

Transmisión Intergeneracional de la Obesidad

Intergenerational Transmission of Obesity

Iván Anduro Corona¹

Alejandro Martínez Espinosa²

Fecha de recepción: 19 de febrero de 2019

Fecha de aceptación: 05 de marzo de 2019

Resumen

Objetivo. Describir algunos aspectos sociales y mecanismos moleculares que permiten reconocer el papel de los progenitores en la construcción del ambiente que programará epigenéticamente a la descendencia, desde la etapa preconcepcional hasta la vida adulta, incluyendo la etapa embrionaria, el desarrollo fetal, la primera infancia y la adolescencia. **Metodología.** Revisión documental, que incluye textos especializados e informes, desde una perspectiva interdisciplinaria. **Resultados.** Se ofrece una explicación sobre la interrelación entre los procesos de alimentación y los factores moleculares de los individuos que permiten identificar la interacción de los entornos sociales y biológicos. **Limitaciones.** El componente de la salud mental, se presenta de forma subyacente en varios puntos del documento que no se atienden de forma puntual por no corresponder al objetivo del estudio. **Conclusiones.** Con base en la descripción del proceso de metilación y la temporalidad sexual queda de manifiesto la importancia de la atención en la alimentación desde las primeras etapas de la vida hasta la adolescencia humana, con el objetivo de conferir condiciones nutricionales adecuadas a las siguientes generaciones. Por otra parte, la implicación más profunda del vínculo entre las cuestiones sociales y las biológicas es que con ellas se pone de manifiesto que tanto el hombre como la mujer participan de forma activa en el condicionamiento a la salud de las próximas generaciones.

Palabras clave: transmisión intergeneracional; obesidad; factores sociales; factores moleculares.

1 Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., México, ivan.anduro@ciad.mx. Doctor en biociencias, especialidad biociencias moleculares. Interés en la contribución de la genética al establecimiento de patologías asociadas a la nutrición (nutrigenética). Efecto del ambiente (nutrición y actividad física) sobre la función genética en patologías asociadas a la nutrición (epigenética). •Transferencia hereditaria de las experiencias nutricionales de los progenitores a la próxima generación, en humanos (intergeneracionalidad de la nutrición). <https://orcid.org/0000-0002-2345-8933>

2 Centro de Investigación y Estudios Avanzados de la Población, UAEMex, amartineze@uaemex.mx. Sociólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México, maestro en Estudios de Población por El Colegio de la Frontera Norte y Doctor en Estudios de Población por El Colegio de México. Investigador posdoctoral en El Colegio de la Frontera Norte entre 2017 y 2018. En los artículos de su autoría se abordan los cambios contextuales, así como las características de los hogares, en su relación a las prácticas alimentarias de la población. Orcid es: <https://orcid.org/0000-0002-6937-1200>

Abstract

Objective. Describe some social aspects and molecular mechanisms that allow recognizing the role of parents in the construction of the environment that will epigenetically program offspring, from the pre-conceptional stage to adult life, including the embryonic stage, fetal development, early childhood and adolescence. **Methodology.** Documentary review, which includes specialized texts and reports, from an interdisciplinary perspective. **Results** An explanation is offered on the interrelation between the feeding processes and the molecular factors of the individuals that allow to identify the interaction of the social and biological environments. **Limitations** The mental health component is presented in an underlying manner in several points of the document that are not addressed in a timely manner because they do not correspond to the objective of the study. **Conclusions** Based on the description of the methylation process and sexual temporality, the importance of attention in the diet from the first stages of life to human adolescence is highlighted, with the aim of conferring adequate nutritional conditions to the following generations. On the other hand, the deepest implication of the link between social and biological issues is that it shows that both men and women participate actively in conditioning the health of future generations.

Keywords: intergenerational transmission; obesity; social factors; molecular factors.

Introducción

Los altos niveles de padecimientos crónicos y el reconocimiento del exceso de peso como un factor de riesgo para estos, ha llamado la atención sobre la importancia de tomar acciones para prevenir la ganancia de peso en la población aún desde la infancia. La evidencia muestra que más del 70% de la población adulta y más de la tercera parte de las niñas y niños en edad escolar, presentan un peso elevado. Los datos más recientes respecto al exceso de peso en población infantil, muestra una tendencia relativamente estable a pesar de la atención que se le presta al fenómeno, mientras que los niveles de desnutrición siguen disminuyendo (Gutiérrez et al., 2012; Shamah-Levy, Cuevas-Nasu, Rivera-Dommarco, & Hernández-Ávila, 2016).

La identificación de la ganancia de peso y su análisis desde edades tempranas, es de particular importancia para construir formas más efectivas de prevenir padecimientos crónicos. Para ello, el hogar se considera un aspecto clave.

A nivel del hogar, se ha identificado una relación de correspondencia entre la composición corporal de padres e hijos, de tal modo que los descendientes de padres con peso elevado son más propensos a tener hijos con esa condición (Johnson, Kuh, & Hardy, 2015). Dicha relación puede analizarse desde los aspectos socioculturales involucrados en la crianza, como el ambiente alimentario del hogar, que involucra la disponibilidad de alimentos y el consumo de los alimentos que se quieren proveer (Larsen et al., 2015), quienes conviven con los menores y qué papel juegan en la alimentación (Martínez-Espinoza, 2016), el modelo de consumo alimentario (Briz-Pintos et al., 2004), o el estilo de crianza empleado por los padres (Shloim, Edelson, Martin, & Hetherington, 2015).

Es conveniente tener en cuenta que aunque en diferentes países se ha identificado una relación entre el nivel socioeconómico y el exceso de peso, la relación puede tener diferentes sentidos. En los países industrializados, las prevalencias de exceso de peso son mayores entre las personas con menores recursos, mientras en los países en vías de desarrollo la relación es directa, con la mejora en los ingre-

sos se presenta una mayor obesidad (WHO, 2000). Así, las condiciones adversas relacionadas al exceso de peso no son las mismas en ambos contextos.

Lo anterior es de particular importancia para recuperar el creciente volumen de evidencia desde el enfoque de la epigenética, al poner en la mesa de discusión el impacto de las condiciones iniciales de existencia en el perfil de morbilidad a lo largo del curso de vida.

El modelo del desarrollo de la enfermedad de Barker, propone que la nutrición durante la vida fetal, la primera infancia y la niñez establecen el funcionamiento de los sistemas clave del cuerpo que están vinculados a las enfermedades crónicas (Landale, Mchale, & Booth, 2013), a través de la regulación de la expresión genética (Jackson, 2000). McEwen propuso un modelo de la relación entre la percepción del estrés, las respuestas psicológicas y la carga alostática. La carga alostática se considera como la exposición acumulativa de estresores a lo largo de la vida, incluyendo la adversidad en la vida temprana, como el maltrato infantil y estresores sociales como la exposición a la violencia en la comunidad, percepción de discriminación y bajo nivel socioeconómico (McEwen, 1998) neuroendocrine and neuroendocrine-immune mechanisms. This has been called "allostasis" or "stability through change" by Sterling and Eyer (Fisher S., Reason J. (eds. Esta propuesta fue retomada por Saban y colaboradores para hipotetizar que el contexto social periconcepcional adverso está asociado con modificaciones epigenéticas que confieren un perfil epigenético proinflamatorio (Saban, Mathews, Devon, & Janusek, 2014) the extent to which early life adversity and cumulative social stressors such as perceived discrimination, neighborhood violence, subjective social status, and socioeconomic status contribute to disparity in coronary heart disease (CHD. En la transmisión epigenética de la obesidad, los factores moleculares de los alimentos y los procesos de alimentación se relacionan entre sí, lo que posibi-

lita registrar la interacción de los entornos sociales y biológicos a lo largo del curso de la vida que podrían ser transmitidos intergeneracionalmente (Warin, Moore, Davies, & Ulijaszek, 2015).

La epigenética se interesa por la función del ADN en las diferentes etapas de la vida y el análisis de los contextos donde la vida se desarrolla. Intenta investigar la transmisión de exposiciones y experiencias a las siguientes generaciones (Singh et al., 2012; Warin et al., 2015). Las potencialidades de la epigenética en la explicación de la interacción entre los procesos sociales y su traducción en fenómenos biológicos son innegables. Sin embargo, una limitación que presentan los estudios que se han realizado, es que pueden contribuir a responsabilizar a la mujer, porque es en su cuerpo donde se desarrollan las personas con estos padecimientos (Richardson, 2014).

El objetivo de este trabajo, es describir algunos aspectos sociales y algunos mecanismos moleculares que permiten reconocer el papel de los progenitores en la construcción del ambiente que programará epigenéticamente a la descendencia, desde la etapa preconcepcional hasta la vida adulta, incluyendo la etapa embrionaria, el desarrollo fetal, la primera infancia y la adolescencia.

Para ello, el presente texto se desarrolla a partir del planteamiento de algunas preguntas que en primera instancia definen el problema de estudio y que posteriormente permiten el abordaje del problema desde lo macro (representado aquí por el impacto de la transmisión de la obesidad en grupos de diferentes estratos socioeconómicos) hasta lo micro (que se manifiesta en el componente epigenético), pasando por la familia como eje conductor de los componentes socioculturales y biológicos.

Desarrollo

La obesidad y el nivel socioeconómico en diferentes contextos

En primera instancia conviene señalar una particularidad del contexto de desarrollo de los países, para enmarcar los procesos que envuelve la intergeneracionalidad del exceso de peso. La OMS (WHO, 2000) reconoció que existe un proceso de transición alimentaria de acuerdo al nivel de desarrollo. En los países industrializados, la relación tiende a ser inversa, mientras en los que están en vías, la relación es directa. Se parte del supuesto de una transición nutricional, misma que sería más rápida en las localidades rurales, en tanto que la urbanización y el alcance de las redes de transporte han dado paso a que la oferta alimentaria industrializada este a su alcance, con una escasa orientación sobre los riesgos asociados a esos consumos (Torres-Torres, 2010).

En México la evidencia apunta a una relación directa (Bonvecchio et al., 2010), lo que paradójicamente coloca en mayor riesgo a las personas que mejoran su ingreso. Entre los adultos, el comportamiento de la relación entre el peso elevado y el nivel socioeconómico ha sido identificada como una “U” invertida, pues la prevalencia de obesidad y sobrepeso aumentó en cada quintil de nivel socioeconómico respecto al más bajo, aunque el más alto tuvo una propensión menor a la del quintil 3 (INSP, 2008). En escolares, en los últimos 15 años se ha encontrado una relación positiva entre el estatus socioeconómico y la prevalencia de obesidad y sobrepeso. Desde 1999 se encontró que conforme aumentó el nivel socioeconómico (identificado en terciles), también se incrementó la propensión a presentar peso elevado (Flores et al., 2005). En 2006 también se observó una relación directa y estadísticamente significativa de la composición corporal de exceso de peso de los jóvenes con el estatus socioeconómico (medido en quintiles). Los escolares entre 8 y 11 años, presentaron una rela-

ción positiva que fue significativa sólo para los dos quintiles más altos, la propensión de aquellos que pertenecían al quintil 5 fue menor a la del 4 (INSP, 2008). Otro análisis halló que el consumo de antojitos se asoció positivamente con la prevalencia de exceso de peso, para los niños de mayor nivel socioeconómico. El consumo de frutas y verduras se asoció negativamente con la ganancia de peso en niños de nivel medio y alto (Shamah et al., 2011).

Hay que considerar que en los grupos menos favorecidos se ha identificado un avance acelerado hacia altos niveles de ganancia de peso, de tal modo que la pobreza está dejando de ser una limitante para acceder a una dieta de alto contenido calórico, sin que ello signifique que sea adecuada (Rivera et al., 2012). Una explicación puede ser la relación entre la propensión al exceso de peso y una mayor inseguridad alimentaria, que se ha identificado entre población adulta, particularmente mujeres (Morales Ruán et al., 2014; Shamah et al., 2014), aunque en adolescentes, no se corroboró (Ortiz Hernández et al., 2012).

La configuración de la inseguridad alimentaria se presenta en relación con el ingreso, los patrones de consumo y los cambios en los precios de los alimentos. En los años 1992, 2000 y 2010, se encontró que el costo de las calorías se ha reducido en el periodo de estudio, lo que dio pie a que los hogares con mayores restricciones presupuestarias tuvieran principalmente acceso a una dieta alta en calorías, pero escasa en contenido nutricional (Moreno et al., 2014). Tanto la inseguridad alimentaria como la relación inversa entre pobreza y calidad de la dieta, suponen la necesidad de ahondar en las características de los hogares.

Transmisión intergeneracional de percepciones y prácticas relacionadas con la obesidad

El análisis del papel de la familia en el peso corporal de niñas y niños, ha sido desarrollado ampliamente en la literatura anglosajona, basándose en

los supuestos teóricos de las propiedades sistémicas y ecológicas de la familia. Las familias serían vistas como sistemas con unidades independientes que se influyen entre sí, en dónde el peso corporal refleja la funcionalidad en alguno de los subsistemas, como el de la comunicación. A la par, se reconocen las presiones del ambiente sobre la nutrición y la actividad física (Skelton, Buehler, Irby, & Grzywacz, 2012).

Otra forma de acotar el tema ha sido enfocarse en la forma en la que las pautas de alimentación de los padres, dan paso a estrategias que se espera que impacten las conductas alimentarias de su descendencia, y con ello, que se reflejen en los indicadores del estado nutricional (Domínguez-Vasquez, Olivares, & Santos, 2008). El desarrollo de la investigación ha dado paso a refinar las formas en las que se concibe la influencia de los padres en la condición nutricional de sus hijas e hijos, mostrando la necesidad de distinguir entre los estilos de crianza, las prácticas alimentarias y los estilos de alimentación.

Los estilos de crianza se analizan a partir de la forma en la que se establecen demandas a hijas e hijos y como se responde a las suyas. Así, los estilos de crianza pueden ser con autoridad (alta demanda y alta respuesta), autoritario (alta demanda y baja respuesta), indulgente (baja demanda y alta respuesta) y desinvolucrado (baja demanda y baja respuesta). La evidencia muestra que el estilo con autoridad se relaciona con un peso saludable, así como del indulgente con un mayor riesgo de tener un peso elevado. Por su parte, los estilos de alimentación se identifican de manera similar a los estilos de crianza, sólo que referidos específicamente al aspecto alimentario. El estilo de alimentación con autoridad, es el que presenta mejores resultados para el estado nutricional infantil. Por último, las prácticas alimentarias se conceptualizan como comportamientos de los padres para restringir o promover ciertos consumos, compensar con comida o atender malestares emocionales con alimentos. En este sentido, las prácticas restrictivas se han

asociado con un peso elevado, mientras la presión para comer con un peso bajo. Así, lo que se restringe con frecuencia son alimentos de escaso valor nutricional y los que se promueven son los que se consideran saludables (Shloim et al., 2015).

Otros estudios muestran la importancia del ambiente alimentario del hogar (la disponibilidad de alimentos y el consumo de los alimentos que se quiere promover –modelaje–) las transmisión pasiva de pautas (consumos de los padres), las características de los niños y niñas (apetito y temperamento) y los tratos diferenciados que puedan experimentar, además de los estilos de crianza y los estilos de alimentación, que se manifiestan como prácticas alimentarias (Larsen et al., 2015).

La variedad alimentaria disponible en el hogar se ha explorado desde la organización de la vida familiar, como resultado de estrategias familiares (obtención y manejo de recursos económicos y sociales, además de los consumos y sus modificaciones). García y colaboradores (García-Cardona, Pardiño-López, Arroyo-Acevedo, & Fernández-García, 2008), en dos comunidades rurales y dos urbanas de Aguascalientes, identificaron que los hogares con mayores recursos económicos o mayores redes sociales tenían acceso a una mayor variedad de alimentos. El análisis se conformó de los relatos de vida de ocho mujeres.

A partir de la misma muestra García y colaboradores (García-Cardona et al., 2008) los hábitos alimentarios se analizan desde el reparto de las tareas y la toma de decisiones como parte de la dinámica familiar. Aunque una participación en el mercado laboral, tanto de las mujeres como de las hijas e hijos podría reflejar una flexibilización en los roles, la alimentación prevalece como una labor propia de las mujeres, lo que incluye la toma de decisiones respecto a lo que se compraba y como se preparaba, siguiendo una forma rígida de organización. Cabe señalar que la muestra es de individuos pertenecientes a familias de comunidades de alta y

baja migración, pero no se reportaron diferencias en este aspecto.

Recientemente en un estudio de métodos complementarios cuantitativo-cualitativo, se identificó que en los hogares donde vivían otros familiares, además del núcleo, la propensión de los escolares a ganar peso fue mayor que en los hogares donde no los había. Además de que conforme se incrementaban los recursos con los que contaba el hogar (nivel socioeconómico y escolaridad materna) aumentaba la predisposición de los escolares a presentar exceso de peso. Al analizar las prácticas en los hogares, se encontró que en el hogar se pueden promover la ganancia de peso, por la paternidad enfocada en la proveeduría (se exhibe la capacidad de mantener a la familia ofreciendo alimentos paladeables), como por la falta de involucramiento de otros familiares (no se conciben como responsables y no actúan ante los consumos alimentarios nocivos) el estudio no consideró la desnutrición, aspectos de salud mental, además de que sólo en algunas familias se captó la perspectiva de otros corresidentes y de los mismos niños, dejando pendiente un análisis más detallado de la participación del padre en la construcción de las prácticas alimentarias de los hijos (Martínez-Espinoza, 2016).

Existe también otro grupo de investigaciones que abordan los efectos en el estado nutricional infantil, desde la medición del funcionamiento familiar (dinámica de pareja; formación de la identidad; comunicación, expresión y solidaridad; estructura de autoridad; manejo del conflicto y agresividad; disciplina y método; sistema de valores, y aislamiento e integración sociocultural). En la revisión de varios estudios cuantitativos (casos y controles y estudios transversales), Vásquez y colaboradores (Vásquez-Garibay et al., 2015) encontraron una asociación entre una baja puntuación en funcionamiento familiar y la prevalencia de peso elevado y desnutrición, en hogares nucleares biparentales. A partir de ello, señalan que “la familia nuclear representa la estructura social adecuada para el cre-

cimiento y desarrollo óptimos del ser humano y las posibles alteraciones en su dinámica podrían provocar trastornos en el comportamiento de sus miembros” (Vásquez-Garibay et al., 2015:790). Cabe señalar que un señalamiento como el anterior obvia la necesidad de investigación en otras estructuras familiares, (46.2% de la población en 2010) cuando, en realidad, aún se requiere bastante investigación respecto a la multiplicidad de hogares que existen (Rabell-Romero & Gutiérrez-Vázquez, 2012). Por otro lado, los participantes fueron captados en instituciones hospitalarias o de atención a población vulnerable, es posible que la población estudiada presente un sesgo respecto a la alteración de la vida familiar, relacionada con su asistencia a esas instituciones.

La influencia de la conducta alimentaria de los progenitores en la de su descendencia se ha analizado con estudios transversales. En la Ciudad de México, el modelaje del consumo de frutas y verduras se relacionó con una mayor ingesta de estos alimentos y en la disminución de aquellos con alta densidad energética, lo que se puede asociar con su menor disponibilidad de acuerdo a los consumos de los padres, aunque se captaron dos estratos socioeconómicos, no se reportaron contrastes entre ellos (Briz-Pintos et al., 2004).

La influencia de la nutrición parental sobre la descendencia, también se ha seguido desde la epigenética con estudios en ratones. Los ratones con un gen *agouti* activo tienen pelaje amarillo y una predisposición a la obesidad. Usando epigenética, a través de la metilación del gen *agouti*, su fenotipo se puede evitar. De esta forma, las hembras *agouti* preñadas que se alimentan con dietas proveedoras de grupos metilo, como el ácido fólico o colina, paren ratones *agouti* con el gen inactivado por metilación, sin el fenotipo *agouti* (Huot et al., 2016).

Por otro lado, se han documentado patrones diferenciados de influencia de ambos padres, de acuerdo al nivel socioeconómico (identificado a partir del tipo de escuela al que asisten sus hijos).

Los padres de una escuela pública tuvieron mayor influencia en las preferencias alimentarias de los niños que los padres de una escuela privada. La influencia de la madre se concentró en las bebidas de dieta, frutas, verduras y pescado. Los papás tuvieron mayor influencia en el consumo de carne, antojitos y refresco. Se observó que la influencia de las preferencias alimentarias de los padres sobre las preferencias de sus hijos es de magnitud moderada, pero aún suficiente para cambiar las preferencias de los niños (López-Alvarenga et al., 2007).

¿Cómo se vinculan las condiciones sociales con las alteraciones epigenéticas?

Si bien las prácticas y percepciones son cruciales dentro de la vida familiar, es necesario tomar en cuenta la configuración de las predisposiciones biológicas para tener una perspectiva más completa del fenómeno, en adelante se procede a la revisión de los mecanismos epigenéticos que nos permiten acercarnos a la comprensión de la transferencia intergeneracional del exceso de peso. La hipótesis de Barker (1995) propone que un ambiente fetal adverso, seguido de abundancia calórica en la vida posnatal puede ser la clave para las enfermedades crónicas en el adulto.

El estudio de eventos históricos en los que los alimentos escaseaban proporciona información valiosa, por ejemplo la población expuesta a la hambruna holandesa en el invierno entre 1944 y 1945. Los descendientes de madres en el último trimestre de gestación, desarrollaron intolerancia a la glucosa. Los vástagos de las mujeres expuestas durante el segundo trimestre de embarazo, presentaron además, microalbuminuria y enfermedad obstructiva respiratoria. Por último, las personas descendientes de las mujeres expuestas a la hambruna durante su primer trimestre de gestación desarrollaron intolerancia a la glucosa, perfil lipídico aterogénico, coagulación sanguínea alterada, sensibilidad al estrés, enfermedad coronaria, cáncer de mama y obesidad

(sólo en las mujeres) (Roseboom, de Rooij, & Painter, 2006).

Un nuevo estudio de los descendientes de la hambruna de invierno de Holanda seis décadas después, muestra que los individuos prenatalmente expuestos a la inanición, presentan menos metilación del gen silenciado por “*imprinting*” *IGF2*, comparado con los hermanos del mismo sexo, no expuestos. Tal característica fue específica para la exposición periconcepcional, lo que sugiere que el desarrollo muy temprano es una etapa crucial para el establecimiento y mantenimiento de las marcas epigenéticas (Heijmans et al., 2008).

Así, la epigenética permitiría dar cuenta de los cambios en la función genética y/o genómica debidos a los cambios químicos en el ADN y la cromatina circundante en lugar de cambios en la secuencia del ADN (Singh et al., 2012), que son potencialmente editables. Estos cambios pueden ser estimulados por modificaciones en el ambiente, entendido éste como los fenómenos que no son propios del metabolismo genético, e incluyen, estresores físicos, químicos, sociales y biológicos. La evidencia experimental demuestra que estos cambios en la función genética y/o genómica pueden ser transmitidos entre generaciones. Lo que significa que las condiciones que favorecieron el establecimiento de determinada función genética en el individuo expuesto, seguirán ejerciendo efecto en las generaciones sucesivas. Cuando el efecto de la exposición se presenta en la descendencia no expuesta se considera transmisión transgeneracional; si el efecto se presenta en los descendientes expuestos en su etapa de desarrollo embrionario y/o fetal se le define como transmisión intergeneracional (Klengel, Dias, & Ressler, 2016).

La epigenética utiliza algunas estrategias para ejecutar sus funciones de control, estas estrategias incluyen la modificación química de histonas, como la acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, microARN y metilación del ADN, entre otras (Lawrence, Daujat, & Schneider, 2016;

Moore, Le, & Fan, 2013; Silaharoglu & Stenvang, 2010). La metilación del ADN es un proceso común, responsable de la inactivación del cromosoma X, la impresión genómica, entre otros (Patel et al., 2017). Es de las estrategias más socorridas cuando de evaluar efectos epigenéticos se trata. La regla general de funcionamiento, indica que la metilación del ADN, en los eucariotas superiores, es una marca de inactivación genética, de la misma forma que la desmetilación del ADN se entiende como una señal de activación. En este sentido, la metilación del ADN se entiende como un interruptor de la activación genética. Cuando la metilación se presenta en la región reguladora de un gen, ésta actúa para reprimir la expresión del gen y es útil para estudiar los posibles sitios de regulación epigenética por metilación. Por otra parte, los análisis de metilación global evalúan si un determinado fenómeno promueve un efecto epigenético en el genoma.

En un estudio con ratas Wistar dónde trataban de encontrar la asociación entre la obesidad inducida y la metilación global, encontraron que las ratas macho disminuyeron la metilación global en 20%, mientras las ratas hembra aumentaron un 15%. Adicionalmente, se encontró la asociación positiva entre la aparición del síndrome metabólico y la metilación global (Sánchez-Gutiérrez, 2009), por lo que en este caso específico la metilación global actúa como un factor de riesgo para el síndrome metabólico. Con este tipo de estudios, parecería claro que la obesidad es una condición hereditaria, ya sea mediada por las prácticas alimentarias de la familia, o bien, por los factores ambientales que influyen epigenéticamente en los tejidos humanos. Sin embargo, falta por definirse el grado de participación paterna y materna en la obesidad de la progenie humana.

La obesidad como condición hereditaria en forma epigenética, se apoya en evidencia también en humanos. Nishiguro-Meguro estudió el efecto de la cirugía bariátrica en mujeres con obesidad sobre factores de riesgo cardiometabólico de sus descen-

dientes antes y después de la cirugía, teniendo como resultado que los hijos nacidos después de la cirugía presentaron menor frecuencia de obesidad y mejores marcadores cardiometabólicos (Nishimura-Meguro et al., 2009). Posiblemente, el efecto observado en los hijos nacidos después de la cirugía, se deba a la eliminación de la exposición a los factores pro inflamatorios que se encuentran en el tejido adiposo, por el retiro del mismo (Piché et al., 2017).

Por otro lado, el estudio de la remodelación del perfil epigenético, en los espermatozoides de un grupo de hombres obesos sometidos a cirugía bariátrica, que les generó un descenso dramático en el peso corporal, reportó cambios importantes en la metilación del ADN en localizaciones genéticas implicadas en el control del apetito. Esto sugiere un camino para el entendimiento de la transferencia de las disfunciones metabólicas a las siguientes generaciones (Donkin et al., 2016). Sin embargo, estos estudios no presentan información concerniente a las prácticas alimentarias previas y posteriores a la intervención quirúrgica, por lo que los cambios a los que se hacen referencia podrían estar asociados a cambios en el estilo de vida, más que al efecto de la cirugía *per se*.

El efecto mostrado por los estudios antes descritos parecería justificar el uso de la cirugía bariátrica como una opción viable para disminuir el riesgo a la obesidad de la descendencia. Sin embargo, se deben tomar en cuenta las complicaciones posibles y la idoneidad de este procedimiento para cada caso específico. Aun así, no hay información que permita definir si estos individuos tomaron la cirugía como primera opción, o bien, ya habían intentado otras estrategias como el cambio de estilo de vida y la atención a la salud mental, que de acuerdo a la información recabada está asociada al padecimiento.

¿Cómo se desarrolla la programación epigenética para la transmisión intergeneracional?

El inicio del desarrollo de las células germinales es similar para hembras y machos. Desde su formación en el epiblasto, las células germinales primordiales proliferan y migran hacia la cresta genital. Cuando estas células llegan a las gónadas genéticamente femeninas o masculinas, se diferencian en ovogonios o espermatogonios, respectivamente, y se produce una desmetilación global del genoma. (Kelsey & Feil, 2013; Kerjean et al., 2000).

El proceso de programación epigenética en los machos se presenta durante el proceso de espermatogénesis. En el espermatogonio fetal los genes *H19* (donde alelo materno se encuentra activado y el paterno silenciado por metilación) y *MEST/PEG1* (de condición opuesta) estuvieron totalmente desmetilados. El gen *MEST/PEG1* permaneció desmetilado en las etapas subsecuentes de las células germinales adultas. Por su parte, las regiones diferencialmente metiladas de *H19* se detectaron en un subgrupo de espermatogonios adultos, ya en la pubertad humana, y se mantienen en los espermatoцитos, espermátidas y espermatozoides adultos. Lo que sugiere que la impresión por metilación previa de los dos genes se elimina durante las etapas fetales de la espermatogénesis y que el patrón de metilación específica paterna se establece antes de la meiosis (Kerjean et al., 2000), durante la adolescencia humana.

Por su parte la programación epigenética de las hembras inicia con el desarrollo de los ovocitos. En los embriones genéticamente femeninos, los ovogonios se diferencian a ovocitos primarios y en el segundo trimestre de gestación, éstos entran en la etapa de meiosis para después permanecer quietos en la profase I, hasta la pubertad. Durante la adolescencia, continúa la meiosis I de forma dependiente de la hormona FSH, la meiosis I de lugar a los ovocitos secundarios que iniciarán la meiosis

II, que solo será completada si el óvulo es fertilizado. Durante el segundo trimestre de gestación es que se lleva a cabo la metilación de las regiones diferencialmente metiladas (Kelsey & Feil, 2013), estableciendo para ambos sexos genéticamente definidos las potenciales ventanas epigenéticas para las alteraciones epigenéticas.

¿Cuál es el papel de la programación epigenética de los fetos de padres expuestos a carencias sociales?

La posibilidad de que el contexto sociocultural pueda moldear la programación epigenética es inquietante, ya que representaría una explicación para la relación observada entre la carencia social y la salud física (Szyf, McGowan, & Meaney, 2008). La dificultad para abordar esta hipótesis radica en identificar los eventos que vinculan la exposición a las carencias sociales y las modificaciones al ADN, el estado de la cromatina o el perfil de microARN. Se ha documentado por ejemplo que genes específicos del hipocampo humano están más metilados en suicidas con antecedentes de abuso infantil que en los sujetos de referencia (McGowan, PO; Sasaki, A; D'Alessio, AC; Dymov, S; Labonté, B; Szyf, 2010), lo que permite establecer un vínculo entre los problemas sociales y la epigenética. En un estudio de programación epigenética intergeneracional, en el cual expusieron a un grupo de ratones a desnutrición por restricción calórica del 50%, durante la última etapa del desarrollo, se documentó la alteración del desarrollo de la línea germinal masculina y la reprogramación epigenética, alteración permanente de la línea germinal de los adultos, aun cuando se normalizó la dieta posnatal. De este estudio se infiere que los efectos en la línea germinal de los ratones expuestos a desnutrición intrauterina, representan la vía para la transmisión intergeneracional de las carencias sociales, en este caso representado por la desnutrición (Radford et al., 2014).

En un análisis del Barbados Nutrition Study (BNS), que inició en 1967 y que tiene como objetivo proveer una visión crítica del curso longitudinal del funcionamiento neuropsicológico relacionado con la desnutrición y la vulnerabilidad a enfermedades psiquiátricas y médicas, reportó 134 *loci* genómicos sensibles a la nutrición que mostraron metilación diferencial, en células nucleadas de sangre circulante de sujetos expuestos a desnutrición neonatal y sus descendientes. Estos *loci* reportaron una sobrerrepresentación de islas CpG (sitios de metilación del ADN) y otros reguladores que incluyen promotores genéticos, lo que sugiere una desregulación epigenética de la expresión genética de larga duración. Adicionalmente, entre los *loci* detectados se identificaron algunos con correlaciones débiles y moderadas con mediciones de atención y cognitivas en participantes del BNS, incluyendo el gen *IFNG*, que no pudieron ser explicadas por las condiciones socioeconómicas. Por otro lado, usando un modelo murino de déficit de atención, se detectó la desregulación del gen *IFNG* en la corteza prefrontal de las ratas, se trata del mismo gen para el que se reportó hipermetilación en los sujetos con una historia de desnutrición infantil, lo que permite extrapolar los hallazgos en las ratas al humano y sugiere un mecanismo que liga la carencia social con la epigenética a través de la metilación del ADN (Peter et al., 2016).

Conclusiones

De acuerdo con Warin y colaboradores, hay una interrelación entre los procesos de alimentación y los factores moleculares de los alimentos e individuos que permite identificar la interacción de los entornos sociales y biológicos (Warin et al., 2015). En este contexto, el parecido corporal entre padres e hijos refleja en primera instancia las prácticas alimentarias del hogar (Nowicka, Sorjonen, Pietrobelli, Flodmark, & Faith, 2014; Robinson & Godfrey, 2008). De forma paralela y subyacente, se

encuentra el efecto molecular que el ambiente (representado aquí por las prácticas alimentarias) ejerce sobre el funcionamiento orgánico del individuo y probablemente de sus descendientes (Aldrich & Maggert, 2015), que se hace evidente a través de la modificación de la composición corporal individual a lo largo de la vida (Johnson et al., 2015).

En este sentido, se presenta como un aspecto particularmente promisorio el análisis de la interculturalidad en la transmisión del exceso de peso entre generaciones. Pensando en la población mexicana, el contacto intercultural más analizado ha sido el que deriva del contacto con las pautas culturales de la población estadounidense. De modo que la evidencia muestra que la preferencia por el uso del inglés y la permanencia en Estados Unidos se han relacionado directamente con el índice de masa corporal y la probabilidad de presentar sobrepeso u obesidad, además de que las segundas generaciones tienen tasas mayores a las de los migrantes de primera generación (Fox et al., 2015). Sin embargo, aún deben investigarse los mecanismos epigenéticos involucrados, a la par de los procesos de intercambio culturales como hemos mostrado antes.

De manera más específica, también es necesario profundizar en la contribución de los progenitores a la composición corporal de su descendencia. La importancia de la obesidad paterna en la salud nutricional de los hijos, radica en el efecto que tiene la obesidad paterna en su etapa adolescente, como condicionante de la transmisión epigenética de la obesidad a través de los espermatozoides (Kerjean et al., 2000). Por su parte, la obesidad materna tiene su efecto más agudo sobre la salud nutricional de sus hijas durante el primer trimestre de gestación, cuyas aproximaciones desde los modelos animales sugieren el condicionamiento de la salud de sus hijas en al menos las próximas dos generaciones (Kelsey & Feil, 2013).

Este es otro de los puntos centrales de la revisión ya que provee un medio para expresar el so-

porte que los factores moleculares tienen para las condiciones socioculturales. En ese sentido, se trata de exponer la participación biológica molecular del padre y la madre en la configuración del estado de nutrición de los descendientes. Al igual que ocurre con los factores socioculturales de la transmisión intergeneracional de la obesidad, habitualmente se describe sólo la participación materna de la transmisión biológica de esta condición. Esto se debe en parte al hecho de que en una mujer embarazada conviven tres generaciones simultáneamente, en el caso de que las descendientes sean genéticamente femeninas, ya que las células germinales femeninas inician su formación entre el primer y segundo trimestre del desarrollo embrionario-fetal (Kelsey & Feil, 2013). De esta forma, la exposición ambiental a la que se vea expuesta la mujer desde la concepción y hasta el segundo trimestre de gestación condicionará su función molecular y la de sus descendientes. La aportación masculina a la transmisión intergeneracional de la obesidad, consiste en que durante su adolescencia se desarrolla la maduración de los espermatozoides y de la misma forma que su contraparte femenina, la exposición a ambientes de restricción calórica en esta etapa condiciona la salud nutricional de su descendencia, hipotéticamente aun cuando las condiciones hayan mejorado en el momento de la concepción.

La conceptualización del vínculo entre los problemas y las carencias sociales con la epigenética representa un reto tanto para expertos en ciencias sociales como para especialistas en áreas biológicas. Por lo que los reportes asociados a los cambios en la metilación de suicidas con antecedentes de abuso infantil y desnutrición neonatal adquieren una mayor relevancia. A los individuos que experimentaron desnutrición neonatal, se asoció adicionalmente con procesos de salud mental como déficit de atención (Peter et al., 2016). La salud mental es un aspecto que subyace a varios puntos del documento, que no se atienden de forma puntual por no corresponder al objetivo del estudio.

Sin embargo, tiene implicaciones sobre la salud nutricional de la descendencia.

La implicación más profunda del vínculo entre las cuestiones sociales y las biológicas es que con ellas se pone de manifiesto que tanto el hombre como la mujer participan de forma activa en el condicionamiento a la salud de las próximas generaciones. Sin embargo, se hace patente la necesidad de profundizar en el análisis de la participación paterna en la construcción de las determinantes socioculturales de la salud de su descendencia.

Con base en la descripción del proceso de metilación y la temporalidad sexual queda de manifiesto la importancia de la atención en la alimentación desde las primeras etapas de la vida hasta la adolescencia humana, con el objetivo de conferir condiciones nutricionales adecuadas a las siguientes generaciones.

Referencias

- Aldrich, J. C., & Maggert, K. A. (2015). Transgenerational Inheritance of Diet-Induced Genome Rearrangements in *Drosophila*. *PLoS Genetics*, *11*(4), 1–21. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005148>
- Briz-Pintos, A. E., García-Ramírez, L. E., Maass Méndez, C. M., Pérez-Horcasitas, K. M., Sánchez-Martínez, E., & Ortíz-Hernández, L. (2004). Artículo original Hábitos alimentarios y actividad física en un grupo de escolares de la Ciudad de México. El modelaje. *Nutrición Clínica*, *7*(1), 9–23.
- Domínguez-Vasquez, Olivares, S., & Santos, J. L. (2008). Influencia familiar sobre la conducta alimentaria y su relación con la obesidad infantil. *Archivos ...*, *58*, 249–255. Retrieved from <http://www.captura.uchile.cl/handle/2250/6966>

- Donkin, I., Versteyhe, S., Ingerslev, L. R., Qian, K., Mehta, M., Nordkap, L., ... Barrès, R. (2016). Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metabolism*, 23(2), 369–378. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.004>
- Fox, M., Entringer, S., Buss, C., DeHaene, J., & Wadhwa, P. D. (2015). Intergenerational transmission of the effects of acculturation on health in Hispanic Americans: a fetal programming perspective. *American journal of public health*, 105(S3), S409-S423.
- García-Cardona, M., Pardío-López, J., Arroyo-Acevedo, P., & Fernández-García, V. (2008). Dinámica familiar y su relación con hábitos alimentarios. *Estudios Sobre Las Culturas Contemporaneas*, XIV(27), 9–46.
- Gutiérrez, J., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., ... Hernández-Ávila, M. (2012). Ensanut 2012. *Instituto Nacional de Salud Pública*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., ... Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046–17049. <http://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>
- Huot, P. S. P., Ly, A., Szeto, I. M. Y., Reza-Lopez, S. A., Cho, D., Kim, Y.-I., & Anderson, G. H. (2016). Maternal and postweaning folic acid supplementation interact to influence body weight, insulin resistance, and food intake regulatory gene expression in rat offspring in a sex-specific manner. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 41(4), 411–420. <http://doi.org/10.1139/apnm-2015-0503>
- Johnson, W., Kuh, D., & Hardy, R. (2015). A Life Course Perspective on Body Size and Cardio-metabolic Health. In C. Burton-Jeangros, S. Cullati, A. Sacker, & D. Blane (Eds.), *A Life Course Perspective on Health Trajectories and Transitions* (Vol. 4, p. 2015). New York: Springer US. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-20484-0>
- Kelsey, G., & Feil, R. (2013). New insights into establishment and maintenance of DNA methylation imprints in mammals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1609), 20110336. <http://doi.org/10.1098/rstb.2011.0336>
- Kerjean, a, Dupont, J. M., Vasseur, C., Le Tessier, D., Cuisset, L., Paldi, a, ... Jeanpierre, M. (2000). Establishment of the paternal methylation imprint of the human H19 and MEST/PEG1 genes during spermatogenesis. *Human Molecular Genetics*, 9(14), 2183–2187. <http://doi.org/10.1093/hmg/9.14.2183>
- Klengel, T., Dias, B. G., & Ressler, K. J. (2016). Models of Intergenerational and Transgenerational Transmission of Risk for Psychopathology in Mice. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 219–231. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.249>
- Landale, N. S., Mchale, S. M., & Booth, A. (2013). *Families and Child Health*. (A. Booth & S. M. McHale, Eds.). New York: Springer US. Retrieved from <http://www.springer.com/series/8381>
- Larsen, J. K., Hermans, R. C. J., Sleddens, E. F. C., Engels, R. C. M. E., Fisher, J. O., & Kremers, S. S. P. J. (2015). How parental dietary behavior and food parenting practices affect children's dietary behavior. Interacting sources of influence? *Appetite*, 89, 246–257. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2015.02.012>
- Lawrence, M., Daujat, S., & Schneider, R. (2016). Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. *Trends in Genetics*, 32(1), 42–56. <http://doi.org/10.1016/j.tig.2015.10.007>

- López-Alvarenga, J. C., Vázquez-Velázquez, V., Bolado-García, V. E., González-Barranco, J., Castañeda-López, J., Robles, L., ... Comuzzie, A. (2007). Alimentarias En Niños De Dos Escuelas Primarias. *Gaceta Médica De México*, 143(6), 463–469. Retrieved from <http://www.anmm.org.mx>
- Martínez-Espinosa, A. (2016). *La corporeización del entorno obesogénico en la población en edad escolar, en la ciudad de México: la mediación del hogar*. Tesis de doctorado. El Colegio de México.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McGowan, P.O.; Sasaki, A.; D'Alessio, A.C.; Dymov, S.; Labonté, B.; Szyf, M. E. A. . (2010). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342–348. <http://doi.org/10.1038/nn.2270>. Epigenetic
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23–38. <http://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- Nishimura-Meguro, E., J, S., K, C., S, B., F, H., S, L., ... Effects, M. P. (2009). Pérdida ponderal materna y la transmisión intergeneracional de la obesidad. *Endocrinología Y Nutrición*, 17(3), 132–134.
- Nowicka, P., Sorjonen, K., Pietrobelli, A., Flodmark, C. E., & Faith, M. S. (2014). Parental feeding practices and associations with child weight status. Swedish validation of the Child Feeding Questionnaire finds parents of 4-year-olds less restrictive. *Appetite*, 81, 232–241. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2014.06.027>
- Patel, S., Bonora, G., Sahakyan, A., Kim, R., Chronis, C., Langerman, J., ... Plath, K. (2017). Human Embryonic Stem Cells Do Not Change Their X Inactivation Status during Differentiation. *Cell Reports*, 18(1), 54–67. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.054>
- Peter, C. J., Fischer, L. K., Kundakovic, M., Garg, P., Jakovcevski, M., Dincer, A., ... Akbarian, S. (2016). DNA Methylation Signatures of Early Childhood Malnutrition Associated With Impairments in Attention and Cognition. *Biological Psychiatry*, 80(10), 765–774. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2100>
- Piché, M.-E., Thorin-Trescases, N., Auclair, A., Marceau, S., Martin, J., Fortier, A., ... Poirier, P. (2017). Bariatric Surgery-Induced Lower Angiopoietin-Like 2 Protein Is Associated With Improved Cardiometabolic Profile. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(8), 1044–1051. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.05.023>
- Rabell-Romero, C., & Gutiérrez-Vázquez, E. (2012). ¿Con quién vivimos los mexicanos? *Demografía de La Sociedad Mexicana de Demografía*, Julio, 35–39.
- Radford, E. J., Ito, M., Shi, H., Corish, J. A., Yamazawa, K., Isganaitis, E., ... Ferguson-Smith, A. C. (2014). In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science*, 345(6198), 1255903–1255903. <http://doi.org/10.1126/science.1255903>
- Robinson, S. M., & Godfrey, K. M. (2008). Feeding practices in pregnancy and infancy: relationship with the development of overweight and obesity in childhood. *International Journal of Obesity*, 32, S4–S10. <http://doi.org/10.1038/ijo.2008.201>
- Roseboom, T., de Rooij, S., & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development*, 82(8), 485–491. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>
- Saban, K. L., Mathews, H. L., Devon, H. A., & Janusek, L. W. (2014). Epigenetics and Social Context: Implications for Disparity in Cardiovascular Disease. *Aging and Disease*, 5(5), 346–355. <http://doi.org/10.14336/AD.2014.0500346>

- Sánchez-Gutiérrez, I. (2009). *Determinación de los cambios epigenéticos en un modelo de obesidad inducido por el consumo de una dieta alta en grasa*. Instituto Politécnico Nacional. Retrieved from <http://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/2909/1/T2.111.pdf>
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Rivera-Dommarco, J., & Hernández-Ávila, M. (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016)*. Instituto Nacional de Salud Pública (Vol. 2016). Retrieved from http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
- Shloim, N., Edelson, L. R., Martin, N., & Hetherington, M. M. (2015). Parenting styles, feeding styles, feeding practices, and weight status in 4-12 year-old children: A systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 6(DEC). <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01849>
- Silahtaroglu, A., & Stenvang, J. (2010). MicroRNAs, epigenetics and disease. *Essays In Biochemistry*, 48, 165–185. <http://doi.org/10.1042/bse0480165>
- Singh, K., Molenaar, a. J., Swanson, K. M., Gude, B., Arias, J. a., Erdman, R. a., & Stelwagen, K. (2012). Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production. *Animal*, 6(3), 375–381. <http://doi.org/10.1017/S1751731111002564>
- Skelton, J. A., Buehler, C., Irby, M. B., & Grzywacz, J. G. (2012). Where are family theories in family-based obesity treatment?: conceptualizing the study of families in pediatric weight management. *International Journal of Obes*, 36(7), 891–900. <http://doi.org/doi:10.1038/ijo.2012.56>
- Szyf, M., McGowan, P., & Meaney, M. J. (2008). The social environment and the epigenome. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49(1), 46–60. <http://doi.org/10.1002/em.20357>
- Torres-Torres, F. (2010). Rasgos perennes de la crisis alimentaria en México. *Estudios Sociales*, 18(36), 126–154.
- Vásquez-Garibay, E. M., González-Rico, J. L., Romero-Velarde, E., Sánchez-Talamantes, E., Navarro-Lozano, M. E., & Nápoles-Rodríguez, F. (2015). Consideraciones sobre la dinámica familiar y el síndrome de la mala nutrición en niños mexicanos. *Gaceta Médica De México*, 151, 788–97. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm156k.pdf>
- Warin, M., Moore, V., Davies, M., & Ulijaszek, S. (2015). Epigenetics and obesity. *Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics*, 309–334. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800226-1.00016-2>
- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO Technical Report Series 894*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>