre (izquierda) y mujeres (derecha), con sus características. En los recuadros inferiores se encuentran los genes con mayor asociación para hombres y mujeres (Lumish et al. 2020).

Ambas siluetas tienen características distintas, “los hombres comúnmente presentan la silueta de manzana, con mayor tejido adiposo visceral. A la vez tienen mayor riesgo asociado con la obesidad y enfermedades cardiometabólicas, hombres con 0.90 o mayor presentaron un aumento el riesgo. Mientras las mujeres tienden a tener la forma de pera, con menor tejido adiposo visceral y por lo tanto un menor riesgo asociado enfermedades cardiovasculares” (Lumish et al., 2020).

Los genes mayormente asociados con hombres fueron CECR2, PTPRD, RXRA, TTN, IRS1, SLC2A3, IQGAP2, SGCZ, GNPAT1, CDH10, PIGU y LEMD3. Mientras que los mayormente asociados en mujeres LYPLAL1, VEGFA, COBLL1, ADAMTS9, PLXD1, RSPO3, ITPR2, NFE2L3, HOXC13, NKX3-1, MAP3K1 y CMIP. En “la acumulación de tejido adiposo la contribución de las mujeres a la variación genética es significativamente mayor que en hombres” (Saini et al., 2021), estos resultados concuerdan con investigaciones anteriores donde se ha encontrado una cantidad mayor de genes y variantes genéticas asociadas para mujeres.

Recientemente los estudios sobre la “interacción gen ambiente sugiere que pueden existir diferencias de sexo en el grado en que los factores de estilo de vida pueden mitigar el riesgo genético de la adiposidad o de rasgos relacionados con la adiposidad” (Lumish et al., 2020). Estos estudios pueden contribuir a detectar la predisposición genética de la obesidad, así como considerar otros factores relacionados con el estilo de vida de los individuos, los cuales pueden tener un efecto en la acumulación de tejido adiposo. La importancia de este tipos de estudios radica en la necesidad de tener información suficiente para poder comprender “las funciones biológicas precisas de los genes en la regulación del tejido adiposo, podría ser útil para desarrollar mejores estrategias de gestión de la enfermedad” (Saini et al., 2021). En el caso del índice cintura cadera las enfermedades relacionadas con él.

El componente genético puede ser importante en la variación del índice cintura cadera, son múltiples los estudios genéticos que analizan el tejido adiposo y derivado de esto se han encontrado variantes genéticas involucradas en la distribución del tejido adiposo, por esta razón se considera importante para los análisis genéticos en el estudio del índice cintura cadera para diferentes poblaciones.

Capítulo 4.- Metodología y Resultados.

4.1 Metodología.

La primera parte de este proyecto constó de la recopilación de información relevante de los estudios de índice cintura cadera, es decir las variables y resultados obtenidos en otras investigaciones. Se encontró que uno de los criterios más importantes en otras investigaciones fue el dimorfismo sexual y junto con la evidencia del componente genético forma parte de los ejes centrales en esta investigación. Con este antecedente se planteó la ruta de análisis seguida, así como el planteamiento de los alcances y limitaciones de esta investigación para la muestra de CANDELA México.

Conformación de la base de datos.

La base de datos que se utilizó fue una submuestra derivada del Proyecto CANDELA¹¹ (Consortio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica). Este proyecto fue realizado por un “consorcio multidisciplinario internacional que tiene como objetivo investigar la variabilidad genética y fenotípica de poblaciones humanas de América Latina” (University College London, 2011). La coordinación general del proyecto CANDELA estuvo bajo el cargo del Dr. Andrés Ruiz Linares de University College London (UCL). En el caso de México, el investigador principal el Dr. Samuel Canizales Quinteros del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y como coordinadores del proyecto se encuentran los Antropólogos Físicos de la ENAH, Víctor Acuña Alonzo y Jorge Alfredo Gómez Valdés (De Avila Becerril, 2021).

¹¹ <https://www.ucl.ac.uk/biosciences/candela-consorcio-para-el-analisis-de-la-diversidad-y-evolucion-de-latinoamerica>

La base de datos total del proyecto CANDELA se construyó principalmente con individuos residentes de ciudades en diferentes países como Ciudad de México (México), Medellín (Colombia), Lima (Perú), Porto Alegre (Brasil) y Santiago (Chile). Los voluntarios de México en su mayoría fueron estudiantes de la Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH) y de las facultades de medicina y de química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), los voluntarios fueron principalmente adultos de ambos sexos, quienes firmaron un consentimiento informado al momento de participar en el estudio (De Avila Becerril, 2021). Es importante mencionar que previo a la toma de muestras y mediciones todos los voluntarios dieron su consentimiento informado por escrito. Se obtuvo aprobación de los comités de ética de la Universidad Nacional Autónoma de México (México), Universidad de Antioquía (Colombia), Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú), Universidad de Tarapacá (Chile), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil) y University College Londres (Reino Unido) (Adhikari et al., 2019).

Para cumplir los objetivos del proyecto fue necesario recopilar diferentes datos (antropométricos, de componente genético y socioeconómicos), para fines de esta investigación se tomarán en cuenta los datos tomados en Ciudad de México (ZME), con las variables de datos antropométricos (las circunferencias de cintura y cadera) y la información genética de los individuos, así como datos generales de los participantes del proyecto (sexo, edad, datos socioeconómicos y ancestría).

Material genético: Las muestras de sangre fueron recolectadas por un flebotomista certificado y se extrajo siguiendo los procedimientos estándar de laboratorio (Ruiz-Linares et al., 2014). A cada participante le extrajeron 10 ml de sangre periférica, repartidos en dos tubos con anticoagulante EDTA (Acido Etilendiaminotetraacético). La extracción de ADN

se llevó a cabo en los laboratorios de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán). El material genético fue enviado al Departamento de Genética, Evolución y Ambiente de UCL en Londres (Everardo Martínez, 2016). Dichos análisis incluyeron la caracterización por medio de microarreglo (*Illumina HumanOmniExpress chip*) de un total de 730,525 variantes genéticas conocidas como SNPs o Polimorfismo de un solo Nucleótido (De Avila Becerril, 2021). Las estimaciones de ancestría utilizadas en este trabajo fueron calculadas a partir “de 92,328 SNPs autosómicos, dichos marcadores fueron seleccionados después de excluir aquellos con desequilibrio de ligamiento como se menciona en (Adhikari et al., 2015) a partir de ejecuciones supervisadas por el software Admixture (Alexander et al., 2009). Las poblaciones de referencias para la ancestría africana y europea se eligieron a partir de los datos del proyecto HAPMAP y la referencia de las poblaciones nativo americanas se calcularon como se describe en el estudio de Ruiz-Linares et al., 2014¹²” (Adhikari et al., 2015).

Datos antropométricos: El equipo de investigación local realizó un examen físico de cada voluntario utilizando el mismo protocolo e instrumentos en todos los sitios de reclutamiento. Se obtuvieron datos de la talla, el peso, circunferencia de cabeza, cadera y cintura (Ruiz-Linares et al., 2014). Para obtener las mediciones de la cintura y la cadera se siguió el protocolo dictado por las normas internacionales para la Valoración Antropométrica:

¹² 169 africanos de 5 poblaciones de África Occidental Subsahariana; 299 europeos de 7 poblaciones de Europa Occidental y del sur; y 408 nativos americanos de 47 poblaciones de México hacia el sur Ruiz-Linares et al., 2014.

- Circunferencia de la cintura: se tomó con el sujeto en posición relajada, de pie y con los brazos cruzando el tórax. Este perímetro fue tomado a nivel de la región más estrecha entre el último arco costal y el borde de la cresta ilíaca. De no ser posible tomar el punto más estrecho, la medida es tomada sobre el punto medio entre la última costilla y el borde de la cresta ilíaca (ISAK, 2005).
- Circunferencia de la cadera: Con la misma posición solo que los brazos plegados alrededor del tórax, los pies deben mantenerse juntos y los músculos glúteos relajados. Este perímetro se toma al nivel de la máxima protuberancia de los glúteos que usualmente corresponde en la región anterior aproximadamente al nivel de la sínfisis pubiana (ISAK, 2005).

Todas las mediciones se obtuvieron por duplicado y la media de las dos mediciones se retuvo para análisis posteriores (Ruiz-Linares et al., 2014). Así mismo, se recopilaron en cédulas diferentes variantes tanto categóricas (color de cabello, ojos, etc.) así como variantes cuantitativas de mediciones antropométricas clásicas como talla, peso, circunferencias de cintura y de cadera, entre otros. Es importante mencionar que el registro de las mediciones antropométricas se realizó con la ropa que portaban por lo que puede afectar la precisión de los datos registrados (De Avila Becerril, 2021; Everardo Martínez, 2016).

Datos personales: correspondiente a los cuestionarios con diferentes apartados para recopilar información como el sexo, edad, fecha de nacimiento, lugar de nacimiento propio, así como de padres y abuelos tanto maternos como paternos (Everardo Martínez, 2016), nivel de educación, ingreso socioeconómico y ocupación. A cada voluntario se le aplicó un cuestionario estructurado. Donde se obtuvo información de los indicadores de posición socioeconómica. El primer nivel educativo más alto alcanzado, categorizado en: (1)

ninguno/primario/técnico (2) secundario y (3) universitario y posgrado. El segundo indicador es un índice de riqueza obtenido a partir de una lista de elementos utilizados para evaluar el nivel de vida. Dentro de estos items fueron: propiedad de la vivienda, numero de baños en la residencia, artículos del hogar (automóviles, bicicletas, nevera/congelador/lavavajillas, televisores, radios, reproductores de CD/DVD, aspiradora, lavadora) y disponibilidad de electrodomésticos. Se utilizó un análisis de componentes principales para examinar la variabilidad de cada muestra en el país y se conservaron el primer componente principal como indicador de riqueza. Para permitir las comparaciones entre países, se convirtió el puntaje de riqueza de un individuo en deciles dentro de cada país (Ruiz-Linares et al., 2014).

Criterios de inclusión: Los criterios de inclusión para la base de datos utilizada en este análisis, fueron que los individuos presentaran la clave ZME (muestra tomada en México), que presentaran circunferencia de la cintura y la cadera, datos genómicos y la variable de sexo. Después de aplicar estos criterios de inclusión en la muestra para los análisis descriptivos, la muestra se redujo de 1682 a un total de 1,272 individuos. Con los datos antropométricos se calcularon los índices de cintura cadera y de cintura talla, además se consideraron otras variantes como el índice de masa corporal, la edad y factores socioeconómicos (ingresos, escala socioeconómica). Con esta nueva base de datos se realizó el análisis descriptivo y de correlación para observar la influencia de estas variables en el índice cintura cadera.

Análisis descriptivo.

El primer paso de esta investigación fue realizar los estadísticos descriptivos de cada variable de interés (índice cintura cadera, índice de masa corporal, el sexo, la edad, la ancestría y

factores socioeconómicos (ingresos, escala socioeconómica)). Todos los análisis descriptivos y estadísticos fueron realizados en SPSS versión 25 para Windows, tanto en la conformación de la base de datos como en la realización de los análisis descriptivos de las diferentes variables. Los estadísticos descriptivos de las variables de interés se analizaron con el fin de tener una perspectiva general de la muestra previa a los análisis de asociación genética y conocer si estadísticamente correlacionaba alguna variable con el índice cintura cadera.

Se obtuvieron los porcentajes de hombres y mujeres, la distribución de la edad y de la variable de ancestría dentro de la muestra, al igual que factores relacionados con el nivel socioeconómico, como el ingreso mensual, la ocupación y una escala socioeconómica específica para el Proyecto CANDELA. A partir de estos análisis se observó que las variables como la edad, los ingresos y los factores socioeconómicos, fue necesario agruparlos por cuartiles para representar de mejor manera los datos. En el caso de los índices, se calcularon tanto el índice cintura cadera (circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera), así como el índice cintura talla (circunferencia de la cintura entre la estatura en centímetros), mientras que el IMC había sido calculado anteriormente.

Para conocer el estado de salud de cada índice, la clasificación se asignó acorde a la categoría correspondiente a los valores reportados por el sector salud de México y/o dictado por la OMS. En el caso del índice cintura cadera se categorizó acorde al riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares por los valores asignados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, la clasificación de este índice “presenta diferencia para cada sexo atribuyendo un nivel de riesgo muy bajo para valores menores de 0.95 en hombres y 0.80 en mujeres, un riesgo bajo en rangos de 0.96 a 0.99 en hombres y de 0.81 a 0.84 en mujeres, mientras que el riesgo alto se registró con valores mayores a 1 en hombres y 0.85 en mujeres” (Lleverino

Torres et al., 2018). Los valores del índice de masa corporal, se clasificaron a partir de los valores reportados por la Organización Mundial de la Salud que se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.- Clasificación del Índice de Masa Corporal.

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	< 18.5
Intervalo normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0 - 29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad de clase I	30.0 - 34.9
Obesidad de clase II	35.0 - 39.9
Obesidad de clase III	≥ 40.0

Organización Mundial de la salud, 2021, 10 datos sobre la obesidad. Recuperado de <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>

Dicho índice como se ha mencionado anteriormente, no diferencia entre hombres y mujeres, a su vez contempla 8 clasificaciones con valores que van desde los menores a 18.5 hasta los mayores a 40. Lleverino Torres aseguró que este índice es útil para hombres y mujeres adultos de cualquier edad (Lleverino Torres et al., 2018).

Los índices (ICC, IMC e ICT) se analizaron por edad y sexo para evaluar su distribución en la muestra, se obtuvieron datos estadísticos como la media, la desviación estándar, los valores mínimos y máximos. Este análisis descriptivo se realizó para cada uno de los índices en la muestra y se generó una tabla donde se realizaron los análisis separando por sexo donde se observó los valores por el sexo de los individuos. Con base en las clasificaciones oficiales para los índices cintura cadera y de masa corporal se graficaron para observar los riesgos para cada uno de los sexos en cada índice.

Para la variable de ingresos, se obtuvieron por pregunta directa en el cuestionario del proyecto CANDELA. Se realizó análisis descriptivo en esta variable y se procedió a obtener cuartiles para poder agrupar los ingresos en cuatro categorías. La primera con menores a 4,000 pesos mexicanos, la segunda de 4,000 a 6,999; el tercero de 7,000 a 11,999 y la última categoría con todos aquellos mayores a 12, 000. El ingreso que percibían los participantes se consideró una aproximación a la información socioeconómica de los individuos de la muestra y se considera que puede brindar una aproximación de la calidad de vida de los individuos.

En el caso del nivel socioeconómico se obtuvo a partir de una serie de preguntas sobre los bienes y servicios en el hogar de cada participante, considerado en el Proyecto CANDELA. La escala se calculó a partir de la suma de los puntos obtenidos de cada pregunta en una escala de 1 a 10, con el fin de obtener una aproximación de las condiciones de vida en la muestra en general, todos los puntos fueron sumados al final para crear la variable socioeconómicos. Dentro de las que se consideraron el número de televisores, radio, baños, servicios de empleada doméstica, lavadora, congelador, lavaplatos, automóvil, moto, bicicleta, entre otros. Esta escala se considera no es replicable en otros estudios fuera de la muestra de CANDELA debido a que se creó específicamente para el proyecto CANDELA.

Análisis de correlación.

Los análisis de correlación se emplearon para observar el poder predictivo del índice cintura cadera en comparación otros índices, así como entre las variables importantes reportadas en otros estudios. Primeramente, se realizaron pruebas de normalidad para cada uno de los índices y las diferentes variables, para comprobar la distribución normal y seguir la ruta de análisis de bioestadística. Al encontrar que en todos los índices a excepción del índice cintura

cadera no presentaron distribución normal, se procedió a realizar un análisis de pruebas no paramétricas con la Prueba de Spearman.

El primer análisis de correlación fue entre el índice cintura cadera (ICC), el de masa corporal (IMC) y el índice cintura talla (ICT). Los análisis de correlación se hicieron de manera general (toda la muestra), así como condicionados por el sexo. Las pruebas también se realizaron entre los índices y las principales variables reportadas en los estudios anteriores como fueron la edad, escala socioeconómica, ingresos y ancestría de los participantes. Estas correlaciones se realizaron tanto en la muestra general como dividido por el sexo, para observar si el sexo afectaba en cada correlación.

Composición genética de CANDELA y variantes asociadas al ICC.

En cuanto a los análisis genéticos, se inició con la exploración de la base completa del Proyecto CANDELA. Para esto se llevó a cabo un Análisis de Componentes Principales (PCA), el cual es; “un método de ordenamiento de conjuntos de datos multivariados que reduce las dimensiones mediante la construcción de nuevas variables lineales que son producto de la combinación de las variables iniciales. Este análisis es una manera de resumir datos multivariados en un menor número de nuevas variables que resumen los más grandes componentes de variación en la muestra. Estos conjuntos pueden ser graficados y usados para observar patrones de dispersión de los datos de forma visual”(Zelditch et al., 2012).

Para este análisis de componentes principales se utilizaron los datos genómicos de todos los individuos de Chile, Colombia, Perú, Brasil y México. Para realizar este análisis y el resto de los análisis genéticos se utilizó el programa PLINK en su versión v1.90b6.22 64-bit así como

R studio versión 4.1.0 para graficar los componentes principales, los gráficos Q-Q y los gráficos Manhattan.

Como resultado de un primer análisis de asociación a nivel del genoma, se obtuvo una tabla de variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera en toda la muestra de CANDELA. Derivado de este análisis se obtuvo una tabla con las 9 variantes más significativas en toda CANDELA, estas variantes genéticas se revisaron y actualizaron en una nueva tabla, la cuales se consideraron variante candidato para análisis de la población mexicana. Las características de cada variante se completaron utilizando las plataformas de¹³ GWAS Catalog,¹⁴Ensembl y 1000 genomas donde se extrajo la información de cada variante genética como; la posición del genes cercanos o genes asociados y los fenotipos asociados a la variante o a los genes asociados de dicha variante. Con el fin de identificar las variantes genéticas se encuentran en genes previamente asociados con algún rasgo o enfermedad asociadas en este caso al índice cintura cadera.

Análisis de asociación a nivel del genoma en CANDELA México.

Los estudios de asociación a nivel del genoma o por sus siglas en ingles GWAS “son actualmente el principal método utilizado para identificar la asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y los fenotipos” (Mills et al., 2020). Los fenotipos pueden “ser rasgos monogenéticos fuertemente influenciados por la variación dentro de un solo gen, sin embargo, muchos son rasgos poligénicos complejos, resultado de la variación dentro de múltiples genes y a su vez, de interacción con factores ambientales durante el crecimiento y desarrollo de un individuo. Considerando las características de los GWAS tales como

¹³ <https://www.ensembl.org/index.html>

¹⁴ <https://www.internationalgenome.org/>

encontrar asociación entre cientos o miles de variantes genéticas y un rasgo particular, fue la razón para determinar esta metodología en el análisis de la variación genética del índice cintura cadera. Los GWAS “realizan millones de modelos de regresión separados para obtener asociaciones entre las variantes genéticas y el fenotipo” (Mills et al., 2020). El resultado de un GWAS muestra la asociación de cada variante genética individual con un rasgo o fenotipo particular” (Mills et al., 2020). Así mismo “los resultados de los GWAS también pueden utilizarse para aplicaciones como la predicción del riesgo de enfermedades y la comprensión de la arquitectura genética de rasgos” (Uffelmann et al., 2021).

A pesar que los GWAS han demostrado ser un método exitoso para identificar variantes asociadas a rasgos, aún deben abordarse varios desafíos metodológicos, “como la estratificación poblacional (muestras sesgadas) y la característica de los rasgos altamente poligénicos (un rasgo o enfermedad puede estar asociado a múltiples genes)” (Uffelmann et al., 2021). Así mismo la magnitud de las comparaciones que se realizan en el resultado de los GWAS se conoce como el problema de las pruebas múltiples. Existe el potencial de falsos positivos y si la corrección de las comparaciones múltiples es demasiado conservadora o la potencia es inadecuada se puede obtener resultados de falsos negativos. Aunque los GWAS prueban las asociaciones de millones de variantes genéticas en todo el genoma, solo una fracción muy pequeña estará realmente asociada al nivel de significación de todo el genoma con el fenotipo. También existe problema cuando se realizan tantas pruebas se corre el riesgo de encontrar muchas asociaciones fuertes por casualidad (Mills et al., 2020).

A partir de la muestra general de CANDELA se extrajeron los individuos de México ZME con 1272 (valores de hombres y mujeres), se consideraron a los individuos que presentaron índice cintura cadera y la variable sexo para asegurarse que todos los individuos presentaran

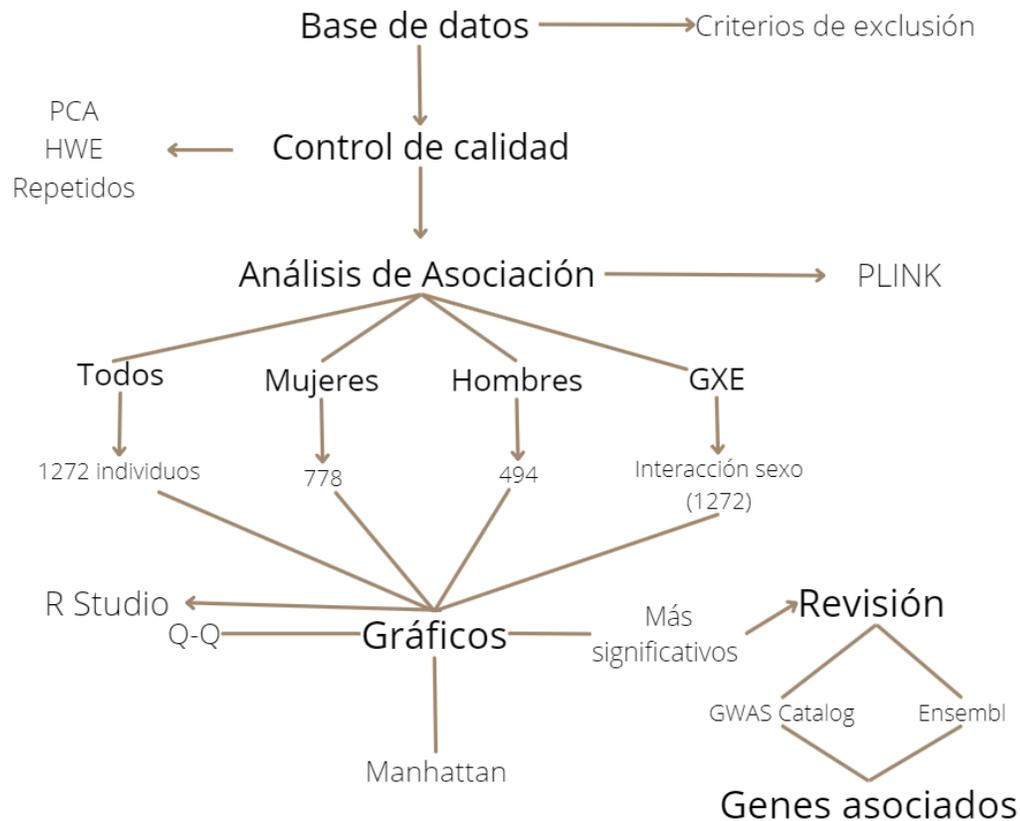
estas variantes y se generó la submuestra con la que se realizaron los análisis. Previo a los análisis de asociación se realizó el control de calidad bioinformático en PLINK cuyos comandos utilizados están en paréntesis:

- (--mid 0.05) donde se removió a los individuos con alto número de datos faltantes en la muestra en una proporción mayor de 0.05
- (--geno 0.05) se removieron los SNPs con alto número de datos faltantes para las variantes mayores a una proporción de 0.05
- (--maf 0.05) se estableció un umbral común para la frecuencia alélica menor a 0.05.
- (--hwe 0.000001) se removieron los SNPs que no pasaron el equilibrio Hardy Weimberg con un valor menor de $0.000001 = 10^{-7}$.

Para realizar los estudios de asociación a lo largo del genoma en la muestra de CANDELA México, se utilizó la submuestra que constó de los individuos con información genética, datos del índice cintura cadera, el sexo y datos de los primeros cuatro componentes principales. Se realizaron asociaciones para identificar las variantes genéticas en la muestra de México asociadas al índice cintura cadera y ajustados por componentes principales. Esto se realizó en PLINK, donde se analizó en cuatro asociaciones distintas, una en la submuestra, dos para cada uno de los sexos y por último una asociación con la interacción (GXE) del sexo. Para los primeros 3, el de la muestra total y ambos por sexo se utilizó el modelo aditivo el cual es “el modelo más utilizado en los estudios de asociación a través del genoma. Los genotipos AA, Aa y aa se codifican como 3 números diferentes en un conjunto de datos del genoma, la codificación multiplica que la contribución del genotipo Aa al fenotipo es diferente de AA y de aa” (Id et al., 2021).

Se realizó un análisis de asociación lineal (con el comando `assoc.linear`) en cada caso, en Plink, en “donde se realiza una regresión logística dado un fenotipo de caso/control y de algunas covariables, el fenotipo de regresión se adaptara automáticamente en función de si el fenotipo actual caso/control o no” (Chang, 2022).

Figura 10.- Ruta seguida para los análisis genéticos.



Ruta de análisis seguida para el análisis de las variantes genética asociadas con el índice cintura cadera.

El análisis GXE “busca modelar la interacción de los genes y el entorno físico social. Estas interacciones influyen en la expresión de los fenotipos” (Hutter, 2022), este análisis “explora el nivel potencial de la sensibilidad de variables genéticas en diferentes entornos observando la interacción del gen y el ambiente” (Gillberg et al., 2019), en este caso se tomó en cuenta

la interacción con el sexo, obteniendo así las cuatro asociaciones en la submuestra. Los resultados obtenidos fueron representados en dos tipos de gráficos QQ y Manhattan realizados en R estudio 4.1.0.1. Los gráficos QQ son un método que compara dos distribuciones de probabilidad al trazar sus cuartiles uno contra el otro.

Mientras que el gráfico Manhattan representa los valores de significancia de la prueba de asociación (P) de todo el GWAS (eje Y) en una escala genómica, ordenados por cromosoma y posición en el mismo (eje X). En la misma plataforma (R studio), se extrajeron las variantes genéticas más significativas, es decir, aquellas que superaron los valores de 10^{-5} ($>E^{-05}$), cada una de las variantes significativas fue revisada en las plataformas de Ensembl y GWAS Catalog, donde se determinó si estas variantes genéticas se encuentran dentro o cerca de algún gen previamente reportado con asociación a algún fenotipo. Finalmente se interpretaron los datos obtenidos con los análisis para el desarrollo de la discusión del presente estudio, así como también se compararon las variantes encontradas con la primera tabla de variantes genéticas en CANDELA, así como en otros estudios.

4.2 Resultados.

Análisis descriptivo de la muestra.

Con base a la metodología planteada y utilizando la base de datos generada anteriormente para los análisis descriptivos con un total de 1272 individuos, se obtuvieron las frecuencias para las variables planteadas en la investigación. La primera frecuencia analizada fue el sexo, cuyos resultados se resumieron en la Tabla 2, donde se encontró que, del total de los 1272 individuos, 778 (61.1%) fueron mujeres y 494 (38.9%) fueron hombres. Lo que represento una gran diferencia entre hombres y mujeres dentro de la base de datos.

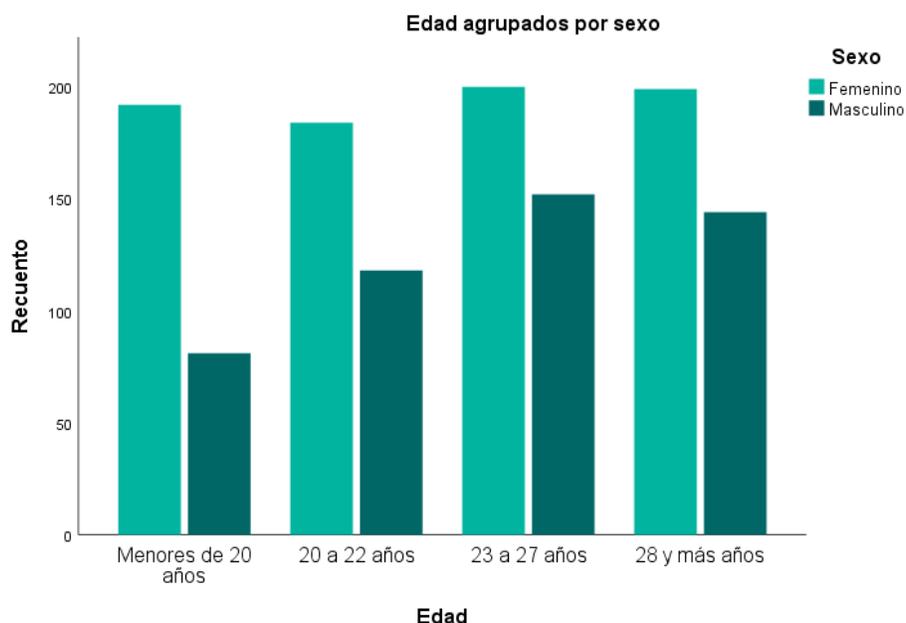
Frecuencias y porcentajes de los participantes entre sexos para la submuestra.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	778	61.2
Masculino	494	38.8
Total	1272	100.0

La siguiente variable analizada fue la edad, donde se registraron 3 casos perdidos, la edad más alta alcanzada en la muestra llegó a los 86 años mientras que el mínimo fue de 16 años. Al realizar el análisis descriptivo se encontró una media de 25.18 años, lo cual concuerda con una de las características de la muestra, donde la mayoría de los participantes pertenecieron a la población universitaria, generalmente encontrados en este rango de edad y que al analizar la ocupación reportada por los participantes se encontró que efectivamente en su mayoría se trata de estudiantes con un total de 66.47% y profesores con un 8.95% de los participantes considerados en la submuestra (Figura anexo 1). Posiblemente esta fue la razón de no encontrar gran variación en las edades de los participantes y provocó que la edad en la muestra no presentara distribución normal.

Ante esta situación se decidió graficarlo en 4 rangos de edad, el primero con menores de 20 años, el segundo de 20 a 22 años, el tercero de 23 a 27 años y por último mayores de 28 años. Estos grupos de edad fueron graficados con la variable del sexo para observar su distribución en la muestra y se encontró que, en todos los grupos de edad, las mujeres presentan valores más altos en comparación con los hombres, esto puede estar influido por el número de mujeres en la muestra. Así mismo se encontró que en ambos sexos predominaron más en el grupo de 23 a 27 años seguidos por el grupo de mayores de 28 años.

Figura 11.- Distribución de la edad y sexo de los individuos en la submuestra.



Gráfica de los 4 grupos de edad y el sexo de los individuos obtenidos para la muestra.

Otra de las características de la submuestra que ayuda a comprender más a los participantes es el lugar del nacimiento, el cual fue obtenido gracias a los cuestionarios aplicados a todos los participantes de CANDELA. Se encontró que en la submuestra el 69.27% de los participantes había nacido en el Distrito Federal mejor conocido actualmente como Ciudad de México, seguido por 10.4 % para el estado de México, ambos lugares conforman el grueso de la submuestra (Figura anexo 2).

El siguiente paso fue analizar los valores para cada uno de los índices considerados para este trabajo (el índice cintura cadera, el índice de masa corporal y el índice cintura talla), por lo que se realizó los análisis descriptivos para cada uno de los índices, presentados en la tabla con los valores de la media, los valores máximos y mínimos, así como la desviación estándar. El análisis de cada índice se realizó separando por sexo, al considerar que el índice cintura

cadera presenta diferencias en los valores para hombres y mujeres. Los valores encontrados en cada índice fueron en el índice cintura cadera o ICC con una media de 0.85 con valores mínimo de 0.60 y máximo de 1.19 en mujeres. En hombres la media de 0.89 con mínimo de 0.76 y 1.15 de máximo. En cuanto a la desviación estándar es de 0.07 para mujeres mientras que para hombres es de 0.06. Mientras en el IMC o índice de masa corporal se encontró una media de 23.80 con valor mínimo de 15.25 y máximo 37.99 en mujeres mientras que en hombres una media de 25.17 y un mínimo 17.38 y máximo de 38.15 en hombres, los valores de hombres ligeramente más alto en hombres que en mujeres.

Tabla 3.- Comparación de los 3 diferentes índices de adiposidad entre el sexo.

	Femenino				Masculino			
	Media	Mínimo	Máximo	Desv. est.	Media	Mínimo	Máximo	Desv. est.
ICC	0.85	0.60	1.19	0.07	0.89	0.76	1.15	0.06
IMC	23.80	15.25	37.99	3.86	25.17	17.38	38.15	4.03
ICT	0.51	0.36	0.79	0.07	0.51	0.37	0.72	0.06

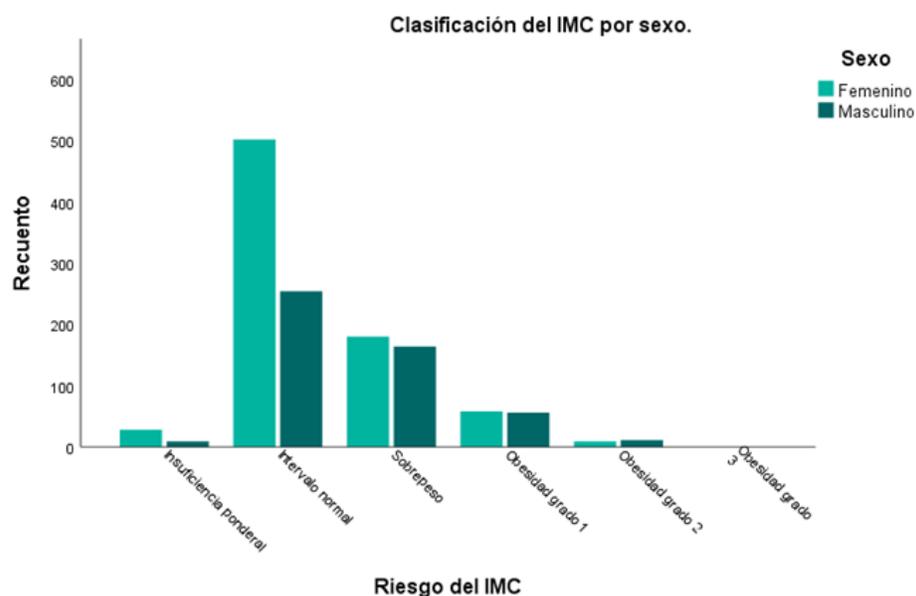
La tabla representa los valores en específico para cada uno de los sexos como primer análisis para entender si existen diferencias entre sexos. ICC o Índice Cintura Cadera, IMC o Índice de Masa Corporal e ICT o Índice Cintura Talla.

Para el ICT o índice cintura talla la media tanto en ambos sexos es de 0.51, los valores mínimos son muy similares al IMC con 0.36 para mujeres y 0.37 para hombres en cuanto a los valores más altos hombres con 0.72 y más alto en mujeres con 0.79. La desviación se encuentra en mujeres 0.06 y 0.07 para mujeres igual que lo encontrado en el índice cintura cadera. Se observó que para todos los índices los valores máximos pertenecen a las mujeres, así como la dispersión de los datos encontrados por la desviación estándar en ambos índices.

Al analizar con las categorías oficiales se encontró que para el índice de masa corporal (IMC) se presentó una media de 24.97, valor que clasifico para “Peso Normal” según la clasificación sugerida por el sector salud. Si embargo, es importante que este valor estuvo muy próximo a la siguiente clasificación que en este caso sería de sobrepeso (25 o más).

La distribución de los individuos a partir de la clasificación para el índice de masa corporal ayuda a entender un poco de la conformación, donde la gran mayoría se encuentra dentro del intervalo normal esperado a partir de los valores y la mayoría fueron mujeres. El siguiente valor predominante es el sobrepeso donde la distribución por sexo están en valores similares cuya tendencia se mantiene para la obesidad en grado 1 pero con valores más bajos. Sin embargo, tanto para la insuficiencia ponderal (peso bajo) y la obesidad tanto en grado 2 y 3 son pocos individuos en los extremos de la curva.

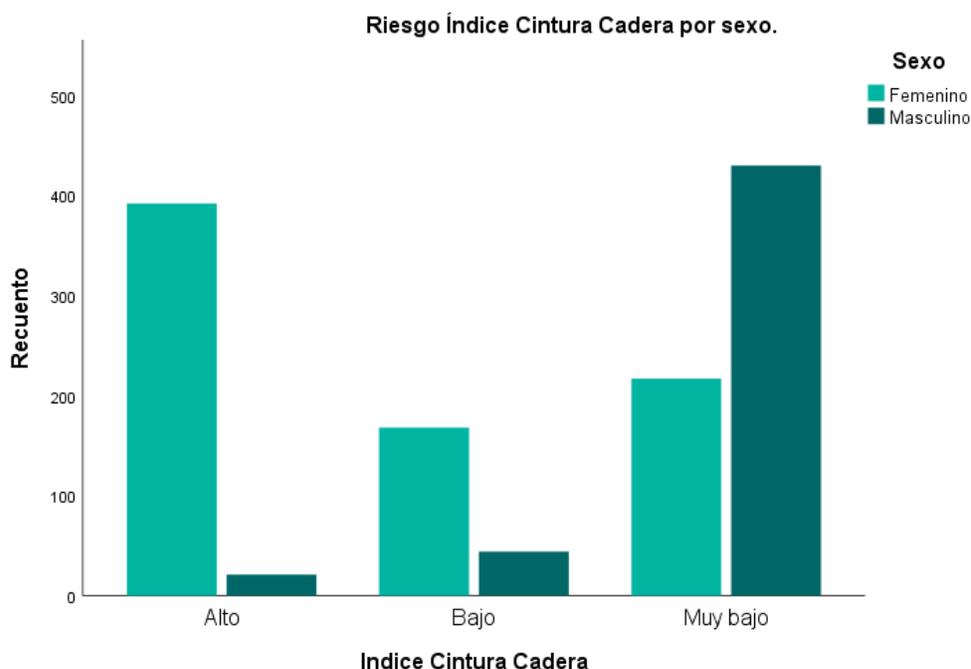
Figura 12.- Clasificación del índice de masa corporal por sexo de los individuos.



Clasificación por IMC y el sexo de los individuos en la muestra. Los valores fueron clasificados a partir de los valores oficiales de la OMS.

En el caso del Índice Cintura Cadera los valores se distribuyeron en tres categorías dependiendo del riesgo relacionado con el índice cintura cadera, clasificados como “Alto”, “Bajo” y “Muy bajo”, clasificación generada Instituto Mexicano del Seguro Social. La muestra presentó diferencias entre los valores del índice cintura cadera y el riesgo que presentan cada uno de ellos dentro de la submuestra, encontrando un mayor riesgo en mujeres en comparación con hombres dentro de las categorías empleadas en el nivel de Salud de México. Esta evidencia muestra una diferencia importante entre el sexo y el índice cintura cadera, con valores de mayor riesgo en mujeres a comparación de los hombres que se agruparon en su mayoría en el riesgo “muy bajo”.

Figura 13.- Riesgo por índice cintura cadera y por sexo de los individuos.

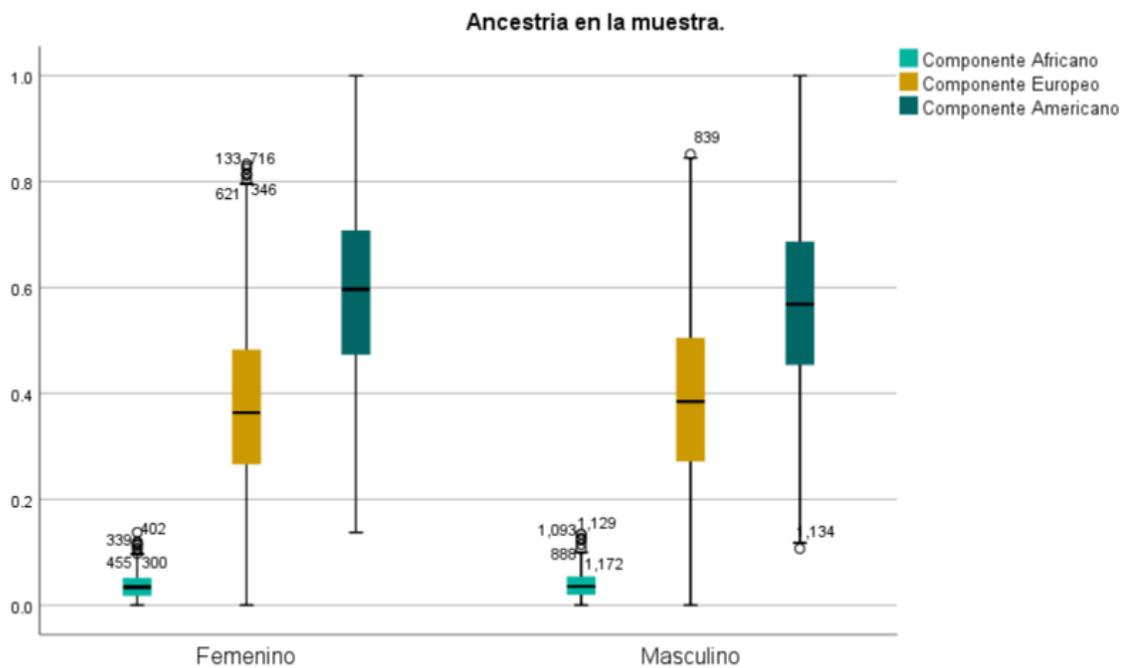


El riesgo del Índice Cintura Cadera fue clasificado a partir de los valores reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Una variante relacionada con la variabilidad del índice cintura cadera es la ancestría, dentro del proyecto CANDELA se consideraron tres componentes para evaluar la ancestría de los

participantes, los cuales fueron el componente africano, europeo y americano. En la distribución de la ancestría, el componente africano presentó los valores más bajos en comparación con el europeo y el americano. El componente africano presentó valores similares tanto en hombres como en mujeres de la muestra, por otra parte, el componente europeo tuvo ligeramente más presencia en hombres que en mujeres, así como en la submuestra total. Mientras que el componente americano fue el más presente dentro de la muestra con una distribución muy similar en hombres como en mujeres presentando los valores más altos.

Figura 14.- Ancestría de los individuos en la submuestra.

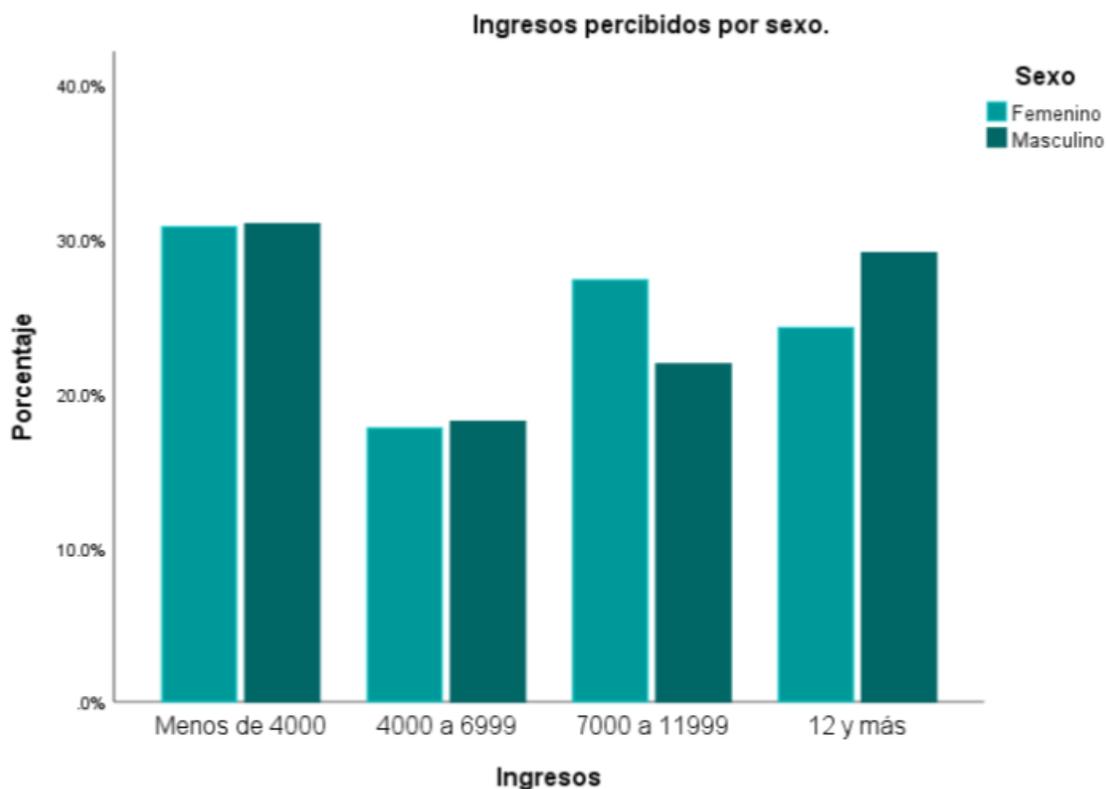


La ancestría y el sexo de la muestra, calculados a partir de los análisis genéticos.

Otra variable interesante de evaluar en los estudios del índice cintura cadera fueron los socioeconómicos, por lo que se evaluó los ingresos, variable que se consideró relacionada con el nivel socioeconómico, que puede permitir entender parte de la calidad de vida de los individuos. Esta variable se agrupó en cuatro categorías, la primera con los ingresos menores

a 4, 000, la segunda de 4, 000 a 6, 999, la tercera de 7, 000 a 11, 999 y la última con ingresos mayores a 12, 000. Cabe mencionar que estos ingresos fueron tomados antes del 2009, por lo que es difícil plantearlo en el panorama actual de nuestro país.

Figura 15.- Ingresos percibidos al mes dividido por el sexo de los individuos.



Ingresos reportados por los individuos de la submuestra.

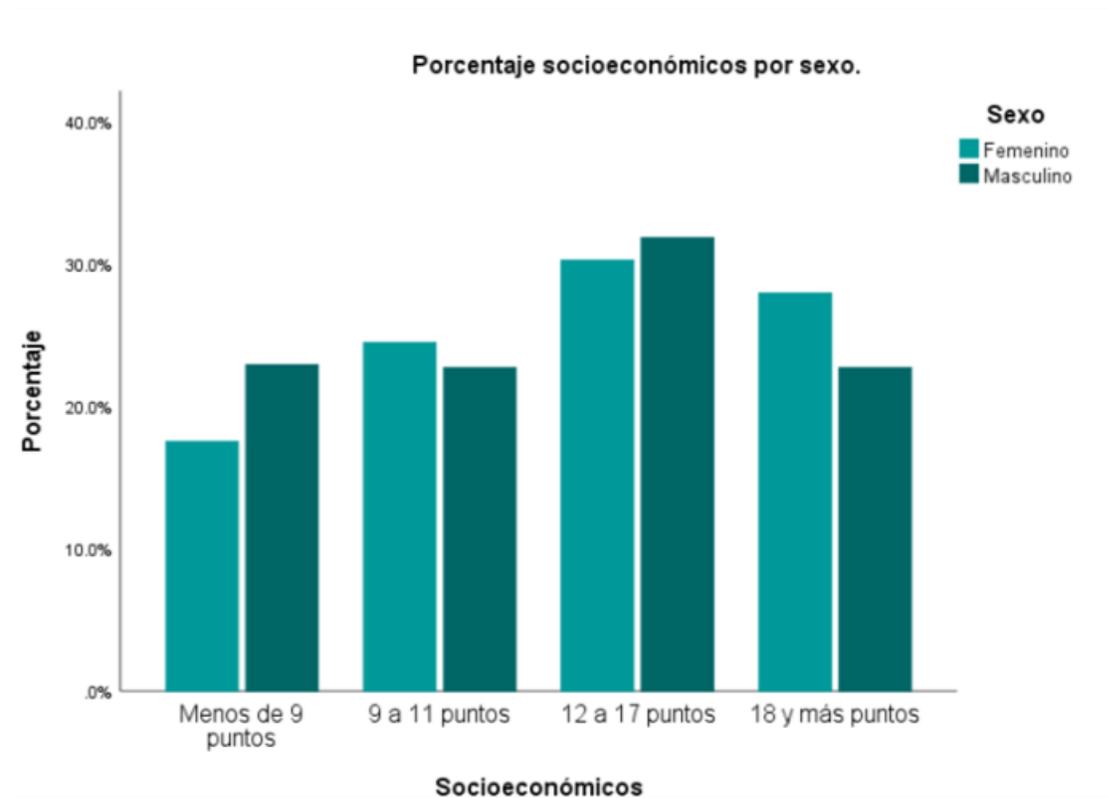
Al considerar los ingresos con el sexo se observó que los porcentajes fueron similares en las primeras dos categorías (4000 y de 4000 a 6999) valores más altos se encontraron en la primera categoría (menor de 4, 000 pesos) que coincide con la ocupación de la muestra, la mayoría estudiantes, donde tanto hombres como mujeres presentan porcentajes similares.

La siguiente categoría con mayor porcentaje fue la cuarta categoría (12, 000 y más), donde se encontró un porcentaje mayor en hombres. La tercera categoría con más participantes fue

la de 7,000 a 11,999, donde a diferencia de la anterior las mujeres mostraron un porcentaje más alto en comparación con los hombres.

Otro indicador del estilo de vida de los participantes fue tomado en una serie de preguntas para determinar los bienes y servicios, como los electrodomésticos, el medio de transporte, tipo de vivienda, etc.

Figura 16.- Escala socioeconómica por sexo.



Gráfica de las cuatro categorías obtenidas en la muestra y presentada por el sexo de los participantes.

Al analizar la escala socioeconómica el mayor porcentaje de los participantes se agrupó en la categoría de 12 a 17 puntos, donde se encontró valores ligeramente más altos en el porcentaje de hombres que de mujeres, la siguiente categoría fue la de 18 y más puntos, donde el porcentaje mayor se observó en mujeres. Estos valores pueden estar relacionados

con los ingresos de los participantes, así como en la ocupación. Como estudiantes puede ser posible que gran parte de ellos vivan con sus padres o tutores y las condiciones consideradas en casa pudieran ser mejores a pesar de los ingresos.

En resumen, de los análisis descriptivos, respecto a la variable de edad, el grupo con mayor número de individuos fue el de 23 a 27 años. En cada índice se encontró que los valores más altos en hombres en cada uno de los índices, excepto para el índice cintura talla. En especial para el índice cintura cadera al analizar por sexo se encontraron diferencias en la clasificación por el riesgo dictado por este índice donde la mayor parte de las mujeres se agruparon en un riesgo alto y los hombres se agruparon mayormente en un riesgo muy bajo, esto puede deberse a la característica de esta muestra (mayor número de mujeres).

En cuanto a la ancestría de la muestra los individuos clasificaron para mayormente en el componente americano seguido por el componente europeo, mientras que el componente africano fue muy bajo dentro de esta muestra. En el análisis de los ingresos la clasificación predominante para ambos sexos se encontró a en menos de 4, 000. Esto puede estar relacionado con la ocupación de la muestra quienes en su mayoría fueron estudiantes, seguidos por maestros.

En cuanto a los análisis socioeconómicos, evaluados a partir de una escala personalizada para la muestra que termina entre los 12 y 17 puntos. En todas las categorías predominan las mujeres, lo cual una vez más puede deberse a la cantidad de mujeres.

Correlaciones.

Las correlaciones presentadas entre los índices y las variables anteriormente mencionadas, son importantes para acercarse a conocer la influencia de estos factores con el índice cintura cadera. La primera correlación fue entre los índices analizados en este trabajo con el índice

cintura cadera, es decir, el índice cintura cadera correlacionado con el índice cintura talla y el índice de masa corporal.

Se encontró correlación entre el índice cintura cadera (ICC) y el índice de masa corporal (IMC) así como entre el índice cintura cadera y el índice cintura talla (ICT). La correlación entre el de índice cintura cadera y el índice cintura talla fue más alta en comparación con la calculada entre el índice cintura cadera y el índice de masa corporal. Considerando que ambos índices (ICC e ICT) utilizan la circunferencia de la cintura era de esperarse que la correlación fuera más alta en comparación con el IMC.

Correlaciones entre índices para la muestra en general.

Índices	Significancia	Coefficiente de correlación
ICC-IMC	2.7787E ⁻¹⁰¹	0.550
ICC-ICT	1.8183E ⁻²⁴⁰	0.761

Correlación entre índices, Índice Cintura Cadera (ICC), Índice de Masa Corporal (IMC) e Índice Cintura Talla (ICT).

El siguiente paso fue correlacionar estos índices con las diferentes variables planteadas en estudios anteriores y que se encontraban presentes en la muestra. Para fines de la presentación de los resultados no se incluyeron en la tabla a todas aquellas variables que no correlacionaron con los índices, como lo fueron el componente africano, la escala socioeconómica y los ingresos de los participantes.

En las correlaciones entre los índices y las variables analizadas se encontró correlación para la edad, el componente americano y europeo. A la vez, estas variables presentaron coeficientes de correlación bajos en comparación de los obtenidos entre cada índice.

Correlaciones entre los índices y variables.

	Edad	Componente americano	Componente europeo
ICC	0.216	0.183	-0.165
IMC	0.212	0.07	-0.064
ICT	0.207	0.117	-0.164

Correlaciones entre el Índice Cintura Cadera (ICC), Índice de Masa Corporal (IMC) e Índice Cintura Talla (ICT) y la ancestría americana general y por sexo de los individuos.

No obstante, el índice cintura cadera mostró el coeficiente más alto para la variable edad, así como en el componente americano, seguido por el índice cintura talla y por último el índice de masa corporal. Otro resultado a destacar fue la diferencia en la correlación de los índices con el componente americano y el componente europeo, donde se pudo encontrar diferencias con el componente europeo que en este caso fue negativo.

Uno de los objetivos de este trabajo es observar si es posible encontrar diferencias entre cada sexo, por lo que el siguiente paso fue realizar el mismo análisis, pero diferenciando por el sexo de los individuos, para determinar si también existía una influencia específica para cada uno de los sexos en la correlación de cada índice con estas variables. Así mismo, se correlaciono las variables del componente africano, la escala socioeconómica y los ingresos de los participantes, con el fin de determinar si al analizar por sexo estas variables muestran una mejor correlación, pero la significancia no fue suficiente para determinar una correlación.

Correlaciones entre los índices y la edad por sexo.

	Índice	Edad	Componente americano	Componente europeo
Mujeres	ICC	0.137	0.241	-0.217
	IMC	0.13	N/S	0.12
	ICT	0.151	N/S	-0.127
Hombres	ICC	0.294	0.148	-0.144
	IMC	0.294	0.184	0.159
	ICT	0.309	-0.165	-0.156

Correlaciones entre el Índice Cintura Cadera (ICC), Índice de Masa Corporal (IMC) e Índice Cintura Talla (ICT), la edad y el sexo de los individuos.

En las correlaciones analizadas por sexo se encontraron diferencias interesantes, mientras que la correlación entre los índices y el componente americano en hombres correlaciono en cada uno de los índices, sin embargo, en mujeres el único índice que correlaciono para todas las variables fue el de cintura cadera. Por otra parte, las correlaciones para edad presentaron valores más altos en todos los índices para hombres, en especial para el índice cintura talla.

Los análisis de correlación se realizaron para observar si existía correlación entre los diferentes índices y de los mismos índices con diferentes variables, para cada uno de ellos se realizaron las pruebas paramétricas con el fin de determinar la mejor ruta de análisis. En estos resultados se encontró que entre los índices la mayor correlación se observó entre el índice cintura cadera y el índice cintura talla.

Posteriormente se realizaron correlaciones con las variables exploradas en los análisis descriptivos de los cuales los únicos que mostraron tener correlación fueron la edad, las

variables consideradas como importantes para el aspecto socioeconómico, el componente americano y europeo. Las correlaciones entre la edad y el componente americano fueron positivas no obstante fueron valores de correlación bajos. Por otra parte, el componente europeo presento también valores bajos, pero en ese caso negativos (correlación negativa). La correlación fue ligeramente mejor en el índice cintura cadera en comparación con el índice de masa corporal y el del componente americano.

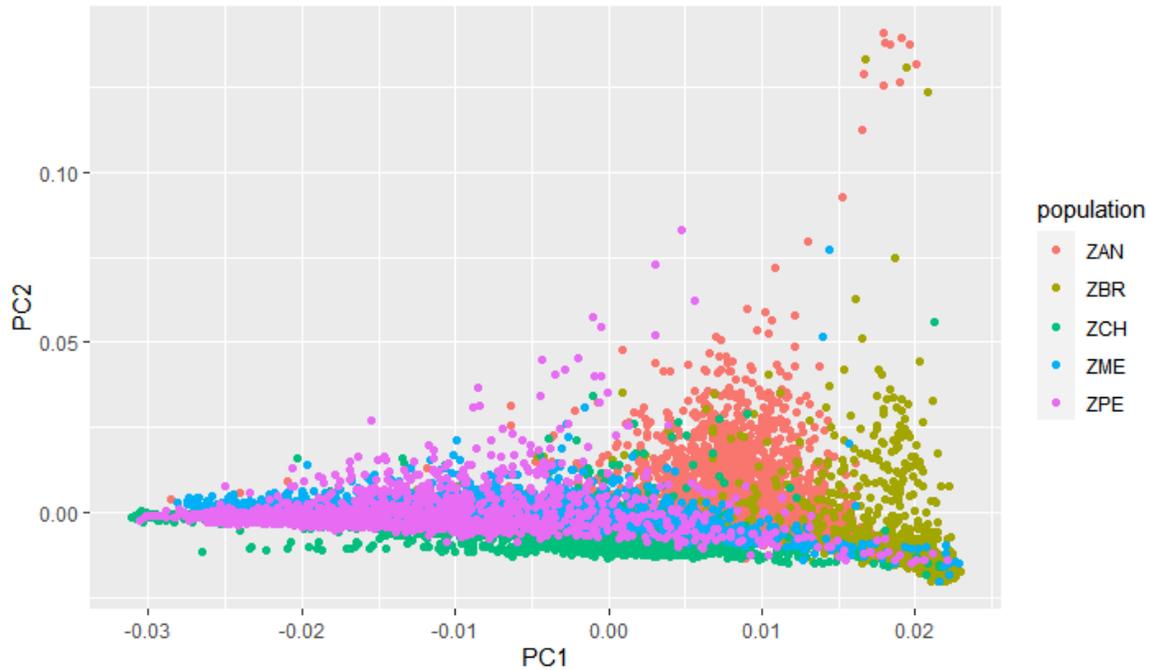
Se realizó el análisis de correlación de nuevo con todas las variables analizadas en los análisis descriptivos para ver si el análisis de correlación mejoraba en cada uno de los sexos, en este caso se encontró que los coeficientes de correlación del índice cintura talla incrementó únicamente en hombres, sobre todo con la variable edad. En el caso de las mujeres el índice cintura cadera fue el único que correlaciono con la edad, componente americano y componente europeo. Mientras el índice de masa corporal e índice cintura cadera no correlacionaron con el componente americano.

Estudio de asociación a nivel del genoma.

Las variantes genéticas reportadas tanto para la obesidad como para el índice cintura cadera difieren entre estudios y entre poblaciones. Como se ha visto anteriormente la acumulación de tejido adiposo presenta un componente genético importante. Para explorar los datos genéticos de la muestra se realizó un gráfico con los componentes principales de la muestra general del proyecto CANDELA. Como resultado se obtuvo una gráfica con la dispersión de los datos genéticos en dos ejes de las poblaciones de México, Colombia, Brasil, Chile y Perú. La figura 17 muestra la distribución de los individuos de los 5 países que conformó la muestra

CANDELA respecto a los componentes principales 1 y 2. Estos componentes fueron calculados a partir de SNPs previamente genotipados.

Figura 17.- Variación genética en toda muestra CANDELA.



Análisis de Componentes Principales (PCA) de la diversidad genética de la muestra total de CANDELA. Donde ZAN a los individuos provenientes de Colombia, ZBR pertenece a la muestra de Brasil, ZCH a Chile, ZME a México y ZPE a Perú.

Al considerar la historia demográfica de las regiones mayormente representadas de cada país, es posible interpretar que el componente principal 1 (PC1) depende principalmente de la magnitud de la ancestría indígena o europea, mientras que el componente principal 2 (PC2) varía en relación a la ancestría africana. Es posible observar que la distribución de CANDELA México, Perú y Chile en cuanto a los PC1 Y PC2, es similar, probablemente por la mayor relevancia de ancestría americana y europea. Mientras que las muestras de

Colombia y Brasil muestran una mayor contribución de ancestría africana y en específico en el caso de CANDELA Brasil, también ancestría europea.

Análisis de asociación en la muestra de México.

Los análisis de asociación a nivel del genoma en la submuestra se realizaron controlando por componentes principales, el análisis considero a 1270 participantes (dos individuos perdidos que no pasaron el control de calidad). La asociación de estas variantes se puede observar en los gráficos Q-Q y Manhattan. Los gráficos Q-Q son una “representación de la desviación de los valores P observados para cada variante genética que se ordenan de mayor a menor y se representan frente a los valores esperados (línea roja)” (Ehret, 2015).

Figura 18.- Gráfico Q-Q de la muestra de México.

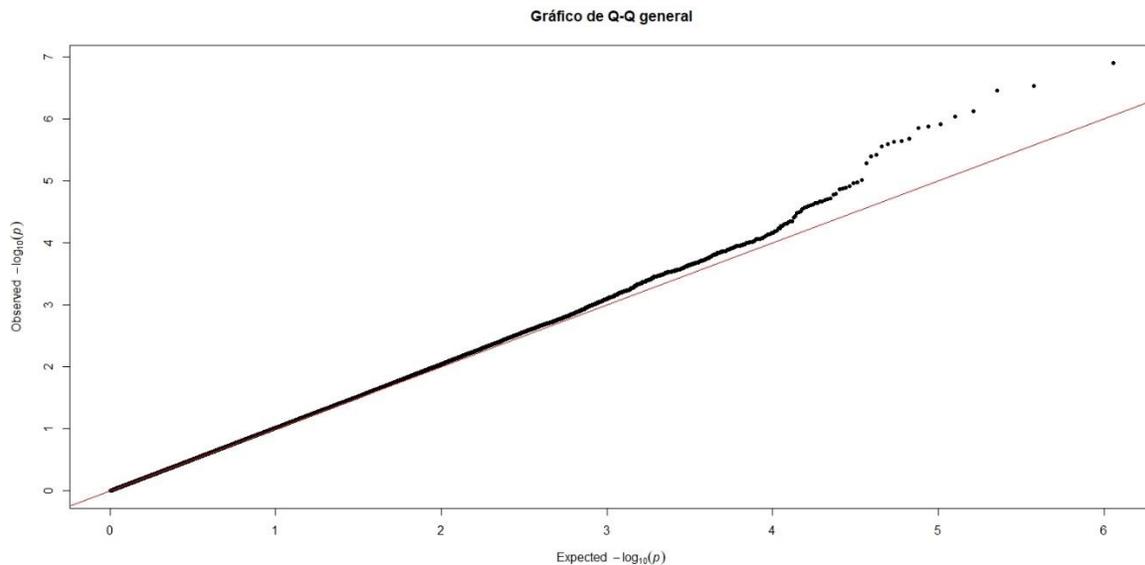


Gráfico QQ las variantes genéticas en la muestra de CANDELA México.

En este caso se observa una separación más temprana de lo esperado (línea roja), esto significa que gran parte de los valores P son moderadamente más significativos de lo

esperado. Para identificar en que región cromosómica se encontraron estas variantes se realizaron gráficos Manhattan, los cuales “representan los valores de P el todo el GWAS en una escala genómica, que representa las variantes en orden genómico por su posición en el cromosoma. Los valores más significativos se elevan de las líneas de corte” (Ehret, 2015), en este caso las líneas azul y roja, en este caso a 10^{-05} y 10^{-08} respectivamente.

Figura 19.- Gráfico Manhattan de la asociación para índice cintura cadera.

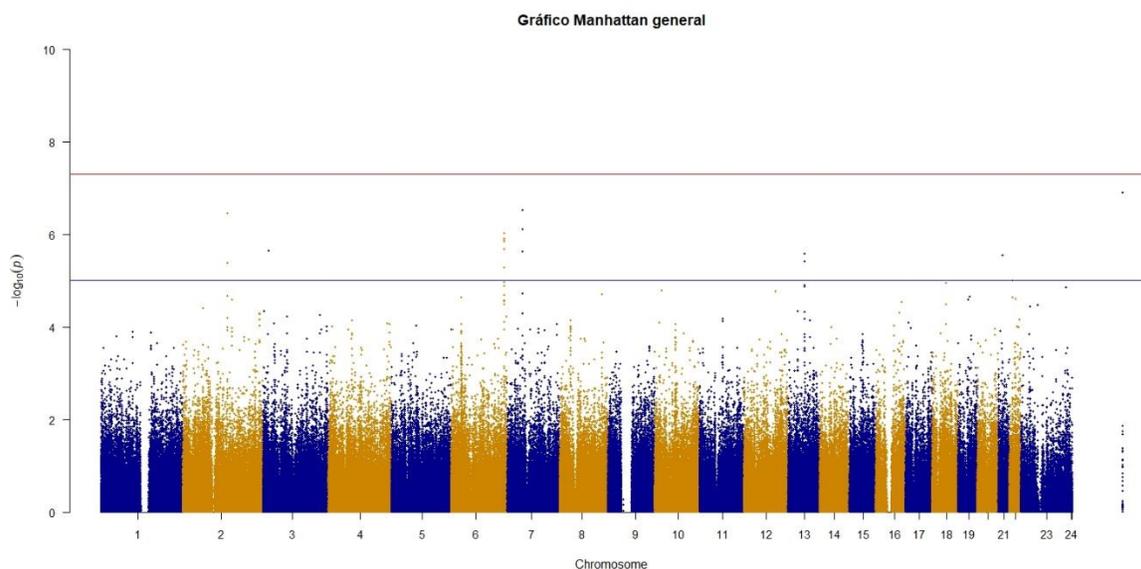


Gráfico de la significancia de las variantes genéticas. En el eje x se encuentran los cromosomas y en eje Y la significancia en valores de 10^{-0} hasta 10^{-10} , la línea azul con significancia de 10^{-5} y la línea roja con 10^{-8} .

El resultado obtenido en el gráfico Manhattan en la muestra general se puede notar que existen múltiples variantes asociadas entre las dos líneas de corte (azul y roja). Se muestran las variantes significativas que se posicionan más alto en la línea Y del gráfico, sin embargo, ningún caso llegó al valor de e^{-08} que es considerado como valor de corte consenso en este

tipo de análisis estadístico. Los casos con mayor asociación se presentaron en los cromosomas 7, el 2, 6 y 3.

Se ordenaron las variantes de mayor a menor significancia y se extrajeron las variantes más significativas con las cuales se generaron las tablas 8, 9, 10 y 11. Donde la primera columna contiene el cromosoma en donde se encuentra la variante, la segunda columna contiene la variantes genéticas, la tercera el par de base, seguido por el alelo, la cuarta columna contiene el análisis realizado, la siguiente columna con la beta que estandariza el fenotipo y todos los predictores a la media cero y la varianza unitaria antes de la regresión (Chang, 2022). Cada variante fue revisada en la plataforma de Ensembl para encontrar el gen o los genes asociados a cada variante que esta información en la penúltima columna, así como el fenotipo asociado para dicha variante y finalmente se buscó los fenotipos asociados de cada gen en la plataforma de GWAS Catalog, contenidos en la última columna.

Las variantes genéticas más significativas para índice cintura cadera en el análisis general se encontraron en diferentes genes, dentro de la lista de genes asociados se encontraron SPRY3 y TMLHE en la variante rs1084422 el cual se asoció con la medición de la saturación de la transferina, hematocrito y la medición de la hemoglobina. Por otra parte, las variantes rs4526269 y rs35397936 se asociaron con el gen CAMK2B asociado con diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica. El gen NCKAP5 asociado para la variante rs10199481 fue relacionado con el índice de masa corporal, la medición del volumen cerebral, medición del microbioma intestinal.

Asociado a la medición de lipoproteínas A, medición del colesterol de lipoproteínas de baja densidad se asoció el gen ACT2 en la variante rs25683. Las variantes rs2855116 y rs2758331

se asociaron con el gen SOD2 que se encontró asociado para la medición de lipoproteínas A, el nivel educativo auto informado y la edad de la menopausia.

Tabla 4.- Genes asociados con las variantes asociadas al ICC.

CHR	SNP	BP	A1	TEST	NMISS	BETA	P	Ensemble	Fenotipo	GWAS Catalog
25	rs1084422	154939085	A	ADD	1268	0.02977	1.25E-07	Sin expresión génica ni fenotipo		Medición de la saturación de la transferina, hematocrito, medición de la hemoglobina (ambos)
7	rs4526269	44296307	T	ADD	1270	0.0181	2.96E-07	CAMK2B		Diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica
2	rs10199481	133577528	C	ADD	1269	0.01491	3.49E-07	NCKAP5		Índice de masa corporal, medición del volumen cerebral, medición del microbioma intestinal
7	rs35397936	44301371	A	ADD	1270	0.01721	7.63E-07	CAMK2B		Diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica
6	rs1440	160174456	T	ADD	1270	-0.0138	9.29E-07	WTAP, SOD2		(WTAP) Carcinoma de próstata, medición de lipoproteínas A(SOD2) Medición de la lipoproteína A, nivel educativo autoinformado, edad de la menopausia
6	rs25683	160196343	A	ADD	1270	-0.01366	1.22E-06	ACAT2		(ACAT2) medición de lipoproteínas A, medición de colesterol de lipoproteínas de baja densidad
6	rs927450	160182096	A	ADD	1270	-0.01363	1.32E-06	WTAP, SOD2	Colesterol HDL para el gen WTAP	(WTAP) Carcinoma de próstata, medición de lipoproteínas A (SOD2) Medición de la lipoproteína A, nivel educativo auto informado, edad de la menopausia
6	rs2855116	160106125	A	ADD	1266	-0.01358	1.42E-06	SOD2		Medición de la lipoproteína A, nivel educativo auto informado, edad de la menopausia
6	rs2758331	160105070	C	ADD	1270	-0.01344	2.09E-06	SOD2		
3	rs1866860	16878403	G	ADD	1270	-0.02437	2.27E-06	PLCL2		Concentración de hemoglobina corpuscular, inteligencias, esquizofrenia

Tabla de las primeras 10 variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera en la muestra de CANDELA México por modelo aditivo.

Las variantes rs1440 y rs927450 también fueron asociadas con este gen (SOD2), así como con el gen WTAP asociado con el carcinoma de próstata, medición de lipoproteínas A. Esta última variante estuvo asociada con el fenotipo del colesterol HDL, lo cual es relevante debido a los múltiples estudios epidemiológicos que han demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y el riesgo de cardiopatía coronaria, incluso con el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). “La evidencia más reciente de estudios genéticos e investigaciones clínicas han desafiado la noción de que los niveles más altos de HDL-C son invariablemente beneficiosos, mientras que los niveles más bajos son perjudiciales para la salud” (Kosmas et al., 2018).

La asociación con las lipoproteínas es importante debido a su relación con el incremento del riesgo cardiovascular, debido a que “los lípidos son moléculas altamente insolubles en el componente acuoso de la sangre, por lo tanto, estas deben ser transportadas a través de las lipoproteínas. En especial las lipoproteínas de alta densidad HDL son las más pequeñas, se sintetizan en el hígado e intestino y remueven el colesterol de los tejidos periféricos y lo regresan al hígado por lo que se les ha conferido el papel protector en la aterogénesis”¹⁵ (Hernández Puga et al., 2019). Así mismo se ha relacionado el índice cintura cadera con el riesgo cardiovascular, por lo que esta asociación resulta importante para este estudio.

Una cuestión principal para esta investigación fue conocer si las variantes pueden variar dependiendo del sexo. Por lo tanto, el segundo análisis se realizó considerando únicamente a las mujeres en la submuestra. Se encontró variantes significativas asociadas en mujeres dentro de la submuestra, al revisar el gráfico Manhattan de la figura 20 es posible encontrar que las variantes más significativas se encontraron en los cromosomas 7, 16 y 12.

Dentro de las primeras 10 variantes genéticas asociadas en mujeres para la submuestra, se encontró tras realizar su búsqueda en las plataformas de Ensembl y GWAS Catalog, no todas las variantes asociadas con el índice cintura cadera se posicionan en genes, como el caso de las variantes rs11108393 y rs9572049. No obstante, el resto de las variantes se encontraron asociadas a un gen como ejemplo, las variantes rs4526269, rs35397936 y rs10441113 se encontraron asociadas al gen CAMK2B asociado con diabetes mellitus tipo 2, la medición de triglicéridos, presión arterial sistólica y osteoartritis. Mientras que las variantes rs887264 y rs2003545 se encontraron asociadas únicamente en la versión del Ensembl 38, donde se

¹⁵Proceso de naturaleza inflamatoria a inmunorreactiva en el cual intervienen numerosos y complejos (Coniglio, 2021).

encontró asociado al comportamiento de riesgo, anormalidad de la refracción, medición de la dieta, masa magra apendicular.

Figura 20.- Gráfico Manhattan en mujeres.

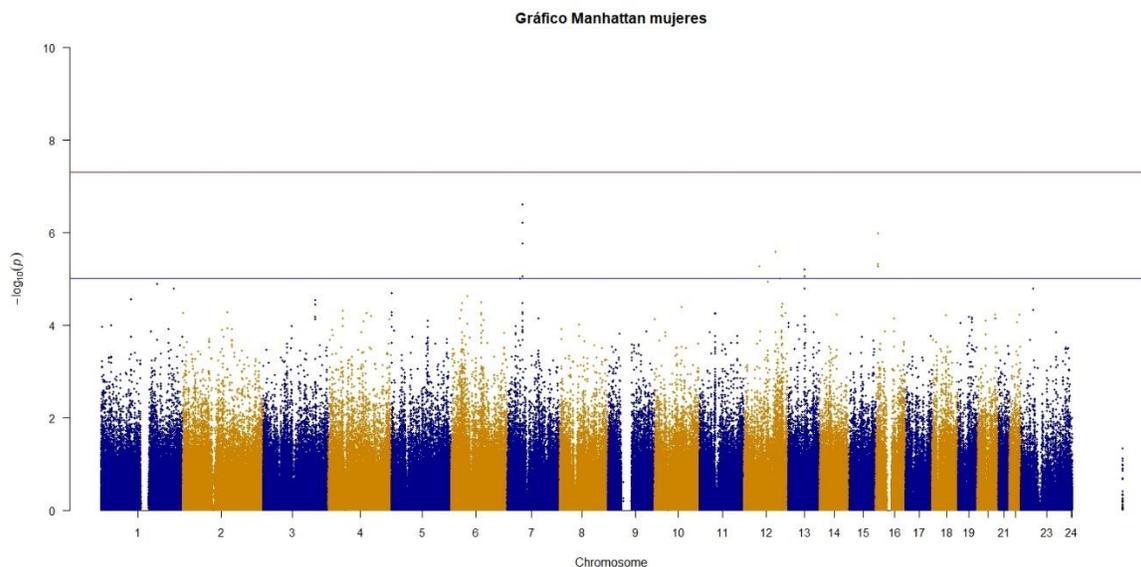


Gráfico de la significancia de las variantes genéticas en mujeres. En el eje x se encuentran los cromosomas y en eje Y la significancia en valores de 10^0 hasta 10^{-10} , la línea azul con significancia de 10^{-5} y la línea roja con 10^{-8} .

Por otra parte, la variante rs2880608 se encontró asociada al gen RBFOX2 asociado a la circunferencia de la cintura ajustada por índice de masa corporal, la habilidad matemática y la longevidad de los padres. Por último, la variante rs10747524 se encontró asociada a dos genes, el gen HDAC7 asociado con la concentración de la hemoglobina corpuscular media, circunferencia de cintura ajustada por índice de masa corporal, venas varicosas y recuento de linfocitos. A la vez esta variante también se asoció al gen LINC02354 relacionado al recuento de eritrocitos, medición de los ojos, medición de exposición al sol.

El tercer análisis de asociación se realizó únicamente con los hombres en la muestra, se

obtuvo los gráficos Q-Q y manhattan, así como la tabla con las regiones más significativas. En la figura 21 del gráfico Manhattan es posible observar las variantes más significativas en los cromosomas 1, 14 y 2 en hombres, estas variantes difieren en la posición en comparación con las mujeres, en este caso, el cromosoma 1 es el más significativo en hombres.

Tabla 5.- Variantes genéticas asociadas al índice cintura cadera en mujeres.

CHR	SNP	BP	A1	TEST	NMISS	BETA	P	Ensembl	Gwas Catalog
7	rs4526269	44296307	T	ADD	778	0.02359	2.44E-07	CAMK2B	Diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica, osteoartritis
7	rs35397936	44301371	A	ADD	778	0.02244	6.07E-07	CAMK2B	
16	rs887264	6023858	G	ADD	778	0.02057	1.03E-06	ENSG00000260411	Comportamiento de riesgo, anomalía de la refracción, medición de la dieta, masa magra apendicular
7	rs10441113	44288665	A	ADD	778	0.02163	1.73E-06	CAMK2B	Diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica, osteoartritis
12	rs11108393	96457365	A	ADD	778	-0.03385	2.62E-06		
16	rs2003545	6023520	C	ADD	775	0.01993	4.72E-06	ENSG00000260411	Comportamiento de riesgo, anomalía de la refracción, medición de la dieta, masa magra apendicular
16	rs2880608	6028451	G	ADD	778	0.01914	5.27E-06	ENSG00000260411	Circunferencia de cintura ajustada por IMC, Habilidad matemática, Longevidad de los padres
12	rs10747524	48223474	C	ADD	778	0.01703	5.35E-06	HDAC7	Concentración de hemoglobina (HDAC7) corpuscular media, circunferencia de cintura ajustada por IMC, Venas varicosas, recuento de linfocitos. (LINC02354) recuento de eritrocitos, medición de los ojos, medición de la exposición al sol
13	rs9572049	69524999	C	ADD	774	0.01768	6.17E-06		
7	rs10215216	44342440	T	ADD	777	0.02093	8.70E-06	CAMK2B	Diabetes mellitus tipo 2, medición de triglicéridos, presión arterial sistólica, osteoartritis

Correlación de expresión génica en las variables significativas encontradas en mujeres dentro de la muestra de CANDELA México.

Al ordenar las variantes por su significancia y extraer las 10 más significativas, se generó la tabla 10, la cual es diferente a la encontrada en mujeres. En dicha tabla se tomó la decisión de eliminar una de las variables asociadas debido a su cercanía genética con la variable

rs11629059 en el cromosoma 14 y se añadió la última variante de la tabla que se encontró en el cromosoma 10 rs10961746

Figura 21.- Gráfico Manhattan en hombres.

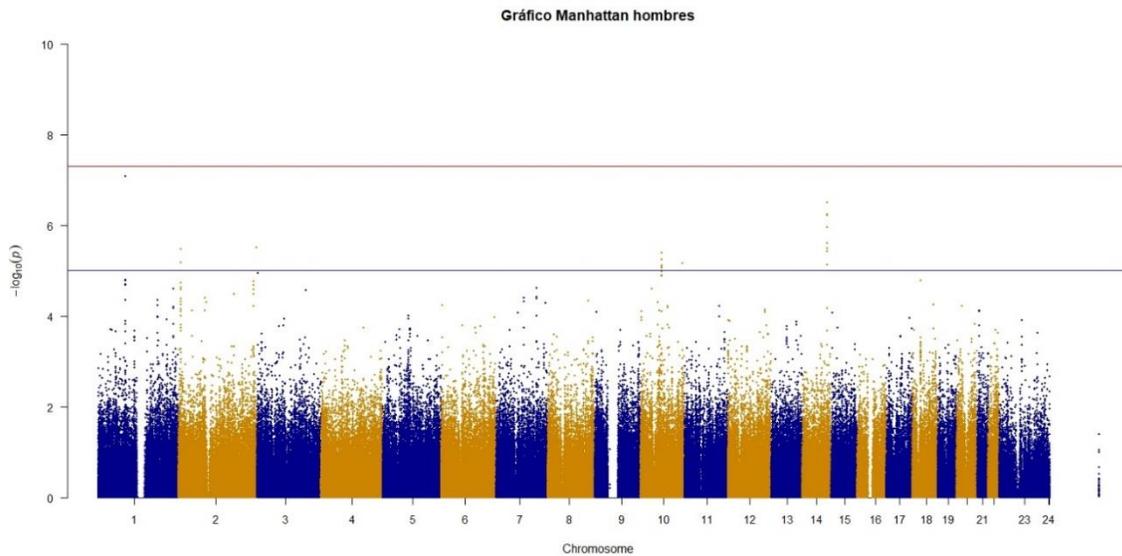


Gráfico de la significancia de las variantes genéticas en hombres. En el eje x se encuentran los cromosomas y en eje Y la significancia en valores de 10^0 hasta 10^{-10} , la línea azul con significancia de 10^{-5} y la línea roja con 10^{-8} .

Solamente tres variantes se asociaron con genes relacionado con fenotipos, por ejemplo, la variante rs10158333 asociada con el gen DDAH1 relacionado a la medición de metabolismo urinario, medición de biomarcadores inflamatorios urinarios, medición de metabolitos séricos y circunferencia de cintura ajustada por IMC. Por otra parte, la variante rs911685 asociado con el recuento de linfocitos, linfoma, anormalidad de refracción, esclerosis lateral amiotrófica esporádica. Por último, la variante rs10761746 se asoció con el gen JMJD1C relacionado con la medición de glucosa en sangre, medición de triglicéridos, actividad física

y función pulmonar. La variante rs4144400 asociada con el gen ENSG00000258927, el cual se encontró sin asociación a ningún fenotipo por el momento.

Tabla 6.- Variantes genéticas con mayor asociación en hombres.

CHR	SNP	BP	A1	TEST	NMISS	BETA	P	Ensembl	GWAS Catalog
1	rs10158333	85939476	C	ADD	491	0.02297	8.01E-08	DDAH1	Medición de metabolismo urinario, medición de biomarcadores inflamatorios urinarios, medición de metabolitos séricos, circunferencia de cintura ajustada por IMC
14	rs2369033	96086814	G	ADD	492	0.03062	3.02E-07		
14	rs11629059	96093508	G	ADD	491	0.02981	5.98E-07	ENSG00000258927	
14	rs911685	96047547	G	ADD	492	0.03063	1.09E-06	ENSG00000258390	Recuento de linfocitos, linfoma, anomalía de la refracción, esclerosis lateral amiotrófica esporádica.
14	rs1570265	96035911	T	ADD	492	0.02996	2.42E-06		
2	rs1495921	241209928	A	ADD	490	-0.03017	3.05E-06		
14	rs11625593	96085342	C	ADD	492	0.02908	3.14E-06		
2	rs10205734	6502497	C	ADD	492	-0.01719	3.32E-06		
14	rs4144400	96091222	T	ADD	492	0.02945	3.70E-06	ENSG00000258927	

Variantes significativas en la asociación del índice cintura cadera con hombres.

El cuarto y último análisis fue el que analizó la interacción con el ambiente denominado GXE. La asociación de GXE explora el potencial de nivel de las variables de sensibilidad genética en diferentes entornos, en este caso se consideró la variable de sexo. En este análisis se encontraron variantes genéticas diferentes a la encontrada en el resto de los análisis (general, hombres y mujeres).

El gráfico de Manhattan mostró que gran parte de las variantes se distribuyeron debajo de las líneas, fueron pocas las variantes que sobrepasaron la primera línea de corte, la que sí superó esta línea se encontró en el cromosoma 20 mientras que los casos de los cromosomas 16, 15, 12 y 3 se localizaron muy cerca de la línea de corte, pero sin superarla.

Figura 22.- Gráfico Manhattan GXE.

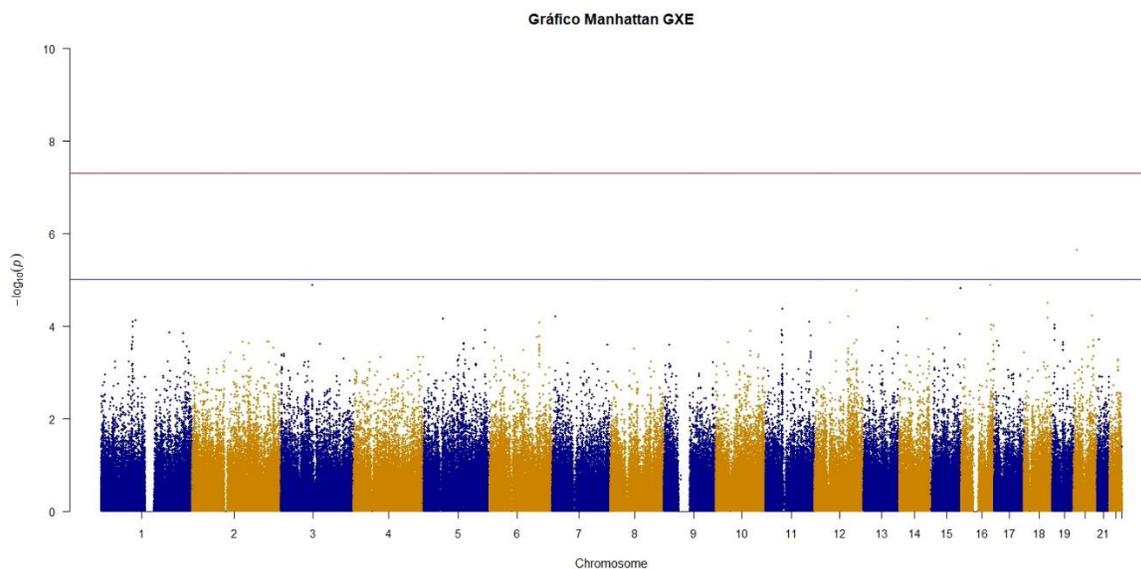


Gráfico de la significancia de las variantes genéticas resultado del análisis GXE. En el eje x se encuentran los cromosomas y en eje Y la significancia en valores de 10^{-0} hasta 10^{-10} , la línea azul con significancia de 10^{-5} y la línea roja con 10^{-8} .

Dentro de las variantes más significativas para este análisis (GxE) donde se utilizó los datos del modelo ADDxCOV1 y donde la variante de interacción fue el sexo. Al analizar las variantes en la plataforma Ensembl, no fue posible asociar las variantes rs2920041, rs10850434, rs10850434, rs12967012 y rs6067705 con ningún gen. Mientras que la variante rs1555212 se asoció con el gen PLCB1 relacionado con el recuento de monocitos, la medición de reticulocitos, concentración de hemoglobina corpuscular, volumen corpuscular medio. La variante rs4572783 asociada al gen LINC00971 asociado con el comportamiento de riesgo, medición de la dieta (dieta basada en pescado y plantas), tamaño corporal comparativo a 10 años autoinformado. La variante rs1384996 se asoció con DYNLRB2-AS1, el cual se encuentra asociado con los niveles de la glicina. Así mismo, el gen NUP160

asociado con la medición de la presión del pulso, Diabetes mellitus tipo 2, inteligencia, medición del bienestar y de los síntomas de depresión, se encontró asociado en este caso a la variante rs7942031, así mismo asociado con el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por último, la variante rs3807852 se encontró asociado con el gen ICA encargado de la medición de proteínas, lupus eritematoso sistémico, medición de la susceptibilidad a la neumonía y la duración de sueño.

Tabla 7.-Asociación genética de las variantes significativas por GxE.

CHR	SNP	BP	A1	TEST	NMISS	BETA	P	Ensembl	Fenotipo	Gwas Catalog
20	rs1555212	8707330	T	ADDxCOV1	1269	0.07086	2.19E-45	PLCB1		Recuento de monocitos, medición de reticulocitos, concentración de hemoglobina corpuscular, volumen corpuscular medio.
3	rs4572783	84746287	A	ADDxCOV1	1270	-0.02429	1.27E-45	LINC00971		Comportamiento e riesgo, Medición de la dieta (dieta basada en pescado y plantas), tamaño corporal comparativo a 10 años autoinformado, inteligencia.
16	rs1384996	80414331	C	ADDxCOV1	1270	0.02743	1.27E-45	ENSG00000259867 (DYNLRB2-AS1)		Medición de glicina (DYNLRB2-AS1)
15	rs2920041	101234402	T	ADDxCOV1	1269	-0.05177	1.49E-45			
12	rs10850434	115495279	A	ADDxCOV1	1265	0.02486	1.71E-45			
18	rs12967012	65069901	T	ADDxCOV1	1270	0.02276	3.10E-45			
11	rs7942031	47868474	C	ADDxCOV1	1270	0.02326	4.19E-45	NUP160	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	Medición de la presión el pulso, Diabetes mellitus tipo 2, Inteligencia, medición del bienestar, medición de sistemas depresión
20	rs6067705	49886307	T	ADDxCOV1	1270	0.0528	5.98E-45			
7	rs3807852	8156375	A	ADDxCOV1	1270	-0.02712	6.16E-45	ICA1		Medición de proteínas, lupus eritematoso sistémico, medición de susceptibilidad a la neumonía, duración de sueño.
12	rs704102	90749759	T	ADDxCOV1	1270	0.02576	6.21E-45			

Tabla de la asociación genética y de fenotipos en las variantes más significativas para el índice cintura cadera por el modelo GxE.

En este análisis fue posible encontrar variantes en genes que estuvieron asociados con factores ambientales. Si embargo, el caso rs7942031 asociada con el gen NUP160 relacionado con la diabetes indirectamente relacionado con el índice cintura cadera, pero también con factores externos como la inteligencia y la medición del bienestar. La interacción del sexo en las variantes asociadas, no fueron asociadas a ningún fenotipo y los genes donde estas variantes se asociaron con factores como la duración del sueño, medición de la dieta.

Estos resultados concuerdan con los encontrados en otras investigaciones donde la obesidad se relacionó con factores incluyendo la dieta, actividad física, sueño, disruptores endocrinos (como plásticos y pesticidas), fumar, temperatura ambiental, farmacéuticos (antidepresivos), edad al embarazo, condiciones uterinas, etnicidad y estatus socioeconómicos (Balakrishna Rao, 2019). Por lo que el índice cintura cadera en este análisis de interacción con el sexo pueden estar resaltar la influencia de estas variantes.

4.3 Discusión

Como se ha referido anteriormente en este estudio fue posible identificar asociaciones significativas entre variantes genéticas y el índice cintura cadera, las cuales pueden considerarse una fracción del componente genético del índice cintura cadera en población mexicana, sin embargo, es necesario recordar que este estudio se realizó en una submuestra de 1270 individuos por lo que la variabilidad del índice cintura cadera puede no ser representativa de la Ciudad de México o del país, por esta razón se sugiere se realicen más estudios de este tipo en otras poblaciones o muestras.

No obstante, los resultados de esta investigación pueden ser relevantes debido a que dentro de las variantes más significativas estas se asociaron con el fenotipo de los niveles de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) considerado como “colesterol bueno”. Esta correlación resulta interesante al considerar que el índice cintura cadera, así como los niveles de colesterol se han asociado con el riesgo cardiovascular (Fehlert et al., 2017). Los genes asociados a las demás variantes al ser revisados en la plataforma GWAS Catalog, se encontraron asociados con fenotipos como la diabetes mellitus tipo 2, medición triglicéridos, el índice de masa corporal, medición de lipoproteínas A y lipoproteínas de alta densidad, entre otros. Estos fenotipos también han sido asociados con el índice cintura cadera, abordado

en capítulos anteriores de este estudio, que de forma indirecta pueden confirmar la relevancia de estas variantes asociadas en la muestra de CANDELA México.

En el caso de estudios donde ha sido posible calcular los cambios en las frecuencias alélicas a partir de la estadística en población británica, donde fue posible cuantificar los “cambios en las frecuencias de alelos bajo rasgos poligenéticos en los últimos 3000 años e identificar una señal reciente de selección positiva en las variantes genéticas asociadas con el incremento de tejido adiposo” (Arner et al., 2020). Esto puede dar idea de las presiones por las que paso la población británica, donde al parecer fue beneficioso el incremento del tejido adiposo y respondiendo el por qué estos alelos pasaron a las siguientes generaciones. Estos resultados hacen necesario cuestionarse si en el resto de las poblaciones tuvo el mismo efecto. Aunque se trata de una pregunta interesante de responder, la muestra de este estudio resultó ser mucho más pequeña en comparación con la utilizada por Arner y colaboradores, lo cual podría representar un problema estadístico al intentar replicar el estudio. No obstante, se puede reconocer sus resultados para considerar la importancia de bases de datos más amplias que permitan identificar señales de procesos evolutivos en diferentes poblaciones en futuras investigaciones.

En esta submuestra se pudo encontrar desde los análisis descriptivos donde fue posible encontrar diferencias en los índices que evalúan la acumulación de tejido adiposo entre hombres y mujeres, en este caso el índice cintura cadera, así como el índice de masa corporal. Se encontraron frecuencias distintas para el riesgo a presentar enfermedades cardiovasculares por índice cintura cadera, la mayoría de las mujeres se concentraron en los valores más altos de la clasificación, mientras que los hombres se agruparon mayormente en la clasificación más baja del índice cintura cadera, patrón similar fue observado en el índice de masa corporal,

aunque no tan marcado como el índice cintura cadera. Esto puede ser explicado con el estudio de Santiago-Torres, donde se encontró que “las mujeres con una mayor ancestría indígena americana tendieron a acumular mayor adiposidad en la zona del índice cintura cadera” (Santiago-Torres et al., 2017), los resultados de esta investigación comparten este mismo patrón, al encontrar que en la muestra también comparte un mayor componente nativo americano y que en las correlaciones fue posible encontrar que el índice cintura cadera presentaba los coeficientes de correlación más altos y en mujeres fue el único índice que correlaciono para el componente americano y la edad. No obstante, es necesario recordar que esta submuestra puede no ser representativa de la Ciudad de México, tanto por el tamaño de muestra como por las características de donde fue tomada.

Así mismo, se encontraron variantes genéticas asociadas en cada sexo, en mujeres y hombres no se encontraron asociadas con algún fenotipo en la plataforma Ensembl, pero al evaluar los genes donde estas variantes se encuentran en GWAS Catalog, fue posible encontrar fenotipos interesantes. En general un resultado importante es que en ambos casos (hombres y mujeres) fue posible encontrar en dos genes distintos (RBFOX2 y DDAH1), asociados con la circunferencia de la cintura ajustada por índice de masa corporal. En el caso exclusivo de las mujeres los genes se asociaron con los valores de triglicéridos y diabetes mellitus tipo 2 (fenotipos asociados al índice cintura cadera y obesidad).

Mientras que para hombres las variantes fueron diferentes a las encontradas en mujeres y el gen de la variante más significativa se asoció con el fenotipo compartido con las mujeres que fue la circunferencia de la cintura ajustada por índice de masa corporal, sin embargo, también se asoció con la medición de metabolismo urinario, medición de biomarcadores inflamatorios urinarios, entre otros. Estos resultados pueden apoyar la evidencia de dimorfismo sexual en

el índice cintura cadera en seres humanos. Por lo que otro punto importante para futuras investigaciones puede ser el análisis del índice cintura cadera ajustado por índice de masa corporal, o también a la correlación encontrada en esta investigación con el índice cintura talla, tomando en cuenta estas características se podría generar resultados interesantes en futuras investigaciones.

Desde una perspectiva evolutiva se ha propuesto que el dimorfismo sexual tiene tendencia a disminuir (Arner et al., 2021), sin embargo, por ahora no hay apoyo para esta hipótesis en la especie humana. Como puede verse en la investigación de Arner y colaboradores donde se encontró que en el dimorfismo sexual se ha observado que las mujeres tienen en promedio porcentajes de tejido adiposo más elevados en comparación con los hombres, en poblaciones antiguas y contemporáneas, “la dirección de la adaptación poligénica en la población que estudiaron sería, en realidad, opuesta a la esperada según las hipótesis de las recientes reducciones adaptativas de las diferencias de sexo en los rasgos antropométricos en sociedades agrícolas” (Arner et al., 2020). En el caso de este análisis a pesar de ser realizado en población contemporánea y no retomar datos de poblaciones antiguas, los resultados encontrados mostraron diferencias entre hombres y mujeres en los valores del índice cintura cadera como en las variantes genéticas asociadas al mismo en cada sexo, aunque no fue posible replicar el análisis como en el estudio de Arner.

Sin embargo, los resultados de esta investigación concuerdan con las conclusiones de otros estudios en lo que respecta a realizar más estudios donde se exploren “las diferencias de sexo ya que pueden ser de suma importancia por los resultados de los análisis de diagnóstico donde se puede estar ocultando los efectos específicos de cada sexo, que al comprenderse mejor podrían conducir a un tratamiento más personalizado y a una mejor comprensión de los

mecanismos biológicos que impulsan estas diferencias” (Bernabeu et al., 2021). En esta investigación se encontraron variantes genéticas diferentes en el análisis general, en los análisis de cada sexo y por la interacción del sexo (GxE), lo cual puede probar la importancia de este tipo de análisis en los estudios de índice cintura cadera.

Más aún, la importancia de los estudios de índice cintura cadera radica en la asociación con enfermedades así como predisposición a riesgos asociados con el sexo, los cuales son importantes en población mexicana, debido a que existe “interacción entre el sexo y la asociación del índice cintura cadera con el riesgo de muerte, así como la obesidad abdominal en pacientes mujeres con falla cardíaca, se encontró asociado con el incremento en el riesgo de muerte pero no en pacientes hombres” (Streng et al., 2018). A pesar de la asociación del índice cintura cadera con diferentes enfermedades, en este estudio no fue posible realizar análisis relacionados con el estado de salud, al no contar las variables informativas para conocer el estado de salud, pero se considera una variable importante de tomar en cuenta para futuros estudios relacionados con el índice cintura cadera y/o incremento del tejido adiposo.

La relación entre la genética y el dimorfismo sexual puede estar influenciada por “los sesgos sexuales observados en el transcriptoma humano, la presencia del medio hormonal en cada sexo y las presiones ambientales diferentes, derivadas de los roles sociales de género, reitera la importancia de las interacciones gen y sexo en la comprensión de la biología subyacente de rasgos complejos, incluyendo la estimación del riesgo de enfermedad” (Bernabeu et al., 2021). Por lo que los estudios enfocados en el sexo de los individuos, pueden ser importantes al intentar comprender los factores implicados en las diferencias entre hombres y mujeres. Sin embargo, en esta investigación no fue posible explorar las variables como los niveles de hormonas y los roles sociales de cada sexo, así como el impacto en diferentes periodos de la

vida del individuo donde comúnmente se pueden presentar cambios hormonales. Sin embargo, se considera que esta perspectiva podría informar más a fondo sobre los factores asociados con la variabilidad del índice cintura cadera en población mexicana.

Respecto a esta diferencia en los resultados entre hombres y mujeres, es necesario considerar que la muestra se compuso de proporciones distintas para hombres (492) y mujeres (778), con una mayor cantidad de mujeres en la submuestra final, así como el tamaño de la submuestra total (1270), tanto en el análisis descriptivo como en los análisis de asociación genética. Por lo que se considera que esta desproporción puede representar un factor que puede influir en los resultados de esta investigación, sobre todo al considerar el tamaño reducido de la submuestra.

En investigaciones previas como las realizadas por Rask-Andersen y Fehlert et al., lograron identificar genes y variantes genéticas asociadas en la base de datos de Reino Unido (ancestría europea) (Fehlert et al., 2017; Rask-andersen et al., 2019), ambas poblaciones distintas a la población mexicana. En los resultados de esta investigación con una ancestría diferente se encontraron variantes que difieren a las reportadas en estos estudios. Con anterioridad se ha discutido que “los límites actuales de índice de cintura-talla y el índice cintura cadera se han estudiado en poblaciones descendientes de europeos. Diversos autores han propuesto que estos límites podrían no ser apropiados para otros grupos étnicos” (Ruderman et al., 2019). Por lo que este tipo de estudios pueden ayudar a entender mejor estos índices al ser aplicados en poblaciones diferentes a las descendientes de europeos, en este caso a población mexicana, a la vez puede ayudar a comprender si los límites propuestos para estos índices son apropiados en población mexicana.

En este tipo de estudios se ha encontrado que la ancestría amerindia presenta una relación significativa con el índice cintura cadera, así como el índice cintura talla en más submuestras que el índice de masa corporal. Sugiriendo que “los índices que incluyen la circunferencia cintura y/o cadera están más influenciados por una ancestría genómica que el índice de masa corporal” (Ruderman et al., 2019). En el caso de esta investigación, la ancestría fue un punto importante debido a que se encontró que los componentes americano y europeo fueron muy cercanos, pero las correlaciones también encontraron más altas con el índice cintura cadera y en el caso de las mujeres, fue el único índice que correlaciono con el componente americano y europeo. No obstante, sería interesante observar la variabilidad del índice cintura cadera en poblaciones con un mayor componente nativo americano y observar si estas variantes asociadas tanto en la muestra general como en cada uno de los sexos pueden cambiar.

Lo anterior cobra sentido, debido a que en esta investigación las variantes encontradas no solo difieren a las reportadas por investigaciones previas en muestras europeas, si no que a su vez difieren de las asociadas en CANDELA total (consideran los voluntarios de los 5 países), con lo que es posible afirmar que los estudios de índice cintura cadera específicos para cada una de las poblaciones pueden ser importantes, considerando los diferentes flujos migratorios y las diferencias en las condiciones de vida de cada uno de estos países en comparación con México, esto podría sustentarse en la explicación de las posibles diferencias encontradas entre las poblaciones. Aunque a su vez lo relacionado con la ancestría puede ser en realidad una suma de fenómenos no necesariamente fisiológicos si no que estén más relacionados con factores sociales insertos en las poblaciones que son estudiadas.

Como se ha referido en otros estudios las diferencias en las variantes genéticas podría explicarse con la idea de que “ciertos alelos pudieron haber conferido un efecto protector en

condiciones de privación nutricional en Mesoamérica durante la transición de Cazadores-recolectores/forrajeadores a sociedades agrícolas incipientes, las cuales sobrevivieron por una dieta a base de maíz” (Reales et al., 2017). Considerar que la historia por la que han atravesado las poblaciones, ha sido diferente para cada una y que, a su vez, estas historias pudieron haber influido en las poblaciones actuales al ser un factor importante de considerar en múltiples fenotipos complejos como en el caso en el tejido adiposo del cuerpo humano. La relación con otros factores de riesgo podría explicar por qué el índice cintura cadera a pesar de “presentar un componente genético transmitido de generación en generación, no explica por completo la variación observada dentro y entre poblaciones, por lo que hace necesario más estudios que complementen la explicación de su variabilidad” (Turcotte et al., 2019) y como se ha abordado en otros capítulos el índice cintura cadera se ha relacionado con diferentes factores como las hormonas, la edad, la ancestría y las condiciones de vida por lo que sería interesante analizarlo como un rasgo complejo.

Con esta evidencia, la ancestría puede ser un factor importante en la variación del índice cintura cadera. Entonces ¿por qué pensar que las variantes y genes asociados con el índice cintura cadera deben ser los mismos que los encontrados en las poblaciones europeas?, los resultados de esta investigación pretenden llevar a la reflexión respecto a la importancia de estudios que evalúen la variabilidad del índice cintura cadera en diferentes poblaciones y que puedan explorar la variabilidad humana. En este caso la importancia de analizar poblaciones con ancestría diferentes a la europea como en este caso en población mexicana, esto puede verse reflejado incluso en esta investigación donde las variantes encontradas en la submuestra de CANDELA México fueron diferentes a las analizadas en la muestra general de CANDELA (de todos los países analizados).

En los relatos históricos “se ha registrado que los inmigrantes españoles se establecieron principalmente en los territorios de América central y América del sur occidental, durante la independencia (México) se fragmentaron en países separados” (Chacón Duque et al., 2018). Comprender parte de la historia de las poblaciones es importante para percatarse sobre la posible necesidad de estudios específicos en poblaciones diferentes a las europeas. En el caso de la muestra analizada en este estudio, la cual presenta un alto componente americano también fue posible encontrar contribución importante del componente europeo y en menor medida africano. A su vez el análisis del lugar de origen de los participantes se encontró que gran parte fueron originarios de la Ciudad de México y del estado de México, los cuales, como se refirió anteriormente son lugares de recepción de migrantes de otros estados.

Con anterioridad se ha mencionado que el índice cintura cadera y la obesidad están asociados con diferentes factores que tienen una influencia en su expresión. Pero ¿por qué es importante considerar diferentes variables en un mismo estudio? Puede parecer extraño considerar un gran número de variables en una investigación, no obstante “para los antropólogos biológicos es una mezcla común que permite relacionar la biología evolutiva, factores bioculturales, factores intrínsecos y extrínsecos como los genes, hormonas y el ambiente físico social” (Bogin, 2021). Los seres humanos son seres complejos resultado de la biología, pero a su vez, pueden estar influidos por los aspectos sociales y culturales a los que están expuestos, por lo tanto, todos estos factores también pueden estar relacionados en la distribución de tejido adiposo y por ende en la variabilidad del índice cintura cadera.

Los factores comúnmente asociados al índice cintura cadera como la edad, las hormonas, factores socioeconómicos, fueron complicados de analizar la submuestra de CANDELA México debido a que las variables seleccionadas para la realización del proyecto no se

planearon para evaluar la variabilidad del índice cintura cadera. Por lo que puede ser la razón de que las correlaciones con los factores socioeconómicos (escala socioeconómica e ingresos) no fueran significativas en esta investigación, estos resultados a la vez pueden derivar del tamaño de la muestra, que fue una limitante en este estudio y se considera pudo tener un efecto en la correlación con estas y otras variables analizadas.

La importancia de los factores socioeconómicos puede derivar en la presencia de enfermedades y/o factores de riesgo relacionados con la mortalidad como puede ser la insuficiencia cardíaca, se encontró que en condados rurales de Estados Unidos las diferencias entre las zonas rurales y urbanas, los autores señalan que “probablemente se debe a exposición a factores de riesgo no medidos, como la dieta, la riqueza y la exposición de por vida a factores de riesgo cardiovascular” (Pierce et al., 2021). La diferencia en el acceso a la salud dependiendo de la zona rural o urbana puede marcar una diferencia en estados unidos que sin duda puede ocurrir en cualquier otro país donde existan este tipo de diferencias entre zonas rurales y zonas urbanas, por lo que es importante los estudios que contemplen este tipo de variables ajustadas a las condiciones de cada población, donde la antropología es útil. Sin embargo, la muestra analizada no presento este contraste entre zona urbana y rural, pero se reconoce la importancia de estudios con este enfoque.

En el caso de la influencia de la alimentación y los factores socioeconómicos se ha observado “en poblaciones con ingreso bajo la alimentación contiene niveles bajos de nutrientes con alta densidad energética y de bajo costo, se convierten en una alternativa para los consumidores ya que satisface la ingesta diaria de calorías. En cambio, los alimentos ricos en nutrientes y dietas de alta calidad, en algunos casos son menos asequibles y representan un mayor costo, por lo que quedan fuera del alcance de estos grupos de población” (Shamah-

Levy et al., 2019). Por lo que son variables importantes de considerar en posteriores estudios enfocados en el incremento del tejido adiposo, ya que la calidad de alimentos puede ser un factor determinante para el aumento del tejido adiposo.

Ante esta situación en México planteo modelos de “programas de intervención para mejorar la salud y nutrición de los habitantes, actualmente se diseñan según una concepción reduccionista de los hábitos y estilos de vida: si se consigue cambiarlos, se combate o previene la enfermedad (obesidad)” (Arnaiz, 2011; Gomez & Velázquez, 2019). No obstante, los estudios relacionados con las variables asociadas con la obesidad y/o índice cintura cadera en población mexicana son escasos, así mismo, este tema el efecto de estos programas de intervención han sido poco evaluados en los escasos estudios de índice cintura cadera o de acumulación de grasa en población mexicana. Por lo que se considera necesario la realización de estudios enfocados a conocer las variables involucradas en la acumulación de tejido adiposo, para poder realizar cambios eficaces en la población.

Así mismo dentro de los factores relacionados con el índice cintura cadera se encuentra la edad, en la investigación de Manzanero en 2018 donde con el avance de la edad esta influyo en el incremento del índice cintura cadera. Sumado a esta evidencia fue posible encontrar diferencias en las variables asociadas al índice cintura cadera entre niños y niñas, “así como el efecto de la pubertad. Estas tendencias son observadas pre y post pubertad en ambas poblaciones (europeas y mexicanas)” (Turcotte et al., 2019). Se reconoce la influencia de la edad como una variable importante, debido a su relevancia descrita en otros estudios. Sin embargo, en esta investigación no fue posible analizar a profundidad debido a las características de la submuestra, la cual estuvo conformada mayormente por estudiantes y maestros universitarios, cuyos rangos de edad fueron poco variables, aun con esta

característica fue posible encontrar mayor coeficiente de correlación en hombres en comparación de mujeres en la misma muestra para el índice cintura cadera.

Entre los factores asociados con “el aumento de peso, en la muestra del Biobanco de Reino Unido donde se encontró que el efecto de las variantes genéticas en “el índice de masa corporal fue modificado por múltiples factores de riesgo del estilo de vida como el consumo de alcohol, patrones de sueño, dieta y actividad física” (Ruderman et al., 2019). Esta submuestra mostro correlación con el índice de masa corporal, puede ser que estos factores también pueden estar influyendo en el índice cintura cadera, sin embargo, durante la toma de datos para la muestra del proyecto no se tomaron datos de estas variables. Por lo que podría ser considerado en la planeación de nuevos muestreos o bases de datos que se puedan utilizar para el análisis del índice cintura cadera.

Esto se puede compensar con los resultados obtenidos de los análisis de GxE, donde se encontró que las variantes significativas para este análisis estaban correlacionadas con fenotipos asociados a la calidad o estilo de vida de los individuos. Algunos de estos fenotipos fueron el comportamiento de riesgo, la dieta basada en pescado y plantas, medición del bienestar (que tan conformes se sienten con la calidad de vida) y la duración del sueño. Estas asociaciones pueden abrir el panorama para intentar comprender algunos de los factores relacionados con el estilo de vida que a su vez estén asociados al índice cintura cadera.

Retomando estas variables es importante recordar que “la biología humana interactúa con la cultura y esta solo puede entenderse a la luz de la biología y recíprocamente, la cultura moldea a la biología humana, a la historia humana y el crecimiento humano” (Barry Bogin, 2021). Por lo cual este tipo de estudios presentan un gran camino que recorrer en la búsqueda

de entender fenotipos complejos, donde pueden interactuar factores biológicos, así como los aspectos culturales y sociales de los individuos.

La antropología física puede ser una perspectiva relevante para abordar este tipo de estudios, ya que conjunta diferentes aspectos del ser humano, por una parte, la biología y por otra el aspecto cultural. En este estudio se sugiere que el índice cintura cadera se relaciona con algunos factores, así mismo la variación genética fue diferente a la registrada por otros estudios, por lo que se cuestiona si estos resultados pueden seguir encontrándose en otras muestras de poblaciones en México. Además, fue posible encontrar variantes diferentes para cada sexo, lo cual puede referirse al dimorfismo sexual y señalar la posible existencia de variantes genéticas específicas para cada sexo.

No obstante, aunque los resultados se enfocaron en la variabilidad genética, la realidad es que no fue posible correlacionar con otras variables en esta muestra. Sin embargo, es posible que existan otros factores influyendo en la variabilidad del índice cintura cadera como el aspecto socioeconómico, aspectos de la calidad de vida de los individuos (actividad física, calidad de sueño, alimentación), la edad. Esto en parte por las variantes consideradas en la toma de muestra del proyecto CANDELA, así como el tamaño de muestra final, que pudo provocar que estadísticamente estas variables no resultaran significativas. Por lo cual, estos resultados son interesantes a considerar en futuros estudios que permitan conocer más a fondo el intrincado origen de la variabilidad del índice cintura cadera.

4.4 Conclusiones.

En los resultados de esta investigación se encontró correlación de la submuestra con los índices relacionados con la cintura como fue el índice cintura cadera y el índice cintura talla.

Así mismo, se encontró relación entre el índice cintura cadera y algunas variables que fueron reportadas en investigaciones previas como la edad y la ancestría americana. Al analizar por el sexo de los individuos se encontró que la edad correlacionó mejor en hombres que en mujeres. Por otra parte, en mujeres el único índice que correlacionó para las variables analizadas (edad, ancestría americana y europea) fue en el índice cintura cadera, no se encontró correlación de estas variables con el índice de masa corporal o índice cintura talla.

Los resultados de los análisis genéticos se encontraron asociaciones de diferentes variantes genéticas para el índice cintura cadera. En el análisis de la submuestra general, las variantes se encontraron en diferentes genes asociados con enfermedades previamente reportadas en relación con el índice cintura cadera, como la diabetes mellitus tipo 2, factores relacionados con enfermedades cardiovasculares como el nivel de los triglicéridos, además de otros factores como la edad de la menopausia.

Al realizar el mismo análisis, pero separado por sexo se encontraron diferentes regiones genéticas, en mujeres los genes asociados a estas regiones genéticas se relacionaron con la diabetes mellitus tipo 2 y el nivel de los triglicéridos. En especial se encontró asociación con el gen RBFOX2 asociado con la circunferencia de la cintura ajustado por el índice de masa corporal. En hombres se encontró que la variante genética más significativa estuvo asociada el gen DDAH1, el cual también se encontró relacionado con la circunferencia de la cintura ajustado por el índice de masa corporal. Para los análisis de GXE donde se evalúa la interacción del ambiente en este caso considerando el sexo de los individuos en un solo modelo, fue posible encontrar diferentes variantes asociadas que se relacionan más con aspectos ambientales de la muestra como información de la dieta y duración del sueño,

variables que han sido reportadas con anterioridad en estudios del tejido adiposo. Al igual que en las otras asociaciones se encontró asociación con la diabetes mellitus tipo 2.

Con estos resultados es posible responder a las preguntas planteadas en el inicio de este trabajo, la primera cuestión sobre si existen marcadores genéticos asociados al índice cintura cadera dentro de la muestra de CANDELA México y si es que estos marcadores son diferentes a los encontrados en investigaciones previas. Este estudio encontró asociación con marcadores genéticos posiblemente relacionados con el índice cintura cadera dentro de la submuestra, a la vez, estas variantes fueron diferentes a las encontradas en investigaciones previas consultadas para este trabajo.

Por otra parte, para responder a la cuestión de diferentes marcadores genéticos asociados al índice cintura cadera en la submuestra entre hombres y mujeres. Se encontraron diferentes marcadores genéticos al analizar en cada sexo, los cuales se relacionaron con genes asociados de cierta forma con el índice cintura cadera. Por lo tanto, se puede considerar que las variantes encontradas en este estudio pueden ser posibles candidatas para el índice cintura cadera en población mexicana.

Por último, respecto a sí dentro la submuestra el índice cintura cadera se encontró asociado con variables no genéticas como la edad o factores socioeconómicos. Los resultados sugieren que existe correlación con variables como la edad y la ancestría americana, y los valores de correlación fueron más altos en el índice cintura cadera. No obstante, no fue posible encontrar correlación con factores de carácter socioeconómico.

Estos resultados deben de tomarse con sumo cuidado teniendo en cuenta algunas limitaciones de la submuestra, la primera es que se no se considera representativa de toda la variabilidad

de la población mexicana ya que solo contiene a 1272 individuos y de los cuales no se encontró el mismo número de individuos en cada uno de los sexos. Así mismo la muestra se aplicó en universidades, y esto se puede ver reflejado en la de la edad y la ocupación de los participantes, lo cual pudo afectar los resultados de esta investigación.

Otra de las limitaciones encontradas en este trabajo fue respecto a las variables relacionadas con los aspectos socioeconómico, como los ingresos de los participantes y la escala socioeconómica, las cuales no correlacionaron en la submuestra. Esto pudo ser causado por el tamaño de la submuestra o por las características la misma, donde gran parte de los participantes fueron estudiantes o maestros. Estas limitaciones también pueden deberse a que dentro de los objetivos del Proyecto CANDELA no se planteó un enfoque hacia el estudio del tejido adiposo y las variables pueden no ser lo suficientemente informativas.

Tomando en cuenta los resultados y las limitaciones de esta submuestra, se puede sugerir para futuras investigaciones en torno al tejido adiposo y en específico del índice cintura cadera, el uso de muestras con más individuos, provenientes de diferentes zonas de la república mexicana, donde se consideren diferentes rangos de edad y que dentro de los cuestionarios aplicados se tomen en cuenta variables que puedan ser de interés para el tejido adiposo, como preguntas respecto a la alimentación, la actividad física y otras preguntas que sean de utilidad para conocer un poco más del estilo de vida de los participantes, lo que puede ser útil para encontrar nuevos resultados entorno al estudio del índice cintura cadera. Por otra parte, con los resultados de la correlación con la variable edad, se considera podría ser interesante una nueva toma de datos para evaluar el posible impacto de la edad en los participantes del proyecto.

Bibliografía.

- Abdel-Halim, R. (2005). Obesity: 1000 years ago. *Lancet*, *366*(9481), 204.
[https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(05\)66907-3](https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(05)66907-3) 29.
- Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Sohail, A., Fuentes-Guajardo, M., Lampert, J., Chacón-Duque, J. C., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Lozano, R. B., Everardo, P., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Silva de Cerqueira, C. C., Hunemeier, T., Ramallo, V., ... Ruiz-Linares, A. (2019). A GWAS in Latin Americans highlights the convergent evolution of lighter skin pigmentation in Eurasia. *Nature Communications*, *10*(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-08147-0>
- Adhikari, K., Reales, G., Smith, A. J. P., Konka, E., Palmen, J., Quinto-Sanchez, M., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Fuentes, M., Pizarro, M., Barquera Lozano, R., MacÍn Pérez, G., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Hunemeier, T., Ramallo, V., Silva De Cerqueira, C. C., Hurtado, M., ... Ruiz-Linares, A. (2015). A genome-wide association study identifies multiple loci for variation in human ear morphology. *Nature Communications*, *6*(May), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/ncomms8500>
- Akbari, P., Gilani, A., Sosina, O., Kosmicki, J. A., Khrimian, L., Fang, Y.-Y., Persaud, T., Garcia, V., Sun, D., Li, A., Mbatchou, J., Locke, A. E., Benner, C., Verweij, N., Lin, N., Hossain, S., Agostinucci, K., Pascale, J. V., Dirice, E., ... Lotta, L. A. (2021). Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science*, *373*(6550), 1–11. <https://doi.org/10.1126/science.abf8683>

Al-Razi, M. (1958). *Kitab al-hawi fit-tibb*. Hyderabad: *Osmania Oriental Publications*, 28.

Alexander, D., Novembre, J., & Lange, K. (2009). Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res*, *19*, 1655-1664.

Alonso Becerra, A. (2006). *Ergonomía en la Enseñanza Semipresencial*.

Andreacchi, A. T., Griffith, L. E., Guindon, G. E., Mayhew, A., Bassim, C., Pigeyre, M., Stranges, S., & Anderson, L. N. (2021). Body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, and body fat in relation to health care use in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *International Journal of Obesity*, *45*(3), 666–676.
<https://doi.org/10.1038/s41366-020-00731-z>

Arnaiz, M. G. (2011). La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social. Reflexiones sobre programas para combatir la obesidad. *Revista de la Facultad de Medicina [UNAM]*, *3*(54), 20–28.

Arner, A. M., Grogan, K. E., Grabowski, M., Reyes-Centeno, H., & Perry, G. H. (2021). Patterns of recent natural selection on genetic loci associated with sexually differentiated human body size and shape phenotypes. *PLOS Genetics*, *17*(6), e1009562. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009562>

Arner, A. M., Grogan, K. E., Grabowski, M., Reyes-Ceteno, H., & Perry, G. H. (2020). Evolutionary genomic patterns of recent natural selection on loci associated with sexually differentiated human body size and shape phenotypes Audrey M. Arner. *PLoS Genet.*, *6*(17), e1009562.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.17.155549>

- Au-Yong, I., Thorn, N., Ganatram, R., Perkins, A., & Symonds, M. (2009). Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*, *11*(58), 2583–7. [PMC free article] [PubMed].
- Balakrishna Rao, S. (2019). *Evolutionary perspective on obesity and associated metabolic conditions, and a test of the ancestral diet hypothesis*. Binghamton University.
- Becker, R. C., Voora, D., & Shah, S. H. (2013). Chapter 52 - Hemostasis and Thrombosis. En G. S. Ginsburg & H. F. Willard (Eds.), *Genomic and Personalized Medicine* (Second edi, p. Pages 602-611). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00052-5>.
- Belbasis, L., & Bellou, V. (2018). Introduction to Epidemiological Studies. Genetic Epidemiology. *An Automated Irrigation System Using Arduino Microcontroller*, *1793*(January), 1–6. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7>
- Bernabeu, E., Canela-Xandri, O., Rawlik, K., Talenti, A., Prendergast, J., & Tenesa, A. (2021). Sex differences in genetic architecture in the UK Biobank. *Nature Genetics*, *53*(9), 1283–1289. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00912-0>
- Berry, D., Jiang, Y., & Graff, J. (2016). Emerging roles of adipose progenitor cells in tissue development, homeostasis, expansion and thermogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.*, *8*(27), 574–585. [PubMed].
- Betti, L. (2017). Human Variation in Pelvic Shape and the Effects of Climate and Past Population History. *The anatomical record*, *300*, 687–697.
<https://doi.org/10.1002/ar.23542>

- Betti, L., & Manica, A. (2018). Human variation in the shape of the birth canal is significant and geographically structured. *The Royal Society publishing, Vol 285*, 1–9.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2018.1807>
- Bhattacharya, S. (2009). Sushruthaour proud heritage. *Indian J Plast Surg*, 2(42), 223–225.
<https://doi.org/doi:10.1055/s-0039-1699348>
- Bogin, B. (2021). *Patterns of Human Growth* (Third edit). Cambridge University Press.
[https://doi.org/DOI: 10.1017/9781108379977](https://doi.org/DOI:10.1017/9781108379977)
- Boothroyd, L. G., Tovée, M. J., & Pollet, T. V. (2012). Visual diet versus associative learning as mechanisms of change in body size preferences. *PLoS One*, 7(11 e48691.).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048691>
- Bray, G. A. (2009). History of obesity. En eds. O. Williams G, Fruhbeck G (Ed.), *Obesity: Science to Practice* (pp. 3-18.). Wiley-Blackwell.
- Cashan, E. (2008). Waist-to-hip ratio across cultures: Trade-offs between androgen-and estrogen-dependent traits. *Current Anthropology*, 6(49), 1099–1107.
- Cashdan, E. (2008). Waist-to-hip ratio across cultures: Trade-offs between androgen-and estrogen-dependent traits. *Current Anthropology*, 46(6), 1099–1107.
- Cawthorn, W., Scheller, E., & MacDougald, O. (2012). Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J. Lipid Res.*, 2(53), 227–246.
[PMC free article] [PubMed].
- Chacón Duque, JuanCamilo; Adhikari, Kaustubh; Macarena Fuentes Guajardo, Kaustubh ;

Mendoza Revilla, J., Acuña Alonzo, Victor ; Barquera, Rodrigo; Quinto-Sánchez, Mirsha; Gómez Valdés, J., Everardo Martínez, Paola; Villamil Ramírez, Hugo; Hünemeier, Tábita; Ramallo, V., Silva de Cerqueira, Caio C; Hurtado, Valeria; Villegas, Malena; Granja, Vanessa; Villena, M., Vásquez, René; Llop, Elena; Sandoval, José R.; Alberto A. Salazar-Granara, José R.; Parolin, M.-L. ; Sandoval, Karla ; Peñaloza-Espinosa, .Rosenda I.; Rangel-Villalobos, Hector; Winkler, C. A. ., Klitz, William; Bravi, Claudio; Molina, Julio; Corach, Daniel ; Barrantes, Ramiro; Gomes, V., Resende, Carlos; Gusmão, Leonor ; Amorim, Antonio Xue, Yali; Dugoujon, J.-M., Moral, Pedro; González-José, Rolando; Schuler-Faccini, Lavinia; Salzano, F. M., Bortolini, Maria-Cátira; Canizales-Quinteros, Samuel Poletti, Giovanni; Gallo, Carla; Bedoya, G. ; & Rothhammer, Francisco; Balding, David; Hellenthal, G. & R.-L. (2018). Latin Americans show wide-spread Converso ancestry and imprint of local Native ancestry on physical appearance. *Nature Communications*, 9(1)(2018), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07748-z>

Chang, C. (2022). *PLINK 1.90 beta*. Association analysis. <https://www.cog-genomics.org/plink/1.9/assoc>

Cheng, T. (2001). Hippocrates and cardiology. *Am Heart J.*, 2(141), 173–183. <https://doi.org/doi:10.1067/mhj.2001.112490> 16.

Christopoulou-Aletra, H., & Papavramidou, N. (2004). Methods used by the Hippocratic physicians for weight reduction. *World J Surg.*, 5(28), 513–517. <https://doi.org/doi:10.1007/s00268-004-7373-9>

Colman, E. (1998). Obesity in the Paleolithic era? The Venus of Willendorf. *Endocr Pract*

off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol., 1(4), 58-59.

<https://doi.org/doi:10.4158/EP.4.1.58>

Coniglio, R. I. (2021). Apolipoprotein B: its advantages in the assessment of atherosclerotic cardiovascular risk Apolipoproteína B: suas vantagens no manejo do risco cardiovascular aterosclerótico. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 1(55), 11–20.

Consortio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica. (s/f). *Consortio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica*. Recuperado el 12 de mayo de 2019, de <https://www.ucl.ac.uk/candela/spanish/inicio>

Cypess, A., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A., Kuo, F., Palmer, E., Tseng, Y.-H., Doria, A., Kolodny, G., & Kahn, C. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.*, 15(360), 1509–1517. [PMC free article] [PubMed].

De Avila Becerril, F. J. (2021). *Diferencias en la composición genética y en la condición socioeconómica relacionadas con la variación de la asiposidad en población mexicana*. [Universidad Nacional Autónoma de México].
<http://132.248.9.195/ptd2021/mayo/0811892/Index.html>

Dickinson, M. E., Kobrin, M. S., Silan, C. M., Kingsley, D. M., Justice, M. J., & Miller, D. A. (1990). Chromosomal localization of seven members of the murine TGF-beta superfamily suggests close linkage to several morphogenetic mutant loci. *Genomics*, 6, 505–520.

Dixson, B. J. (2016). Waist to hip ratio. *Encyclopedia of Evolutionary Psychological*

Science, 1–4. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16999-6>

Dods, R. U. (2013). *Understanding diabetes: a biochemical perspective*. Wiley; 2013.

https://doi.org/doi:10.1002/9781118530665_23.

Ehret, G. B. (2015). Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Current hypertension reports*, 12(1), 17–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11906-009-0086-6>

Ellis, B. J., Figueredo, A. J., }Brumbach, B. H., & Schlomer, G. L. (2009). Fundamental dimensions of environmental risk: The impact of harsh versus unpredictable environments on the evolution and development of life history strategies. *Human Nature*, 20, 204–268.

Everardo Martínez, P. M. (2016). *Variación en los fenotipos de pigmentación y el mestizaje en México*. Universidad Nacional Autónoma de México.

Fallon, A. (1990). Culture in the mirror: Sociocultural determinants of body image. En I. T. F. C. & T. Pruzinsky (Ed.), *Body images: Development, deviance, and change*. Guilford Press.

Farahmand, M., Bahri Khomamid, M., Rahmati, M., Azizi, F., & Ramezani Tehrani, F. (2022). Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01616-2>

Fehlert, E., Wagner, R., Ketterer, C., Böhm, A., Machann, J., Fritsche, L., Machicao, F.,

- Schick, F., Staiger, H., Stefan, N., Häring, H. U., Fritsche, A., & Heni, M. (2017). Genetic determination of body fat distribution and the attributive influence on metabolism. *Obesity*, *25*(7), 1277–1283. <https://doi.org/10.1002/oby.21874>
- Fornai, C., Webb, N. M., Urciuoli, A., Krenn, V. A., Corron, L. K., & Haeusler, M. (2021). New insights on hip bone sexual dimorphism in adolescents and adults using deformation-based geometric morphometrics. *Journal of Anthropological Sciences*, *99*, 117–134. <https://doi.org/10.4436/jass.99017>
- Galipaud, M., & Kokko, H. (2020). Adaptation and plasticity in life-history theory: How to derive predictions. *Evolution and Human Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2020.06.007>
- Garduño-espinosa, J., Ávila-montiel, D., Quezada-garcía, A. G., & Merelo-arias, C. A. (2019). La obesidad y el genotipo ahorrador . Determinismo biológico y social versus libre albedrío. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *76*, 106–112. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000159>
- Gesta, S., Bluher, M., Yamamoto, Y., Norris, A. W., Berndt, J., & Kralisch, S. (2006). Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *103*, 6676–6681.
- Gil-Campos, M., Pérez De La Cruz, A., & Gil Hernández, A. (2014). «Obesidad aspectos médicos y nutricionales»; Cornejo Espinosa, V. y Cruchet Muñoz, S. En *Nutrición en el ciclo vital*. Editorial Mediterráneo Ltda.
- Gillberg, J., Marttinen, P., & Mamitsuka, Hiroshi Kaski, S. (2019). Modelling G×E with

historical weather information improves genomic prediction in new environments.

Bioinformatics, 35(20), 4045–4052.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz197>

Giordano, A., Smorlesi, A., Frontini, A., Barbatelli, G., & Cinti, S. (2014). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur. J. Endocrinol.*, 5(170), R159-R171.[PubMed].

Gnatiuc, L., Wade, R., Clarke, R., Collins, R., Herrington, W. G., & Hill, M. (2020).

General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City : Prospective Study of 150 000 Adults. *Annals of internal medicine*, 171 (6), 397–405.

<https://doi.org/https://doi.org/10.7326/M18-3502>

Gomez, Y., & Velázquez, E. B. (2019). Salud y cultura alimentaria en México. *Revista*

Digital Universitaria (RDU), 20(1), 1–11. <https://doi.org/>. doi:

<http://doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2019.v20n1.a6>.

Granados Alcantar, J. A., & Quezada Ramírez, M. F. (2018). Tendencias de la migración

interna de la población indígena en México, 1990-2015. *Estudios Demográficos y*

Urbanos, 33(2), 327. <https://doi.org/10.24201/edu.v33i2.1726>

Gurri, F. (2016). *The Disruption of Subsistence Agricultural Systems in Rural Yucatan ,*

Mexico May Have Contributed to the Coexistence of Stunting in Children with Adult Overweight and Obesity . December 2015.

Haslam, D. (2007). Obesity: a medical history. *Obes Rev off J Int Assoc Study Obes. .*, 8(1),

31–36. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x>

- Haslam, D. (2016). Weight management in obesity—past and present. *Int J Clin Pract.*, 3(70), 206–217. <https://doi.org/doi:10.1111/ijcp.12771>
- Hawkins, M. (2021). Were warriors once low carb? Commentary on New Zealand Māori nutrition and anthropometrics over the last 150 years. *Journal of Primary Health Care*, 1–6. <https://doi.org/10.1071/HC20129>
- Heid, I. M., Jackson, A. U., Randall, J. C., Winkler, T. W., Qi, L., & Steinthorsdottir, V. (2010). Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat. Genet.*, 42, pp 949–960.
- Hernández Puga, G., Laguna Maldonado, K. D., Reyes Galindo, M., Moreno Piña, J. R., & Matuz Mares, D. (2019). Lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular. *Revista de Educación Bioquímica.*, 38(4), 93–99. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2019/reb194b.pdf>
- Hrdlička, A. (1947). *Hrdlička's practical anthropometry* (W. I. fo A. and Biology (ed.)).
- Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., & Berkemeier, L. R. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88, 131–141.
- Hutter, C. M. (2022a). *Gene enviroment interaction*. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Environment-Interaction>
- Hutter, C. M. (2022b). *Genome-Wide Association Studies (GWAS)*. National Human

Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>

Id, H. L., Zheng, J., Yang, D., Liu, Z., Li, Z., Hu, Z., & Li, Z. (2021). Recessive / dominant model : Alternative choice association studies. *PLoS ONE* 16(7):, 19(7), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254947>

INEGI. (2019). *Estadísticas a proposito del dia mundial de la poblacion* (Número 337).

ISAK. (2005). Normas Internacionales para la Valoración Antropométrica. En *Sociedad International para el Avance de la Cienantropometría*. Sociedad intertaciona para el Avance de la Cineantropometría.

Jasienska, G., Ziomkiewicz, A., Ellison, P., Lipson, S., & Thune, I. (2004). Large breasts and narrow waists indicate high reproductive potential in women. *Proc Biol Sci*, 271(1545), 1213–1217.

Kleisner, K., Tureček, P., Roberts, S. C., Havlíček, J., Valentova, J. V., Akoko, R. M., Leongómez, J. D., Apostol, S., Varella, M. A. C., & Saribay, S. A. (2021). How and why patterns of sexual dimorphism in human faces vary across the world. *Scientific Reports*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85402-3>

Kosmas, C. E., Martinez, I., Sourlas, A., Bouza, K. V., Campos, F. N., Torres, V., Montan, P. D., & Guzman, E. (2018). High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context*, 7(212525), 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.212525>

- Ladoux, A., Peraldi, P., Chignon-Sicard, B., & Dani, C. (2021). Distinct shades of adipocytes control the metabolic roles of adipose tissues: From their origins to their relevance for medical applications. *Biomedicines*, 9(1), 1–17.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9010040>
- Lanctot, C., Kaspar, C., & Cremer, T. (2007). Positioning of the mouse Hox gene clusters in the nuclei of developing embryos and differentiating embryoid bodies. *Exp. Cell Res.*, 313, 1449–1459.
- Lassek, W. D., & Gaulin, S. J. (2008). Waist-hip ratio and cognitive ability: Is gluteofemoral fat a privileged store of neurodevelopmental resources? *Evolution and Human Behavior*, 1(29), 26–34.
- Ledo, G. S. (2016). *La proporcionalidad corporal del hombre del siglo XXI: Modelos antropométricos utilizados en biomecánica deportiva y en la ergonomía de los asientos de los aviones*. Instituto Nacional de Educacion Fisica de Cataluña.
- Lee, Y.-H., Mottillo, E., & Granneman, J. (2014). Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim. Biophys. Acta.*, 3(1842), 358–369. [PMC free article] [PubMed].
- Lindgren, C. M., Heid, I. M., Randall, J. C., Lamina, C., Steinthors- dottir, V., & Qi, L. (2009). Genome-wide associations can meta- analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet.*, 5, e1000508.
- Lleverino Torres, A., Bermúdez Zapata, D. A., Gutiérrez Gutiérrez Anahi, & Molina Ayala Mario Antonio. (2018). Diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad exógena.

Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. *Instituto Mexicano del Seguro Social*, 1–56.

<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/046GER.pdf>

Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

Lumish, H. S., O'Reilly, M., & Reilly, M. P. (2020). Sex Differences in Genomic Drivers of Adipose Distribution and Related Cardiometabolic Disorders: Opportunities for Precision Medicine. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(1), 45–60. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313154>

Manzanero, D., De Casas, M., Rodríguez, A., Castillo, I., & Gutiérrez, R. (2018). Enfermedades crónico degenerativas en población del asentamiento Tarahumara del estado de Chihuahua. *Revista Salud Quintana Roo*, 11(39), 7–12.

McCarthy, M. I., Abecasis, R. G., Cardon, R. L., Goldstein, B. D., Little, J., & Ioannidis, J. P. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.*, 9, 356–369.

Mills, M. C., Barban, N., & Tropf, F. C. (2020). *An Introduction to Statistical Genetic Data Analysis (Melinda C. Mills Nicola Barban Felix C. Tropf)* (z-lib.org) (Cambridge Massachusetts (ed.)). The MIT Press.

Mittal, B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *The indian journal of medical research*, 5(149), 571–573. <https://doi.org/DOI:>

10.4103/ijmr.IJMR_1910_18

Molarius, A., Seidell, J. C., Sans, S., Tuomilehto, J., & Kuulasmaa, K. (1999). Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA project. *International Journal of Obesity*, 23(2), 116–125.

<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800772>

Morner, M. (1967). *Race mixture in the history of Latin America*. Little, Brown & Company.

Nariño Lescay, R., Alonso Becerra, A., & Hernandez Gonzáles, A. (2016). Antropometría, análisis comparativo de las tecnologías para la captación de las dimensiones antropométricas. *Revista EIA*, 13(1794–1237), 47–59.

Nikaein, F., & Zargaran, A. (2012). Mehdizadeh A. Rhazes' concepts and manuscripts on nutrition in treatment and health care. *Anc Sci Life*, 4(31), 160–163.

<https://doi.org/doi:10.4103/0257-7941.107357> 28.

Norris, J. M., Langefeld, C. D., Talbert, M. E., Wing, M. R., Haritunians, T., Fingerlin, T. E., Hanley, A. J. G., Ziegler, J. T., Taylor, K. D., Haffner, S. M., Chen, Y. I., Bowden, D. W., & Wagenknecht, L. E. (2009). Genome-wide Association Study and Follow-up Analysis of Adiposity Traits in Hispanic Americans : The IRAS Family Study.

Obesity, 17(10), 1932–1941. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.143>

O'Brien, M. J., & Laland, K. N. (2012). Genes, culture, and agriculture: An example of human niche construction. *Current Anthropology*, 53(4), 434–470.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1086/666585>

Organization World Health. (s/f). *World Health Organization*. Obesity.

https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

Papavramidou, H Papavramidis, S Christopoulou-Aletra, H. (2004). Galen on obesity: etiology, effects, and treatment. *World J Surg.*, 6(28), 631–635. <https://doi.org/doi:10.1007/s00268-004-7458-5> 21.

Papavramidou, N., & Christopoulou-Aletra, H. (2007). Greco-Roman and Byzantine views on obesity. *Obes Surg.*, 1(17), 112–116. <https://doi.org/doi:10.1007/s11695-007-9017-2>

Pérez-Criado, L. (2013). *Alometría y dimorfismo sexual de humero de H. Sapiens y su comparacion con el de Neandertal*. Universidad de Alcalá, Universidad Compluense Madrid & Universidad Autonoma de Madrid.

Pierce, J. B., Shah, N. S., Petito, L. C., Pool, L., Lloyd-Jones, D. M., Feinglass, J., & Khan, S. S. (2021). Trends in heart failure-related cardiovascular mortality in rural versus urban United States counties, 2011-2018: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 16(3 March), 2011–2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246813>

Prevost, O., Gurri, D., Méndez, M., Vázquez, R. G., La, F., Enrique, D., & Prevost, O. (2017). La incorporación y el aumento de oferta de alimentos industrializados en las dietas de las unidades domésticas y su relación con el abandono del sistema de subsistencia propio en las comunidades rurales mayas de Yucatán , México *
Introducción. *Cuadernos de Desarrollo Rural*, 14(80), 1–16.
<https://doi.org/https://doi.org/10.11144/Javeriana.cdr14-80.iaoa>

- Pulit, S. L., Karaderi, T., & Lindgren, C. M. (2017). Sexual dimorphisms in genetic loci linked to body fat Distribution. *Bioscience Reports*, *37*(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1042/BSR20160184>
- Rask-andersen, M., Karlsson, T. E., Ek, W., & Johansson, A. (2019). Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nature Communications*, *10*(339), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-08000-4>
- Reales, G., Rovaris, D. L., Jacovas, V. C., Aline, E. T., Michele, B. F., Salzano, F. M., David, R. B., Maria, C., & Paix, V. R. (2017). A tale of agriculturalists and hunter-gatherers : Exploring the thrifty genotype hypothesis in native South Americans. *American Journal of Physical Anthropology*, *April*, 1–11.
<https://doi.org/10.1002/ajpa.23233>
- Richard, A., White, U., Elks, C., & Al., E. (2020). *Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction*. Endotext [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602>
- Ricklan, S. J., Decrausaz, S. L., Wells, J. C. K., & Stock, J. T. (2020). Obstetric dimensions of the female pelvis are less integrated than locomotor dimensions and show protective scaling patterns: Implications for the obstetrical dilemma. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, *January*, e23451.
<https://doi.org/10.1002/ajhb.23451>
- Riede, F. (2019). Niche Construction Theory and Human Biocultural Evolution. En A. M. Prentis (Ed.), *Handbook of Evolutionary Research in Archeology* (pp. 337–358).

Springer Nature Switzerland AG. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11117-5_17, F. (2019). Niche Construction Theory and Human Biocultural Evolution. *Handbook of Evolutionary Research in Archaeology*, 337–358. doi:10.1007/978-3-030-11117-5_17

Rivera Dormarco, J., Colchero, M. A., Fuentes, M. L., González de Colosío, T., Aguilar Salinas, C. A., Hernandez Licon, G., Barquera, S., & (eds). (2018). La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. En J. Á. Rivera Dommarco, M. A. Colcher, M. L. Fuentes, T. González de Cosío Martínez, C. A. Aguilar Salinas, G. Hernández Licon, & S. Barquera (Eds.), *La obesidad en México: Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control* (Instituto).

Rodríguez, J. H., María, O., Espinal, M., & Arnold, Y. (2018). Utilidad del índice cintura / cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. Usefulness of the waist / hip index in the detection of cardiometabolic risk in overweight and obese individuals. *Revista Cubana de Endocrinología.*, 29(2), 1–16.

Ronget, V., Gaillard, J.-M., Coulson, T., Garratt, M., Gueyffier, F., Lega, J.-C., & Lemaître, J.-F. (2017). Causes and consequences of variation in offspring body mass: Meta-analyses in birds and mammals. *Biological Reviews*, 93, 1–27.

Ruderman, A., Pérez, L. O., Adhikari, K., Navarro, P., Ramallo, V., Gallo, C., Poletti, G., Bedoya, G., Bortolini, M. C., Acuña-Alonzo, V., Canizales-Quinteros, S., Rothhammer, F., Ruiz-Linares, A., & González-José, R. (2019). Obesity, genomic ancestry, and socioeconomic variables in Latin American mestizos. *American Journal of Human Biology*, 31(5), 1–13. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23278>

- Ruiz-Linares, A., Adhikari, K., Acuña, V., Quinto-sanchez, M., Everardo, P., De, F., Leo, P., Ramallo, V., Silva, C. C., Go, J., Cerqueira, D., Burley, M., Konca, E., Oliveira, M. Z. De, Veronez, M. R., Rubio-codina, M., Attanasio, O., Gibbon, S., Ray, N., ... Gonzalez-jose, R. (2014). Admixture in Latin America : Geographic Structure , Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7, 342 Individuals. *PLOS Genetics*, *10*(9), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>
- Ruiz, P., Bacardí, M., & Jiménez, A. (2019). Historia , tendencias y causas de la obesidad en México History , trends and causes of obesity in Mexico. *Journal of negative & positive results*, *4*(July), 737–745. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3054>
- Saini, S., Walia, G. K., Sachdeva, M. P., & Gupta, V. (2021). Genomics of body fat distribution. *Journal of Genetics*, *100*(2). <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01281-7>
- Santiago-Torres, M., De Dieu Tapsoba, J., Kratz, M., Lampe, J. W., Breymeyer, K. L., Levy, L., Song, X., Villaseñor, A., Wang, C. Y., Fejerman, L., Neuhouser, M. L., & Carlson, C. S. (2017). Genetic ancestry in relation to the metabolic response to a US versus traditional Mexican diet: A randomized crossover feeding trial among women of Mexican descent. *European Journal of Clinical Nutrition*, *71*(3), 395–401. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.211>
- Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, M. del C., Rivera-Dommarco, J., & Barquera, S. (2019). Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública de México*, *61*, 852. <https://doi.org/10.21149/10585>

- Sheppard, P., & Van Winkle, Z. (2020). Using sequence analysis to test if human life histories are coherent strategies. *Evolutionary Human Sciences*, 2, 1–18.
<https://doi.org/10.1017/ehs.2020.38>
- Sidorenko, J., Kassam, I., Kemper, K., Zeng, J., Lloyd-Jones, L., Montgomery, G., & Al., E. (2019). The effect of X- linked dosage compensation on complex trait variation. *Nature Communications*, 3009(10). <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41467-019-10598-y>
- Singh, D., & Singh, D. (2011). Shape and significance of feminine beauty: An evolutionary perspective. *Sex Roles*, 9–10(69), 723–731.
- Sobal, J. (2017). *Interpreting Weight: The social Management of fatness and thinness*. (J. Sobal & D. Maurer (eds.)). Routledge.
- Stearns, S. (1989). Trade-offs in life-history evolution. *Functional Ecology*, 3(3), 259–268.
- Stearns, Stephen. (2000). Life history evolution: Successes, limitations, and prospects. *Naturwissenschaften*, 11(87), 476–486. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s001140050763>
- Streng, K. W., Voors, A. A., Hillege, H. L., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., Filippatos, G., Metra, M., Ng, L. L., Ponikowski, P., Samani, N. J., van Veldhuisen, D. J., Zwinderman, A. H., Zannad, F., Damman, K., van der Meer, P., & Lang, C. C. (2018). Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 20(9), 1269–1277. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1244>

Streng, K. W., Voors, A. A., Hillege, H. L., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., Filippatos, G., Metra, M., Ng, L. L., Ponikowski, P., Samani, N. J., Veldhuisen, D. J. Van, Zwinderman, A. H., Zannad, F., Damman, K., Meer, P. Van Der, & Lang, C. C. (2018). Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, *20*, 1269–1277. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1244>

Sumińska, M., Podgórski, R., Bogusz-Górna, K., Skowrońska, B., Mazur, A., & Fichna, M. (2022). Historical and cultural aspects of obesity: From a symbol of wealth and prosperity to the epidemic of the 21st century. *Obesity Reviews*, *December 2021*, 1–13. <https://doi.org/10.1111/obr.13440>

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, *92*, 347-355. [CrossRef].

Trevor, L. V., Riches-Suman, K., Mahajan, A. L., & Thornton, M. J. (2020). Adipose tissue: A source of stem cells with potential for regenerative therapies for wound healing. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(7), 1–14. <https://doi.org/10.3390/jcm9072161>

Turcotte, M., Abadi, A., Peralta-Romero, J., Suarez, F., Reddon, H., Gomez-Zamudio, J., Burguete-Garcia, A. I., Cruz, M., & Meyre, D. (2019). Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *International Journal of Obesity*, *43*(1), 13–22. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0055-8>

Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association

studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

Valls, A. (1995). *Introducción a la Antropología. Fundamentos de la evolución y de la variabilidad biológica del hombre*. (M. L. Universitaria (ed.)).

Vasan, S. K., Fall, T., Job, V., Gu, H. F., Ingelsson, E., Brismar, K., & Karpe, F. (2013). FTO locus is associated with waist–hip ratio in Indian adolescents. *Pediatr. Obes.*, 8, e45–49.

Wang, Z. V., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, the past two decades. *J. Mol. Cell Biol.*, 8, 93–100.

Wells, J. C. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3(21), 415–430.

Yajnik, C. S., Janipalli, C. S., Bhaskar, S., Kulkarni, S. R., Freathy, R. M., & Prakash, S. (2009). FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia*, 52, 247–252.

Yanai, H., & Yoshida, H. (2019). Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1190.

Yin, C., Cao, J., & Sun, B. (2020). Examining non-linear associations between population density and waist-hip ratio: An application of gradient boosting decision trees. *Cities*, 107(September 2019), 102899. <https://doi.org/10.1016/j.cities.2020.102899>

Zelditch, M. L., Swiderski, D. L., & Sheets, H. D. (2012). Ordination Methods. En

Geometric Morphometrics for Biologists (Second edi, pp. 135–167).

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386903-6.00006-X>.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994).

Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372,

425–432.

Anexo

Figura Anexo 1.- Ocupación de los Participantes

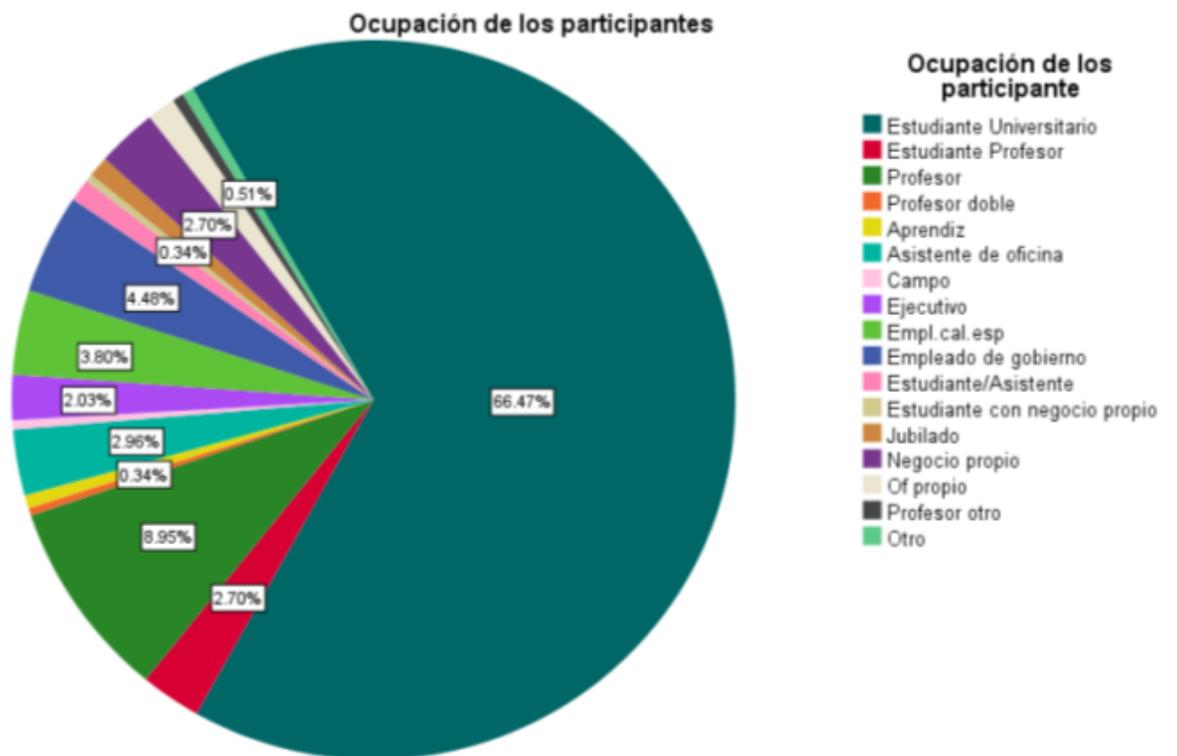


Figura Anexo 2.- Lugar de nacimiento de los participantes

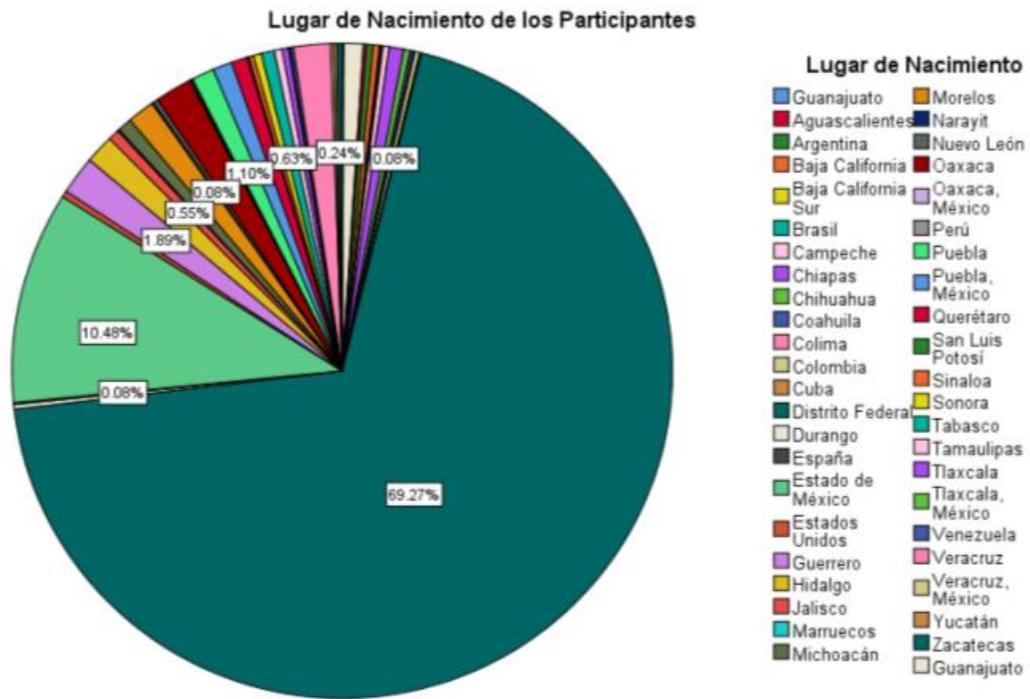


Figura Anexo 3.- Gráfico Q-Q en Mujeres

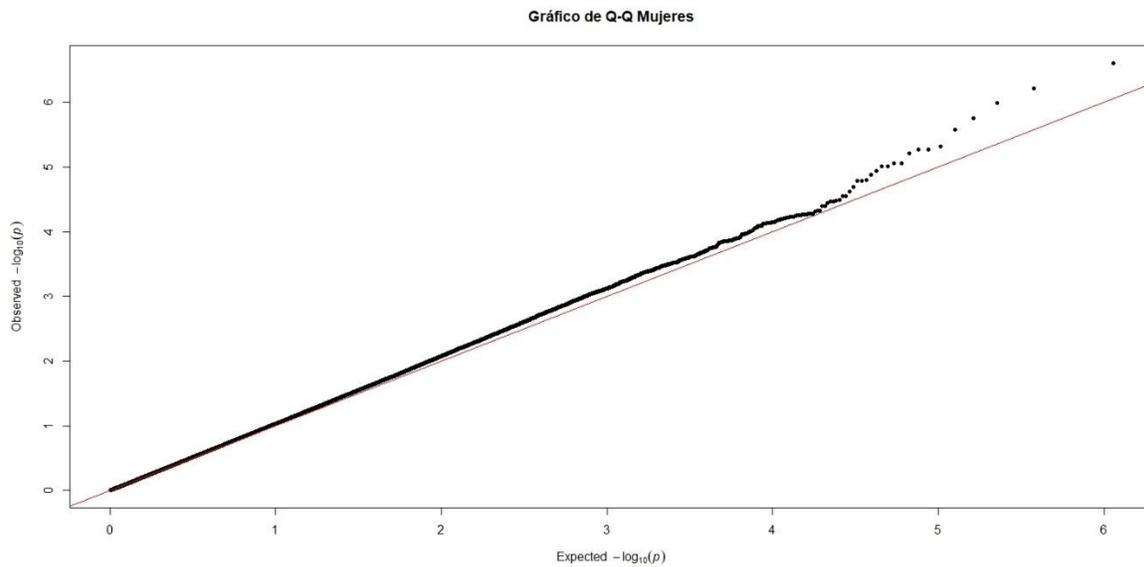


Gráfico QQ las variantes genéticas en mujeres de la muestra de México.

Figura Anexo 4.- Gráfico Q-Q en Hombres

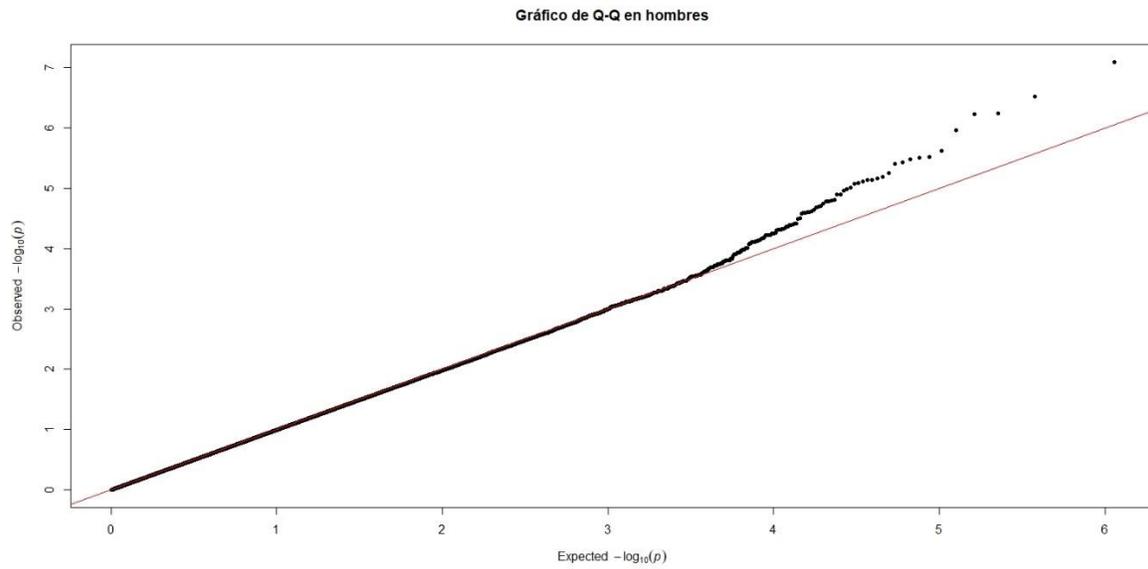


Gráfico QQ las variantes genéticas en hombres de la muestra de México

Figura Anexo 5.- Gráfico Q-Q por GXE

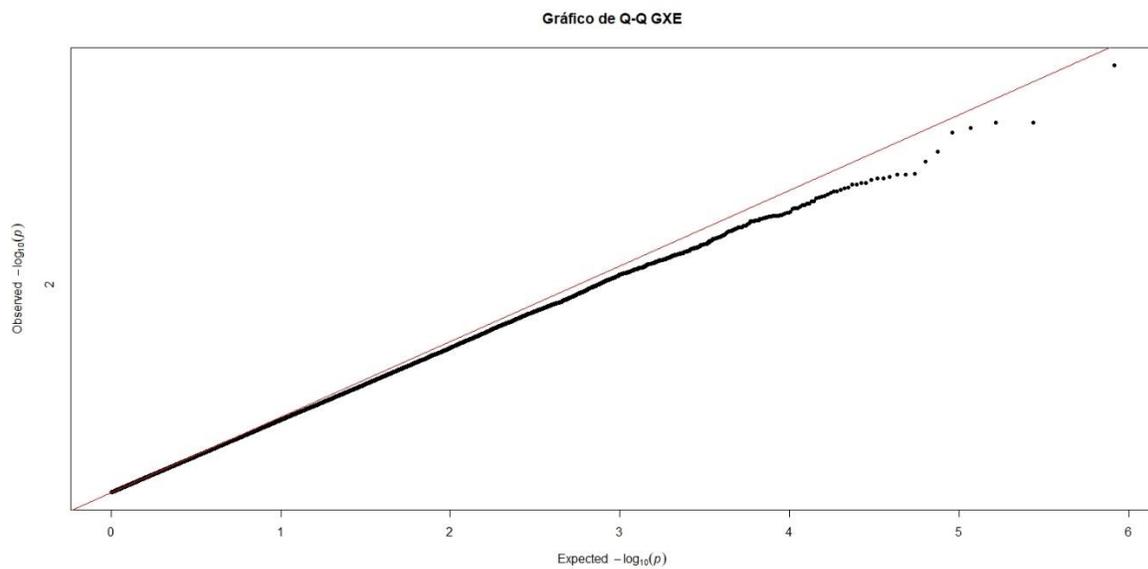


Gráfico QQ las variantes genéticas del análisis GxE de la muestra de México