

Propensión a la **DIABETES** en poblaciones prehispanicas y contemporáneas de México

María de Lourdes Muñoz, María del Rocío Gómez Ortega,
Gerardo Pérez-Ramírez, Álvaro Díaz-Badillo,
María Concepción Morales y María Cristina Revilla

Si quisiéramos saber cuál es la herencia genética proveniente de nuestros ancestros prehispanicos, tendríamos que estudiar desde el punto de vista genético todos los linajes existentes en las poblaciones actuales. Por ello, realizar estudios de asociación genética con enfermedades de gran importancia médica, como la diabetes, implica riesgos.

Debido al elevado número de casos en el mundo, la diabetes se ha convertido en una epidemia. El continuo aumento de personas que padecen esta enfermedad se ha adjudicado principalmente al aumento de la incidencia de la obesidad y al sedentarismo.

Según fuentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen en la actualidad 189 millones de personas con diabetes, y se espera que el número se incremente a 380 millones para 2025. La prevalencia de la diabetes en la población mexicana es de alrededor de 8 millones de personas, que representan entre el 6 y el 10 por ciento de la población. En el Distrito Federal, el número de defunciones debidas a esta enfermedad aumentó en un 128 por ciento entre 2000 y 2005, mientras que la población creció menos del 1 por ciento. La OMS calcula que en 2030 habrá entre 12 y 15 millones de diabéticos en México. El costo social y económico podría ser catastrófico para el país, si se cumple esta predicción (Wild y colaboradores, 2004).

La enfermedad se ha atribuido a factores como la urbanización y la edad de la población (Wild y colaboradores, 2004). En relación con esto, se ha observado que en las áreas rurales de los países en desarrollo la diabetes tiene una baja presencia, y que conforme se incrementan la urbanización y la edad de la población se incrementa el número de casos de la enfermedad. Así ha sucedido en algunas poblaciones nauro, en el Pacífico sur (Zimmet y colaboradores, 1990), los aborígenes de Australia (Kondalsamy-Chennakesavan y colaboradores, 2008) y grupos indígenas





Fiesta pima del *Yúmali* (para que llueva). Paraje cercano a Yepachi, Chihuahua.

Se podría decir que no existe ninguna población con un linaje puro. Por ello, si quisiéramos saber cuál es nuestra herencia genética proveniente de nuestros ancestros prehispánicos, tendríamos que estudiar, desde el punto de vista genético, todos los linajes existentes en las poblaciones

pima de los Estados Unidos y de México (Rong y colaboradores, 2009; Schulz y colaboradores, 2006; Pavkov y colaboradores, 2007), donde se observa una elevada prevalencia de diabetes tipo 2. Incluso se ha observado un incrementado de la incidencia en la población joven (Pavkov y colaboradores, 2007).

Estas observaciones nos hacen pensar que en esta población indígena existe susceptibilidad genética a la diabetes tipo 2, lo que desde el punto de vista evolutivo ha sido asociado con una mutación producida en el periodo paleolítico, producto de una fuerte presión selectiva que permitió soportar las grandes travesías, así como las constantes hambrunas (Eaton y Konner, 1997). De esta forma, la selección natural moldeó reguladores del apetito que permitieron sobrevivir a las condiciones de esos tiempos. Sin embargo, bajo las condiciones actuales, fuera del contexto cazador-recolector, las características genéticas transmitidas por nuestros ancestros paleoindios tienen un papel diferente, por lo que aquellas ventajas inducidas por un rasgo originalmente adaptativo se vuelven patológicas bajo las condiciones modernas.

Así, la avidez por las proteínas y los carbohidratos, necesarios para soportar las largas caminatas en busca de alimentos, hoy favorecen enfermedades como la obesidad, la hipertensión y la diabetes (Eaton y Konner, 1997).

La población pima que vive en los Estados Unidos y la población de México son genéticamente muy similares; sin embargo, la prevalencia de la diabetes en los pima de Estados Unidos es cinco veces mayor (34.2 por ciento en hombres y 40.8 por ciento en mujeres) que en la población pima mexicana (5.6 por ciento en hombres y 7.1 por ciento en mujeres). Las poblaciones pima mexicanas viven en lugares remotos de la Sierra Madre; los pima de Estados Unidos viven en el desierto. También se observó que las poblaciones pima mexicanas tienen mayor actividad física que su contraparte que vive en los Estados Unidos (Schulz y colaboradores, 2006). De esto se puede concluir que la susceptibilidad a la diabetes de la población pima de Estados Unidos resulta de las interacciones entre la predisposición genética y el estilo de vida asociado a un ambiente desfavorable (Rong y colaboradores, 2009).

En México, las civilizaciones contemporáneas, a pesar de que estén aisladas, siempre van a tener una herencia adicional a la indígena (europea, africana u otra), debido a todas las mezclas de linaje que se han ido generando a través del tiempo. Se podría decir que no existe ninguna población con un linaje puro. Por ello, si quisiéramos saber cuál es nuestra herencia genética proveniente de nuestros ancestros prehispánicos, tendríamos

que estudiar, desde el punto de vista genético, todos los linajes existentes en las poblaciones.

Actualmente se han descrito algunos marcadores de susceptibilidad a enfermedades como la diabetes en poblaciones indígenas pima (Rong y colaboradores, 2009), que es lo más cercano genéticamente hablando a las poblaciones de origen americano. Debido a esto, si deseamos investigar si estos marcadores de susceptibilidad se encuentran en nuestros ancestros indígenas, tendremos que estudiar genéticamente los restos óseos de las poblaciones prehispánicas, además de las poblaciones contemporáneas mestizas. En este artículo nos concentraremos en los marcadores de susceptibilidad a la diabetes enfocada a las poblaciones prehispánicas y contemporáneas mestizas de la Ciudad de México.

La civilización olmeca (Figura 1) fue la más temprana en América Central y posiblemente en todo el continente; se calcula que surgió alrededor del 1250 antes de nuestra era. Se conocen tres principales ciudades olmecas: San Lorenzo Tenochtitlán, Tres Zapotes y la Venta, que datan de entre 1200 y 400 años antes de nuestra era. Estas poblaciones vivían en la costa del Golfo de México, y posteriormente se expandieron a Guatemala. Alrededor del 300 antes de nuestra era los olmecas aparentemente desaparecieron; sin embargo, su cultura fue adoptada por otros grupos humanos. Los olmecas forman parte de la primera cadena en el desarrollo de la cultura en Mesoamérica.

Posteriormente surgió la civilización de Teotihuacán, que representó el centro religioso dominante en Mesoamérica, y así sucesivamente aparecieron y desaparecieron poblaciones en diferentes partes de Mesoamérica, incluyendo civilizaciones tan importantes como la zapoteca de Monte Albán, en el valle de Oaxaca, y la mexica de Tenochtitlán, en el Valle de México, entre otras, lo que nos habla de cómo se fueron conformando los pueblos prehispánicos, que fueron surgiendo de mezclas y migraciones de grupos nativos que habitaron diferentes zonas geográficas. Por ello, esperaríamos que las poblaciones mesoamericanas fueran resultado de la combinación genética entre al menos dos poblaciones.

Por otro lado las poblaciones amerindias fueron producto de inmigrantes asiáticos que se establecieron en el continente americano, por lo que las variaciones en la genética de los grupos amerindios con respecto a sus ancestros asiáticos son producto de la interacción ambiental, y por ende de su propia evolución. A partir del siglo XVI, América se vio invadida por emigrantes caucásicos de origen europeo,

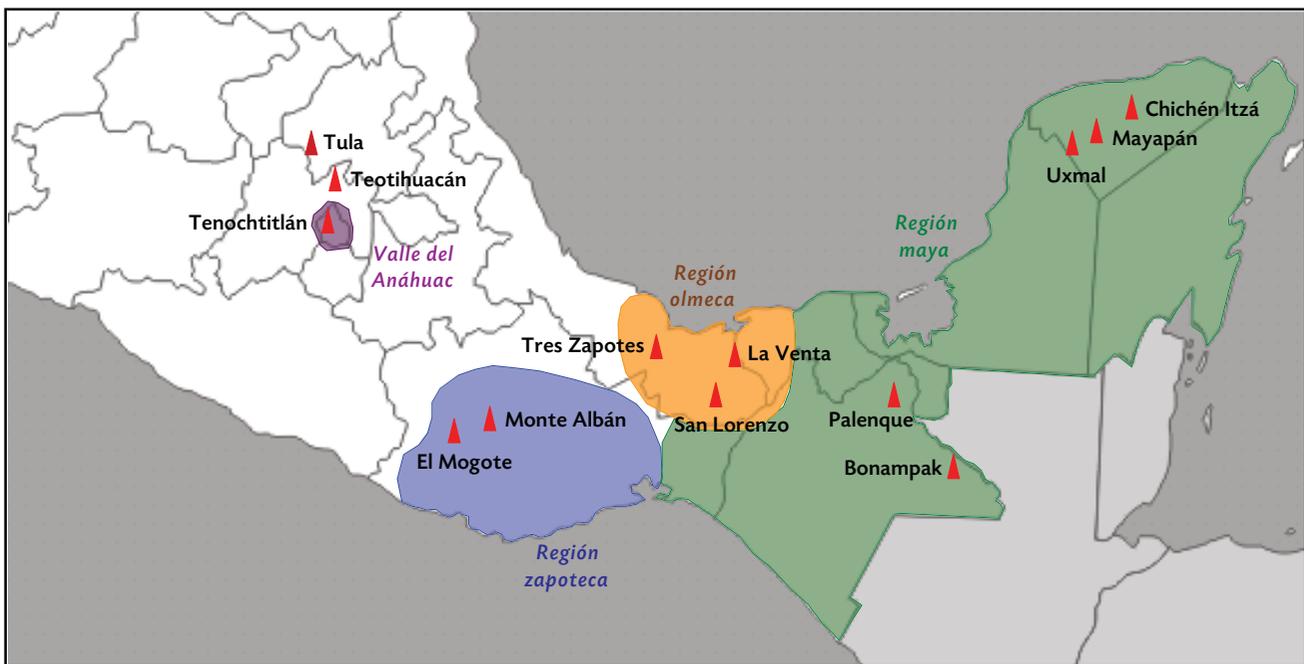


Figura 1. Mapa de las regiones de influencia de las culturas prehispánicas en México.



que en el caso específico de nuestro país se mezclaron con las mujeres indígenas, formando un nuevo linaje al que se le denominó *mestizo*. Sin embargo, ésta no fue la única migración, ya que de forma simultánea los esclavos africanos introducidos en el continente americano por los españoles se mezclaron también con los grupos indígenas y mestizos. Estos nuevos pobladores mestizos, nombrados más recientemente como “hispanos” o “latinos”, están descritos como una población con una herencia cultural en común, así como con un mismo lenguaje, aunque se desconoce su linaje y ancestría (Collins-Schramm y colaboradores, 2004).

El linaje está definido como las características fijas de un individuo, ligadas a sus características genéticas. Por ello, comprende no sólo su etnicidad, sino también incluye la historia común, así como el lenguaje y la religión. En este aspecto, aunque los latinos son considerados como un grupo étnico, presentan una elevada heterogeneidad genética, ya que son producto de ancestría amerindia, europea y africana, por lo que en realidad no pueden ser catalogados como un linaje sino como una mezcla de linajes, en los cuales se han estimado 48 por ciento de características caucásicas, 2 por ciento de africanas/afroamericanas, 1 por ciento de amerindias y 42 por ciento de lo que se denomina “otros linajes” (Mao y colaboradores, 2007). Esta composición también puede variar dependiendo de cada población y su localización.

Lo anterior demuestra la complejidad genética de los latinos, debida a la gran diversidad de ancestros que ha tenido la población de América, y en específico la de nuestro país. Podemos decir que el genoma de un individuo mexicano representa la mezcla de alelos heredados de múltiples poblaciones ancestrales (Collins-Schramm y colaboradores, 2004; Mao y colaboradores, 2007). Basados en los datos anteriores, la probabilidad de que las poblaciones mexicanas estén subestructuradas es muy

alta, y por ello al realizar estudios de asociación genética con enfermedades que tienen una gran importancia médica, como la diabetes, es posible encontrar errores estadísticos y asociaciones positivas falsas (Rong y colaboradores, 2009).

Dentro de las enfermedades más estudiadas en nuestros días se encuentra la diabetes, que se caracteriza por la incidencia de variaciones en más de un gen (enfermedades poligénicas; Schulz y colaboradores, 2006). En este tipo de estudios es muy importante hacer un análisis genético cuidadoso para evitar una asociación azarosa a cualquier alelo que presente una alta frecuencia en una población.

Lo anterior constituye una razón importante para determinar la ancestría y la estructura genética de la población mexicana en el Distrito Federal, debido a que está constituida por individuos de todo el país que han migrado de todos los estados de la República Mexicana (Figura 2).

La gran variabilidad genética de esta población, resultado de sus múltiples orígenes ancestrales, nos indicará la susceptibilidad genética de nuestra población a enfermedades como la diabetes. Asimismo, su estructura genética permitirá validar nuestros resultados de asociación entre las características genéticas y el fenotipo de la diabetes.

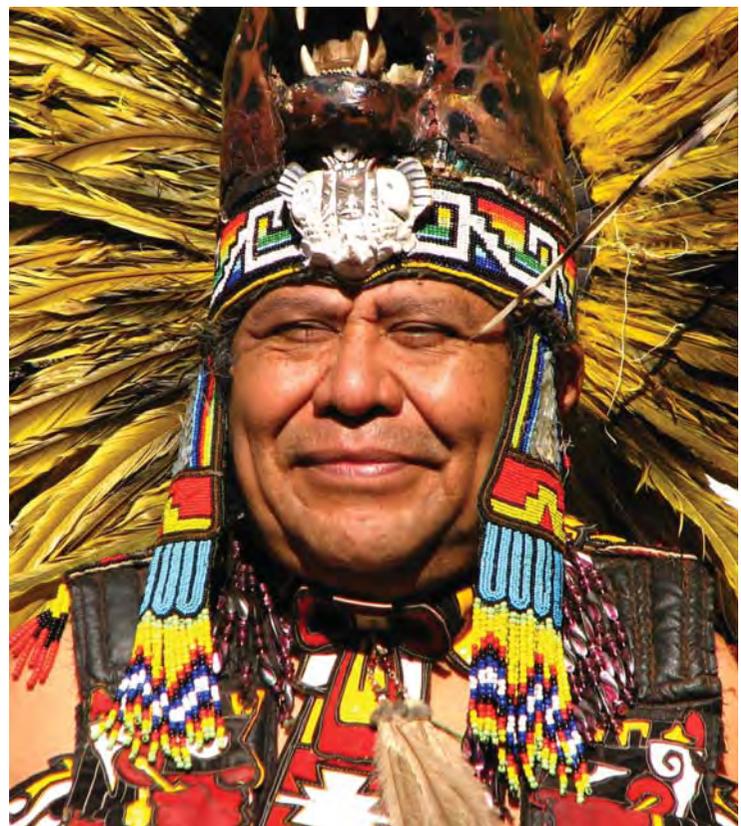




Figura 2. Migraciones en la República Mexicana.

Determinando los marcadores de susceptibilidad en las poblaciones contemporáneas, se pueden estudiar éstas en restos humanos de poblaciones prehispánicas para determinar si contienen los mismos marcadores o si éstos provienen de nuestros ancestros de origen europeo o africano. Los estudios previos en población pima que vive en los Estados Unidos han reportado qué genes están asociados a la diabetes tipo 2 (llamados FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, y CDKN2B; Rong y colaboradores, 2009). Asimismo, los análisis genéticos de los restos óseos de los pueblos que habitaron Mesoamérica enriquecerán el entendimiento del desarrollo de los grupos prehispánicos y su evolución hasta nuestros días, principalmente en la población cosmopolita de la Ciudad de México.

Por su parte, marcadores de variación de una base o SNP (polimorfismo de un solo nucleótido, *single nucleotide polymorphism*, por sus siglas en inglés), han servido para detectar regiones cromosómicas que corresponden a características propias de alguna etnia o una población específica, lo que ha permitido que algunos hayan sido considerados como marcadores autosómicos de ancestría (o AIM, por sus siglas en inglés, *autosomal ancestry-informative markers*), a través de los cuales pode-

El linaje está definido como las características fijas de un individuo, ligadas a sus características genéticas. Por ello, comprende no sólo su etnicidad, sino también incluye la historia común, así como el lenguaje y la religión

mos identificar las bases genéticas de las poblaciones, asignando a los individuos y a sus poblaciones de origen de acuerdo con su ancestría. Por último, los marcadores mitocondriales y marcadores específicos del cromosoma Y permiten estimar las contribuciones maternas y paternas, junto con la determinación de posibles migraciones a nuestro país (Collins-Schramm y colaboradores, 2004). Consecuentemente, se considera de suma importancia el estudio de la estructura genética de la población del Distrito Federal y su relación con las poblaciones prehispánicas que dieron origen a todas las poblaciones contemporáneas concentradas en este territorio, junto con sus marcadores de susceptibilidad a la diabetes.

En este aspecto, se considera que las poblaciones humanas más antiguas de las que se sabe que ocuparon el territorio del Distrito Federal proceden del Peñón y San Bartolo Atepehuacán (Delegación Gustavo A. Madero), y corresponden al periodo cenolítico inferior (9500-7000 antes de nuestra era). Posteriormente, bajo el influjo de la cultura olmeca en los primeros tres milenios antes de nuestra era, se desarrollaron ahí varias poblaciones como Cuicuilco y Tlatilco. A partir de ese momento, en la zona del Valle de México se han fundado gran cantidad de migraciones y de ciudades (Figura 1), las cuales representan la contribución inicial a la herencia genética de las poblaciones actuales. Evidentemente, se deben considerar no solamente las poblaciones prehispánicas de la Ciudad de México (Tenochtitlán), sino todas las que se encuentran en la República, incluyendo las de ciudades tan importantes como Monte Albán, Teotihuacán, Palenque, etcétera. En este momento, el estudio contempla grupos precolombinos de la etapa que se conoce como *precerámica*, del Templo Mayor (Distrito Federal), Monte Albán (Oaxaca), Mayas (Jaina, Palenque, Bonampak, Hunchavi y Tenam Puente), Teotihuacán y Cholula, Puebla. En este proyecto están colaborando investigadores del Institu-

to Nacional de Antropología e Historia (Ciudad de México, Templo Mayor, Querétaro), la Escuela Nacional de Antropología e Historia y el Instituto de Antropología de la Universidad Nacional Autónoma de México, entre otros. Para los estudios de las muestras prehispánicas se usarán condiciones de esterilidad para evitar la contaminación con ADN moderno. Hasta este momento se tienen las condiciones óptimas de extracción de ADN y amplificación de las muestras prehispánicas (Muñoz y colaboradores, 2003), y se cuenta con el número necesario de muestras de pacientes con diabetes y controles de individuos sanos para los estudios de marcadores de ADN en poblaciones contemporáneas.

El ADN mitocondrial (ADNmt) se hereda exclusivamente por vía materna (Figura 3); en cuanto a mutaciones asociadas a diversas enfermedades encontradas en él, podemos hablar de desórdenes neuromusculares, fallas cardíacas y pérdida de la visión. La importancia de este tipo de estudios de asociación se

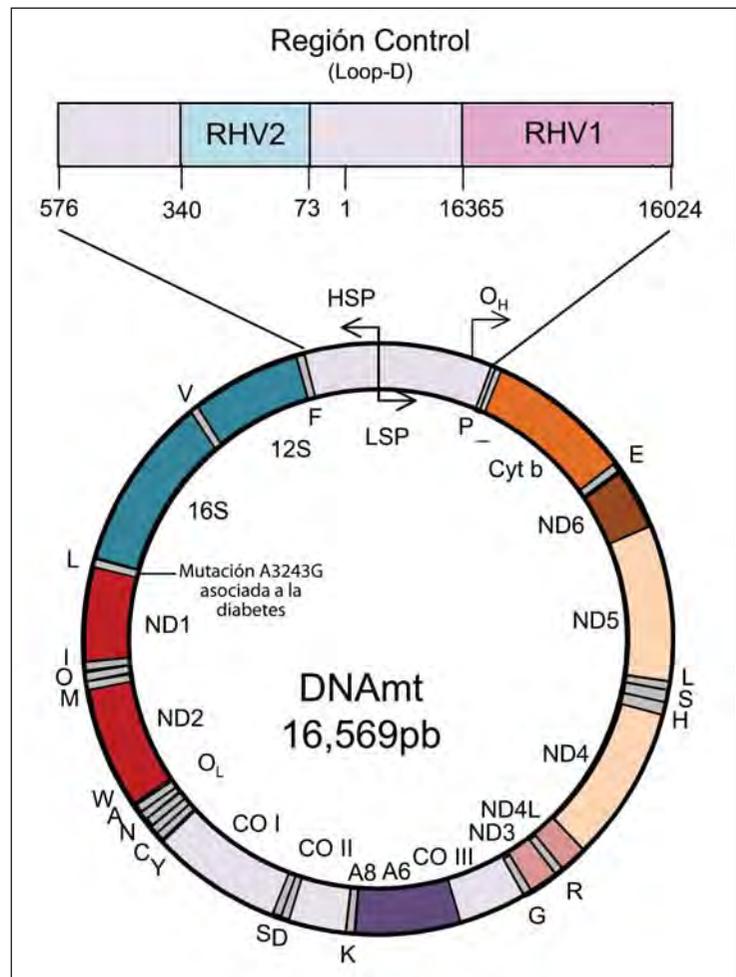


Figura 3. Esquema del ADN mitocondrial (ADNmt).

encuentra en que una sola mutación puede causar múltiples enfermedades. Tal es el caso de la mutación en el nucleótido 3,243 del ADNmt causante de la encefalomiopatía mitocondrial, la acidosis láctica, el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo infarto), la sordera, y la diabetes tipo 2 (Figura 3).

Los estudios de redes han mostrado en el ADNmt la relación de parentesco por la línea materna. En la Figura 4 podemos observar la relación de parentesco que existe entre seis individuos prehispánicos de Monte Albán y Teotihuacán y su relación con poblaciones contemporáneas e indígenas contemporáneas, basada en secuencias del ADNmt de la base de datos del GenBank. Los

microsatélites o STR (por sus siglas en inglés, *short tandem repeats*) también han sido usados en la identificación genética de la población contemporánea del Distrito Federal (Gómez y colaboradores, 2010). El primer paso para la caracterización de la población de la Ciudad de México ya está dado, por lo que el segundo consistirá en determinar frecuencias de mutaciones en el ADNmt, tales como la del nucleótido 3,243, o mutaciones específicas tipo STR relacionadas con la diabetes en las poblaciones mexicanas contemporáneas y prehispánicas.

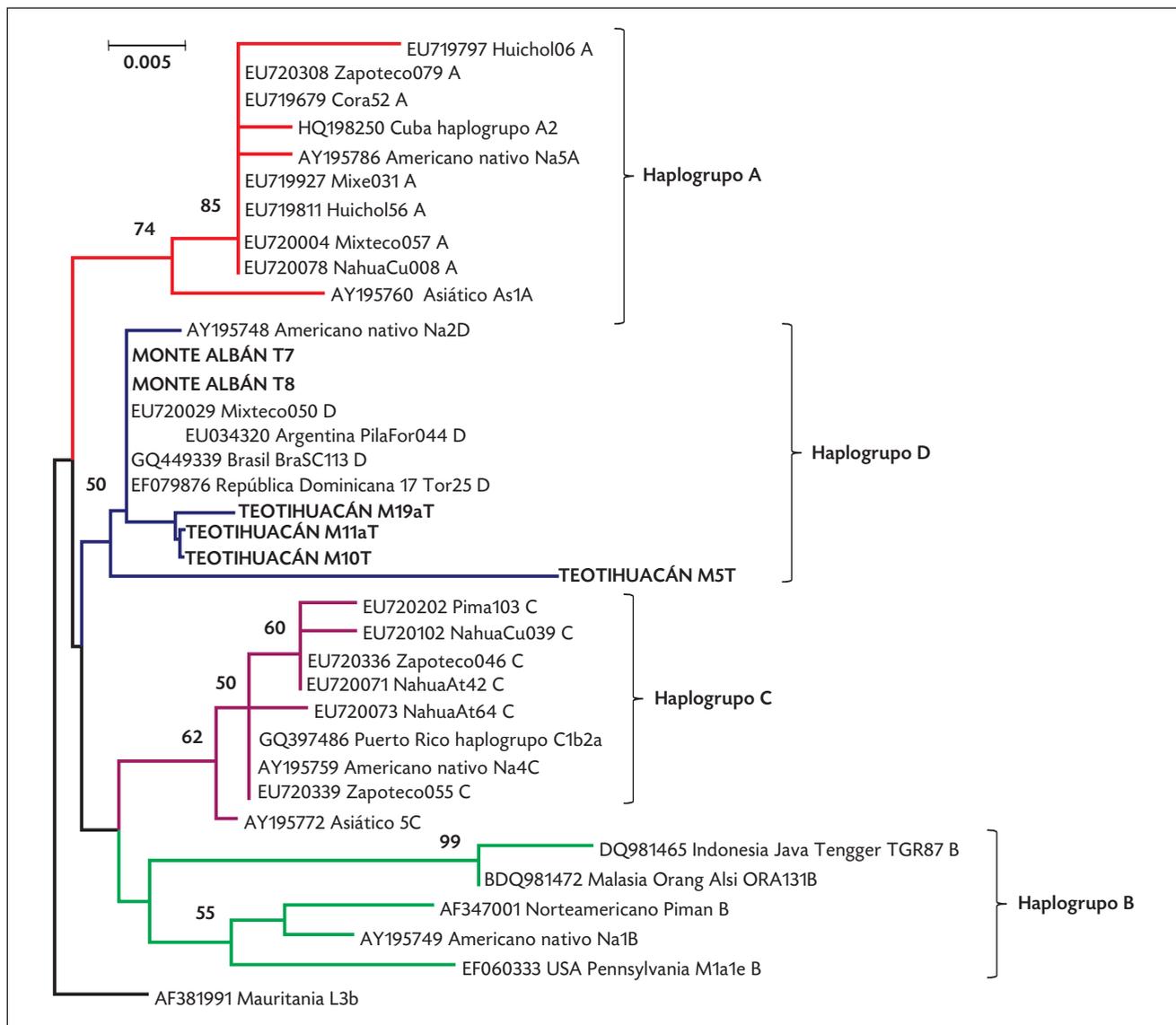


Figura 4. Filogenia de seis secuencias de la RHVI (región hipervariable I del ADNmt) obtenida de restos óseos de Monte Albán y Teotihuacán, y de secuencias reportadas en la base de datos del GenBank.

María de Lourdes Muñoz es doctora en ciencias por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav-IPN). Actualmente es investigadora adscrita al Departamento de Genética y Biología Molecular de este centro. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Mexicana de Ciencias. Dentro de sus líneas de investigación se encuentra la genética de poblaciones humanas prehispanicas y contemporáneas, y su aplicación en la búsqueda de marcadores de susceptibilidad a enfermedades importantes como la diabetes. También está realizando estudios de genética de poblaciones en mosquitos vectores y el virus del dengue.

lmunoz@cinvestav.mx

María del Rocío Gómez Ortega es doctora por el Cinvestav-IPN. Hoy en día es investigadora adscrita al Departamento de Toxicología de este centro. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Su área de investigación es la genética de poblaciones y sus aplicaciones a la obesidad infantil.

ro712005@gmail.com

Gerardo Pérez-Ramírez es doctor en ciencias genómicas por la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM). Su línea de investigación principal es la genética y biología molecular del dengue. Actualmente es auxiliar de investigación en el Departamento de Genética y Biología Molecular del Cinvestav-IPN.

gperez@cinvestav.mx

Álvaro Díaz-Badillo es doctor en tecnología avanzada por el Instituto Politécnico Nacional y candidato a doctor en ciencias genómicas por la Universidad Autónoma de la Ciudad de México. Ha sido miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Sus líneas de investigación incluyen la genética de poblaciones prehispanicas y contemporáneas, la epidemiología genética (diabetes y obesidad) y el diagnóstico molecular (microarreglos) de enfermedades virales transmitidas por vectores (dengue y el virus del oeste del Nilo). Colabora en el proyecto de proteómica del maíz y sus derivados.

alvaro@cinvestar.mx



María Concepción Morales Gómez es ingeniera en biotecnología por la Universidad Tecnológica de Tecámac. Ha realizado dos estancias profesionales de investigación en el Departamento de Genética y Biología Molecular del Cinvestav-IPN, en las líneas de investigación de genética de poblaciones humanas prehispánicas y proteómica del maíz durante el proceso de nixtamalización.
mcmg@yahoo.com.mx

María Cristina Revilla Monsalve es doctora en ciencias por la Facultad de Ciencias de la UNAM. Es investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y del Sistema Nacional de Investigadores. Trabaja en el área clínica sobre prediabetes, diabetes y síndrome metabólico, y en el efecto de extractos de plantas mexicanas en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico.
mcrm@prodigy.net.mx

Lecturas recomendadas

- Collins-Schramm, H. E., B. Chima, T. Morii, K. Wah, Y. Figueroa, L. A. Criswell, R. L. Hanson, W. C. Knowler, G. Silva, J. W. Belmont y M. F. Seldin (2004), "Mexican American ancestry-informative markers: examination of population structure and marker characteristics in European Americans, Mexican Americans, Amerindians and Asians", *Human genetics* 114(3):263-271.
- Eaton, S. B. y M. J. Konner (1997), "Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications", *Eur. J. Clin. Nutr.* 51:207-216.
- Gómez, R., C. Santana, G. Noris, A. Majluft-Cruz, F. Castañeda, M. C. Revilla, M. A. Meraz-Ríos, J. Magaña, I. Solano, S. Martínez-Salas, F. P. Lucio-Montero, S. Xihuitl, A. F. Keiman, R. Quezada, A. Díaz-Badillo y M. L. Muñoz (2011), "15 STR loci database of Mexican mestizo: evidence of Hardy-Weinberg departure", *BMC Genetics*, enviado.
- Kondalsamy-Chennakesavan, S. W., E. Hoy, Z. Wang y J. Shaw (2008), "Quantifying the excess risk of type 2 diabetes by body habitus measurements among Australian aborigines living in remote areas", *Diabetes Care* 31(3): 585-586.
- Mao, X., A. W. Bigham, R. Mei, G. Gutiérrez, K. M. Weiss, T. D. Brutsaert, F. León-Velarde, L. G. Moore, E. Vargas, P. M. McKeigue, M. D. Shriver y E. J. Parra (2007), "A genomewide admixture mapping panel for Hispanic/Latino populations", *The American journal of human genetics* 80(6):1171-1178.
- Muñoz, M. L., M. Moreno-Galeana, A. Díaz Badillo, I. Loza-Martínez, L. Márquez-Morfin, V. M. Macías-Juárez, J. C. Jiménez-López y A. Martínez-Meza (2003), "Análisis de DNA mitocondrial de una población prehispánica de Monte Albán, Oaxaca, México", en Malgosa, Asunción y Ramón Ma. Nogués (editores), *Antropología y biodiversidad*, vol. 2, Barcelona, ediciones Bellaterra, 170-182.
- Pavkov, M. E., R. L. Hanson, W. C. Knowler, P. H. Bennett, J. Krakoff y R. G. Nelson (2007), "Changing patterns of type 2 diabetes incidence among Pima Indians", *Diabetes Care* 30(7):1758-1763.
- Rong, R., R. L. Hanson, D. Ortiz, C. Wiedrich, S. Kobes, W. C. Knowler, C. Bogardus y L. J. Baier (2009), "Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitative traits in Pima Indians", *Diabetes* 58(2):478-488.
- Schulz, L. O., P. H. Bennett, E. Ravussin, J. R. Kidd, K. K. Kidd, J. Esparza y M. E. Valencia (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.
- Wild, S., G. Roglic, A. Green, R. Sicree y H. King (2004), "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030", *Diabetes Care* 27(5):1047-1053.
- Zimmet P., G. Dowse, C. Finch, S. Serjeantson y H. King (1990), "The epidemiology and natural history of NIDDM-lessons from the South Pacific", *Diabetes/Metabolism Reviews* 6(2):91-124.

