

# Influencias genéticas en la movilidad y capacidad funcional de mujeres mayores: introducción metodológica y resultados preliminares del estudio de hermanas gemelas FITSA

Alfredo Ortega-Alonso

Department of Health Sciences. University of Jyväskylä. Jyväskylä. Finlandia.  
The Finnish Center for Interdisciplinary Gerontology. University of Jyväskylä. Jyväskylä. Finlandia.

## RESUMEN

**Introducción:** los mecanismos subyacentes que explican las diferencias en movilidad y discapacidad en personas mayores no son plenamente entendidos. En la actualidad se encuentran en profunda investigación. El presente artículo pretende dar a conocer los resultados recientes en el estudio FITSA (Finnish Twin Study on Aging). FITSA es un estudio de hermanas gemelas cuyo objetivo principal es conocer influencias genéticas y ambientales en el estado de salud y capacidad funcional de las mujeres mayores.

**Material y métodos:** un total de 434 gemelas divididas en 98 parejas monogénicas y 115 digénicas fueron evaluadas en los laboratorios del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jyväskylä en 2000 y en 2003. Las participantes realizaron pruebas de evaluación de la composición corporal, la masa ósea, la fuerza y potencia muscular, la función respiratoria y cardíaca, la función sensorial, el equilibrio postural, el rendimiento en actividades multitareas y la capacidad de caminar (máxima velocidad al caminar y resistencia al caminar).

**Resultados:** estudios recientes en FITSA han indicado una influencia genética moderada en pruebas de equilibrio y susceptibilidad a sufrir caídas, fuerza isométrica de rodilla y manos, potencia muscular, mientras fueron de moderada a alta en máxima velocidad al caminar, resistencia al caminar y medidas de la composición corporal.

**Conclusiones:** los resultados apoyan la existencia de una predisposición genética moderada a diferentes estados de movilidad observables en mujeres mayores. No obstante, las influencias genéticas deben entenderse como causas subyacentes, y es más probable que su interacción con influencias ambientales, como la actividad física y la dieta equilibrada, puedan ser más relevantes en el estado final de las mujeres mayores.

## Palabras clave

Mujeres mayores. Influencia genética. Estudio de gemelos. Movilidad. Capacidad funcional.

Correspondencia: Dr. A. Ortega-Alonso.

Department of Health Sciences, University of Jyväskylä, PO Box 35 (Viveca), 40014, Jyväskylä, Finland.

Correo electrónico: alfredo.ortega@sport.jyu.fi

**Genetic influences in mobility and functional capacity in elderly women: introduction to the methodology and preliminary results of the Finnish Twin Study on Ageing**

## ABSTRACT

**Background:** the underlying mechanisms explaining variability in mobility and disability in the elderly are not fully understood and are currently the subject of extensive research. This article aims to present recent results from the Finnish Twin Study on Aging (FITSA). FITSA is a study of twin sisters reared together and aims to investigate genetic and environmental influences on older women's health and functional capacity.

**Material and methods:** a total of 434 twin sisters divided into 98 monozygotic and 115 dizygotic pairs participated in the measurements carried out at the laboratories of the Department of Health Sciences at the University of Jyväskylä in 2000 and 2003. The participants performed tests of body composition, bone mass, muscle strength and power, cardiorespiratory function, sensory functions, postural balance, perceptual motor speed and multiple task performance, and walking ability (walking speed and endurance).

**Results:** recent studies from FITSA have suggested a moderate genetic influence on balance tests and susceptibility to falls, isometric knee and hand strength, and leg muscle power. Genetic influences were moderate to strong on maximal walking speed, endurance, and body composition measurements.

**Conclusions:** these results support the existence of a moderate genetic predisposition to the different mobility statuses observed among elderly women. Nevertheless, genetic influences should be understood as an underlying cause, and their interaction with environmental influences, such as physical activity and a balanced diet, may be more important in the final health status of elderly women.

## Key words

Older women. Genetic predisposition. Study of twin sisters. Mobility. Functional capacity.

## INTRODUCCIÓN

La disminución de la movilidad general y el incremento de las dificultades para caminar son signos preliminares

de fragilidad y discapacidad en personas mayores. Una movilidad limitada conlleva frecuentemente un empeoramiento del estado de salud, la pérdida progresiva de independencia y, en definitiva, una reducción de la esperanza de vida<sup>1-7</sup>.

Si bien las limitaciones en movilidad y la aparición de discapacidad son fenómenos relacionados con el envejecimiento, su inicio y evolución no son ni inevitables ni uniformes<sup>8</sup>. Ello se apoya en la observación frecuente en la práctica clínica de mayores que mantienen su movilidad en buen estado a pesar de tener hábitos muy sedentarios, mientras otros no alcanzan un rendimiento físico aceptable aunque se ejercitan habitualmente.

Una parte de la investigación en geriatría y gerontología de la última década se ha dedicado precisamente al estudio de estas diferencias en movilidad y discapacidad entre las personas mayores. Trata así de dar a conocer sus causas e implicaciones clínicas, es decir hasta qué punto estas diferencias se deben a factores inherentes a la constitución física y fisiológica individual (o factores genéticos), a agentes externos (ambiente o comportamiento) o a la interacción de ambas influencias, las genéticas y las ambientales. Ello ha introducido en la investigación gerontológica métodos específicos de epidemiología genética y genética molecular. Un ejemplo de ellos son los estudios de hermanos gemelos, que permiten analizar la influencia relativa de la base genética individual (o genotipo) en la expresión de un determinado carácter físico o psicológico (o fenotipo).

El propósito del presente artículo es presentar una muestra de la investigación desarrollada al respecto en el Finnish Twin Study on Aging (FITSA) (en español, Estudio de Gemelos Finlandeses sobre Envejecimiento). El FITSA es una compleja investigación basada en la observación de determinados rasgos físicos y psicológicos en hermanas gemelas con el objetivo principal de dilucidar la influencia relativa de los genes y el ambiente en el estado de movilidad y discapacidad de las mujeres mayores. Este estudio tiene su base científica en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jyväskylä (Finlandia) (profesora responsable: Dra. Taina Rantanen).

## Descripción metodológica de FITSA

### Reclutamiento de participantes

Se reclutó a las participantes en el estudio FITSA a partir del Registro Nacional de Hermanos Gemelos de Finlandia (Finnish Twin Cohort Study)<sup>9</sup>. Ese registro, con base científica en el Departamento de Salud Pública de la Universidad de Helsinki (profesores responsables: Dr. Jaakko Kaprio y Dr. Markku Koskenvuo), consistió en una monitorización de parámetros relacionados con el estado físico y de salud en diferentes cohortes de hermanos y hermanas gemelos nacidos y residentes en el territorio de este país nórdico. La monitorización comenzó en 1975. En su inicio (o línea-base) el registro contó con información de 13.888 pares de gemelos

del mismo sexo, nacidos antes de 1954, que se ha actualizado con cierta periodicidad durante los últimos 30 años. La cigosidad de los participantes fue determinada inicialmente a partir de un cuestionario validado al efecto; de tal modo, los hermanos gemelos eran clasificados en monocigóticos (MZ), dicigóticos (DZ) o con cigosidad incierta (XZ). Este método categorizó al 92,7% de los participantes como MZ o DZ, con una probabilidad de error del 1,7%<sup>10,11</sup>.

Entre los gemelos que fueron registrados en 1975 se hallaba un subgrupo de 1.260 pares de hermanas gemelas nacidas entre 1924 y 1937. De este subgrupo, se invitó a participar en el estudio FITSA a 178 pares de gemelas MZ, 212 DZ y 24 XZ, seleccionadas considerando únicamente su edad y cigosidad. Para participar en el estudio FITSA fue requisito indispensable que ambas hermanas del par estuviesen de acuerdo en participar. De las invitadas inicialmente, hubo quien no quiso participar (en pares: 50 MZ, 51 DZ y 5 XZ), se encontraban en mal estado de salud (28 MZ, 52DZ y 5DZ) o habían fallecido durante el período posterior a la última actualización del registro de gemelos (2 MZ, 3 DZ y 1 XZ). Como resultado, 98 pares de MZ, 106 DZ y 13 XZ consintieron participar en el estudio. La cigosidad de todos los pares de gemelas en el estudio FITSA se comprobó finalmente mediante una batería de 10 marcadores genéticos altamente polimórficos. La muestra final consistió en 434 hermanas gemelas, divididas en 102 pares MZ y 115 DZ.

Tres años más tarde se invitó a todos los participantes en la línea-base a realizar un seguimiento de su estado en los laboratorios. Sin embargo, 8 pares rehusaron participar, 7 personas habían fallecido y 106 personas participaron únicamente respondiendo a cuestionarios. De este modo, 145 gemelas MZ y 168 gemelas DZ participaron de nuevo en el mismo protocolo de evaluación.

### Mediciones

El protocolo de evaluación fue igual tanto en la línea-base como en el primer seguimiento 3 años más tarde. Las hermanas gemelas participantes llegaron de toda Finlandia a la ciudad de Jyväskylä, situada en el centro del país, una día antes de su concurso en el protocolo de mediciones. La noche previa fueron hospedadas en un hotel. A la mañana siguiente, ambas hermanas debían presentarse juntas en los laboratorios del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jyväskylä, donde se les examinaría a lo largo del día.

Inicialmente, se comprobó el estado de salud de las participantes en un examen médico de unos 45 min. El examen incluyó, por ejemplo, la evaluación de la presión arterial, el electrocardiograma y extracción de sangre. Se confirmó además el diagnóstico previo de enfermedades crónicas, así como la medicación en ese momento. Adicionalmente, las participantes contestaron a un cuestionario de preguntas estructuradas en relación con su estado socioeconómico y nivel educativo, estilo de vida, actividad-

des de la vida diaria y dificultades, capacidad cognitiva, síntomas depresivos y estado de salud general percibido.

A continuación, las gemelas realizaron diferentes pruebas entre las que se encontraban una evaluación de la composición corporal (prueba de impedancia bioeléctrica)<sup>12</sup>, la masa ósea (densitometría de fotón simple SPA)<sup>13</sup>, la fuerza y potencia muscular (dinamometría isométrica en piernas y manos, potencia muscular en piernas)<sup>14,15</sup>, la función respiratoria (espirometría eléctrica), la función sensorial (agudeza visual y audiometría)<sup>16</sup>, el equilibrio postural (plataforma de equilibrio)<sup>17,18</sup>, la velocidad psicomotriz (movimiento de la mano y el pie, pruebas de reacción en extremidades superiores e inferiores)<sup>17</sup> y el rendimiento en actividades multitareas (evaluación de caminar o equilibrio realizando al mismo tiempo una actividad mental diferente)<sup>17</sup>. Se evaluó además la capacidad funcional de las participantes mediante pruebas de máxima velocidad al caminar (máxima velocidad en 10 m)<sup>19,20</sup>, resistencia al caminar (distancia máxima alcanzada en 6 min)<sup>21</sup> y capacidad de subir un escalón de entre 10 y 60 cm. Una descripción más precisa de cada prueba puede revisarse en los diferentes artículos publicados hasta ahora en FITSA.

Todas las participantes dieron consentimiento por escrito previamente a las evaluaciones y tras ser cuidadosamente informadas acerca del estudio y su participación. El estudio FITSA fue aprobado por el comité de ética del Hospital Central del Distrito Centro de Finlandia.

### Metodología de análisis

Los datos obtenidos en el estudio FITSA pueden analizarse de varias maneras en función del objetivo perseguido. Cuando se pretende conocer la importancia relativa de los factores genéticos y ambientales en un determinado fenotipo, es necesario utilizar análisis de genética cuantitativa. La genética cuantitativa es una metodología científica en expansión apoyada fuertemente en el desarrollo de conocimientos matemáticos, estadísticos y bioinformáticos. Entre sus técnicas se encuentran, por ejemplo, el análisis comparativo de coeficientes de correlación intracoclásica y el modelado con ecuaciones estructurales. Cuando el objeto de estudio es la importancia de un determinado factor de riesgo en una población controlando las influencias genéticas, se utiliza el método de control del cogemelo (o *co-twin control*). Adicionalmente, los datos del FITSA pueden utilizarse sin considerar la condición de gemelos de sus participantes. Se realiza así un análisis de carácter epidemiológico, a modo de estudio de casos y controles, aunque se precisan ciertos ajustes estadísticos debido al hecho de que las observaciones pertenecen a hermanas gemelas que conforman un par.

#### Análisis básicos de genética cuantitativa y estimación de la heredabilidad

El análisis primario de los datos derivados del estudio clásico de gemelos que han crecido juntos forman la ba-

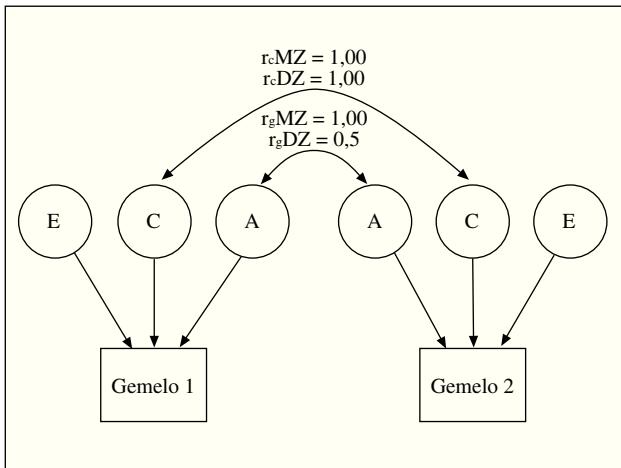
se de la genética cuantitativa<sup>22</sup>. Existen 2 tipos de gemelos: MZ y DZ. Los primeros surgen como consecuencia de la división de un solo cigoto en dos, en un momento muy temprano del desarrollo embrionario. Por el contrario, los gemelos DZ surgen a partir de la liberación simultánea de 2 óvulos distintos en un mismo ciclo ovárico, y de su posterior fertilización por parte de 2 espermatozoides distintos. Los hermanos MZ comparten el 100% de sus genes y, por tanto, las diferencias que podamos observar entre ellos después del nacimiento se deberán sólo a factores ambientales (variables externas físicas o relacionadas con determinados comportamientos). Sin embargo, los DZ sólo comparten el 50% de su genotipo, y las diferencias entre los hermanos se deberán tanto a sus genes segregados comunes como al entorno que les rodea.

De este modo, el estudio comparado de la similitud entre hermanos MZ y DZ en un determinado fenotipo permite estimar la importancia relativa de factores genéticos o ambientales en el mismo. En general, cuando los gemelos MZ presentan una mayor tasa de similitud que la de los DZ, se considera que hay evidencias a favor de una contribución genética importante al fenotipo estudiado. La relación interna entre hermanos gemelos en el par es analizada estadísticamente a través de coeficientes de correlación intracoclásica o de índices de correlación canónica. A partir de esta información se puede conocer la heredabilidad (por convenio,  $h^2$ ) de un fenotipo, es decir, la importancia relativa de la variabilidad causada por los genes. Para ello, se puede utilizar la fórmula siguiente:

$$h^2 = 2 * (r_{MZ} - r_{DZ})$$

siendo  $r_{MZ}$  la correlación entre hermanos gemelos MZ, y  $r_{DZ}$  la correlación entre gemelos DZ en una variable determinada. La heredabilidad suele expresarse como porcentaje. Una heredabilidad cercana a 0 significa que la variabilidad debida a los genes tiene poca o nula acción en el fenotipo bajo estudio y, por tanto, las diferencias entre sujetos en ese fenotipo se deben principalmente a factores ambientales o estocásticos, mientras que si se acerca a 100 se considera que los factores genéticos son el determinante principal del fenotipo<sup>22</sup>.

Esta forma de cálculo de la heredabilidad mantiene algunas limitaciones, por lo que habitualmente se realizan análisis más precisos a partir de la varianza y la covarianza entre gemelos. Se asumen así 3 fuentes potenciales de variabilidad interpersonal en un fenotipo: factores genéticos (por convención, bajo la letra A), factores ambientales que han sido común a los dos hermanos gemelos (letra C), y factores ambientales específicos o no compartidos entre hermanos (letra E). Para estimar estas influencias A, C y E, se analiza estadísticamente la varianza en el fenotipo. Se considera que la varianza total para un determinado fenotipo ( $V_p$ ) resulta ser la suma de la varianza debida al efecto añadido de numerosos genes (o varianza genética), al efecto del ambiente común a los dos hermanos ge-



**Figura 1.** Modelo teórico de relaciones entre hermanos gemelos.  
Modelo teórico de relaciones internas en un par de hermanos gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) que han crecido juntos para un fenotipo dado;  $r_g$  hace referencia a la correlación entre la base genética aditiva (A) de ambos hermanos. Mientras los hermanos MZ comparten un 100% de la base genética ( $r_gMZ = 1$ ), los hermanos DZ comparten un 50% ( $r_gDZ = 0,5$ );  $r_c$  hace referencia a la correlación entre factores ambientales compartidos entre hermanos (C). Tanto para hermanos MZ como DZ que han crecido juntos, los factores ambientales compartidos se suponen que correlacionan un 100% ( $r_cMZ = 1,00$  y  $r_cDZ = 1,00$ ). No existe relación entre los factores ambientales individuales o específicos de cada sujeto (E).

melos, y al efecto del ambiente individual de cada hermano gemelo<sup>24</sup>. Atendiendo a las relaciones entre hermanos gemelos según su cigosidad (MZ o DZ), la varianza y covarianzas entre pares de gemelos se describen como:

$$\begin{aligned} V_p &= A + C + E \\ \text{Cov (MZ)} &= A + C \\ \text{Cov (DZ)} &= 0,5 * A + C \end{aligned}$$

La figura 1 expone de forma gráfica las relaciones entre hermanos según su cigosidad. Los parámetros A, C y E que componen la varianza de un fenotipo son habitualmente estimados a través de complejos modelos de ecuaciones estructurales. En esta técnica se analiza la información disponible de la covarianza gemelo-cogemelo de tal manera que se comparan matrices de varianza-covarianza observadas y esperadas para estimar cada uno de estos parámetros (A, C y E) utilizando métodos de *maximum-likelihood*<sup>25</sup>. Para que los resultados de estos análisis sean admisibles deben ser no sólo estadísticamente correctos, sino además confluir y sostenerse sobre el conocimiento biológico que se tiene hasta el momento sobre el fenotipo estudiado. Suelen dar lugar a modelos que incluyen relaciones representadas con flechas (similares al representado en la figura 1).

Los análisis con modelos de ecuaciones estructurales pueden extenderse de varias maneras. Es posible evaluar no sólo el efecto aditivo de numerosos genes dispuestos

a lo largo de diferentes cromosomas, sino además estimar el efecto de la variabilidad debida a la dominancia genética<sup>26</sup>. Este análisis permite también la estimación de la heredabilidad de un fenotipo que resulta ser dicotómico, como por ejemplo la «presencia o no de determinada enfermedad o discapacidad», siempre y cuando se asuma que la susceptibilidad en la población a esa enfermedad sigue una distribución normal<sup>27,28</sup>. Si se estratifica la muestra de acuerdo con la exposición o no a un determinado factor ambiental es posible, además, estimar las interacciones genotipo-ambiente<sup>29</sup>. Por último, mediante el análisis genético multivariable cabe estimar las causas subyacentes a las relaciones entre diferentes fenotipos, así como valorar la evolución de influencias genéticas a lo largo del proceso de envejecimiento y determinar su posible responsabilidad en los cambios observables con la edad<sup>30</sup>. Recientemente se ha producido un importante desarrollo de todos estos procedimientos estadísticos que han permitido análisis aún más complejos como, por ejemplo, el análisis secuencial de cohortes de gemelos, el modelado con factores aleatorios o la aplicación de modelos de crecimiento latente (*latent growth models*)<sup>30-32</sup>.

## RESULTADOS

Los participantes en el estudio FITSA en la línea-base fueron mujeres residentes en la comunidad capaces de moverse de forma independiente. La mitad de la muestra fue clasificada como moderadamente activa, el 28%, como sedentaria, y el 22%, como activa (según la escala Grimby<sup>33</sup>). La tabla 1 resume algunas de las principales características estudiadas hasta ahora. La prevalencia de afecciones como asma (8%), enfermedad cardiovascular (12%), enfermedad cerebrovascular (7%), diabetes (6%) y osteoartritis de rodilla (29%), cadera (14%), pie y tobillo (12%) no fue estadísticamente diferente entre gemelas MZ y DZ. El análisis de la medición reveló que el 22% de las participantes seguía una terapia de reposición hormonal y el 4% usaba corticoides, entre otros medicamentos.

### Influencia genética en fuerza y potencia muscular

La fuerza isométrica y la potencia muscular son dos parámetros neuromusculares que predicen el estado funcional en personas mayores<sup>34,35</sup>. Fuerza y potencia muscular en personas mayores presentan habitualmente una alta correlación<sup>36</sup>, aunque existe un conocimiento limitado de su causa. Estudios previos han mostrado influencias genéticas moderadas que explican las diferencias en potencia muscular en la extensión de rodilla<sup>37</sup>, en fuerza de prensión manual<sup>32,37-39</sup> y en fuerza isométrica de los músculos extensores de la rodilla<sup>37</sup>. No obstante, Tainain et al<sup>40</sup> han realizado un análisis del estudio FITSA utilizando técnicas de modelado genético multivariado que han sugerido que la relación entre fuerza isométrica y potencia muscular se debe, en parte, a un mismo grupo de genes que explican el 48% de las diferencias en fuerza máxima isométrica de los músculos extensores de la rodilla y el

TABLA 1. Descripción de las participantes en estudios realizados en FITSA (línea-base)

Características	N	Individuos MZ		Individuos DZ	
		Resultado		Resultado	
Edad (años)*	202	68,3 ± 3,8		228	68,9 ± 3,1
Peso (kg)*	202	69,6 ± 11,8		228	70,6 ± 12,2
Altura (cm)*	202	158,0 ± 6,4		228	159,1 ± 5,8
Medicamentos prescritos (n)*	202	1,9 ± 2,1		228	2,1 ± 1,9
Enfermedades crónicas (n)*	202	2,0 ± 1,5		228	1,9 ± 1,4
Salud autorpercibida (%)	202			228	
Excelente/muy buena		6			4
Buena		63			71
Regular/mala		31			25
Actividad física (%)	202			228	
Activa		27			28
Moderadamente activa		50			53
Sedentaria		23			19
Dificultad en caminar 2 km (%)	202	7		228	8
Fumadoras (%)	202	4		228	6
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	202	69,6 ± 11,6		228	70,6 ± 12,3
Fuerza isométrica de piernas (N)*	199	296,3 ± 81,0		217	287,0 ± 85,6
Potencia muscular de piernas*	199	102,9 ± 36,0		220	97,7 ± 32,6
Máxima velocidad al caminar (m/s)*	184	1,8 ± 0,3		204	1,7 ± 0,3
Resistencia al caminar (m en 6 min)	184	522,2 ± 85,4		204	528,6 ± 69,7

\*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

No se encontraron diferencias estadísticas entre gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) en estos resultados.

Estas características son recogidas en mayor detalle en referencias 42, 46 y 54.

32% de las diferencias en potencia muscular de los músculos extensores de la rodilla en mujeres mayores. Se encontró asimismo que el 14% de las diferencias entre mujeres mayores en fuerza máxima isométrica de presión manual se debe a los mismos factores genéticos implicados en la fuerza máxima isométrica de la rodilla<sup>15</sup>.

#### Influencia genética en equilibrio postural y actividades multitarea

El control postural en estas actividades motrices en ocasiones se ve comprometido con el incremento de la edad<sup>41</sup>, dando lugar a golpes o caídas más o menos frecuentes. La información previa disponible sobre la influencia genética en el equilibrio postural era muy limitada. Tan sólo un estudio de hermanas gemelas mayores de 65 años había indicado que los genes tenían una influencia mínima o inexistente en la capacidad de permanecer en pie en 3 posiciones diferentes durante un tiempo determinado, evaluada a partir de la apreciación visual de un examinador<sup>8</sup>.

Ánalisis recientes del estudio FITSA desarrollados por Pajala et al<sup>42</sup> han proporcionado información novedosa al respecto. Utilizando los registros obtenidos en una plataforma de fuerza diseñada para medir el equilibrio, se en-

contró que la influencia de los genes era moderadamente responsable (35%) de la variabilidad interindividual en equilibrio corporal. Se encontró además una influencia genética bastante modesta (14%) en el equilibrio estático en posición vertical con ojos abiertos, y algo más moderada (28%) en el equilibrio estático en posición vertical realizando una actividad manual<sup>43</sup>. La mayor influencia genética se halló en parámetros de oscilación anteroposterior en equilibrio estático (51%)<sup>42</sup>. Pajala et al han sugerido también que un mismo grupo de genes explicaba el 19 y el 12% del rendimiento en pruebas de caminar realizando actividades manuales y realizando actividades verbales a la vez, respectivamente<sup>44</sup>. La influencia más importante en ambas pruebas provenía por tanto de factores ambientales.

Se investigó adicionalmente en el estudio FITSA la posible influencia genética en la susceptibilidad a sufrir caídas en la vida diaria en mujeres mayores. Durante un año las gemelas participantes reportaron mensualmente las caídas sufridas, así como otros parámetros relacionados con el lugar y la causa. Se contabilizaron 434 caídas en un año, con 91 mujeres que sufrieron 2 o más caídas<sup>45</sup>. Aunque en este estudio no se pudo determinar de manera concluyente la influencia genética, los resultados permitieron constatar que la principal influencia provenía de

factores relacionados con el ambiente. De este modo, influencias ambientales específicas a cada participante explicaron el 65% de la susceptibilidad a caer alguna vez, el 80% de la susceptibilidad a caer y sufrir daño físico, y el 60% de la susceptibilidad a caer recurrentemente (dos o más caídas en un año)<sup>45</sup>.

### Influencias genéticas en la capacidad para caminar

La información previa sobre la posible influencia genética en la habilidad de caminar era escasa. Tan sólo un estudio paralelo al estudio FITSA, realizado por Carmelli et al<sup>8</sup> en el año 2000 con hermanos gemelos, reportó influencias genéticas moderadas en la habilidad para caminar una distancia de 7 m a la velocidad elegida por cada participante.

Con la intención de avanzar en este conocimiento, se han realizado varios análisis del estudio FITSA. Ortega-Alonso et al<sup>46</sup> pudieron determinar, en primer lugar, que en mujeres mayores más o menos sanas existía una influencia moderada de los genes, tanto en máxima velocidad al caminar (prueba de velocidad máxima en caminar 10 m) como en la capacidad de resistencia al caminar (pruebas de máxima distancia recorrida en 6 min). Se señaló además que había un grupo muy sustancial de influencias genéticas compartidas entre los rendimientos de velocidad y resistencia al caminar.

En análisis posteriores, Ortega-Alonso et al<sup>47</sup> examinaron la evolución de estas influencias genéticas durante un período de 3 años. Se pudo observar que mientras las influencias genéticas en velocidad al caminar se mantenían relativamente estables (en torno al 60%), hubo un incremento en las de resistencia al caminar (del 47 al 61%). Los resultados sugirieron, además, que alrededor de un cuarto de los genes implicados en velocidad y resistencia variaron durante este período de seguimiento. Ello sugiere un incremento de la variabilidad genética durante el envejecimiento, lo cual se muestra en sintonía con estudios previos en fenotipos relacionados<sup>30</sup>.

Teniendo en cuenta que la obesidad y las limitaciones en la movilidad coexisten a menudo en personas mayores<sup>17</sup>, Ortega-Alonso et al<sup>48</sup> han realizado análisis recientes del estudio FITSA para precisar la posible relación genética entre la cantidad de tejido adiposo corporal y la capacidad de caminar. Tanto la adiposidad corporal como la habilidad de caminar se encuentran genéticamente determinadas, y a priori es posible, por tanto, que parte de esos genes expliquen esa relación. Esta hipótesis fue confirmada en resultados preliminares recientes que han sugerido que un 70% de la relación entre los fenotipos de caminar y adiposidad corporal se debe a influencias genéticas<sup>48</sup>. Adicionalmente, se observó que alrededor del 40% de los genes que influyen en la habilidad de caminar determina, a su vez, la cantidad de tejido adiposo corporal.

### DISCUSIÓN

Los resultados del estudio FITSA han indicado principalmente la existencia de una influencia genética moderada en diferentes fenotipos relacionados con la movilidad de las mujeres mayores (tabla 2). Mientras las pruebas relacionadas con el equilibrio postural han permitido apreciar una influencia genética menor, las medidas de capacidad de caminar, fuerza y composición corporal han mostrado de forma más clara esta influencia derivada de los genes. Los resultados también han sugerido que algunos de los fenotipos estudiados comparten influencias genéticas entre sí, lo cual sugiere la intermediación de mecanismos fisiológicos subyacentes, comunes a varios fenotipos y que se encuentran bajo un notable control genético.

Una de las principales ideas que sostienen estos resultados es que las variables observadas están determinadas por la acción sumada de múltiples genes posicionados en diferentes lugares del genoma. En la actualidad, hay numerosos estudios paralelos que profundizan en la acción de genes considerados clave en los genotipos afines. Sus resultados suponen pequeños pasos en la investigación genética, aunque resultan fundamentales para entender los mecanismos potencialmente implicados en estas influencias genéticas. De este modo, por ejemplo, la presencia del alelo s en el polimorfismo sp1 del colágeno  $\alpha 1$  de tipo 1 se ha asociado con grados de fuerza reducidos en mujeres de 70 años<sup>49</sup>. Asimismo, se han observado los efectos diferenciadores sobre la fuerza muscular en mujeres mayores de varios polimorfismos del gen *IGF2*, de tal manera que los individuos adultos y mayores homocigóticos para el alelo A en el locus *IGF2* Apal muestran grados de fuerza reducidos comparados con aquellos homocigóticos para el alelo G<sup>50</sup>.

TABLA 2. Resultados de heredabilidad\* en las principales características estudiadas en el estudio FITSA

Característica	Heredabilidad %
Fuerza de prensión manual	14
Fuerza isométrica de extensión de rodilla	48
Potencia muscular de piernas	32
Equilibrio postural (índice general)	35
Equilibrio estático ojos abiertos	14
Equilibrio estático ojos con actividad manual	38
Equilibrio estático (oscilación anteroposterior)	51
Susceptibilidad a caer	35
Máxima velocidad al caminar en 10 m	58
Resistencia al caminar durante 6 min	47
Índice de masa corporal	65

\*Entendida como porcentaje de variación atribuible a variabilidad genética en una población concreta en un momento determinado. Resultados referidos en citas 15, 42-48.

No obstante, estas influencias genéticas no deben entenderse de forma aislada, sino en su interacción entre ellas mismas y con factores ambientales. Ejemplos de ello son los genes clave *PGC-1α* y *PGC-1β*, implicados en el metabolismo celular de la glucosa y los triglicéridos en el músculo. Se conoce que la expresión deficiente del gen *PGC-1α* se encuentra ligada a la diabetes y la obesidad<sup>51</sup>. La actividad física frecuente induce la activación de este gen que coordina la acción sinérgica de otros, lo que resulta en un efecto moderador del metabolismo celular<sup>52</sup>. Se han sugerido detonantes adicionales (como la edad) que podrían modular o determinar la actividad de estos genes<sup>53</sup>.

La mayoría de los resultados del estudio FITSA indica que la principal fuente de influencia eran los factores ambientales específicos para cada individuo (p. ej., el 52-58% para las medidas de fuerza isométrica de presión manual y extensión de la rodilla)<sup>15</sup>. Entre estos factores ambientales se encuentran, por ejemplo, la actividad física o el estado nutricional, cuyos efectos sobre la movilidad y la condición física de los mayores son ampliamente conocidos.

Es importante tener en cuenta que los factores genéticos pueden tanto proteger como predisponer a las limitaciones en la movilidad. De este modo, algunas personas pueden tender genéticamente hacia la robustez y otros hacia la fragilidad. No obstante, como los genes interactúan con factores ambientales, cada persona puede responder de manera diferente a la actividad física habitual o al sedentarismo también en función de su predisposición genética. Consecuentemente, ciertas personas podrían beneficiarse más de programas de intervención de actividad física que otras. Aunque en la práctica clínica sería interesante disponer de herramientas que permitan reconocer esta predisposición para una ubicación óptima de los recursos disponibles, en el momento actual los conocimientos sobre el genoma humano son muy limitados y resulta imposible discernir si una persona está en riesgo de sufrir discapacidad debido a su base genética. Por tanto, el reconocimiento y la modificación de los factores ambientales clave, como la actividad física, resultan ser la mejor aproximación a la hora de mejorar la movilidad de las personas mayores y permitir una vida independiente duradera en la comunidad.

La mayoría de los estudios previos al estudio FITSA sobre factores genéticos en la capacidad funcional se han fundamentado en cuestionarios, con un sesgo potencial en sus resultados<sup>8</sup>. Los resultados del estudio FITSA se ven fortalecidos por el hecho de que están fundamentados en pruebas de rendimiento físico. No obstante, es importante reseñar que estos resultados se han obtenido a partir de una muestra de hermanas gemelas mayores sin discapacidades físicas severas. Si bien los datos permiten obtener conclusiones a partir de mujeres con limitaciones leves o moderadas en movilidad o en estadios tempranos de desarrollar discapacidad, su extrapolación

a otros grupos de población más joven, a varones o a personas en peor estado de salud o de capacidad funcional debe realizarse con precaución.

En conclusión, los resultados del estudio FITSA han proporcionado información novedosa acerca de una influencia genética moderada en la movilidad y la capacidad funcional de personas mayores. No obstante, la modificación de los factores ambientales, como la dieta y la actividad física, es un elemento clave para el mantenimiento óptimo de la salud y la movilidad durante un mayor tiempo a lo largo de la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bootsma-van der Wiel A, Gussekloo J, De Craen AJ, Van Exel E, Bloem BR, Westendorp RG. Common chronic diseases and general impairments as determinants of walking disability in the oldest-old population. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1405-10.
2. Steadman J, Donaldson N, Kalra L. A randomized controlled trial of an enhanced balance training program to improve mobility and reduce falls in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:847-52.
3. Halbert J, Crotty M, Weller D, Ahern M, Silagy C. Primary care-based physical activity programs: effectiveness in sedentary older patients with osteoarthritis symptoms. *Arthritis Rheum.* 2001;45:228-34.
4. McAuley E, Blissmer B, Marquez DX, Jerome GJ, Kramer AF, Katula J. Social relations, physical activity, and well-being in older adults. *Prev Med.* 2000;31:608-17.
5. Shapira OM, Kelleher RM, Zelingher J, et al. Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years. *Chest.* 1997;112: 885-94.
6. Engelberg R, Martin DP, Agel J, Obremsky W, Coronado G, Swiontkowski MF. Musculoskeletal Function Assessment instrument: criterion and construct validity. *J Orthop Res.* 1996;14:182-92.
7. Takkinnen S, Ruopilla I. Meaning in life as an important component of functioning in old age. *Int J Aging Hum Dev.* 2001;13:211-31.
8. Carmelli D, Kelly-Hayes M, Wolf PA, et al. The contribution of genetic influences to measures of lower-extremity function in older male twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:B49-53.
9. Kaprio J, Koskenvuo M. Genetic and environmental factors in complex diseases: the older Finnish Twin Cohort. *Twin Res.* 2002;5:358-65.
10. Sarna S, Kaprio J. Use of multiple logistic analysis in twin zygosity diagnosis. *Hum Hered.* 1980;30:71-80.
11. Sarna S, Kaprio J, Sistonen P, Koskenvuo M. Diagnosis of twin zygosity by mailed questionnaire. *Hum Hered.* 1978;28:241-54.
12. Deurenberg P, Van der Kooij K, Evers P, Hulshof T. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged greater than 60 y. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:3-6.
13. Sipila S, Heikkinen E, Cheng S, et al. Endogenous hormones, muscle strength, and risk of fall-related fractures in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:92-6.
14. Bassey EJ, Short AH. A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1990;60:385-90.
15. Tiainen K, Sipila S, Alen M, et al. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *J Appl Physiol.* 2004;96:173-80.
16. Era P. Sensory, psychomotor, and motor functions in men of different ages. *Scand J Soc Med Suppl.* 1988;39:1-77.
17. Era P, Schroll M, Ytting H, Gause-Nilsson I, Heikkinen E, Steen B. Postural balance and its sensory-motor correlates in 75-year-old men and women: a cross-national comparative study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996; 51:M53-63.
18. Stelmach GE, Zelaznik HN, Lowe D. The influence of aging and attentional demands on recovery from postural instability. *Aging (Milano).* 1990; 2:155-61.
19. Aniansson A, Rundgren A, Sperling L. Evaluation of functional capacity in activities of daily living in 70-year-old men and women. *Scand J Rehabil Med.* 1980;12:145-54.

20. Lundgren-Lindquist B, Aniansson A, Rundgren A. Functional studies in 79-year-olds. III. Walking performance and climbing capacity. *Scand J Rehabil Med.* 1983;15:125-31.
21. Bean JF, Kiely DK, Leveille SG, et al. The 6-minute walk test in mobility-limited elders: what is being measured? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57:M751-6.
22. Neale M, Cardon L. *Methology for Genetic Studies of Twins and Families.* Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1992.
23. Frederiksen H, Christensen K. The influence of genetic factors on physical functioning and exercise in second half of life. *Scand J Med Sci Sports.* 2003; 13:9-18.
24. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, Svartengren M, Svedberg P, Pedersen NL. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med.* 2002;252:184-205.
25. Neale M. *MX: Statistical Modeling. User's Guide.* 5th ed. Richmond: Department of Human Genetics, Medical College of Virginia; 1999.
26. Gatz M, Fiske A, Reynolds CA, Wetherell JL, Johansson B, Pedersen NL. Sex differences in genetic risk for dementia. *Behav Genet.* 2003;33:95-105.
27. Gatz M, Pedersen NL, Berg S, et al. Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997; 52:M117-25.
28. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-85.
29. Zerba KE, Ferrell RE, Sing CF. Genotype-environment interaction: apolipoprotein E (ApoE) gene effects and age as an index of time and spatial context in the human. *Genetics.* 1996;143:463-78.
30. Christensen K, Frederiksen H, Vaupel JW, McGue M. Age trajectories of genetic variance in physical functioning: a longitudinal study of Danish twins aged 70 years and older. *Behav Genet.* 2003;33:125-36.
31. Foley DL, Neale MC, Kendler KS. A longitudinal study of stressful life events assessed at interview with an epidemiological sample of adult twins: the basis of individual variation in event exposure. *Psychol Med.* 1996;26:1239-52.
32. Frederiksen H, Gaist D, Petersen HC, et al. Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. *Genet Epidemiol.* 2002;23:110-22.
33. Grimby G. Physical activity and muscle training in the elderly. *Acta Med Scand Suppl.* 1986;711:233-7.
34. Bean JF, Leveille SG, Kiely DK, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: which influences mobility more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58:728-33.
35. Rantanen T, Avlund K, Suominen H, Schroll M, Frandin K, Pertti E. Muscle strength as a predictor of onset of ADL dependence in people aged 75 years. *Aging Clin Exp Res.* 2002;14 3 Suppl:10-5.
36. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. *Age Ageing.* 1994; 23:371-7.
37. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1997; 12:2076-81.
38. Carmelli D, Reed T. Stability and change in genetic and environmental influences on hand-grip strength in older male twins. *J Appl Physiol.* 2000; 89:1879-83.
39. Reed T, Fabsitz RR, Selby JV, Carmelli D. Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59-69. *Ann Hum Biol.* 1991;18:425-32.
40. Tiainen K, Sipila S, Alen M, et al. Shared genetic and environmental effects on strength and power in older female twins. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37:72-8.
41. Woollacott MH. Age-related changes in posture and movement. *J Gerontol.* 1993;48 Spec:56-60.
42. Pajala S, Era P, Koskenvuo M, et al. Contribution of genetic and environmental effects to postural balance in older female twins. *J Appl Physiol.* 2004;96:308-15.
43. Pajala S, Era P, Koskenvuo M, Kaprio J, Tolvanen A, Rantanen T. Genetic and environmental contribution to postural balance of older women in single and dual task situations. *Neurobiol Aging.* 2007;28:947-54.
44. Pajala S, Era P, Koskenvuo M, et al. Contribution of genetic and environmental factors to individual differences in maximal walking speed with and without second task in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60:1299-303.
45. Pajala S, Era P, Koskenvuo M, Kaprio J, Viljanen A, Rantanen T. Genetic factors and susceptibility to falls in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:613-8.
46. Ortega-Alonso A, Pedersen NL, Kukala UM, et al. A twin study on the heritability of walking ability among older women. *J Gerontol A Biol Med Sci.* 2006;61:1082-5.
47. Ortega-Alonso A, Sipila S, Kukala UM, Kaprio J, Rantanen T. Stability and change in genetic and environmental influences on walking ability among older women. NO publicado, 2006.
48. Ortega-Alonso A, Kukala UM, Sipila S, Rantanen T. Shared genetic and environmental influences on body fat content and walking endurance in older women. en: 18th Nordic Congress of Gerontology. Jyväskylä, Finlandia: Book of Abstracts, Nordisk Gerontologisk Forening; 2006. p. 164.
49. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Nuytinck L, De Paepe A, Kaufman JM. Association of the type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism, bone density and upper limb muscle strength in community-dwelling elderly men. *Osteoporos Int.* 2001;12:895-901.
50. Schrager MA, Roth SM, Ferrell RE, et al. Insulin-like growth factor-2 genotype, fat-free mass, and muscle performance across the adult life span. *J Appl Physiol.* 2004;97:2176-83.
51. Attie AD, Kendziora CM. PGC-1alpha at the crossroads of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2003;34:244-5.
52. Pilegaard H, Saltin B, Neufeld PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;546:851-8.
53. Ling C, Poulsen P, Carlsson E, et al. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1alpha and PGC-1beta gene expression in twins. *J Clin Invest.* 2004;114:1518-26.
54. Tiainen K, Pajala S, Sipila S, et al. Genetic effects in common on maximal walking speed and muscle performance in older women. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.* 2007;17:274-8.