

# INTERACCIÓN ENTRE GENÉTICA Y ESTILO DE VIDA EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: EL ESTUDIO EN LOS INDIOS PIMA

GENETIC-LIFE STYLE INTERACTIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT: THE PIMA INDIANS STUDY

Rene Urquidez-Romero<sup>1,2\*</sup>, Julian Esparza-Romero<sup>1</sup>, Mauro E. Valencia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición Pública y Salud. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C (CIAD). Carretera a la Victoria Km 0.6. CP 83000. Hermosillo, México.

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ). Av. Plutarco Elías Calles #1210. Fovissste Chamizal. C.P. 32310. Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

<sup>3</sup> Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Universidad de Sonora y Profesor-Investigador Emérito del CIAD. Rosales y LD. Colosio s/n Col. Centro. CP. 83000. Hermosillo, México.

## RESUMEN

La creciente prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DT2) representa un problema complejo de salud pública a nivel mundial y particularmente en países en desarrollo, incluyendo México. La DT2 es resultado de una interacción entre la predisposición genética y los cambios drásticos en el estilo de vida. El objetivo de este trabajo de revisión es explorar la interacción entre la genética y el estilo de vida sobre el desarrollo de la DT2, comparando dos grupos genéticamente relacionados, Pimas mexicanos y Pimas de Estados Unidos de América (EUA), así como dos grupos no relacionados genéticamente, pero viviendo en ambientes similares, Pimas mexicanos y no-Pimas (Blancos) de Maycoba, México. En comparación con los Pimas de EUA, los Indios Pima Mexicanos presentaron menor prevalencia de DT2 y obesidad. Asimismo, los Indios Pima Mexicanos presentaron menor consumo de grasa y fibra dietaria, y mayor nivel de actividad física. El estudio de los indios Pima nos indica que aún en poblaciones genéticamente predispuestas a estas condiciones, su desarrollo puede estar determinado principalmente por circunstancias relacionadas con el estilo de vida.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 2, indios Pima, genética, estilo de vida.

## ABSTRACT

Globally, the increase in Type 2 Diabetes (T2D) prevalence represents a complex public health problem, particularly in developing countries, including Mexico. Type 2 diabetes results from an interaction between genetic predisposition and drastic changes in lifestyle. The aim of this review is to explore these interactions on T2D development, using the Mexican and US Pima Indians comparative study as a model; two genetic related groups, living in different environments, and Mexican Pimas and non-Pimas (Blancos) sharing a similar environment, but not the genetics. Study results showed a lower T2D and obesity prevalence in Mexican Pimas when compared with US Pimas. Likewise, Mexican Pimas had lower fat consumption, higher dietary fiber and higher physical activity than their counterparts in the US. The Pima Indians

study showed that even in genetically predisposed populations, T2D development could be mainly determined by lifestyle related factors.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Pima Indians, genetic, lifestyles.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, por efecto del sedentarismo y una alimentación basada en un alto consumo de grasa saturada y bajo consumo de fibra, la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) ha aumentado considerablemente en todo el mundo (Hu, 2011). La diabetes y la obesidad se han considerado como los principales problemas de salud pública (Roglic *et al.*, 2005; Yach *et al.*, 2006). Los informes de la Federación Internacional de Diabetes reportan que actualmente existen más de 371 millones de personas con diabetes y 344 millones con intolerancia a la glucosa en todo el mundo. El número creciente de diabéticos afectará principalmente a los países en vías de desarrollo, estimándose más de 552 millones de personas para el 2030 (IDF, 2012).

La DT2 es causada por una combinación de la resistencia a la acción de la insulina y una disminución en la secreción de insulina. Esta forma de diabetes, se presenta en el 90 - 95% de las personas con diabetes (ADA, 2013). La creciente prevalencia de DT2 parece ser el resultado de una interacción entre la predisposición genética y factores ambientales o de estilo de vida y varía en los distintos grupos étnicos, como los Indios americanos, hispanos, entre otros (Söderberg *et al.*, 2005).

A pesar de que los genes que predisponen a la diabetes se consideran factores esenciales en el desarrollo de la enfermedad, la activación de una predisposición genética requiere de la presencia de factores ambientales y de comportamiento, especialmente los relacionados con el estilo de vida. Los factores más importantes son la dieta, la inactividad física, el exceso de peso y la obesidad abdominal (Stumvoll *et al.*, 2005).

A nivel perinatal existen factores que desencadenan la expresión de genes asociados a la DT2 (Simmons, 2007). En

un estudio con Indios Pima de EUA, la glucemia materna durante el embarazo se asoció con un mayor peso al nacimiento de los niños, por lo que el nacimiento de niños macrosómicos puede ser un indicador de sobrenutrición fetal y representar un riesgo de diabetes en el producto (Franks *et al.*, 2006). Por otra parte, un estudio comparativo entre mujeres embarazadas de la India y Reino Unido, demostró que los niños con bajo peso al nacer, cuyas madres presentaron cierto grado de desnutrición durante el embarazo, tuvieron un aumento de grasa central medido por el pliegue subescapular, lo cual está asociado con un incremento en el riesgo de resistencia a la insulina y DT2 en este grupo poblacional (Yajnik *et al.*, 2003; Fall *et al.*, 1998). Por otro lado, y de manera muy importante, la lactancia exclusiva al seno materno puede ser un factor de protección para el desarrollo de diabetes en la vida adulta, comparado con la lactancia de fórmula y mixta (Pereira *et al.*, 2013).

Si bien es cierto que la genética juega un papel importante para el desarrollo de la diabetes, diversos estudios epidemiológicos han comprobado que las intervenciones para mejorar el consumo de alimentos e incrementar el nivel de actividad física, han tenido un efecto en la disminución de la incidencia de esta enfermedad (Pan *et al.*, 1997a; Tuomilehto *et al.*, 2001; Knowler *et al.*, 2002; Dunstan *et al.*, 2005; Diaz *et al.*, 2010). Por su parte, los estudios comparativos de la obesidad y la diabetes en los Indios Pima de México y Estados Unidos de América (EUA) han contribuido de manera importante en el entendimiento de la interacción entre la genética y el estilo de vida en el desarrollo de la DT2 (Esparza-Romero *et al.*, 2012; Esparza-Romero *et al.*, 2010; Schulz *et al.*, 2006; Esparza *et al.*, 2000; Fox *et al.*, 1999; Ravussin *et al.*, 1994). Estos estudios han demostrado que aún en poblaciones genéticamente predispuestas, el desarrollo de la DT2 está influenciado principalmente por circunstancias ambientales, principalmente lo relacionado con dieta y actividad física.

El objetivo de este trabajo es revisar los factores de riesgo asociados a la DT2, poniendo especial énfasis en los factores relacionados al estilo de vida y explorar los resultados de estudios representativos de este fenómeno; en especial, los estudios comparativos entre los Indios Pima y no-Pimas (Blancos) que habitan en Maycoba, México y los Pimas de Estados Unidos de América (EUA).

### Diabetes Tipo 2 y Estilo de Vida

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o de ambos. La hiperglucemia crónica está asociada con daños a largo plazo, disfunción y falla de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, sistema nervioso, corazón y vasos sanguíneos. La DT2 se presenta aproximadamente en el 90 - 95% de los pacientes con diabetes (ADA, 2013).

La etiología específica de la DT2 se desconoce, sin embargo existen factores ambientales relacionados fuertemente a su desarrollo. La mayoría de los pacientes con DT2 son obesos y la obesidad por sí misma causa algún grado de

resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos, por los criterios tradicionales de peso como el índice de masa corporal, pueden tener un aumento en el porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal. Frecuentemente la DT2 pasa sin diagnosticarse por muchos años, debido a que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente, y a menudo, en las etapas iniciales no es suficientemente severa como para que el paciente note los síntomas clásicos de esta enfermedad. Sin embargo, los individuos con DT2 presentan un alto riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares (ADA, 2013).

El incremento acelerado de la DT2 demuestra la importancia de los factores del estilo de vida como principales factores causales y a su vez, este conocimiento provee el potencial para revertir la epidemia global de esta enfermedad. Los incrementos más dramáticos de la prevalencia de DT2 han ocurrido en poblaciones que han tenido cambios importantes en los estilos de vida en períodos relativamente cortos, con el aumento consecuente de la prevalencia de sobrepeso y obesidad (Zimmet *et al.*, 2001). Lo anterior no ha sido explicado por cambios en nuestros genes, ya que éstos han permanecido constantes (Ahlqvist *et al.*, 2011). La magnitud de las diferencias entre grupos étnicos cuando están expuestos a ambientes similares sugiere, sin embargo, una contribución genética importante.

Existen diversas poblaciones en el mundo, tales como asiáticos, incluyendo India, los polinésicos (o polinesios), aborígenes australianos y los Indios Pima de Arizona, que han experimentado un aumento considerable en la incidencia de DT2 (Asghar *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2010; Pavkov *et al.*, 2007). La manifestación de este problema se ha dado de manera paralela a los cambios drásticos en el estilo de vida, como un resultado de los fenómenos de migración o cambios en el ambiente natural de la vida de estas poblaciones. De acuerdo a la hipótesis del genetista James Neel, la probable explicación a este fenómeno es que, las poblaciones tradicionales con estilos de vida con períodos alternantes de abundancia y de escasez de alimentos a lo largo de su vida, desarrollaron un genotipo de mayor eficiencia metabólica para el almacenamiento de grasa corporal y por lo tanto, para una gran capacidad de sobrevivencia durante los períodos de escasez. Por otro lado, en las sociedades modernas actuales, donde la alimentación existe de manera consistente, este genotipo podría actuar en desventaja, dando como resultado la obesidad, hiperinsulinemia y DT2 (Neel, 1962).

Las primeras evidencias que han demostrado que los factores del estilo de vida, como la dieta y la actividad física, son los principales determinantes en el aumento de la DT2 y obesidad, provienen de estudios con grupos poblacionales que han migrado a otras regiones de mayor desarrollo. Por ejemplo, las poblaciones Indias Asiáticas que migraron a Sudáfrica, Trinidad y Tobago o más recientemente al Reino Unido, han experimentado un mayor incremento en la prevalencia de DT2 en comparación con los residentes en sus países de origen (Mather y Keen, 1985). Los estudios en japoneses de Hiroshima que migraron a Hawaii y California,

también han mostrado mayores prevalencias de DT2 y obesidad (Kawuate *et al.*, 1979). Se ha reportado un aumento en la prevalencia de DT2 en aquellas personas que migraron recientemente a Nueva Zelanda, provenientes de las islas del Pacífico sur como Tokelau, en comparación con aquellos que se quedaron en sus islas de origen (Stanhope y Prior, 1980; Ostbye *et al.*, 1989).

La prevalencia de DT2 y obesidad entre los habitantes de la Isla Wallis, localizados también en el Pacífico Sur, es menor en comparación con las personas que habían migrado 10 años antes a las colonias francesas afluentes de Nueva Caledonia (Taylor *et al.*, 1985). Por esto, es importante mencionar que a pesar de que el aumento de la DT2 (como respuesta a cambios importantes en el estilo de vida) puede ser muy rápido, falta información acerca de los factores específicos que expliquen su aumento, así como la rapidez con que se presenta este fenómeno.

Una segunda línea de evidencia de la importancia del estilo de vida sobre el aumento de DT2 y obesidad es el aportado por los ensayos clínicos aleatorizados, en los que se han evaluado programas específicos de intervención dietaria y/o de actividad física en individuos con alto riesgo de desarrollar DT2, como son las personas con intolerancia a la glucosa. Los estudios realizados en DaQing, China (Pan *et al.*, 1997b), el estudio de prevención de DT2 realizado en Finlandia (Tuomilehto *et al.*, 2001), el Programa de Prevención de Diabetes en EUA (Knowler *et al.*, 2002) y el Programa de Prevención de Diabetes de la India (Ramachandran *et al.*, 2006) han demostrado que las intervenciones que promueven cambios en el estilo de vida (principalmente cambios dietarios y/o aumentos en actividad física) resultan en reducciones en la incidencia de la DT2 del 30 al 60%.

Williams *et al.* (2001), realizaron un estudio en relación a la dieta y la DT2 para examinar los efectos a largo plazo (6.2 años) de un patrón dietario tradicional y no tradicional sobre el desarrollo de la DT2 en 165 indios Pima de EUA, clasificando la dieta como India, Anglosajona y Mixta. Después de ajustar por edad, sexo, IMC e ingesta energética total, el riesgo de desarrollar DT2 en individuos con dieta Anglosajona fue 2.5 veces mayor (95% CI 0.9-7.2) y en el Mixto 1.3 veces mayor que en individuos con dieta indígena tradicional. Este estudio sugiere que la adopción de una dieta Anglosajona, puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes en indios Pima de Arizona.

### **Obesidad, Composición Corporal y Genética**

La obesidad representa un exceso en el contenido de grasa corporal. El tejido adiposo se encuentra principalmente depositado a nivel subcutáneo y abdominal. En condiciones de obesidad, el tejido adiposo se expande en éstos y otros depósitos a través del cuerpo, como el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos (Ouchi *et al.*, 2011).

Anteriormente se pensaba que el tejido adiposo funcionaba únicamente como depósito de grasa, sin embargo ahora se sabe que los adipocitos desempeñan una función autócrina, parácrina y endócrina, es decir, liberan sustancias

llamadas adipocinas, las cuales tienen un efecto sobre los mismos adipocitos, sobre las células adyacentes y sobre las células distantes en otros órganos y tejidos. Los adipocitos actúan liberando adipocinas pro-inflamatorias como la resistina, la leptina, el Factor de Necrosis Tumoral (FNT- $\alpha$ ), la Interleucina-6, entre otros (Bastard *et al.*, 2006). También liberan adipocinas con una función anti-inflamatoria como la adiponectina. Cuando existe un exceso de grasa y principalmente un aumento de la grasa en la región visceral, se induce la liberación de sustancias pro-inflamatorias, las cuales están relacionadas con ciertos desordenes metabólicos. Es por eso que la obesidad representa un factor de riesgo independiente para enfermedades metabólicas y cardiovasculares a nivel poblacional (Rutkowski *et al.*, 2009).

Metabólicamente la grasa corporal se clasifica en grasa marrón (o parda) y grasa blanca. La grasa marrón está más asociada a efectos benéficos en la salud y se podría considerar como "grasa buena" por ser un tejido más termogénico que la grasa blanca, debido a su alto contenido de mitocondrias en los adipocitos. Por otro lado la grasa blanca se encuentra más fuertemente relacionada con la resistencia a la insulina y a las enfermedades cardiovasculares en los humanos, debido a que sintetiza y secreta una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias (Castillo-Quan, 2012). El estudio del efecto protector de la grasa parda ha sido más evidente en animales que en el hombre, sin embargo, existe un mecanismo molecular propuesto recientemente por Boström *et al.* (2012), el cual muestra que el ejercicio físico en ratas y humanos puede provocar un empardeamiento de la grasa blanca.

Al hablar de la relación entre la genética y el desarrollo de las enfermedades crónicas, incluyendo la obesidad y la DT2, es importante diferenciar entre el genotipo y el fenotipo. Por su parte, el genotipo se refiere a la cantidad y al tipo de información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN. El fenotipo es el resultado de la expresión del genotipo en un ambiente determinado (en un sentido amplio, incluyendo la dieta, actividad física, agentes tóxicos, fármacos, elementos físicos y el entorno psicosocial) (Hu, 2011). Lo anterior significa que nuestro ADN pudiera contener genes que nos predisponen a ciertas enfermedades, sin embargo estos genes no se expresan si no se presentan ciertas "condiciones especiales", algunas de ellas muy complejas y que además pueden tardar generaciones en expresarse.

En el caso de la obesidad, existen genes con sus variantes genéticas o polimorfismos asociados (SNP's), por ejemplo, los genes FTO, BCDIN3D/FAIM2, AIF1/NCR3, GNP-DA2, entre otros (Ahlqvist *et al.*, 2011). Estos genes podrían estar presentes en las personas, sin embargo es probable que no todas desarrollen obesidad, es decir, presentan el genotipo, pero no el fenotipo. Si las personas con el genotipo se exponen a otros factores de riesgo, sean dietarios o no dietarios, puede ser que se induzca la expresión de estos genes y se presente cierto tipo de obesidad (grasa blanca) e incluso una distribución selectiva de la misma (mayor obesidad central). Asimismo, es probable que la obesidad y/o sus factores asociados (adipocinas) desencadenen la expresión de

otros genes que predispongan a la presencia de desórdenes metabólicos como hipercolesterolemia familiar (Hooper *et al.*, 2012), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, DM2 y las enfermedades cardiovasculares (Ahlqvist *et al.*, 2011).

Existen individuos con un fenotipo especial, en los cuales no es necesario tener valores elevados de IMC ni de circunferencia de la cintura para desarrollar enfermedades crónicas como la DT2. Este fenómeno se presenta mayormente en algunas poblaciones asiáticas, comparado con otras poblaciones occidentales o europeas. Recientemente a este fenotipo se le ha denominado como "normal-weight metabolically obese" (Lee, 2009; Choi *et al.*, 2013). De acuerdo a Hu (2011), una posible explicación a este fenómeno es que en estas personas existe una nutrición pobre en útero y en las primeras etapas de la vida, acompañada de una sobrenutrición en la etapa adulta. Por otro lado, la epigenética estudia los fenómenos que no afectan la secuencia de ADN de los genes, pero que si influyen su expresión, como los factores biológicos y sociales, incluyendo los relacionados con el estilo de vida. De acuerdo a la epigenética, definitivamente existe una interacción entre el genoma y el ambiente (Simmons, 2007; Waki *et al.*, 2012).

El papel de la genética como factor predisponente al desarrollo de las enfermedades crónicas como la obesidad y la DT2 no debe ser subestimado. Los esfuerzos realizados por los diferentes grupos de investigación, a través de los Genoma Wide Association Studies (GWAS), han aportado información valiosa a nivel molecular sobre la fisiopatología, así como la relación de ciertas variantes genéticas (SNP's) asociadas con estas enfermedades a nivel poblacional. De acuerdo a Hu (2011), es necesario el desarrollo de secuenciadores de nueva generación para fortalecer las asociaciones con variantes "raras" o desconocidas hasta este momento, debido a que las que existen actualmente, sólo explican de un 10% a un 20% el desarrollo de las enfermedades. De este modo se podría dar un uso clínico a esta información. Sin embargo, mientras esto no suceda, se debe trabajar en la recomendación de estilos de vida saludables por ser predictores más fuertes de la diabetes que la genética.

### Historia de los Indios Pima

El grupo de los Hohokam pertenece a una de las primeras tres migraciones provenientes de Asia que cruzaron por el estrecho de Bering a las Américas y que se extendieron hacia el Centro y Sur de este Continente. Se piensa que los Indios Pima son descendientes del Grupo Hohokam, quienes emigraron de México en el año 200 AC, aproximadamente. Esta creencia es debido a similitudes en la cultura y el lenguaje, así como a las características antropológicas y variaciones del DNA mitocondrial (Williams *et al.*, 1985).

No está claro el grado de relación entre los Indios Pimas mexicanos con los Pimas de Arizona. La evidencia antropológica sugiere una ascendencia común, sin embargo, estos grupos se separaron hace 700 a 1000 años (Niswander *et al.*, 1970). Asimismo, estudios de lingüística y glotocrono-

lógicos, también sugieren una separación de estos grupos de 700 años, aproximadamente. En 2004, con base en los haplotipos de ADN, se reportó que los Pimas de Arizona y los Pimas de México están estrechamente relacionados entre sí y probablemente comparten un pool genético muy similar (Tishkoff y Kidd, 2004).

Los Indios Pima de EUA, han habitado cerca del río Gila y el nicho ecológico llamado "el desierto sonorense", en lo que ahora es el sur de Arizona, por al menos 2000 años (Haurly, 1976). Los Pimas de EUA se dedicaban a la agricultura, con sistemas de irrigación sofisticados para esa época y además, complementaban su dieta con la caza y la recolección de frutos y plantas del desierto (David, 1897; Smith *et al.*, 1996). Sin embargo a finales del siglo XIX, debido a la migración de colonos americanos provenientes del Este, se presentó una escasez en el suministro de agua, interrumpiendo sus prácticas agrícolas tradicionales. Como consecuencia, su economía y su estilo de vida cambió, volviéndose dependientes de los alimentos recaudados por concepto de excedentes. Actualmente, los Pimas de EUA se han adaptado a una sociedad más occidentalizada y se sabe que presentan la mayor prevalencia de DT2 reportada a nivel mundial, lo cual se ha asociado con cambios drásticos en su estilo de vida, al pasar de ambientes tradicionales a modernos, unido a una predisposición genética (Hanson *et al.*, 2014; Pavkov *et al.*, 2007).

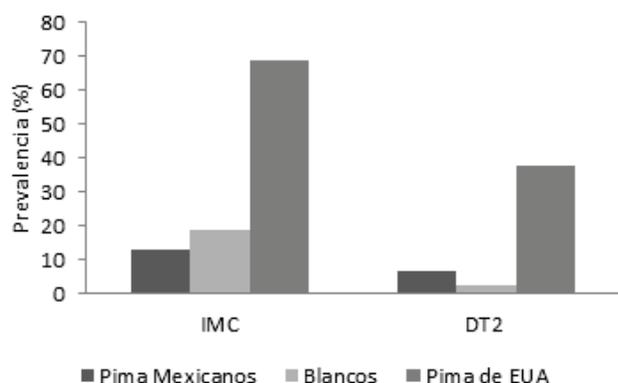
Los Indios Pima Mexicanos se localizan en pequeños núcleos dentro de una vasta área que comprende la parte suroeste del estado de Chihuahua y el este de Sonora. El núcleo de población más importante en Sonora, se localiza en la comunidad de Maycoba, municipio de Yécora. La población de Maycoba esta constituida por dos grupos de pobladores, los Indios Pimas y los Blancos (término local para las personas no relacionadas consanguineamente con el grupo Pima ni con ningún otro grupo indígena). Los Blancos habitan principalmente en el poblado rural de Maycoba, mientras que alrededor del 50% de los Indios Pima habitan en Maycoba y el resto en las áreas periféricas del poblado y pequeños ranchos familiares aledaños (Ravussin *et al.*, 1994).

### Estudio de la Obesidad y DT2 en los Indios Pima

El estudio de los Indios Pima tiene como objetivo explorar la interacción entre la genética y el estilo de vida sobre el desarrollo de la obesidad y la DT2. La primera investigación preliminar en los Indios Pima Mexicanos se llevó a cabo en 1991, poco después de que se construyera el primer camino pavimentado para llegar a la comunidad de Maycoba. Participaron 19 mujeres y 16 hombres y se compararon con un grupo de Indios Pimas de EUA pareados por edad y sexo. Se encontró que el IMC y el nivel de colesterol en los Indios Pima mexicanos, eran menores que en los Indios Pima de EUA. Sólo 2 mujeres (11%) y un hombre (6%) en los Indios Pima Mexicanos presentaron DT2, mientras que en los Indios Pima de EUA los resultados fueron muy contrastantes, con prevalencias de 37% y 54% en mujeres y hombres, respectivamente (Ravussin *et al.*, 1994).

En 1995 inició un segundo estudio transversal, en la comunidad de Maycoba, con el objetivo de evaluar la prevalencia de DT2 y obesidad en indios Pima a través de la comparación de dos poblaciones genéticamente relacionadas, pero viviendo en diferentes estilos de vida (Pimas Mexicanos y Pimas de EUA); y dos poblaciones no relacionadas genéticamente, pero viviendo bajo el mismo estilo de vida tradicional (Pimas Mexicanos y Blancos). Los resultados de este estudio mostraron diferencias en la prevalencia de DT2 ajustada por edad y sexo, entre los Indios Pima de Maycoba y los de EUA (6.9% vs 38%). Asimismo, la prevalencia de DT2 fue mayor en Pimas comparado con Blancos de Maycoba, aunque no logró ser significativa (6.9% vs 2.6%). Por otra parte, la prevalencia de obesidad para los Pimas y los Blancos mexicanos fue de 13% y 19% respectivamente, mientras que para los Pimas de Arizona la prevalencia fue de 69%, **Figura 1** (Schulz *et al.*, 2006). En este mismo estudio, se evaluaron además factores ambientales relacionados con el desarrollo de DT2 y obesidad. Con relación a la dieta, se encontró que ambos grupos Mexicanos (Pimas y Blancos), se caracterizaron por presentar un patrón dietario basado en el consumo de alimentos bajos en grasa, altos en fibra y carbohidratos complejos (Valencia y Bennett, 1999). Por el contrario, la dieta de los Pimas de EUA se caracterizaba por ser baja en fibra y con un alto contenido de grasa saturada (Smith *et al.*, 1996).

En relación con el gasto de energía, se encontró que los Pimas de Maycoba presentaron un gasto energético por actividad física significativamente mayor que los Pimas de Arizona ( $1743 \pm 415$  vs  $711 \pm 415$  kcal/día,  $P < 0.0001$ ). De acuerdo al patrón de actividad física, los Pimas de Maycoba reportaron dedicar más tiempo a actividades ocupacionales de carácter agrícola, centradas en proveer alimentos y dar sostenibilidad a sus familias. Además, se observó una economía principalmente de subsistencia, cultivaban y cosechaban la mayoría de los alimentos que consumían con la ayuda de bueyes o mulas (Esparza *et al.*, 2000). En contraste, los Pimas de Arizona, presentaron un estilo de vida occidentalizado, tí-



**Figura 1.** IMC y prevalencia de diabetes entre indios Pima que viven en la región de Maycoba, México y en Arizona, EUA. (Adaptado de Schulz L.O. *et al.*, 2006).

**Figure 1.** BMI and diabetes prevalence in Pima Indians living in Maycoba Mexico and Arizona USA. (Adapted from Schulz L.O. *et al.*, 2006).

pico de la población de ese país, con una menor cantidad de actividades físicas ocupacionales. Además se reportó que la mayoría de las personas tenían acceso a vehículos como medio de transporte, usaban máquinas para realizar el trabajo de campo y compraban los alimentos en los supermercados (Kriska *et al.*, 2003). Por otro lado, su patrón de alimentación estuvo constituido por un mayor porcentaje de grasas de lo recomendado, bajo contenido de fibra y alto porcentaje de carbohidratos simples. Lo anterior representa una serie de factores importantes que contribuyen a que este grupo presente una de las prevalencias más altas de diabetes y obesidad a nivel mundial (Schulz *et al.*, 2006).

Debido a que los Pimas de Maycoba y los de Arizona comparten un mismo pool genético (Tishkoff y Kidd, 2004), se ha sugerido que los resultados contrastantes en la prevalencia de DT2 y obesidad en estos dos grupos son el resultado de diferencias en el estilo de vida (Schulz *et al.*, 2006). Estos hallazgos aportan importantes evidencias a favor de la hipótesis de que, los cambios asociados a los estilos de vida occidentalizados pueden jugar un papel preponderante y pudieran explicar en gran medida la epidemia global de DT2 y obesidad.

En los últimos 15 años las circunstancias ambientales de los Pimas mexicanos y los Blancos de la comunidad de Maycoba han cambiado. Actualmente cuentan con el servicio de energía eléctrica, así como el servicio de televisión, internet, telefonía satelital y es frecuente el uso de aparatos electrodomésticos. Otro de los cambios importantes es la introducción de una carretera pavimentada y el servicio de agua entubada. Estos cambios han permitido a su vez un incremento en el uso de automóviles y un aumento en el número de tiendas, ofreciendo una mayor variedad de productos industrializados que pudieran ocasionar un cambio en los patrones dietarios.

En 2010 se inició un estudio de seguimiento denominado "The Maycoba Project", cuyo objetivo es explorar la importancia relativa de los factores genéticos y ambientales sobre el desarrollo de la obesidad y la DT2 en los Indios Pima y los Blancos de Maycoba, Sonora (Urquidez-Romero *et al.*, 2014, en imprenta). La premisa básica de este estudio es que, debido al cambio del estilo de vida tradicional a un estilo más modernizado, los indios Pima de Maycoba, pudieran presentar mayor prevalencia de obesidad y DT2 que los Blancos, debido a una mayor susceptibilidad genética.

Sin embargo, reportes preliminares de este estudio indican que, durante el período de estudio, la prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo, aumentó sólo 1.3 veces en los Indios Pima, mientras que en los Blancos aumentó significativamente en 3.8 veces, probablemente debido a un impacto mayor de los factores ambientales, particularmente a una disminución en la actividad física en el grupo de los Blancos (Esparza-Romero *et al.*, 2012).

## CONCLUSIÓN

La menor prevalencia de DT2 en Pimas Mexicanos, en comparación con la presentada por los Pimas de EUA, parece

estar explicada mayormente por las diferencias contrastantes en estilos de vida entre ambos grupos. Estos resultados demuestran una posible interacción entre la genética y el medio ambiente, indicando que en poblaciones genéticamente predispuestas a la diabetes, su desarrollo está influenciado principalmente por circunstancias ambientales, condiciones que son susceptibles a modificarse con fines de prevención.

El estudio de los Pimas es un ejemplo de que el efecto de los factores del estilo de vida, como la dieta y actividad física, sobre la DT2, sigue siendo un predictor más fuerte que la propia carga genética (genotipo). Por lo tanto, el reto para las futuras investigaciones no es entender el nivel de importancia de cada factor de riesgo, sino de que tipo es la interacción (genes-ambiente) en poblaciones en proceso de cambios, como son los grupos indígenas, con el fin de comprender y conocer los factores específicos de mayor impacto para el desarrollo de la DT2 y establecer programas de intervención efectivos. Estos programas deben estar enfocados en la prevención primaria a través de la promoción de estilos de vida saludables, para mejorar el consumo de alimentos y aumentar la actividad física, reduciendo al mismo tiempo la prevalencia de sobrepeso y obesidad, en apego a las características particulares de cada grupo poblacional.

## REFERENCIAS

- American Diabetes Association (ADA). 2013. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S67-34.
- Ahlqvist, E., Ahluwalia, T.S., y Groop, L. 2011. Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem* 57(2):241-254.
- Asghar, S., Azad Khan, A.K., Ali, SMK., Sayeed, M.A., Bhowmik, B., Diep, M.L., Shi, Z., Hussain, A. 2011. Incidence of diabetes in Asian-Indian subjects: A five year follow-up study from Bangladesh. *Primary care diabetes* 5(2):117-124.
- Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., y Feve, B. 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 17(1):4-12.
- Bostrom, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Bostrom, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S.P., y Spiegelman, B.M. 2012. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481(7382):463-468.
- Castillo-Quan, J.I. 2012. From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech* 5(3):293-295.
- Choi, K.M., Cho, H.J., Choi, H.Y., Yang, S.J., Yoo, H.J., Seo, J.A., Kim, S.G., Baik, S.H., Choi, D.S., y Kim, N.H. 2013. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 79(3):364-370.
- David, A. 1987. Irrigation Near Phoenix, Arizona. U.S. Geological Survey water-supply and irrigation. Paper 2 Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office. p 285.
- Diaz, R.G., Esparza-Romero, J., Moya-Camarena, S.Y., Robles-Sardin, A.E., y Valencia, M.E. 2010. Lifestyle intervention in primary care settings improves obesity parameters among Mexican youth. *J Am Diet Assoc* 110(2):285-290.
- Dunstan, D.W., Salmon, J., Owen, N., Armstrong, T., Zimmet, P.Z., Welborn, T.A., Cameron, A.J., Dwyer, T., Jolley, D., y Shaw, J.E. 2005. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia* 48(11):2254-2261.
- Esparza-Romero, J., Valencia, M.E., Urquidez-Romero, R., Chaudhari, L.S., Hanson, R.L., Ravussin, E., Knowler, W.C., Bennett, P.H., y Schulz, L.O. 2012. Environmentally-driven Increases in Type 2 Diabetes Prevalence in Mexican Pima Indians and "Blancos" over a 15-Year Period: The Maycoba Project (Abstract). *Diabetes* 61(Suppl 1):A351-352.
- Esparza-Romero, J., Valencia, M.E., Martinez, M.E., Ravussin, E., Schulz, L.O., Bennett, P.H. 2010. Differences in insulin resistance in Mexican and U.S. Pima Indians with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):E358-E362.
- Esparza J, Fox C, Harper I, Bennett PH, Schulz LO, Valencia M, y E., R. 2000. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: Low physical activity as a possible cause of obesity. *International Journal of Obesity* 24:55-59.
- Fall, C.H., Stein, C.E., Kumaran, K., Cox, V., Osmond, C., Barker, D.J., y Hales, C.N. 1998. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 15(3):220-227.
- Fox, C., Esparza, J., Nicolson, M., Bennett, P.H., Schulz, L.O., Valencia, M.E., Ravussin, E. 1999. Plasma leptin concentrations in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 22(3):413-417.
- Franks, P.W., Looker, H.C., Kobes, S., Touger, L., Tataranni, P.A., Hanson, R.L., y Knowler, W.C. 2006. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 55(2):460-465.
- Hanson, R.L., Muller, Y.L., Kobes, S., Guo, T., Bian, L., Ossowski, V., Wiedrich, K., Sutherland, J., Wiedrich, C., Mahke, D. et al. 2014. A Genome-Wide Association Study in American Indians Implicates DNER as a Susceptibility Locus for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 63(1):369-376.
- Haury EM. 1976. The Hohokam: Desert Farmers and Craftsmen: Excavations at Snaketown 1964-1965 (Tucson, AZ, University of Arizona Press). p 120.
- Hooper, A.J., Nguyen, L.T., Burnett, J.R., Bates, T.R., Bell, D.A., Redgrave, T.G., Watts, G.F., y van Bockxmeer, F.M. 2012. Genetic analysis of familial hypercholesterolaemia in Western Australia. *Atherosclerosis* 224(2):430-434.
- Hu, F.B. 2011. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 34(6):1249-57.
- International Diabetes Federation (IDF). 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012. [<http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>] Consulta: 15 noviembre 2013.
- Kawate, R., Yamakido, M., Nishimoto, Y., Bennett, P.H., Hamman, R.F., y Knowler, W.C. 1979. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii. *Diabetes Care* 2 (2):161-170.
- Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A., y Nathan, D.M. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 (6):393-403.
- Kriska, A.M., Saremi, A., Hanson, R.L., Bennett, P.H., Kobes, S., Williams, D.E., y Knowler, W.C. 2003. Physical Activity, Obesity, and the Incidence of Type 2 Diabetes in a High-Risk Population. *American Journal of Epidemiology* 158(7):669-675.
- Lee, K. 2009. Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in

- Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia Pac J Clin Nutr* 18(2):280-284.
- Mather, H.M., y Keen, H. 1985. The Southall Diabetes Survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans. *BMJ* 291(6502):1081-1084.
- Neel, J.V. 1962. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14:353-362.
- Niswander, J.D., Brown, K.S., Iba, B.Y., Leyshon, W.C., y Workman, P.L. 1970. Population studies on southwestern Indian tribes. I. History, culture, and genetics of the Papago. *Am J Hum Genet* 22(1):7-23.
- Ostbye, T., Welby, T.J., Prior, I.A., Salmond, C.E., y Stokes, Y.M. 1989. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, migration and westernisation: the Tokelau Island Migrant Study. *Diabetologia* 32(2):585-590.
- Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., y Walsh, K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 11(2):85-97.
- Pan, X.R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X., Hu, Z.X., Lin, J., Xiao, J.Z., Cao, H.B., Liu, P.A., Jiang, X.G., Jiang, Y.Y., Wang, J.P., Zheng, H., Zhang, H., Bennett, P.H. y Howard, B.V. 1997a. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20(4):537-544.
- Pan, X.R., Yang, W.Y., Li, G.W., y Liu, J. 1997b. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. *Diabetes Care* 20(11):1664-1669.
- Pavkov, M.E., Hanson, R.L., Knowler, W.C., Bennett, P.H., Krakoff, J., y Nelson, R.G. 2007. Changing Patterns of Type 2 Diabetes Incidence Among Pima Indians. *Diabetes Care* 30(7):1758-1763.
- Pereira, P.F., Alfenas, R.D., y Araujo, R.M. 2013. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr* 16(13):178-172.
- Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A.D., y Vijay, V. 2006. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49(2):289-297.
- Ravussin, E., Valencia, M.E., Esparza, J., Bennett, P.H., y Schulz, L.O. 1994. Effects of a Traditional Lifestyle on Obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 17(9):1067-1074.
- Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., y King, H. 2005. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. *Diabetes Care* 28(9):2130-2135.
- Rutkowski, J.M., Davis, K.E., y Scherer, P.E. 2009. Mechanisms of obesity and related pathologies: The macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS Journal* 276(20):5738-5746.
- Schulz, L.O., Bennett, P.H., Ravussin, E., Kidd, J.R., Kidd, K.K., Esparza, J., y Valencia, M.E. 2006. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care* 29(8):1866-1871.
- Simmons, R.A. 2007. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res* 61(5 Pt 2):64R-67R.
- Smith, C.J., Nelson, R.G., Hardy, S.A., Manahan, E.M., Bennett, P.H., y Knowler, W.C. 1996. Survey of the diet of Pima Indians using quantitative food frequency assessment and 24-hour recall. *Diabetic Renal Disease Study. J Am Diet Assoc* 96(8):778-784.
- Söderberg, S., Zimmet, P., Tuomilehto, J., De Courten, M., Dowse, G.K., Chitson, P., Gareeboo, H., Alberti, K.G.M.M., y Shaw, J.E. 2005. Increasing prevalence of Type 2 diabetes mellitus in all ethnic groups in Mauritius. *Diabetic Medicine* 22, 61-68.
- Stanhope, J.M., y Prior, I.A. 1980. The Tokelau island migrant study: prevalence and incidence of diabetes mellitus. *N Z Med J* 92(673):417-421.
- Stumvoll, M., Goldstein, B.J., y van Haeften, T.W. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365(9467):1333-1346.
- Taylor, R., Bennett, P., Uili, R., Joffres, M., Germain, R., Levy, S., y Zimmet, P. 1985. Diabetes in Wallis Polynesians: a comparison of residents of Wallis Island and first generation migrants to Noumea, New Caledonia. *Diabetes Res Clin Pract* 1(3):169-178.
- Tishkoff, S.A., y Kidd, K.K. 2004. Implications of biogeography of human populations for 'race' and medicine. *Nat Genet* 36(11 Suppl):S21-27.
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V. y Uusitupa, M. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344(18):1343-1350.
- Urquidez-Romero, R., Esparza-Romero, J., Chaudhari, L.S., Begay, R.C., Giraldo, M., Ravussin, E., Knowler, W.C., Hanson, R.L., Bennett, P.H., Schulz, L.O. y Valencia, M.E. 2014. Study Design of the Maycoba Project: Obesity and Diabetes in Mexican Pimas, Ahead of Print. *Am J Health Behav* 38(3):370-378.
- Valencia, M.E., y Bennett, P.H. 1999. The Pima Indians in Sonora, Mexico. *Nutrition Reviews* 57(5):S55.
- Wang, Z., Hoy W.E., Si, D. 2010. Incidence of type 2 diabetes in Aboriginal Australians: an 11-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 10:487.
- Waki, H., Yamauchi, T., y Kadowaki, T. 2012. The Epigenome and Its Role in Diabetes. *Curr Diab Rep* 12(6):673-685.
- Williams, D.E., Knowler, W.C., Smith, C.J., Hanson, R.L., Roumain, J., Saremi, A., Kriska, A.M., Bennett, P.H., y Nelson, R.G. 2001. The effect of Indian or Anglo dietary preference on the incidence of diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 24(5):811-816.
- Williams, R.C., Steinberg, A.G., Gershowitz, H., Bennett, P.H., Knowler, W.C., Pettitt, D.J., Butler, W., Baird, R., Dowda-Rea, L., Burch, T.A., Harold, G. Morse, S.G. y Charline S.G. 1985. GM allotypes in Native Americans: evidence for three distinct migrations across the Bering land bridge. *Am J Phys Anthropol* 66(1):1-19.
- Yach, D., Stuckler, D., y Brownell, K.D. 2006. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 12(1):62-66.
- Yajnik, C.S., Fall, C.H., Coyaji, K.J., Hirve, S.S., Rao, S., Barker, D.J., Joglekar, C., y Kellingray, S. 2003. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. *The Pune Maternal Nutrition Study. Int J Obes Relat Metab Disord* 27(2):173-180.
- Zimmet, P., Alberti, K.G.M.M., y Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414(6865):782-787.