

Factores epigenéticos promotores de la obesidad en Latinoamérica

Juan José Medina Jasso¹; Jesus Pilo^{2,3}; Teresa Dawid de Vera²; Alejandro Rego²; Hatim Boughanem^{4,5,6}; Manuel Macías González^{2,5}; Libia Alejandra García Flores^{2*}

1. Clínica de Obesidad y Trastornos Metabólicos, Departamento de Endocrinología, Doctor Hospital AUNA; Monterrey, Nuevo León, México.

2. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. Instituto de Investigación de Biomedicina en Málaga (IBIMA)-Bionand Plataforma, Universidad de Málaga, Málaga, España.

3. Universidad de Málaga (UMA). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

4. Instituto de Investigación Biomédica en Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

5. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

6. Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

* Dra. Libia Alejandra García Flores. Departamento de Endocrinología y nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. Instituto de Investigación de Biomedicina en Málaga (IBIMA)-Bionand Plataforma, Universidad de Málaga, Málaga, España.

E-mail: lic.libiaalejandra@gmail.com

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00989>

Recepción: 30-Mayo-2025

Aceptación: Mayo-2025

Publicación online: N° Mayo-2025

Resumen

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue identificar y analizar los principales mecanismos epigenéticos vinculados al aumento de la obesidad en Latinoamérica, en el contexto de su transición nutricional y sociocultural. Se revisaron estudios sobre cómo factores ambientales — como la nutrición materna deficiente, el estrés psicosocial y los entornos obesogénicos— durante etapas críticas del desarrollo prenatal y postnatal pueden inducir modificaciones epigenéticas persistentes. Los resultados destacan la implicación de mecanismos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la remodelación de la cromatina en la regulación génica asociada con obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Estos procesos permiten entender la variabilidad fenotípica entre individuos con genomas similares expuestos a ambientes distintos. En Latinoamérica,

se observa un desajuste entre una programación fetal adaptada a la escasez y un entorno actual caracterizado por sobrealimentación, desigualdad y estrés metabólico, lo que podría favorecer la aparición precoz de enfermedades cardiometabólicas. Se concluye que incorporar el enfoque epigenético en políticas públicas es clave para prevenir estas enfermedades. Se recomienda promover programas de nutrición materna, reducir desigualdades sociales y fomentar entornos saludables adaptados a las realidades específicas de la región.

Palabras clave

- Obesidad
- Epigenética
- Nutrición
- Desarrollo prenatal
- Latinoamérica

Epigenetic factors promoting obesity in Latin America

Abstract

This literature review aimed to identify and analyze key epigenetic mechanisms associated with the rise in obesity in

Latin America, within the context of its ongoing nutritional and sociocultural transition. The review examined how environmental factors—primarily maternal undernutrition, as well as psychosocial stress and obesogenic environments—

during critical stages of prenatal and postnatal development can induce persistent epigenetic modifications, thereby altering metabolic regulation and increasing susceptibility to chronic diseases. The evidence gathered highlights that processes such as DNA methylation, histone modifications, and chromatin remodeling play a key role in gene expression related to obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. These epigenetic mechanisms help explain phenotypic variability among individuals with similar genomes, especially when exposed to contrasting environmental conditions. In Latin American populations, the mismatch between a fetal metabolic programming adapted to scarcity and a current environment of overnutrition, social inequality, and metabolic stress may contribute to the early

onset and high prevalence of cardiometabolic diseases. The findings of this review underscore the need to incorporate epigenetic perspectives into preventive strategies and public health policies tailored to the specific conditions of the region, such as promoting maternal nutrition programs, reducing social inequality, and creating healthier environments.

Keywords:

- Obesity
- Epigenetics
- Nutrition
- Prenatal development
- Latin America

Introducción

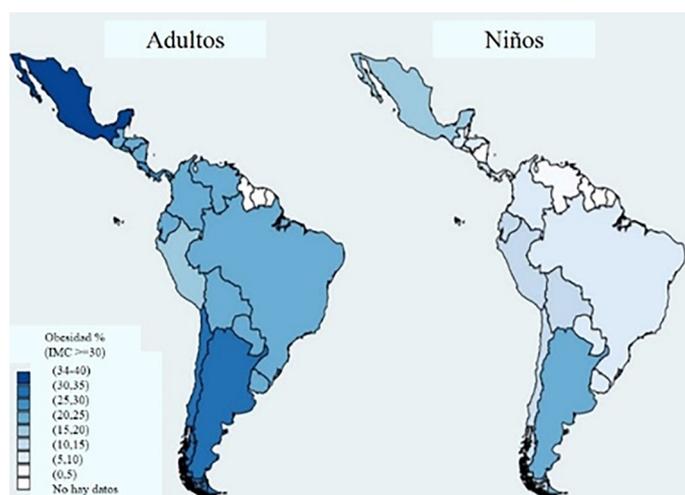


Figura 1. Prevalencia de Obesidad en Latinoamérica. Información tomada de (2)

Las proyecciones indican un alarmante aumento global de la obesidad (OB), estimando que para 2035, cerca de dos mil millones de personas padecerán obesidad, lo cual representará un significativo impacto económico, equivalente al 2.9% del producto interno bruto global, con una marcada elevación en la OB infantil y adulta (**Figura 1**). Latinoamérica sufre una epidemia de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DT2). A nivel mundial, cerca de mil millones de personas vivían con

obesidad en 2020, y se estima que esta cifra superará los 1,900 millones en 2035. En Latinoamérica, la prevalencia de obesidad ha aumentado considerablemente, con especial gravedad en países como México, Argentina y Chile ⁽³⁾. Por ejemplo, 75 % de las personas adultas y al 35.6 % de la población infantil en México padecen obesidad ⁽⁴⁾. Además, en México, alrededor del 34 % de las personas con obesidad padecen obesidad mórbida y, de acuerdo con proyecciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), las enfermedades relacionadas con el sobrepeso reducirán la esperanza de vida en México en más de 4 años durante los próximos 30 años ⁽⁵⁾. Las tendencias temporales sugieren que para 2030 hasta el 81,9 % de la población adulta de América Latina y el Caribe podría tener sobrepeso u obesidad ⁽³⁾.

Hay una gran brecha en el número y consecuencias de la OB entre continentes; si comparamos a Europa con Latinoamérica (**Tabla 1**) nos damos cuenta que Iberoamérica cuenta con el mayor número de niños con obesidad, actualmente con 24 millones (contra 11 millones), así como el mayor número de niñas con dicho padecimiento, 20 millones (contra 13 millones); además el número de hombres con obesidad en Latinoamérica excede con 22 millones al número de hombres con obesidad en Europa, lo anterior se traduce en un impacto económico de 870 billones de dólares americanos en Latinoamérica comparado con 526 billones en el continente europeo ⁽¹⁾.

A)		Niños 2020		Niños 2025		Niños 2030		Niños 2035	
REGION		LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de niños con obesidad (millones)		24	11	28	13	31	15	35	17
Porcentaje de todos los niños en la región		20	13	24	15	29	18	33	21
		Niñas 2020		Niñas 2025		Niñas 2030		Niñas 2035	
REGION		LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Numero de niñas con obesidad (millones)		18	7	21	8	24	9	27	11
Porcentaje de todas las niñas en la región		16	8	19	10	23	12	26	14
B)		Hombres 2020		Hombres 2025		Hombres 2030		Hombres 2035	
REGION		LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de hombres con obesidad (millones)		111	89	134	102	160	117	187	133
Porcentaje de todos los hombres en la región		32	26	36	30	41	34	47	39
		Mujeres 2020		Mujeres 2025		Mujeres 2030		Mujeres 2035	
REGION		LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de mujeres con obesidad (millones)		135	103	158	111	183	120	208	130
Porcentaje de todas las mujeres en la región (%)		37	28	40	30	45	32	49	35
C)		2020		2025		2030		2035	
REGION		LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Impacto económico (US dólar valor 2019) (billones)		870	516	1030	596	1230	691	1470	807
Porcentaje del gasto del producto interno bruto (%)		3.2	2.3	3.3	2.4	3.5	2.5	3.7	2.6

A) Niños y adolescentes (5-19 años) 2020-2035. B) Adultos con obesidad 2020-2035.

C) Impacto económico de un alto IMC (>25 kg/m²) 2020-2035

Tabla 1. Proyecciones de Obesidad y su Impacto Económico en Diferentes Grupos de Edad, 2020-2035.

La obesidad trasciende el concepto simplista de exceso de peso o falta de disciplina, siendo una compleja enfermedad multifactorial influenciada por la genética, factores biológicos, salud mental, condiciones ambientales, y la disponibilidad de atención médica y alimentos saludables⁽⁵⁾. Además, la población de América Latina se compone de una diversidad étnica que incluye descendientes de indígenas americanos, europeos y africanos. Esta diversidad étnica puede influir en la predisposición genética a la obesidad, y la dieta podría tener un impacto significativo en la expresión de los genes⁽⁶⁾. Por ejemplo, en Iberoamérica se observó una mayor susceptibilidad a la aparición de resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado a menores niveles de obesidad abdominal, relacionada con una respuesta adaptativa del feto a una nutrición fetal deficiente, que resulta en una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas⁽⁷⁾. Estas adaptaciones resultan perjudiciales si en la vida extrauterina la alimentación

se vuelve abundante, conduciendo a un mayor riesgo de enfermedades cardio metabólicas. Se reconoce cada vez más el rol de los ambientes familiares compartidos, los cuales no solo influyen en el equilibrio energético positivo, sino que también modifican la predisposición al aumento de peso y la obesidad mediante cambios epigenéticos⁽⁸⁾. La epigenética, que abarca las modificaciones heredables en la función de los genes sin alteraciones en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN), representa uno de los mecanismos moleculares fundamentales en la interacción entre genes y ambiente. En su forma natural, el ADN se encuentra dentro de la cromatina, un complejo organizado y dinámico compuesto por ADN, histonas y proteínas no histónicas. Los mecanismos epigenéticos modifican la accesibilidad de la cromatina a través de cambios en el ADN y reorganizaciones de los nucleosomas (unidad estructural fundamental de la cromatina), incluyendo modificaciones postraduccionales de las histonas. Esto permite que las proteínas reguladoras

de genes, conocidas como factores de transcripción, interactúan con sus sitios específicos dentro de las áreas reguladoras de los genes, tales como promotores proximales (región de ADN cerca de un gen) y elementos reguladores como potenciadores (en inglés: *enhancers*) y silenciadores (en inglés: *silencers*)⁽⁹⁾. Así, la maquinaria epigenética facilita tanto la activación general de genes como el control específico de la transcripción genética (10).

Por lo tanto, se sugiere que, durante el desarrollo, la epigenética es especialmente susceptible a influencias ambientales, las cuales pueden reprogramar las vías metabólicas y de desarrollo, predisponiendo hacia la OB⁽¹¹⁾. Además, la epigenética muestra cómo estas influencias pueden provocar cambios duraderos en la regulación genética, vinculando así la desregulación epigenética con diversas enfermedades⁽¹²⁾. Los mecanismos epigenéticos incluyen metilaciones de ADN, modificaciones de histonas y microARN (ácido ribonucleico) que pueden ayudar a explicar cómo los individuos con ADN idéntico o similar, cuando se exponen a diferentes señales ambientales, expresan diversos fenotipos y difieren en su susceptibilidad a ciertas patologías⁽¹⁰⁾. Se ha observado que a diferencia del limitado impacto de la genética clásica en la OB latinoamericana, estas modificaciones epigenéticas alteran la expresión genética tras la exposición a entornos adversos tempranos, ya sea en el útero o durante la infancia⁽¹³⁾. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo destacar los principales factores epigenéticos identificados en la población latinoamericana que podrían contribuir al aumento en la prevalencia de la obesidad, considerando el contexto genético, social y ambiental único de la región

Material y Método

Se realizó un estudio cualitativo, descriptivo, donde se recopila una revisión bibliográfica de artículos publicados en inglés y español en tres bases de datos: PubMed, Google Scholar y Scielo. Los criterios de inclusión utilizados para la selección de artículos fueron: título del artículo, epigenética, país (México y Latinoamérica) y factores relacionados con obesidad. Se incluyeron los artículos que mencionaron la epigenética y su relación con la obesidad en México y Latinoamérica. Se excluyeron aquellos artículos con: título y contenido sin relación al tema de interés, artículos no disponibles o incompletos y artículos duplicados. Las

palabras claves utilizadas fueron: Epigenética, Obesidad, México, Latinoamérica.

Resultados

La búsqueda en la base de datos indicó un total de 170 artículos para ser analizados, de los cuales se excluyeron 4 por estar duplicados, 88 por no relacionarse con el objetivo de estudio y 31 por tamaño de la muestra y por análisis a partir de síntesis cualitativa de evidencia empírica existente; por lo que se incluyeron finalmente 47 artículos que cumplieron los criterios (25 estudios observacionales, 13 experimentales y 9 revisiones sistemáticas). Además, se citaron fuentes contextuales de referencia global como el *Obesity Atlas 2023* para aportar datos epidemiológicos.

Discusión

Causas Epigenéticas de la Obesidad en Latinoamérica

La rápida transición de un contexto de desnutrición a uno de sobrenutrición en América Latina y el Caribe, como consecuencia de profundos cambios socioeconómicos, podría estar favoreciendo adaptaciones epigenéticas desfavorables en estas poblaciones⁽¹⁴⁾. Esta transición nutricional ha sido especialmente pronunciada en sectores vulnerables, donde se combinan condiciones de pobreza, dietas inadecuadas y limitado acceso a servicios de salud. En una población de niños colombianos pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos, se identificó una asociación entre baja fuerza muscular y niveles elevados de adipocitos, proteína C reactiva, índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) y otros marcadores de riesgo metabólico⁽¹⁵⁾. De forma complementaria, un subanálisis del estudio ORIGIN, aunque no enfocado específicamente en mecanismos epigenéticos, demostró que una baja fuerza de prensión manual es un factor clínico importante asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en personas con prediabetes y diabetes⁽¹⁶⁾. Este hallazgo refuerza la utilidad de la fuerza muscular como un marcador de riesgo metabólico, particularmente en contextos de vulnerabilidad social y transiciones nutricionales, como los observados en Latinoamérica

Históricamente, en los países en desarrollo, un mayor nivel socioeconómico se asociaba con dietas menos saludables y una mayor prevalencia de obesidad. No obstante, esta tendencia se ha invertido progresivamente, asemejándose

a los patrones observados en países desarrollados, donde los niveles socioeconómicos más altos se correlacionan con mejores hábitos alimentarios y menores tasas de obesidad⁽¹⁷⁾. A pesar de este cambio, los grupos de menores ingresos —particularmente en las etapas avanzadas de la transición nutricional— tienden a mantener o adoptar comportamientos alimentarios menos saludables, caracterizados por un consumo elevado de alimentos ultraprocesados y una baja ingesta de frutas, verduras y fuentes proteicas de calidad. Esta disparidad nutricional, sumada a condiciones ambientales adversas durante el desarrollo temprano —como la desnutrición fetal, el estrés materno y el acceso limitado a micronutrientes esenciales—, podría contribuir a una mayor susceptibilidad epigenética al desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares a lo largo de la vida⁽¹⁸⁾.

A partir de este marco, se exploran a continuación los mecanismos epigenéticos que podrían explicar el desarrollo de la obesidad en Latinoamérica, con especial énfasis en el papel de factores ambientales y sociales —como la nutrición materna y fetal— en la programación metabólica desde etapas tempranas de la vida.

Nutrición materna y programación epigenética

Factores ambientales

Factores como una nutrición materna deficiente y condiciones adversas durante el desarrollo fetal pueden inducir una programación epigenética alterada, que influye en la predisposición al síndrome metabólico (SM), OB, DT2, y ECV a lo largo de la vida⁽¹⁹⁾. Tanto estudios epidemiológicos en humanos como intervenciones dietéticas controladas en modelos animales han aportado evidencia sólida que sugiere que el desequilibrio nutricional materno, especialmente durante las ventanas críticas del desarrollo, puede generar efectos duraderos sobre la salud metabólica de la descendencia. Además, algunos de estos efectos podrían incluso transmitirse a generaciones posteriores⁽²⁰⁾.

Diversas condiciones de restricción nutricional durante el embarazo se han vinculado con múltiples alteraciones metabólicas en la descendencia, tanto en humanos como en animales. Por ejemplo, una ingesta materna insuficiente de proteínas, así como deficiencias de vitamina B y metionina, se han asociado con anomalías cardiovasculares y conductuales, además de cambios en la expresión génica

hepática que varían según el sexo, y alteraciones en la impronta génica en el eje embriofetal, observadas en estudios en ratas⁽²¹⁾. Adicionalmente, existe evidencia que indica que la deficiencia de vitamina B12 —nutriente esencial para el desarrollo del sistema nervioso central y cofactor clave en los procesos de metilación del ADN— durante la gestación se asocia con una menor función cognitiva (especialmente memoria y atención) en la infancia, en comparación con hijos de madres con niveles adecuados de esta vitamina⁽²²⁾. La restricción de proteínas maternas durante el embarazo puede ocasionar una disminución de la masa muscular esquelética de la descendencia⁽²³⁾. En un estudio realizado por Wang⁽²⁴⁾, se observó que los cerdos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentaban un menor número total de fibras musculares en comparación con aquellos con peso corporal adecuado. Además, se identificaron alteraciones en la expresión de 37 proteínas relacionadas con la proliferación y diferenciación de fibras musculares, el suministro energético, el metabolismo proteico, el transporte de nutrientes, el ambiente intracelular y la integridad tisular. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el RCIU, como consecuencia de la desnutrición materna, puede modificar la programación del desarrollo muscular y predisponer al recién nacido al desarrollo de DT2 en etapas posteriores de la vida, particularmente cuando se expone a una dieta rica en energía durante la adultez. Estudios de cohorte realizados en contextos de hambruna también han demostrado que diversas enfermedades crónicas del adulto están relacionadas con la duración y el momento del déficit nutricional durante el periodo gestacional. Dado que la plasticidad epigenética es continua desde la concepción hasta la muerte, los efectos de la exposición nutricional varían según el momento en que ocurren: ya sea en la preconcepción, el embarazo, la lactancia, la vida neonatal, los primeros años de vida, la pubertad, la premenopausia o la posmenopausia⁽²⁵⁾. Un ejemplo paradigmático de este fenómeno es el estudio de la cohorte holandesa del “Winter Hunger”, donde se observó que los descendientes de madres gravemente desnutridas durante las etapas tempranas del embarazo tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la adultez, en comparación con aquellos expuestos al déficit nutricional en fases gestacionales más avanzadas⁽²⁶⁾. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la “programación fetal”,

también conocida como “orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad”, que postula que la nutrición durante las etapas tempranas de la vida —particularmente la gestación y la lactancia— constituye un factor de riesgo determinante para el desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, las ECV, la DT2, la hipertensión, el asma, ciertos tipos de cáncer e incluso trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia ⁽²⁷⁾. Por lo tanto, se plantea que el incremento actual de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en América Latina podría deberse, en parte, a la discrepancia entre un entorno nutricional restringido durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida, y un entorno de sobreabundancia nutricional en la adultez. Este desajuste entre la programación metabólica temprana del organismo y las condiciones del ambiente adulto —caracterizadas por estilos de vida obesogénicos— puede favorecer la aparición de dichas patologías ^(2,15,27).

Factores genéticos

Diversos procesos biológicos, como la inestabilidad cromosómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones en los ciclos metabólicos, el deterioro mitocondrial y los ritmos oscilatorios —ya sean circadianos o estacionales— de los niveles hormonales sistémicos (particularmente aquellos regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal), podrían afectar significativamente la plasticidad epigenética ⁽²⁸⁾. En términos generales, mientras más tempranamente ocurran las modificaciones epigenéticas, mayor será su impacto fisiológico y metabólico. Las alteraciones que tienen lugar durante la embriogénesis o en las fases iniciales del desarrollo fetal tienden a propagarse a través de sucesivas divisiones mitóticas, afectando a un mayor número de células en comparación con aquellas que se producen durante etapas más tardías del desarrollo posnatal ⁽²⁹⁾.

Pinney y Simmons estudiaron eventos epigenéticos en la región promotora del gen Pdx-1, el cual codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo y la función de las células beta pancreáticas. En condiciones de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), se ha observado una reducción en la expresión de Pdx-1, fenómeno que se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes DT2 en la adultez ⁽³⁰⁾. Además, Raychaudhuri y colaboradores investigaron los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión del gen Glut-4 en el músculo

esquelético de individuos con RCIU. Su estudio reveló que la restricción nutricional durante el periodo perinatal inducía modificaciones de histonas que disminuían directamente la expresión de Glut-4, un transportador clave en la captación periférica de glucosa. Esta alteración contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y al fenotipo metabólico característico de la DT2 en la edad adulta ⁽³¹⁾. Aunque estos hallazgos provienen de estudios experimentales realizados fuera de América Latina, los mecanismos descritos resultan altamente pertinentes para la región, dada la persistencia de condiciones nutricionales adversas durante la gestación en diversas poblaciones latinoamericanas ^(2,7). Esto sugiere que fenómenos similares podrían estar contribuyendo, a través de vías epigenéticas, al aumento de enfermedades metabólicas en contextos con alta vulnerabilidad social y alimentaria ⁽⁶⁾.

Entorno ambiental y reprogramación epigenética

Factores ambientales

Diversos estudios han demostrado que incluso las etapas más tempranas del desarrollo, como el periodo previo a la implantación embrionaria en mamíferos, son altamente sensibles a las condiciones ambientales ⁽³²⁾. De manera similar, el entorno al que están expuestas las hembras reproductoras antes de la concepción y durante las primeras fases del embarazo puede ejercer efectos significativos sobre los ovocitos en desarrollo en el folículo ovárico y sobre los embriones en sus etapas iniciales en el tracto reproductivo. Estas influencias tempranas han sido asociadas con alteraciones a largo plazo en el comportamiento, la función cardiovascular y la capacidad reproductiva en la vida posnatal ⁽³³⁾. En consecuencia, los periodos fetal y neonatal son considerados etapas críticas para el desarrollo y maduración de los sistemas que regulan el metabolismo y la función cardiometabólica (**Figura 2**)⁽²⁾. No obstante, también se ha señalado que el periodo posnatal temprano puede inducir cambios epigenéticos relevantes. En este sentido, Hales y colaboradores demostraron que los hombres con bajo peso al nacer presentaban un riesgo seis veces mayor de desarrollar DT2 a los 64 años, en comparación con aquellos con mayor peso al nacer ⁽³⁴⁾. Además, se ha observado que los niños con bajo peso al nacer, pero que experimentan un crecimiento acelerado durante los primeros años de vida, tienen una mayor probabilidad de desarrollar DT2 en etapas posteriores ⁽³⁵⁾.

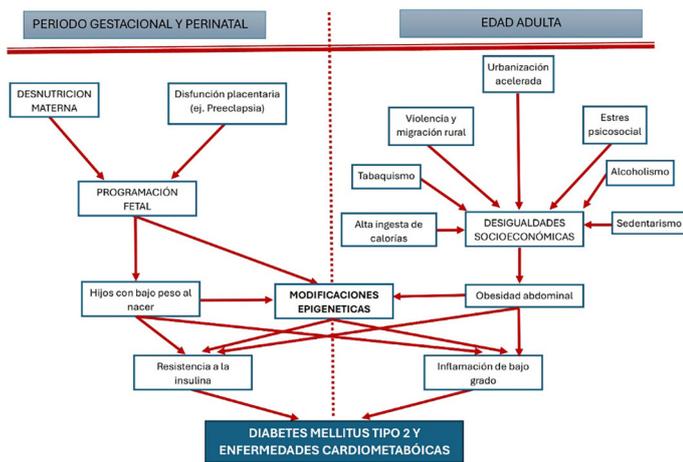


Figura 2. Modificaciones epigenéticas e influencias ambientales en la patología de las enfermedades cardiometabólicas. Tomado de (2) con modificaciones

Factores genéticos

Tanto estudios *in vivo* como *in vitro* han demostrado que los factores ambientales pueden modificar el potencial del blastocisto, provocando alteraciones epigenéticas con efectos duraderos sobre la salud y la fisiología fetal y posnatal. Por ejemplo, se ha observado que embriones expuestos a condiciones adversas antes de la implantación presentan concentraciones elevadas de homocisteína en plasma, junto con un bajo número de copias de ADN mitocondrial, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida ⁽³⁶⁾. Adicionalmente, datos epidemiológicos han reportado una asociación entre la concepción *in vitro* y cambios en los patrones de metilación del ADN. Estas modificaciones epigenéticas afectan la expresión génica a largo plazo, incluyendo genes involucrados en el desarrollo de trastornos metabólicos crónicos como la OB y la DT2 ⁽³⁷⁾.

La obesidad abdominal (OA), en particular, desempeña un papel central en la fisiopatología del síndrome metabólico (SM) y constituye un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas ⁽³⁸⁾. Estudios recientes indican que las poblaciones latinoamericanas presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas a niveles más bajos de obesidad abdominal, en comparación con otras regiones del mundo ⁽¹⁷⁾. Esta mayor susceptibilidad podría estar mediada por alteraciones epigenéticas adquiridas durante el desarrollo

fetal, que afectan la función del tejido adiposo visceral y favorecen un entorno inflamatorio crónico. Además, se ha documentado la existencia de diferencias regionales en los niveles circulantes de adiponectina —una adipocina con funciones antiinflamatorias y metabólicas— en personas con síndrome metabólico, siendo particularmente notorias entre países desarrollados y en desarrollo ⁽³⁸⁾. Estas diferencias podrían reflejar no solo factores ambientales y de estilo de vida, sino también adaptaciones epigenéticas condicionadas por el entorno nutricional y socioeconómico desde etapas tempranas del desarrollo.

La OB se caracteriza por una exposición crónica a una ingesta energética elevada y un balance energético positivo, lo que representa un desafío constante para los mecanismos de regulación metabólica celular. En este contexto, el retículo endoplásmico (RE) desempeña un papel clave como orgánulo responsable de detectar y responder a estos estímulos. Las modificaciones epigenéticas pueden influir en la capacidad del RE para manejar el estrés celular, regulando así la predisposición a patologías asociadas como el aumento de adiposidad central, la dislipidemia y la resistencia a la insulina ⁽³⁹⁾. El RE actúa como un sensor nutricional esencial que integra señales metabólicas provenientes de condiciones como la hiperglucemia, la sobrecarga de ácidos grasos, la hipoglucemia y el estrés oxidativo. Está implicado en prácticamente todos los procesos anabólicos y catabólicos de la célula. Sin embargo, una disfunción sostenida en su capacidad adaptativa puede activar múltiples vías de señalización inflamatoria y de estrés, contribuyendo así al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y trastornos metabólicos ⁽⁴⁰⁾.

En el contexto latinoamericano, un estudio de casos y controles realizado en México con 40 mujeres —20 con preeclampsia y 20 normotensas— identificó patrones diferenciados de metilación en las regiones promotoras de diversos genes, entre ellos NR3C1, que codifica el receptor de glucocorticoides. Estos resultados sugieren que este gen podría tener un papel regulador clave en la respuesta al estrés durante el embarazo, con posibles implicaciones epigenéticas en la salud de la madre y del feto ⁽⁴¹⁾. Asimismo, estudios en modelos animales han demostrado que las condiciones adversas durante la vida fetal y el periodo postnatal temprano pueden afectar negativamente tanto el número como la función secretora de las células beta pancreáticas, comprometiendo así el equilibrio glucémico

y aumentando el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida ^(42,43).

Epigenética e inflamación: génesis de la obesidad

Factores ambientales

Se ha demostrado que los cambios epigenéticos inducidos por el ambiente pueden acumularse progresivamente a lo largo de la vida. Un ejemplo notable proviene de estudios en gemelos monocigóticos de edad avanzada, que muestran diferencias significativas en sus perfiles de metilación del ADN cuando han vivido en entornos distintos, a pesar de compartir la misma secuencia genética ⁽⁴⁴⁾. Este hallazgo evidencia cómo factores ambientales no compartidos pueden modular la expresión génica de forma sostenida, con implicaciones directas sobre la salud metabólica y cardiovascular.

En América Latina, donde la exposición crónica a factores de riesgo como dietas hipercalóricas, bajo acceso a alimentos saludables, estrés psicosocial y condiciones de vida desfavorables es común ^(14,17), estos mecanismos epigenéticos podrían estar desempeñando un papel clave en la alta carga de enfermedades metabólicas observadas en la región ^(2,7). Factores como la hipercolesterolemia, la obesidad, la hiperhomocisteinemia y la hiperglucemia, altamente prevalentes en poblaciones latinoamericanas ^(1,4,5), pueden actuar como estímulos inflamatorios crónicos. A través de la reprogramación epigenética, estos estímulos favorecen la diferenciación de monocitos/macrófagos hacia fenotipos proinflamatorios y proaterogénicos, lo que contribuye a la génesis y progresión de enfermedades como el síndrome metabólico y las ECV ⁽⁹⁾.

Factores genéticos

Además del nivel molecular y celular, existen mecanismos específicos que operan a nivel de genes individuales y grupos de genes, los cuales desempeñan un papel crucial en la génesis de procesos inflamatorios, el SM y ECV. Diversos factores de transcripción (FT, proteínas que regulan la expresión génica al unirse a secuencias específicas del ADN, generalmente en regiones promotoras o potenciadoras) y ARN no codificantes extragenéticos participan en la regulación de la expresión génica inflamatoria, al interactuar con potenciadores epigenéticos específicos que controlan estas respuestas ⁽⁴⁵⁾. Una expresión coordinada y regulada de genes de citocinas es fundamental para una respuesta inmune adecuada y para el

mantenimiento de la homeostasis. Esta regulación depende de múltiples variables, como el tipo celular, la naturaleza del estímulo, la dosis, la cinética de expresión y la posición genómica de las citosinas activadas ⁽⁴⁶⁾. En este contexto, se han explorado estrategias terapéuticas dirigidas a modular factores epigenéticos, como la hiper- o hipometilación de genes inflamatorios clave mediante intervenciones dietéticas o ambientales, con el objetivo de prevenir o revertir procesos inflamatorios crónicos ⁽⁴⁷⁾.

Los FT responsables de estas respuestas se expresan constitutivamente en diversos tipos celulares. Algunos, como NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), IRF (*interferon regulatory factors*) y CREB (*cAMP response element-binding protein*), son activados mediante modificaciones postraduccionales dependientes de señales inflamatorias, que desencadenan su translocación al núcleo para iniciar la transcripción de genes diana ⁽⁴⁸⁾. Otros factores de transcripción, como C/EBPδ (CCAAT/enhancer-binding protein delta), requieren síntesis de novo tras la estimulación inflamatoria. En cambio, grupos como Runx (runt-related transcription factor), PU.1 (también conocido como SPI1, un miembro de la familia ETS de factores de transcripción), IRF8 (interferon regulatory factor 8), AP-1 (activator protein 1) y otras variantes de C/EBP se expresan de manera específica según el tipo celular y su estado de diferenciación. Estos reguladores desempeñan un papel esencial en la organización tridimensional de la cromatina y en la remodelación epigenética de dominios cromosómicos de alto orden, procesos fundamentales para establecer y mantener patrones de expresión génica específicos y duraderos ⁽⁴⁸⁾.

Estas redes transcripcionales no actúan de forma aislada, sino que funcionan de manera integrada con complejos epigenéticos que modifican la estructura de la cromatina. La activación de estos FT requiere el reclutamiento de factores de remodelación dependientes de adenosín trifosfato (ATP), así como de enzimas como metilasas, desmetilasas, acetilasas y desacetilasas. Las modificaciones postraduccionales paralelas —fosforilación, acetilación, metilación, ribosilación, sumoilación y ubiquitinación— tanto de histonas como de FT, permiten la formación de complejos dinamizadores de la transcripción conocidos como “realceosomas”, esenciales para definir si un gen inflamatorio será activado o silenciado ^(46–48). En el contexto latinoamericano, estos mecanismos epigenéticos adquieren

especial relevancia debido a la elevada carga de enfermedades crónicas asociadas con inflamación de bajo grado, como la obesidad abdominal, la dislipidemia y la hiperglucemia^(1,2). La persistencia de factores socioambientales adversos —entre ellos, la malnutrición temprana, el estrés psicosocial, la pobreza y la exposición prolongada a patrones alimentarios proinflamatorios— puede inducir modificaciones epigenéticas que alteran la expresión de genes reguladores de la inflamación. Esta reprogramación epigenética, en interacción con una predisposición genética aun insuficientemente caracterizada en la región, podría contribuir a la mayor susceptibilidad observada en las poblaciones latinoamericanas al desarrollo temprano de enfermedades metabólicas y cardiovasculares^(7,17).

Conclusión

Durante los periodos críticos del desarrollo prenatal y postnatal en mamíferos, la nutrición y otros factores ambientales tienen un impacto determinante sobre las trayectorias del desarrollo fisiológico. Estas influencias pueden inducir modificaciones epigenéticas persistentes —como la metilación del ADN, los cambios en histonas y la remodelación de la cromatina— que afectan la expresión génica sin alterar la secuencia del genoma. Estos mecanismos generan una memoria celular estable, que puede perpetuar estados metabólicos alterados, en función de señales endógenas, pero sobre todo de condiciones ambientales. La evidencia recopilada en esta revisión muestra que factores epigenéticos desempeñan un papel clave en la programación del riesgo metabólico, especialmente cuando se presentan alteraciones nutricionales durante etapas vulnerables como la gestación y la primera infancia. Elementos como la nutrición materna deficiente, el retardo del crecimiento intrauterino, la exposición a dietas hipercalóricas en la edad adulta, y el estrés psicosocial crónico, pueden favorecer una reprogramación epigenética desfavorable, aumentando la predisposición a OB, SM, DT2 y ECV. Asimismo, se destacan mecanismos moleculares como la activación del retículo endoplásmico ante desequilibrios energéticos, la participación de factores de transcripción (NFκB, IRF, CREB, entre otros) en la respuesta inflamatoria, y las alteraciones en la expresión génica mediadas por factores dietéticos y ambientales. Estas redes de regulación interactúan estrechamente con la estructura epigenética para modular

la inflamación crónica de bajo grado, un componente clave en la génesis de enfermedades metabólicas.

En el contexto de América Latina, estas dinámicas epigenéticas cobran especial importancia. La región enfrenta una rápida transición nutricional, altos índices de obesidad abdominal, y desigualdad social persistente, lo cual conforma un entorno obesogénico que interactúa con la programación fetal previa. Esta discrepancia entre una programación metabólica adaptada a la escasez y un entorno actual de sobreabundancia energética podría explicar en parte la alta prevalencia y la aparición precoz de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la población latinoamericana. Reconocer el papel de la epigenética como puente entre el entorno y la biología molecular abre nuevas oportunidades de intervención preventiva, especialmente centradas en los primeros mil días de vida, el diseño de políticas nutricionales adaptadas al contexto regional, y la implementación de estrategias de salud pública basadas en evidencia epigenómica.

Agradecimientos

M.M.G. agradece al Programa Nicolás Monardes del Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía, España (RC-0001-2018 y C-0029-2014). HB agradece un contrato postdoctoral “Sara Borrell” (CD22/00053) del Instituto de Salud Carlos III—Madrid (España), “Financiado por la Unión Europea—NextGenerationEU” y mediante el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. Al igual L.A.G.-F. agradece el apoyo de un contrato postdoctoral “Sara Borrell” (CD21/000131) del Instituto de Salud Carlos III—Madrid (España).

Declaración de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. *Obesity Atlas 2023 | World Obesity Federation Global Obesity Observatory. Obes Atlas 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 8];5:1-232. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=15>*
2. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Sotomayor-Rubio A,



- Mantilla-Garcia D, Lopez-Lopez J. Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: A latin american perspective [Internet]. Vol. 13, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2024 Apr 29]. p. 1–11. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0293-8>
3. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A, Cortés LY, Herrera-Cuenca M, et al. Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): Rationale and study design. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 Jan 30 [cited 2024 Apr 18];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829928/>
4. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. National Health and Nutrition Survey 2018-19: Methodology and perspectives. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 8];61(6):917–23. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342019000600917&lng=es&nrm=iso&tng=es
5. Silva Palma IC. Día Mundial de la Obesidad 2023. *Psic-Obesidad* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 8];13(49):5–7. Available from: <https://codigof.mx/conmemoracion-del-dia-mundial-de-la-obesidad-2023/>
6. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Simancas-Racines D, et al. Genetics, genomics, and diet interactions in obesity in the Latin American environment. Vol. 9, *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A.; 2022. p. 1063286.
7. López-Jaramillo P. Cardiometabolic Disease in Latin America: The Role of Fetal Programming in Response to Maternal Malnutrition. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2009 Jun;62(6):670–6.
8. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO - The first GWAS-identified obesity gene [Internet]. Vol. 10, *Nature Reviews Endocrinology*. Nat Rev Endocrinol; 2014 [cited 2024 Apr 8]. p. 51–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247219/>
9. Wierda RJ, Geutskens SB, Jukema JW, Quax PHA, van den Elsen PJ. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation [Internet]. Vol. 14, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Wiley-Blackwell; 2010 [cited 2024 Apr 12]. p. 1225–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406494/>
10. Ling C, Groop L. Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes [Internet]. Vol. 58, *Diabetes*. American Diabetes Association; 2009 [cited 2024 Apr 8]. p. 2718–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2780862/>
11. Alfano R, Robinson O, Handakas E, Nawrot TS, Vineis P, Plusquin M. Perspectives and challenges of epigenetic determinants of childhood obesity: A systematic review. *Obes Rev* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 8];23(S1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34816569/>
12. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 8];20(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698016/>
13. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms [Internet]. Vol. 368, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. The Royal Society; 2013 [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714401/>
14. Cuevas A, Alvarez V, Olivos C. The emerging obesity problem in Latin America [Internet]. Vol. 7, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Expert Rev Cardiovasc Ther; 2009 [cited 2024 Apr 8]. p. 281–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296766/>
15. Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Pinzon S, Hormiga C, Trejos-Suarez J, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: The ACFIES study. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 8 [cited 2024 Apr 8];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714401/>
16. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, et al. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: A subanalysis of the ORIGIN trial. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2025 Apr 15];174(2):458–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768457/>
17. Lopez Jaramillo P, Lahera V, Lopez Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view [Internet]. Vol. 5, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. Ther Adv Cardiovasc Dis; 2011 [cited 2024 Apr 8]. p. 119–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406494/>
18. VerMilye MD, O'Neill LP, Turner BM. Transcription-independent heritability of induced histone modifications in the mouse preimplantation embryo. *PLoS One* [Internet]. 2009 Jun 30 [cited 2024 Apr 8];4(6):e6086. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006086>
19. Weaver ICG. Shaping adult phenotypes through early life

- environments [Internet]. Vol. 87, *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2024 Apr 8]. p. 314–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdrc.20164>
20. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome new perspective against the epidemic [Internet]. Vol. 54, *Diabetes*. Diabetes; 2005 [cited 2024 Apr 8]. p. 1899–906. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15983188/>
21. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2024 Apr 8];104(49):19351–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042717/>
22. Cabana J, Sabatelli D, Toniatti M, Flores A, Conti R, Pasqualini D, et al. Developmental origins of health and disease concept: The environment in the first 1000 days of life and its association with noncommunicable diseases. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 18];118(4):S118–29. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n4a27s.pdf>
23. Szostak-Wegierek D. Intrauterine nutrition: Long-term consequences for vascular health [Internet]. Vol. 6, *International Journal of Women's Health*. Dove Press; 2014 [cited 2024 Apr 8]. p. 647–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276945/>
24. Wang T, Liu C, Feng C, Wang X, Lin G, Zhu Y, et al. IUGR alters muscle fiber development and proteome in fetal pigs. *Front Biosci* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Apr 11];18(2):598–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276945/>
25. Burdge GC, Lillycrop KA. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: Implications for understanding human disease [Internet]. Vol. 30, *Annual Review of Nutrition*. Annu Rev Nutr; 2010 [cited 2024 Apr 8]. p. 315–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20415585/>
26. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, Phillips DIW, Roseboom TJ. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2024 Apr 8];115(10):1243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715409/>
27. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jul 3 [cited 2024 Apr 8];359(1):61–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596274/>
28. Plagemann A, Harder T, Melchior K, Rake A, Rohde W, Dörner G. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport* [Internet]. 1999 [cited 2024 Apr 8];10(15):3211–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10574562/>
29. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship [Internet]. Vol. 109, *Journal of Applied Physiology*. J Appl Physiol (1985); 2010 [cited 2024 Apr 8]. p. 243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378707/>
30. Pinney SE, Simmons RA. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes [Internet]. Vol. 21, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Trends Endocrinol Metab; 2010 [cited 2024 Apr 8]. p. 223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864158/>
31. Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem* [Internet]. 2008 May 16 [cited 2024 Apr 8];283(20):13611–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326493/>
32. McConnell JML, Petrie L. Mitochondrial DNA turnover occurs during preimplantation development and can be modulated by environmental factors. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 8];9(4):418–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15511342/>
33. Thompson JG, Gardner DK, Pugh PA, McMillan WH, Tervit HR. Lamb birth weight is affected by culture system utilized during in vitro pre-elongation development of ovine embryos. *Biol Reprod* [Internet]. 1995 [cited 2024 Apr 12];53(6):1385–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562695/>
34. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* [Internet]. 1991 [cited 2024 Apr 12];303(6809):1019–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1954451/>
35. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* [Internet]. 1993 Jan [cited 2024 Apr 12];36(1):62–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1954451/>

[ncbi.nlm.nih.gov/8436255/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8436255/)

36. Petrie L, Duthie SJ, Rees WD, McConnell JML. Serum concentrations of homocysteine are elevated during early pregnancy in rodent models of fetal programming. *Br J Nutr* [Internet]. 2002 Nov [cited 2024 Apr 12];88(5):471–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12425727/>
37. Katari S, Turan N, Bibikova M, Erinle O, Chalian R, Foster M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 8];18(20):3769–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605411/>
38. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 12];18(1):37–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389999/>
39. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Endoplasmic reticulum stress epigenetics is related to adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance [Internet]. Vol. 7, *Adipocyte*. Adipocyte; 2018 [cited 2024 Apr 18]. p. 137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570038/>
40. Hotamisligil GS. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease [Internet]. Vol. 140, *Cell*. Cell; 2010 [cited 2024 Apr 12]. p. 900–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303879/>
41. Torres-Salazar Q, Martínez-López Y, Reyes-Romero M, Pérez-Morales R, Sifuentes-Álvarez A, Salvador-Moysén J. Differential Methylation in Promoter Regions of the Genes NR3C1 and HSP90AA1, Involved in the Regulation, and Bioavailability of Cortisol in Leukocytes of Women With Preeclampsia. *Front Med* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2024 Apr 18];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656215/>
42. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Neonatology* [Internet]. 1990 [cited 2024 Apr 12];57(2):107–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2178691/>
43. Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C, Hoet JJ. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes* [Internet]. 1991 [cited 2024 Apr 12];40(SUPPL. 2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1748239/>
44. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 Jul 26 [cited 2024 Apr 12];102(30):10604–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009939/>
45. Xu J, Watts JA, Pope SD, Gadue P, Kamps M, Plath K, et al. Transcriptional competence and the active marking of tissue-specific enhancers by defined transcription factors in embryonic and induced pluripotent stem cells. *Genes Dev* [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2024 Apr 12];23(24):2824–38. Available from: <http://genesdev.cshlp.org/content/23/24/2824.full>
46. Natoli G. Control of NF-kappaB-dependent transcriptional responses by chromatin organization. [Internet]. Vol. 1, *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. Cold Spring Harb Perspect Biol; 2009 [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066094/>
47. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. In: *Journal of Nutrition* [Internet]. J Nutr; 2007 [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182830/>
48. Ghisletti S, Barozzi I, Mietton F, Polletti S, De Santa F, Venturini E, et al. Identification and Characterization of Enhancers Controlling the Inflammatory Gene Expression Program in Macrophages. *Immunity* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Apr 12];32(3):317–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206554/>

©2025 seco-seedo. Publicado por bmi-journal.

Todos los derechos reservados.

