

# DOHaD y la evolución de la obesidad y del síndrome metabólico en las poblaciones modernas<sup>1</sup>

# 2

ALBERTO PALLONI  
JYNX KAREN FREDERICK  
GUILLERMO GÓMEZ MORENO

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante aproximadamente la última década, la investigación que utiliza como base el paradigma del Orígenes de la Salud y Enfermedad en el Desarrollo (DOHaD por sus siglas en inglés) y las teorías relacionadas con él se ha incrementado rápidamente (Bateson y Gluckman, 2011b; Gluckman y Hanson, 2005; Gluckman y Hanson, 2006). Aunque la idea de la aparición de efectos retardados en la edad adulta como resultado de exposiciones a riesgos tempranas sufridas durante la infancia temprana se podía encontrar, desde hacía tiempo, en corrientes muy distintas de la literatura científica (Derrick, 1927; Forsdahl, 1978; Frost, 1939; Kermack, McEnderick y McKinlay, 1934a; Preston y De Walle, 1978), fue el trabajo de Barker sobre «programación fetal» el que proporcionó el impulso necesario para el desarrollo de lo que en la actualidad

constituye un activo campo de investigación empírica (Barker y Osmond, 1987; Barker, 1998a, 2012; Lucas, 1991a; Hales y Barker, 2001). Los estudios ecológicos y epidemiológicos, experimentos naturales y estudios en animales realizados en condiciones controladas proporcionan un buen número de evidencias que avalan las predicciones fundamentales de DOHaD. Aunque numerosas afecciones y enfermedades crónicas de la edad adulta han sido vinculadas a exposiciones tempranas adversas, las estudiadas con más frecuencia y para las que existe una evidencia empírica más abundante son la obesidad y la diabetes tipo 2 (Gluckman y Hanson, 2005). Estas dos afecciones están extendiéndose rápidamente en todas partes, pero son especialmente prominentes entre la población de países con rentas medias y bajas (Popkin, Corvalan y Grummer-Strawn, 2020; Callahan, 2019). Las consecuencias de estas enfermedades sobre la salud y la mortalidad y sus tendencias temporales son tan arrolladoras como formidables son sus implicaciones sobre la asistencia médica y los costes sanitarios. La obesidad y la diabetes tipo 2 están estrechamente relacionados con el síndrome metabólico, una condición que provoca resistencia a la insulina, hipertensión, dislipemia y alteraciones en la coagulación. Han sido, asimismo, asociadas a una serie de afecciones crónicas entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, los infartos o la disminución cognitiva. En su conjunto, todas estas enfermedades son

<sup>1</sup> **Financiamiento:** Este trabajo recibió apoyo financiero de National Institute on Aging (<https://www.nia.nih.gov/>), National Institute of Child Health and Development (<https://www.nichd.nih.gov/>), Fogarty International Center Global Research Training in Population and Health (<https://www.fic.nih.gov/>) y European Research Council (<https://erc.europa.eu/>) a través de los siguientes fuentes: R01-AG016209 (AP), R03-AG015673(AP), R01-AG018016(AP), R37- AG025216 (AP), RO1-AG056608 (AP;HBS), RO1-AG052030(AP;HBS); D43-TW001586(AP), R24-HD047873(AP), P30-AG-017266(AP), R24 HD-041022(UCLA:HBS); European Union Horizon 2020 Research and Innovation Programme, Project No 788582(AP)

responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad en la edad adulta en la mayoría de las poblaciones modernas.

En este capítulo se pone a prueba la hipótesis de que, al menos en países con rentas medias y bajas, el aumento de la prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico se puede atribuir a mecanismos que vinculan el estado de salud en la edad adulta con exposiciones a riesgos tempranos. Argumentamos que dos grupos de circunstancias independientes que se han venido produciendo desde la década de 1950 han creado las condiciones necesarias para que actúen de forma eficaz una serie de mecanismos que contribuyen a incrementar el riesgo de sufrir obesidad o síndrome metabólico en la edad adulta. La primera es que se ha producido un intenso aumento de la supervivencia infantil de forma muy rápida, que comienza alrededor de 1950 en la mayoría de los países con renta media y baja. Esta mejora, debida en gran medida a la extensión del uso de los antibióticos y de las vacunas, ha provocado que el aumento de la tasa de crecimiento en poblaciones adultas vulnerables a manifestar en la edad adulta experiencias tempranas haya sido mayor de lo que lo había sido entre miembros de cohortes previas. En segundo lugar, la combinación de las innovaciones tecnológicas utilizadas en la producción agrícola y ganadera, la elaboración, almacenamiento y procesado de alimentos y el transporte, han tenido como consecuencia una mayor disponibilidad de alimentos básicos de bajo coste accesibles a amplios sectores de la población. Este incremento en la disponibilidad de alimentos procesados ha fomentado estilos de vida caracterizados por un aumento del ocio y del sedentarismo. Las dietas enriquecidas y la mayor posibilidad de llevar una vida sedentaria han creado ambientes «obesogénicos» a los que está expuesta la mayoría de la población mundial (Archer, 2015; Popkin, Corvalan y Grummer-Strawn, 2020; Callahan, 2019).

El incremento de la supervivencia infantil asociado a la tecnología médica y la simultánea emergencia de los ambientes obesogénicos favoreció que se pusieran en marcha mecanismos que

vinculan las exposiciones a riesgos tempranas con el estado de salud en la edad adulta. Un mecanismo importante es la falta de armonía entre el marco obesogénico en el cual viven la mayoría de los humanos y los ambientes ancestrales que predominaban en el pasado reciente (Bateson y Gluckman, 2011a).

En la última parte del capítulo se introducen los componentes básicos para un modelo de transmisión intergeneracional de la obesidad y del síndrome metabólico, y se resume parte de la evidencia empírica referente a las poblaciones que migran desde países pobres a países ricos. Las poblaciones migrantes no solo están aumentando rápidamente, sino que son también reservorios de profundos desajustes entre los ambientes ancestrales y los modernos, por lo que se encuentran más expuestas a efectos nocivos para su salud.

La estructura del capítulo es la siguiente: en la sección 2 se revisan brevemente los antecedentes y se describen los mecanismos DOHaD estándar que vinculan las exposiciones a riesgos tempranas a la enfermedad en la edad adulta. La sección 3 es un resumen de la interpretación más moderna del DOHaD y los mecanismos que plantea dicha perspectiva, incluyendo el papel de la epigenética, la plasticidad y la Respuesta Adaptativa Predictiva (PAR, por sus siglas en inglés). En la sección 4, se repasan las condiciones necesarias para que los efectos retardados puedan ser observados. En la sección 5 se discute la naturaleza de la disminución la mortalidad que se produjo después de 1950 y se describe cómo esto condujo a la aparición de un grupo de población susceptible de sufrir obesidad y síndrome metabólico. En la sección 6 se describe la naturaleza de los nuevos ambientes obesogénicos y se discute, en más detalle, las implicaciones biológicas que conllevan. En la sección 7 se revisan un conjunto de evidencias empíricas obtenidas de poblaciones migrantes procedentes de países con rentas bajas y que residen en países con rentas altas. El estudio de estas poblaciones tiene especial interés pues sus condiciones se aproximan a las de un experimento natural y revela cierta evi-

dencia empírica que confirma el funcionamiento de mecanismos semejantes a los PAR. En la sección final se resumen y proponen futuras líneas de investigación.

## 2. DOHAD: MECANISMOS PARA LOS EFECTOS RETARDADOS EN LOS ADULTOS

### 2.1. Definiciones

En aras de la claridad en la exposición, comenzamos enunciando una serie de definiciones.

Cuando hablamos de «exposiciones a riesgos tempranos en la infancia» nos referimos a exposiciones o señales externas que, por influencia de la madre (o del padre) antes del embarazo, durante los períodos embrionario y fetal, en la primera infancia y en momentos de la niñez temprana, pueden potencialmente afectar el curso normal del crecimiento y desarrollo.

Por «efectos retardados en los adultos» entendemos los impactos en la salud o los estados de salud manifestados en cualquier momento de la vida adulta, por ejemplo a edades superiores a los 40 años, cuyo origen puede ser trazado con mayor o menor claridad a exposiciones a riesgos tempranos en la niñez.

En general, el impacto a largo plazo o el daño causado por las enfermedades de la niñez temprana, dependerá del momento en el que se produzca la exposición. Utilizaremos el término «períodos críticos» para referirnos a los intervalos de tiempo durante el desarrollo de un organismo que se caracterizan porque los eventos que se producen en ellos son clave para el desarrollo correcto del organismo y, por tanto, afectarán a las condiciones de salud del adulto. Los períodos críticos tienen un intervalo de tiempo preciso, y si este intervalo expira sin que se hayan producido los hechos correspondientes a dicho período, habrá repercusiones negativas en el estado de salud del organismo adulto. Los «períodos sensibles», por el contrario, son intervalos de tiempo en los que el organismo desarrolla un atributo, pero a

diferencia de los «períodos críticos», no son períodos de tiempo cerrados, por lo que este atributo puede desarrollarse en momentos subsecuentes y, por tanto, puede no tener efectos secundarios en la edad adulta. De este modo, experiencias adversas sufridas durante períodos críticos son más lesivas que las experiencias adversas sufridas durante períodos sensibles.

Las «edades críticas» hacen referencia a edades cronológicas tras las cuales el riesgo de que se manifiesten los efectos retardados es importante. Finalmente, «período de latencia» hace referencia al tiempo transcurrido entre el momento en el que se produce el trauma o la experiencia adversa en la infancia temprana y la plena manifestación de su impacto sobre la salud en la edad adulta.

### 2.2. Mecanismos

Numerosos mecanismos pueden convertir condiciones episódicas o recurrentes en la infancia temprana en efectos retardados sobre enfermedades crónicas, discapacidad y mortalidad en la edad adulta. Estos mecanismos son diversos y su estudio está estrechamente relacionado con diferentes corrientes de investigación.

#### 2.2.1. Infecciones tempranas y enfermedades en la edad adulta

En los años veinte y treinta del siglo xx, varios investigadores en salud señalaron la existencia de patrones de mortalidad contrapuestos entre distintas cohortes de nacimiento (Derrick, 1927; Frost, 1939; Kermack, McEndrick y McKinlay, 1934b). En ese momento, el interés se centraba en caracterizar los patrones de edad de mortalidad durante la vida de una cohorte y en evaluar cómo estos están relacionados con la mortalidad temprana de la cohorte (Kermack, McEndrick y McKinlay, 1934b). Estos estudios preliminares señalaron un importante culpable de los patrones de edad específicos de la cohorte: la tuberculosis infecciosa infantil. La idea volvió

a estudiarse más tarde en un artículo sobre tendencias de las cohortes respecto a la tuberculosis respiratoria en Estados Unidos (Mason y Smith, 1981). Por lo que respecta al argumento de la tuberculosis, existen dos partes: la primera es que la cohorte de nacimiento progresa a lo largo de la vida manifestando tuberculosis gradualmente, como si «se le hubiera asignado en el nacimiento» (Elo y Preston, 1992) y la magnitud en la que se manifiesta depende de los riesgos ambientales de tuberculosis en la población. Esto provocará una mayor prevalencia de la tuberculosis en la edad adulta entre las cohortes de nacimiento para las cuales la incidencia de tuberculosis en edades tempranas fue más elevada. La segunda parte del argumento es que una infección de tuberculosis puede provocar daños en los órganos, y aunque no tenga consecuencias a corto o medio plazo sobre los individuos que sobreviven a la infección, puede afectar su salud con el paso de los años como resultado del mayor estrés ejercido sobre el sistema inmune, el deterioro del estado nutricional o el daño provocado por otras dolencias crónicas comunes en la vejez (Palloni y Hill, 1992).

La conexión entre las enfermedades infecciosas sufridas a edad temprana y el estado de salud en la edad adulta quedó patente en el trabajo de Preston and Van de Walle (Preston y Van de Walle, 1978). Estos demostraron el fuerte impacto en la mortalidad adulta de la exposición a un amplio abanico de infecciones (cólera, tífus, fiebres tifoideas, etc.) que resultan de la contaminación del agua y del aire.

Ahora sabemos que hay conexiones precisas entre las enfermedades sufridas en edades tempranas y las enfermedades crónicas en la edad adulta. Entre los ejemplos más destacados de este mecanismo, se puede mencionar la relación entre el *helicobacter pylori* y el cáncer de colon; entre HPV y el cáncer de útero; entre la hepatitis B y la cirrosis y el cáncer de hígado (Goldman, 1980); entre la fiebre reumática del corazón producida por una infección estreptocócica grupo A y la estenosis de la válvula mitral; y entre las infecciones de las vías respiratorias en los niños y la en-

fermedad pulmonar obstructiva en los adultos (Samet, Tager, and Speizer 1983). En todos estos casos, estar expuesto o contraer una sola de estas infecciones provoca una lesión en los órganos que se manifiesta en enfermedades crónicas en la edad adulta (Fugate et al., 2014; Finch y Crimmins, 2004; Finch, 2007a; Caselli y Capocaccia, 1989; Fong, 2000).

### 2.2.2. Inflamación sistémica y desregulación

Todos los mecanismos descritos anteriormente provocan alteraciones en la salud del adulto cuyas raíces se pueden buscar en una exposición temprana a enfermedades específicas. Una formulación más general vincula las respuestas retardadas en la edad adulta a experiencias amplias y recurrentes con enfermedades sufridas durante la adolescencia y la infancia temprana. Destaca especialmente la hipótesis según la cual la menor exposición durante la infancia a enfermedades infecciosas y parasitarias redundaría en una mayor supervivencia en la edad adulta de las cohortes nacidas después de 1900 en Europa occidental (Finch and Crimmins 2004, Fugate et al. 2014, Finch 2007b, Danesh et al. 2000). El argumento se apoya en la idea de que la exposición frecuente a infecciones provoca respuestas inflamatorias sistemáticas, las cuales son responsables de una serie de enfermedades crónicas en los adultos, todas ellas provocadas por los efectos secundarios de la inflamación persistente. Así pues, aunque la inflamación es una eficaz respuesta a corto plazo contra las infecciones provocadas por patógenos, su impacto es negativo cuando los organismos no pueden contrarrestarla. La evidencia empírica recogida en varios estudios demográficos es consistente con esta idea (Preston y De Walle, 1978); (Caselli and Capocaccia, 1989). Existe evidencia clínica, patológica y epidemiológica que vincula la enfermedad coronaria en los adultos con la inflamación producida por la infección por *Chlamydia Pneumonia*, así como entre la enfermedad coronaria y la enfermedad periodontal (*periodontitis*).

### 2.2.3. Restricciones maternas, restricciones en el crecimiento y diferenciación celular

La mayoría de los organismos están preparados para responder a los retos ambientales mediante mecanismos fisiológico-homeostáticos. Las respuestas homeostáticas son reacciones a corto plazo, inmediatas, para acomodarse a un estímulo. Por ejemplo, las alteraciones respecto a una presión sanguínea sana provocan cambios en el bombeo del corazón cuyo objetivo es reestablecer los niveles normales; la sudoración es una respuesta al calor y a la excesiva actividad del sistema linfático ante una infección bacteriana; o se reduce el movimiento fetal cuando se detecta una carencia de oxígeno. Todas ellas son respuestas homeostáticas que tienden a durar poco y, por lo general, no tienen consecuencias prolongadas. Sin embargo, existen condiciones en las cuales los mecanismos homeostáticos son llamados a intervenir durante el desarrollo fetal y pueden tener repercusiones a largo plazo. Por ejemplo, la reducción en la densidad vascular fetal es una respuesta a la escasez de nutrientes que, si dura lo suficiente, podría provocar daños irreversibles en los tejidos y un incremento del riesgo de hipertensión en la edad adulta. Aunque las respuestas homeostáticas pueden ser responsables de algunos efectos retardados, la mayoría de los mecanismos revisados a continuación pertenecen a un repertorio en cierto modo diferente.

Las restricciones maternas hacen referencia a un amplio abanico de adaptaciones sustentadas en mecanismos que limitan el crecimiento del feto para acomodarlo al ambiente placentario y pélvico. Se sabe desde hace tiempo, por ejemplo, que entre los mamíferos, especialmente entre los euterios, el tamaño de las crías al nacer depende estrechamente del tamaño de la madre (Gilbert y Epel, 2015). Madres pequeñas tendrán crías pequeñas, las crías de la primera camada serán normalmente más pequeñas que las de las camadas siguientes y los mellizos serán más pequeños que las crías en parto único. Puesto que es posible que algunas de estas adaptaciones ter-

minen siendo perjudiciales para las crías durante la edad adulta, las restricciones maternas pueden actuar como mecanismo que relaciona las experiencias tempranas y la salud en la edad adulta.

En una corriente de investigación reciente, que se desarrolló lentamente durante los sesenta y los setenta para luego prosperar rápidamente tras el trabajo de Barker y sus colaboradores (Barker, Eriksson y Osmond, 2002), se establece una conexión entre la nutrición intrauterina y algunas enfermedades crónicas en la edad adulta. Al principio se pensó que este mecanismo era una variante generalizada del impacto materno, por el cual la respuesta a una ingesta nutricional deficiente se traduce en una merma del crecimiento y de la diferenciación celular, malogrando el plan de crecimiento normal del feto. La alteración en la disponibilidad y suministro de nutrientes puede alterar el delicado equilibrio en los procesos relacionados con la diferenciación y crecimiento celular. Para contrarrestar esto durante la gestación, el programa de desarrollo fetal puede requerir que se produzcan compensaciones y que se favorezca el crecimiento de algunos órganos en detrimento de otros, con consecuencias a largo plazo para las crías que sobrevivan. Por tanto, la existencia de una nutrición intrauterina deficiente se ha vinculado a la hipertensión debido al crecimiento limitado de la densidad de nefronas, y a la diabetes tipo 2 producida por el insuficiente crecimiento de las células beta de los islotes pancreáticos y la consecuente deficiente producción de insulina.

### 2.2.4. Programación fetal

A finales de la década de 1980 y durante la de 1990, Barker y sus colaboradores propusieron un marco más formal para entender cómo el hecho de experimentar carencias a edades tempranas puede tener consecuencias en la salud en la edad adulta. Lo denominaron la hipótesis de la «programación fetal» (Lucas, 1994, 1991b; Lucas, Fewtrell y Cole, 1999; Barker, 1998b),

que más tarde pasó a formar parte de la hipótesis de «fenotipo ahorrador». Según esta hipótesis, el programa de desarrollo fetal sometido a un suministro nutricional adverso se ajusta y adapta para responder a un ambiente postnatal externo en el que el suministro de nutrientes es escaso. Esta hipótesis era un desarrollo de la del «genotipo ahorrador» de Neel (Neel, 1999), según la cual, en algunas poblaciones, la aparición de la diabetes tipo 2 en la edad adulta puede ser un efecto secundario de una adaptación genética que favorece a poblaciones que viven en ambientes sujetos a períodos de escasez sistemática de comida. Ambas hipótesis, la del genotipo y fenotipo ahorrador, son en buena parte las predecesoras de la PAR, que describiremos a continuación.

La mayor parte de la investigación desarrollada dentro del paradigma de la programación fetal o del fenotipo ahorrador se apoya en un trabajo empírico que se basa en la correlación entre los marcadores de nacimiento, como el peso y la talla, y las afecciones y enfermedades en la edad adulta. Estas asociaciones se han verificado en muchos estudios sobre humanos y animales y proporcionan una confirmación indirecta de la hipótesis principal. No obstante, solo ofrecen una confirmación empírica superficial, ya que no muchas pueden identificar los mecanismos subyacentes. Por otro lado, se basan en métricas de crecimiento fetal como el peso al nacer, las cuales son indicadores ambiguos de las disfunciones embrionarias y fetales al tratarse de métricas integradas en ambientes fetales; p.e. realizan el promedio de múltiples exposiciones y respuestas que se producen durante el período embrionario y fetal e incluso antes.

### 2.2.5. *Influencias no específicas*

Por último, existe una amplia e intensa tradición de investigación que estudia la asociación entre las denominadas, de forma general, condiciones tempranas de vida y la mortalidad y enfermedad adultas. La característica más des-

tacable de esta rama de investigación es que no revela (tampoco es su objetivo hacerlo) los mecanismos que pueden vincular los traumas en la edad temprana con los efectos posteriores. En esta categoría incluimos estudios que analizan la asociación entre pobreza, privaciones económicas, precios, salarios y otras medidas agregadas de las condiciones económicas que destacan durante la primera infancia de las cohortes de nacimiento, y la mortalidad y salud que sufren (Forsdahl, 2002, 1978; Bengtsson y Lindstrom, 2000). Más convincentes, por la solidez de sus inferencias causales, son los estudios que se centran en la relación entre el tiempo de exposición de los individuos a los desastres naturales, epidemias o conflictos armados, y su salud y mortalidad en la edad adulta. No obstante, estos están igualmente limitados por datos que no son demasiado informativos sobre los mecanismos (Almond, 2006).

Finalmente, existen estudios que vinculan los indicadores del estado nutricional temprano de las cohortes de nacimiento, como la altura o la altura de la rodilla, con la salud y mortalidad adulta. En este caso, el mecanismo mediador es identificado preliminarmente (deficiencias nutricionales tempranas) y la relación puede ser interpretada, al menos en teoría, como evidencia para los efectos retardados (Costa, 2000, 1993; Fogel, 2004; Harris, 2001; Scrimshaw, 1997; Scrimshaw y SanGiovanni, 1997; Steckel y Rose, 2002).

## 3. DOHaD, PLASTICIDAD Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Recientemente, se ha propuesto una serie distinta de mecanismos mediadores que producen efectos retardados. Estos pueden actuar en combinación con algunos o con todos los descritos anteriormente y, en algunas ocasiones, están estrechamente relacionados con ellos. Como otros mamíferos, los humanos han desarrollado estrategias para maximizar su adecuación en condiciones ambientales cambiantes. Entre ellas se incluyen las normas de reacción y los polifenismos,

los cuales, en ambientes cambiantes, favorecen la producción de fenotipos mejor adaptados. Esto normalmente ocurre mediante la expresión de regiones genómicas que codifican diferentes proteínas. Existen pruebas de otras respuestas más matizadas según las cuales los ajustes tempranos del desarrollo se realizan no para detectar los factores ambientales existentes, sino como adaptaciones plásticas en previsión de futuros ambientes. Entre los mamíferos, los ambientes maternos y placentarios generan señales que sirven como sensores y permiten al feto que se está desarrollando interpretar las condiciones postnatales que pueden existir. Las alteraciones en esas lecturas provocan la selección de rutas alternativas de desarrollo. Estas estrategias plásticas han sido obviamente elaboradas por la selección natural y desarrolladas para mejorar la adecuación, p.e. para aumentar la tasa de reproducción neta de los individuos. Cuando la exactitud del mecanismo de detección es alta y la lectura y predicción son precisas, el fenotipo tendrá una mejor adecuación.

Cuando la predicción no es precisa, la adecuación del organismo se verá comprometida.

Existen numerosos ejemplos de estas estrategias en el mundo animal. Es particularmente interesante un tipo especial de mecanismos que modulan el crecimiento y desarrollo del feto para maximizar la supervivencia en condiciones postnatales que concuerden con las detectadas en el útero. Estas son denominadas Respuestas Adaptativas Predictivas (PAR en inglés). Aunque existen otras, las más conocidas y para las que existe una evidencia empírica sólida, son las que se refieren a la conexión entre los ambientes nutricionales fetales y la obesidad y el síndrome metabólico en la edad adulta.

### 3.1. Nutrición fetal

Durante el desarrollo fetal, el ambiente placentario está constituido por recursos maternos y fetales, entre los que se incluyen el suministro de oxígeno, nutrientes y hormonas. El escaso sumi-

nistro de oxígeno puede provocar una respuesta homeostática inmediata que ralentiza el metabolismo y el movimiento del feto. Si se alarga suficientemente, puede reducir el crecimiento físico, provocar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), nacimiento prematuro y/o reducción del peso y la talla al nacer, así como del perímetro craneal. Existen una serie de decisiones en el desarrollo del feto que entorpecen el crecimiento de los órganos y la diferenciación, que incrementan la probabilidad de la supervivencia postnatal y que son, sin excepción, irreversibles. En un ambiente de estrés nutricional durante los primeros estadios del desarrollo fetal, la deceleración en el crecimiento de los órganos y una diferenciación celular defectuosa aumentarán las probabilidades de supervivencia al desviar los nutrientes hacia los órganos esenciales, al tiempo que se los quitan a otros órganos que no lo son tanto. Aunque esta reprogramación puede asegurar una mejor adecuación del feto, también puede tener consecuencias perjudiciales en etapas posreproductivas, si es que los individuos consiguen sobrevivir hasta entonces.

Cuando existe estrés nutricional, las dinámicas de las PAR son en cierto modo diferentes. Si el ambiente placentario uterino genera señales vía nutrientes y hormonas, la existencia de ambientes externos postnatales con carencias puede provocar una cascada de ajustes que preparen al feto para sobrevivir de la forma óptima en esas circunstancias. Así, por ejemplo, el feto puede reducir su dependencia metabólica a la insulina si anticipa un ambiente futuro con una ingesta calórica limitada. Cuando esta reducción de la dependencia metabólica a la insulina persiste hasta la edad adulta, la resistencia a la insulina puede incrementarse como resultado de la exposición a un ambiente con una ingesta con alto contenido calórico. Este tipo de desajuste es normal en poblaciones modernas en países con rentas medias y bajas. Asimismo, el incremento de la densidad de tejido adiposo abdominal (en el omento) es positivo si el individuo está expuesto después de nacer a un suministro de alimentos escaso o irregular, puesto que en situaciones de

estrés nutricional, se accede primera y rápidamente a la grasa acumulada (Gluckman y Hanson, 2005).

Sin embargo, si la predicción de las condiciones ambientales es errónea y el individuo sobrevive y se encuentra expuesto a un ambiente nutricionalmente rico, una excesiva dimensión del tronco provocará obesidad y el aumento del riesgo de padecer diabetes tipo 2. En ambos casos, el desajuste entre los ambientes uterino y postnatal aumentan el riesgo de sufrir obesidad y diabetes tipo 2 en la edad adulta.

En resumen, las PAR son rasgos adaptativos rentables que se han desarrollado en los humanos y en otros mamíferos para hacer frente de forma flexible a la variación de las condiciones ambientales caracterizadas por las privaciones, estrés y los riesgos elevados. La desventaja de las PAR es que, cuando las predicciones tempranas y las condiciones reales del entorno postnatal no coinciden, se produce un mayor riesgo de sufrir enfermedades en la edad adulta. Este «efecto secundario» carece de importancia cuando la mayoría de los individuos de una población no sobreviven más allá de la edad reproductiva. En estas poblaciones, las PAR actúan de forma positiva, ya que los efectos retardados asociados a ellas se desarrollan en su mayor parte después de los años reproductivos y no comprometen la adecuación del individuo. Este no es el caso de la mayoría de las poblaciones modernas, en las que una gran parte de los nacidos viven hasta bien superado el período reproductivo. Es en estas poblaciones en las que se suelen manifestar los efectos negativos de las PAR. Las PAR son interesantes en el estudio de las tendencias actuales en obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico en países con rentas bajas y medias, porque es donde encontraremos grandes subpoblaciones de descendientes nacidos en un marco nutricional normalmente rico y siempre obesogénico, cuyos padres y abuelos estuvieron expuestos a ambientes ancestrales de privación. Estas subpoblaciones se encuentran en mayor riesgo de desarrollar obesidad en la infancia y en la edad adulta, síndrome metabólico, enfermedades crónicas relacionadas y discapacidad.

Además, estas subpoblaciones suelen pertenecer a los segmentos más pobres de las poblaciones nacionales.

## 3.2. El papel de la epigenética

El funcionamiento de los mecanismos PAR debe estar sustentado en «indicios externos» o señales que estimulen los mecanismos sensores y provoquen una cadena de reacciones que traduzcan la señal en una respuesta. Revisamos cada uno de estos de forma independiente.

### 3.2.1. Sensores

¿Cuál es la naturaleza de los mecanismos sensoriales? Tradicionalmente, se ha pensado que los factores que operan como señales y provocan la respuesta adaptativa están asociados al estado nutricional materno, el estado de salud materno y, más en general, a las exposiciones maternas. Así, el que la madre sea fumadora, sufra obesidad, diabetes gestacional o hiperglicemia son señales que podrían desviar el desarrollo fetal y embrionario. Sin embargo, esta forma tradicional de verlo es posiblemente demasiado restringida. En primer lugar, existe evidencia empírica que sugiere que el universo de señales que producen un impacto se extiende más allá de aquellas incluidas en el «ambiente embrionario actual» y podrían reflejar e integrar afecciones asociadas con múltiples ambientes ancestrales, incluyendo los de los abuelos (Kuzawa, 2005). En segundo lugar, una línea de investigación en expansión sugiere que las señales que determinan la selección de estrategias de desarrollo provienen también del estado nutricional y de salud de los progenitores, así como de las exposiciones parentales (Bonduriansky y Day, 2018). Son los progenitores los que importan, no solo la madre. Volveremos a referirnos a esto más adelante.



### 3.2.2. Transducción<sup>2</sup>

¿Cuál es la naturaleza del proceso de «transducción» por el cual una señal obtenida de un ambiente particular funciona para detectar condiciones externas y luego provoca respuestas que alteran el desarrollo de un organismo? Cada vez existen más pruebas, obtenidas de estudios sobre animales en ambientes controlados y de estudios sobre poblaciones humanas expuestas a condiciones extremas, de que los procesos epigenéticos juegan un importante papel. La epigenética hace referencia a alteraciones de las expresiones genéticas potencialmente estables y mitóticamente heredables que no requieren cambios en los pares de bases del sustrato de ADN y que son plásticas puesto que pueden ser borradas y reestablecidas (Jaenisch and Bird 2003). En los últimos diez años, aproximadamente, se han identificado y estudiado múltiples tipos de alteraciones epigenéticas.

Entre ellas se puede mencionar la metilación de los sitios CpG, la acetilación de las colas de histonas, la remodelación cromática que altera la accesibilidad del ADN a la maquinaria transcritora, el ARN de código corto y largo y las microinterferencias de ARN. Excepto esta última, todas afectan el proceso transcriptor. Además, tanto la metilación de los sitios CpG como la acetilación de las colas de lisina conllevan la adición de grupos químicos que son entregados (y eliminados) por enzimas especializadas. La actividad epigenética de las moléculas de ARN consiste en reclutar factores de transcripción para un sitio o en bloquear o inhibir potenciadores o promotores.

Para entender la conexión entre las PAR y los procesos epigenéticos, puede ser útil fijarse en dos ejemplos: la diferenciación celular y la im-

pronta genética (Xu et al., 2019). En primer lugar, aunque todas las células que tienen núcleo contienen el mismo ADN, y por tanto las mismas «instrucciones», las células de distintos tejidos realizan distintas funciones y entregan distintos productos. Esto se consigue mediante una amplia programación epigenética en la fertilización y en la formación del cigoto durante estadios tempranos durante la vida embrionaria y fetal en los que se silencian o activan discrecionalmente regiones genómicas en función de la naturaleza de la célula.

En segundo lugar, los genes marcados («improntados») son genes cuya expresión depende estrictamente del progenitor. Los genes marcados de la madre son silenciados si se heredan de la madre y los genes marcados del padre son silenciados si son heredados del padre (Xu et al., 2019). La mayoría de los genes marcados están relacionados con el crecimiento y desarrollo placentario y fetal, y están agrupados en regiones genómicas cercanas. La impronta genómica se produce, entre otros, por el mecanismo de metilación de los promotores genéticos cercanos a los sitios CpG: cuando enzimas especializadas (metiltransferasas) añaden grupos metilo, las polimerasas y las proteínas asociadas que organizan la transcripción genética quedan bloqueadas y no se produce proteína. Cuando la impronta genómica no se produce correctamente, pueden expresarse genes equivocados en el momento equivocado. En concreto, si los genes marcados por el padre se expresan durante el período embrionario, inducirán al crecimiento placentario y fetal, mientras que, si los genes expresados están marcados por la madre, inhibirán el desarrollo de la placenta y del feto. Así pues, cualquier fallo que altere el equilibrio entre los genes marcados por el padre y por la madre puede malograr el crecimiento y desarrollo fetal con consecuencias a largo plazo para el feto.

Los genes marcados no son los únicos cuya codificación puede verse modificada durante el desarrollo por alteraciones genéticas. Ahora sabemos que durante la formación de gametos, la fertilización, la implantación del cigoto, la for-

<sup>2</sup> Transducción hace referencia a un proceso de señalización de la célula a través del cual una molécula-ligando se enlaza a la molécula receptora situada en una célula que, a su vez, produce una cascada de reacciones que se traducen en actividad en el núcleo de la célula, entre las que se incluye el reclutamiento de factores de transcripción que fomentan la expresión genética.

mación del embrión y el desarrollo fetal los genes son activados y desactivados para dirigir un complejo y delicado proceso de equilibrio entre crecimiento celular y diferenciación (Gilbert and Barrisi 2016). Estos procesos dependen, aunque no exclusivamente, de la programación y reprogramación epigenética, la cual es altamente sensible a las señales externas. Y lo que es más importante, algunas de estas señales son nutricionales. De hecho, la metilación y la acetilación son una función de la presencia de donantes de metilo y acetilo, los cuales se obtienen de nutrientes. Otras señales que promueven (inhiben) las marcas de metilación son las hormonales, como aquellas asociadas con la respuesta al estrés. Otras dependen de la exposición a toxinas y teratógenos. Así pues, existe un amplio sustrato a través del cual las señales en la vida del feto pueden iniciar respuestas vía alteraciones epigenéticas.

### 3.3. Ambientes, epigenética y la creciente prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico

Es sabido que existen componentes familiares tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2, y que una parte de esos son genéticos. Varios estudios de Asociación Genómica Completa (GWAS por sus siglas en inglés) han identificado múltiples variantes genéticas asociadas con la evaluación de las condiciones y riesgos utilizando la puntuación poligénica, confirmando la capacidad predictiva de estas variantes genéticas (Drong, Lindgren y McCarthy, 2012). Sin embargo, la genética no puede explicar el rápido aumento de la obesidad y de la prevalencia de la diabetes tipo 2, ni tampoco el amplio porcentaje de variabilidad explicado por componentes familiares. Aparte de esto, la «heredabilidad perdida» de ambos fenotipos está posiblemente asociada con dietas y estilos de vida compartidos que pueden producir efectos de larga duración en los descendientes, independientemente del proceso epigenético. Aunque estos efectos pueden considerarse todavía parte de lo que podemos llamar

vagamente «efectos retardados», no los clasificaremos en la familia de los efectos retardados incluidos en las PAR. Sin embargo, existe una creciente sospecha de que los procesos epigenéticos pueden entrar también en juego en estos mecanismos que no están relacionados con las PAR. La evidencia empírica procede de estudios con animales y humanos, como los que hemos señalado anteriormente, y también de estudios que detectan una relación entre los epialelos y el riesgo de sufrir obesidad y diabetes tipo 2. Estos estudios no prueban que los mecanismos PAR sean los responsables, solo que los cambios epigenéticos son firmes candidatos a estar involucrados (Drong, Lindgren y McCarthy, 2012).

En primer lugar, se ha demostrado en estudios sobre animales que la falta de folato, un nutriente del cual se sabe que está asociado a defectos del tubo neural en humanos, también está implicado en la metilación deficiente de regiones genéticas involucradas en el metabolismo del tejido adiposo y en la regulación de la insulina (Waterland y Jirtle, 2003).

En segundo lugar, estudios realizados entre los supervivientes de la hambruna holandesa revelan que los hijos de madres que sufrieron la hambruna durante los tres primeros meses de embarazo tenían un peso normal, pero tenían un riesgo excesivo de padecer obesidad y desórdenes metabólicos, mientras que los que estaban en el útero durante los tres últimos meses tenían menos peso al nacer, pero no experimentaban un excesivo riesgo de obesidad o desórdenes metabólicos. Además, el examen de los perfiles epigenéticos muestra importantes contrastes en los patrones de metilación de regiones genéticas asociadas con la regulación de la insulina y con el metabolismo del tejido adiposo (Drong, Lindgren y McCarthy, 2012).

Otro ejemplo procede de los Pima, un pueblo nativo americano que habita en el estado de Arizona (Estados Unidos) y muestra una elevada prevalencia de diabetes tipo 2. Algunos estudios han revelado que los descendientes de madres que padecieron diabetes tipo 2 durante el embarazo son mucho más propensos a desarrollar

obesidad y diabetes tipo 2 que sus hermanos/as concebidos cuando la madre no tenía la enfermedad. Estas diferencias no pueden deberse exclusivamente a la genética materna, por lo que el ambiente intrauterino tiene que jugar un papel importante (Drong, Lindgren, and McCarthy 2012).

Por último, los avances en tecnologías de alto rendimiento han posibilitado los estudios de la Asociación Epigenómica Completa (EWAS por sus siglas en inglés), que han permitido identificar un número de *loci* cuyos patrones de metilación están relacionados con la diabetes tipo 2 y la obesidad. Los genes en estos *loci* están implicados en un gran abanico de funciones, desde la regulación del peso corporal (POMC, FTO) al metabolismo de la insulina (PDX1), la regulación del crecimiento (IGF2), la biosíntesis y el metabolismo (ALOX1) (Drong, Lindgren y McCarthy, 2012; Algaba-Chueca et al., 2020; Fall, 2011; Youngson y Morris, 2013).

#### 4. LA DINÁMICA DE LOS MECANISMOS DE EFECTO RETARDADO

Los mecanismos identificados en las secciones 2 y 3 están en el centro de diversas líneas en la investigación sobre DOHaD, cada una de ellas con una historia singular y diferente base disciplinaria. No obstante, a pesar de las diferencias, todos estos mecanismos comparten una importante característica: señalan perturbaciones durante períodos críticos del desarrollo de un fenotipo provocadas por traumas tempranos ocurridos antes de la concepción, durante la vida embrionaria y fetal, en el período perinatal y durante los estadios tempranos de crecimiento físico y cognitivo. Los traumas en edades tempranas pueden provocar alteraciones en los procesos de crecimiento, diferenciación y función de los órganos, en la respuesta inmune, el desarrollo neuronal, la regulación metabólica e incluso en la formación de preferencias y conductas. Tras períodos de latencia de duración variable, pero normalmente prolongados, las alteraciones se manifiestan incrementando la propensión a las

enfermedades crónicas en la edad adulta, cuando los individuos alcanzan edades críticas.

Esta característica compartida coexiste, no obstante, con importantes diferencias que dividen los mecanismos en distintos tipos, asociados a distintos efectos. Por ejemplo, los mecanismos que dependen de cambios epigenéticos, como la metilación de las islas de CpG, que frustran la expresión genética y alteran la función metabólica, se han asociado con la obesidad infantil y adulta. Otros provocan lesión de órganos causada por una respuesta inmune a una bacteria, como ocurre con la enfermedad cardiaca reumática infantil y el aumento asociado del riesgo de estenosis valvular en los adultos. Otros, sin embargo, dependen del fallo del eje HPA como resultado de la adaptación al estrés crónico, como en el caso de abuso recurrente a edades tempranas que provoca depresión y ansiedad en la edad adulta. La diferencia entre estos mecanismos engloba una serie de características entre las que se incluye la naturaleza y el momento en el que se produce la exposición detonante, los períodos críticos y sensibles, el tipo de enfermedades crónicas en adultos relacionadas con la exposición, las edades críticas después de las cuales el daño se manifiesta y la naturaleza de la interacción entre los desencadenantes iniciales y la subsecuente exposición a condiciones ambientales.

Debido a la complejidad de estos mecanismos y a que sus bases biológicas no se comprenden suficientemente bien, no estamos convenientemente preparados para trazar de forma precisa las conexiones entre la exposición y los impactos a nivel individual, y no digamos de discernir los diferentes impactos a nivel poblacional. Sin embargo, es posible identificar dos situaciones en las cuales hay más posibilidades de observar estos mecanismos en funcionamiento.

##### 4.1. Crecimiento de las poblaciones en riesgo

Una condición necesaria para que cualquiera de los mecanismos mencionados anteriormente

funcione o se manifieste es que los individuos que hayan sufrido exposiciones a riesgos tempranas en la infancia que puedan provocar efectos retardados sobrevivan al menos hasta las edades críticas. Cuando existe una estrecha correlación entre la severidad de un trauma sufrido en edades tempranas y la mortalidad infantil, la población en riesgo de expresar efectos retardados se reduce. Cuando se rompe la conexión entre estos dos fenómenos, la población en riesgo de expresar efectos retardados aumenta y hay más probabilidades de observar los mecanismos. En consecuencia, los períodos en los que se produce una disminución significativa de la mortalidad infantil pueden estar seguidos por períodos en los que se expresan más los efectos retardados en los adultos. Veremos a continuación que esto depende de la naturaleza de la disminución de la mortalidad.

#### 4.1. Cambios intergeneracionales en los ambientes

Algunos de los mecanismos identificados anteriormente (programación fetal, PAR, inflamación sistémica) requieren que se produzcan cambios ambientales entre generaciones sucesivas. Así, por ejemplo, los mecanismos (o extensiones) PAR es más probable que operen si los ambientes ancestrales difieren de los actuales, y la discordancia entre lo que se espera y requiere en uno y en el otro es significativa. Veremos más adelante que el desarrollo generalizado de ambientes obesogénicos representa un cambio claramente importante que puede potencialmente activar los mecanismos PAR. Estos cambios pueden ser el resultado de las transformaciones que se han producido en un ambiente o pueden ser consecuencia de los flujos de migración que alteran la exposición de los grupos migrantes.

Por otro lado, las grandes obras de infraestructura sanitarias que mejoran el agua y el alcantarillado y reducen la exposición a enfermedades infecciosas, merman el funcionamiento de mecanismos asociados a la inflamación sistémica, ya que

las cohortes nacidas más recientemente pueden beneficiarse de esos cambios y tendrán menos oportunidades de manifestar efectos retardados que las cohortes más mayores que se encontraban mucho más expuestas a estas enfermedades.

En las secciones 5 y 6 exploraremos en más detalle estas dos condiciones.

## 5. DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD Y CRECIMIENTO DE LAS POBLACIONES EN RIESGO

La expresión retardada en la edad adulta de exposiciones a riesgos tempranas puede no ser siempre observable. En otros trabajos (Palloni y Beltran-Sanchez, 2015; Palloni y Beltran-Sanchez, 2017; Palloni y Souza, 2013) hemos definido las condiciones formales necesarias para la identificación empírica de los efectos retardados. Aquí enunciamos las dos condiciones que mejor pueden satisfacer las poblaciones modernas:

- i) Mejoras significativas en la supervivencia infantil e incremento de las posibilidades de sobrevivir más allá de las edades críticas.
- ii) Declive de la mortalidad debida, sobre todo, a la expansión de tecnologías médicas (vacunas, antibióticos) y en menor medida a la mejora de los estándares de vida y nutrición.

### 5.1. Mejoras en la supervivencia infantil

El aumento de la supervivencia infantil garantiza que una gran parte de los que tienen una exposición a riesgos temprana y que podrían manifestar efectos retardados más adelante, alcanzarán edades críticas. Si la mortalidad infantil es alta y, además, está estrechamente relacionada a exposiciones a riesgos tempranas. En la población adulta que sobreviva predominarán aquellos menos propensos a expresar efectos retardados. Si la mortalidad se reduce especialmente entre ni-

ños y niñas que se encuentran en mayor riesgo sufrir exposiciones a riesgos tempranos, el porcentaje de los que sobrevivan alcanzando edades críticas y en riesgo de sufrir efectos retardados se incrementará. La magnitud y naturaleza de este incremento dependerá de la naturaleza de la disminución de la mortalidad.

## **5.2. Naturaleza de la disminución de la mortalidad en países con rentas bajas y medias, y los efectos retardados**

No todos los declives que se producen en la mortalidad son del mismo tipo.

En la Europa y Norteamérica preindustriales, las mejoras en la higiene y los estándares de vida jugaron un papel más importante en la reducción de la mortalidad que la expansión de las tecnologías médicas. De hecho, la reducción de la mortalidad en estas poblaciones ya se había iniciado antes de 1940-1945, período tras el cual los antibióticos y las vacunas comenzaron a utilizarse más extensamente. Debido a esto, la supervivencia infantil se incrementó como resultado de la atenuación de las propias condiciones que podían estimular los mecanismos de programación fetal, concretamente, el estatus nutricional. Las enormes mejoras en la salud pública también jugaron un importante papel al reducir la exposición a enfermedades infecciosas, atenuando, por tanto, el funcionamiento de los mecanismos mediadores que conectan las infecciones en edades tempranas y los efectos retardados. Asimismo, la menor exposición a enfermedades infecciosas y parasitarias, así como la disminución de las posibilidades de contraerlas gracias a la sanidad pública, tuvo un efecto secundario: provocó mejoras, incluso mayores, en el estado nutricional de las madres y los hijos. Este es un efecto colateral beneficioso de las sinergias entre las enfermedades infecciosas y parasitarias y la nutrición (Scrimshaw, 1997; Scrimshaw, Taylor y Gordon, 1968).

Frente a lo que ocurría en Europa y Norteamérica, los casos de disminución de la mortali-

dad que se produjeron en países con rentas medias y bajas después de 1950 estuvieron fundamentalmente causados por la mejora de las tecnologías médicas, especialmente terapias para reducir las tasas de mortalidad de enfermedades infecciosas y parasitarias, y en mucha menor medida por la mejora del estatus nutricional de las madres y los niños o por la reducción de la exposición a enfermedades. Como consecuencia, aumentó la probabilidad de que un porcentaje mayor de individuos que sufrían escasez nutricional en el útero durante la primera infancia o en la niñez temprana sobreviviera, alcanzando una edad más alta que la alcanzada por poblaciones en las que la reducción de la mortalidad se basaba en las mejoras de los estándares de vida. La disminución de la exposición a enfermedades infecciosas como resultado de las mejoras en el saneamiento y el aumento en la resistencia a ellas como resultado de la vacunación pudo compensar parcialmente la tasa de aumento de población adulta que estuvo en peligro durante la infancia. Sin embargo, esto solo se producirá en tanto que las sinergias entre el estatus nutricional y las enfermedades infecciosas sean fuertes. Si estas sinergias se debilitan, el mejor saneamiento, la vacunación y la erradicación de las enfermedades parasitarias reducirán la mortalidad materna, perinatal, de la primera infancia y de los niños, pero no reducirán significativamente el porcentaje de una cohorte de nacimiento que será susceptible de sufrir efectos retardados en la edad adulta.

Por último, los países con rentas medias y bajas que experimentan un declive en la mortalidad debido a la aplicación de tratamientos médicos como los descritos anteriormente, también han mejorado lentamente las condiciones de vida y todavía tienen porcentajes importantes de niños y niñas que tienen retraso en el crecimiento o experimentan niveles límite de malnutrición (Popkin, 2001). En consecuencia, la rápida y repentina irrupción de un ambiente obesogénico aumentará las posibilidades de desequilibrios entre los ambientes ancestrales y postnatales, y el impacto de las dolencias tempranas vía PAR se verán consecuentemente exacerbadas.

La tabla 2.1 muestra una tabulación cruzada de los tipos de reducción de mortalidad y los mecanismos que relacionan las condiciones tempranas de vida con la salud adulta que se han identificado antes. Las columnas identifican los cuatro mecanismos que hemos examinado anteriormente y las filas presentan distintos regímenes de mortalidad en función de la causa principal que explica el declive de la mortalidad: mejoras en los estándares de vida, avances en la sanidad pública o innovaciones en la tecnología médica. Ningún descenso de la mortalidad se debe a un único factor. No obstante, en una primera aproximación, podemos asignar las poblaciones modernas a la celda que mejor refleja las características observadas; esto nos permitirá identificar las fuerzas más potentes y más débiles que vinculan las exposiciones tempranas con la salud y la mortalidad en la edad adulta (Palloni and Souza 2013). Utilizamos los símbolos «- -» o «-» para indicar la combinación de condiciones que llevarán a la disminución de la importancia de los efectos retardados; «+ +» o «+» para indicar lo contrario; y «?» para identificar los casos en los que la potencial tendencia a que existan efectos retardados es dudosa y depende de condiciones distintas a las que están incluidas en la tabla.

## 6. CAMBIOS INTERGENERACIONALES EN AMBIENTES Y POSIBILIDADES PARA LAS PAR

### 6.1. Tendencias globales

Tras el fin de la Segunda Guerra Mundial, la evolución del crecimiento físico humano experimentó un cambio drástico. Durante los últimos 50 o 60 años, la media mundial de ingesta calórica pasó de aproximadamente 2.000 calorías por persona y día a 2.800 en 2016 (NCD-RISc 2017) (NCD-RISc: [www.ncdrisc.org](http://www.ncdrisc.org), consultado en abril 2020; WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, consultado en abril 2020) (Chizuru et al., 2017). Este incremento en la ingesta calórica ha tenido como resultado un aumento del tamaño de las personas. Por otro lado, desde mediados del siglo XVIII (Fogel, 2004), la media de altura humana ha tendido a aumentar como resultado del incremento de la ingesta calórica y de la mejora del estado nutricional asociado a la disminución de la mortalidad. Sin embargo, al no existir un incremento paralelo del gasto de energía, parte del aumento en el suministro de calorías se ha traducido en un mayor peso. Los humanos han crecido a lo alto, pero también a lo ancho. Entre 1975 y 2015, la población adulta

TABLA 2.1

*Mecanismos de la edad adulta temprana y reducción de la mortalidad*

	Mecanismos mediadores entre exposiciones a riesgos tempranas y efectos retardados			
	Estado nutricional	Infecciones por enfermedades específicas	Infecciones múltiples recurrentes	Desajustes
Naturaleza de la reducción de la mortalidad				
Estándares de vida	- -	?	-	- -
Sanidad pública	-	-	-	?
Innovaciones médicas	+ +	?	+ +	+ +

mundial ha experimentado un aumento del IMC normalizado por edad de 22 a 25, aproximadamente. Asumiendo que simultáneamente se ha producido un aumento de 5 cm en la altura, esto significa un incremento de entre 4 y 5 kg por adulto. El porcentaje de individuos obesos ha pasado del 5,2 al 12,4%, mientras que la combinación de personas obesas y con sobrepeso ha pasado de alrededor de un 17 a un 39% (WHO, 2020: <https://www.who.int/nutrition/databases/bmi/en/>, consultado en noviembre de 2020). En ambos casos, la prevalencia ha aumentado en un 2,3% al año, lo que implica un tiempo de duplicación de unos 35 años. La tendencia entre niños y adolescentes es similar. Entre 1975 y 2016, la proporción de niños obesos y con sobrepeso pasó del 5 al 18% con un porcentaje medio de incremento del 3,4% al año, con un tiempo de duplicación de cerca de 21 años.

Aunque existe una gran heterogeneidad en la prevalencia de la obesidad y del sobrepeso entre unas poblaciones del mundo y otras, y dentro de las propias poblaciones, el fenómeno es indudablemente mundial, con diferentes poblaciones avanzando a diferentes velocidades, pero en la misma dirección. Los países con rentas bajas, por ejemplo, tienen una prevalencia más baja que sus homólogos más ricos, pero también en ellos el incremento es más rápido. Del mismo modo, las zonas rurales de la mayoría de los países tienen un IMC más bajo y menor prevalencia de obesidad y sobrepeso, pero también es en estas áreas donde los niveles absolutos parecen estar incrementando a mayor ritmo.

En parte como consecuencia del aumento de la obesidad y en parte como resultado secundario de alguno de los propios determinantes que la favorecen, ha aumentado la prevalencia del número de trastornos estrechamente relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Entre ellos se pueden mencionar la hiperglucemia, dislipemia, hipertensión, factores de coagulación alterados y obesidad abdominal, los cuales incrementan el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas e infarto. Cuando todas estas enfermedades o un subconjunto de ellas concurren, hablamos de «síndrome metabólico».

Existen otras dos características de las tendencias mundiales de la obesidad que merecen ser mencionadas. La primera es que hay importantes diferencias de género. De hecho, debido a que las mujeres experimentan, en general, una prevalencia de obesidad y sobrepeso más alta que los hombres, también son más propensas a desarrollar síndrome metabólico. Esto es significativo ya que las mujeres embarazadas obesas y con sobrepeso tienen más posibilidades de dar a luz niños que sufran obesidad y sobrepeso en la edad adulta. La segunda característica, es que algunas poblaciones soportan la «doble carga» de la obesidad y la desnutrición (Popkin, Richards y Montiero, 1996).

En estas poblaciones, la obesidad infantil coexiste con el retraso en el crecimiento y la desnutrición infantil y, paradójicamente, se puede buscar el origen de ambas en la pobreza generalizada y los bajos estándares de vida. Este es un fenómeno importante, ya que es en estas poblaciones donde hay más posibilidades de encontrar discordancias entre los ambientes modernos y ancestrales (véase también la sección 7 más adelante).

En resumen, las transformaciones que se produjeron tras la Segunda Guerra Mundial favorecieron la aparición de nuevos fenotipos, caracterizados por un mayor tamaño físico y relacionados con manifestaciones fisiológicas. El destino evolutivo de estos nuevos fenotipos depende de los mecanismos que crean y perpetúan los nuevos ambientes que favorecen los fenotipos anteriormente mencionados.

## 6.2. La formación de ambientes obesogénicos

Las fuerzas subyacentes causantes de estos cambios en el crecimiento físico humano a lo largo de los últimos cincuenta o sesenta años han sido relativamente bien entendidas. Se las ha relacionado con innovaciones tecnológicas que, de manera simultánea, han incrementado la producción de alimentos, revolucionado el transporte,

alterado la distribución del trabajo en los hogares y provocado una enorme redistribución y desplazamiento de la población desde las áreas rurales a las urbanas entre distintos países y dentro de ellos. El aumento mundial del sobrepeso y la obesidad se ha atribuido a «... cambios en el sistema global de alimentos que hace que los alimentos menos nutritivos sean más baratos y accesibles, al tiempo que disminuye la actividad física debido a los cambios tecnológicos en el lugar de trabajo, en casa y en el transporte» (Popkin, Corvalan y Grummer-Strawn, 2020).

Aunque todos estos son importantes macrotérminos que moldean los ambientes en los que los humanos modernos nacen, trabajan y se reproducen, una explicación de las mencionadas tendencias del tamaño corporal y las condiciones de salud relacionadas, así como la evaluación de las tendencias futuras, requiere identificar los procesos mediadores que están en juego a nivel micro en la creación de nuevos fenotipos. Entre estos, destacan los factores que fomentan la aparición de ambientes favorables para que operen las PAR, es decir los que incrementan la posibilidad de que se produzca una discordancia entre las condiciones ancestrales y actuales en las que los individuos consumen y gastan energía. Se trata de prácticas culturales y sociales que promueven las conductas individuales y generan exposiciones que fomentan el exceso y desequilibrio energético favoreciendo el aumento del tejido graso (Drong, Lindgren y McCarthy, 2012). Destacamos dos: los factores relacionados con los efectos parentales a través de los cuales el fenotipo parental influye en el fenotipo de los descendientes, y la inercia a lo largo de la vida que perpetúa la heredabilidad del fenotipo.

### 6.2.1. Efectos parentales

Utilizamos la expresión «efectos parentales» para referirnos a factores asociados con el estado de salud y conductas de los progenitores que pueden influir en las condiciones de antes del embarazo, embarazo y postparto que determinarán la

naturaleza de los ambientes fetales y postnatales, así como el marco familiar para el desarrollo infantil y de la adolescencia. En primer lugar, el estado de salud del padre y de la madre, su dieta y actividad física regulan el nivel de armonía existente entre los ambientes ancestrales y actuales a los que el feto estará expuesto. Así, por ejemplo, que la madre fume, consuma alcohol, sufra de obesidad, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, así como la nutrición materna durante el embarazo, pueden influir en la programación y reprogramación epigenética de las funciones metabólicas y del crecimiento de los órganos.

Igualmente, como han demostrado estudios en humanos y animales, la exposición materna al estrés incrementará el riesgo de disfunción del eje HPA con efectos postnatales potencialmente importantes. La dieta materna durante la lactancia es otro vehículo por el que se puede alterar el crecimiento y desarrollo del niño. La duración e intensidad de la lactancia son tan importantes como la composición de la leche materna (nutrientes, toxinas, etc.), muy influenciada también por los ambientes, dieta y actividad física maternos (Archer, 2015).

Aunque la literatura está dominada por las referencias a las condiciones maternas, estudios recientes señalan la importancia de las influencias paternas. La dieta paterna antes del embarazo, la obesidad, la diabetes tipo 2, la condición de fumador del padre o su actividad física parecen estar relacionadas con problemas de salud en edades tempranas y adultas. Falta todavía identificar los mecanismos precisos, pero algunos estudios establecen una relación entre las alteraciones epigenéticas en genes marcados y el traspaso de moléculas de ARN no codificadas al cigoto vía fluido seminal. Aunque la investigación sobre este punto es escasa, es posible que la obesidad en ambos padres al mismo tiempo pueda provocar efectos peores de los que se esperarían si solo uno de los progenitores estuviera afectado.

En segundo lugar, las recientes investigaciones en biología evolutiva ponen claramente de manifiesto la existencia de mecanismos hereditarios no genéticos y su influencia en el proceso



evolutivo (Jablonka y Lamb, 2006). La copia, imitación y transmisión generalizada de símbolos genéticos entre padres e hijos y entre individuos e iguales, juegan un papel fundamental. De este modo, el marco familiar en el que se socializa a los niños y adolescentes es importante para las preferencias de formación, fijación de gustos y hábitos y elección de relaciones no familiares (amigos e iguales). Estos son todos factores que influyen en la probabilidad de que se refuerce o se debilite el impacto de las exposiciones intrauterinas o posnatales. Los ambientes en los que viven los niños y niñas y los adolescentes son poderosos determinantes de algunos de los antecedentes de la obesidad adulta, como la alteración de la síntesis de lípidos, el almacenamiento y la degradación de lípidos, todos ellos provocados por el desarrollo de gustos y preferencias relacionadas con la dieta y la actividad física.

Estas, a su vez, pueden tener el efecto de reforzar o debilitar una base fisiológica para esos gustos y preferencias.

### 6.2.2. *La inercia del ciclo de vida y la transmisión transgeneracional*

Las modificaciones relativamente estables del perfil epigenético de un individuo vía exposición uterina, lactancia o dieta en la primera infancia y niñez temprana pueden ocasionar riesgos permanentes de irregularidades metabólicas y provocar obesidad y síndrome prediabético. Además, ciertos hábitos que influyen sobre la dieta de adolescentes y adultos y la actividad física se aprenden a edades tempranas en los ambientes parentales a través de la socialización y el aprendizaje. Cuando estos dos grupos de factores actúan conjuntamente, pueden restringir las rutas que puede seguir un individuo en la edad adulta y dirigirlos hacia aquellas que elevan o mantienen el riesgo de sufrir obesidad y síndrome metabólico. Es probable que estas condiciones sean en parte responsables de la estrecha correlación observada entre la obesidad infantil y adulta. Si son relevan-

tes, estos mecanismos tendrán un alto grado de inercia que hará que el tamaño físico de adulto y las condiciones de salud relacionadas continúen reflejando los ambientes de edades tempranas en momentos bastante más tardíos de la vida de un individuo. Si esto ocurre, existe una alta probabilidad de que los descendientes del adulto también sufran afecciones similares a las de los padres, alimentando de este modo un círculo vicioso en el que las características familiares que favorecen el fenotipo se reproducen a través de generaciones. De este modo, la inercia del ciclo de la vida se convierte en un vehículo para la transmisión generacional del fenotipo.

### 6.2.3. *Rudimentos de un modelo formal de transmisión de la obesidad y del síndrome metabólico*

Si se pudiera establecer un «coeficiente de heredabilidad de la obesidad» que representase los efectos parentales y un «coeficiente de inercia del ciclo de la vida» que reflejara la probabilidad de morbilidad de los individuos adultos a causa de su cambio de estado/condición de obeso a no obeso y viceversa, sería posible predecir la evolución futura de los fenotipos de interés, entre ellos obesidad, síndrome metabólico y las enfermedades relacionadas. Se podría hacer en cuatro pasos:

- i) *Coficiente de la heredabilidad de la obesidad*: debería ser una función de cuatro variables. La primera, estado de obesidad y diabetes tipo 2 parental antes del embarazo, dieta materna y condiciones de embarazo, todo lo cual moldea los procesos intrauterinos (incluyendo las restricciones maternas y las modificaciones epigenéticas). Segundo, la composición de la leche materna, intensidad y duración de la lactancia, que determinan en buena medida el entorno de los bebés. En tercer lugar, las variables relaciona-

das con el efecto parental durante la primera infancia y adolescencia. Por último, las variables que reflejan los efectos parentales a los que la descendencia se ve expuesta durante la infancia temprana y la adolescencia, los cuales pueden determinar su exposición a ambientes obesogénicos. Así, el coeficiente de heredabilidad de la obesidad es una medida del grado en el que los descendientes heredan el estado de obesidad parental y, por tanto, es un indicador del riesgo de desarrollar obesidad en la infancia y adolescencia. La aplicación del coeficiente de heredabilidad debería permitir estimar la distribución de los adolescentes según el riesgo y estado de obesidad.

- ii) *Coefficiente de inercia del ciclo de la vida:* debería ser una función de variables que caractericen el entorno y su naturaleza obesogénica. Puede incluir factores relacionados con el lugar de residencia, las condiciones de trabajo, las oportunidades de ocio y la selección de compañeros (iguales), los cuales pueden inhibir o aumentar las oportunidades de fijar la dieta y las preferencias respecto a las actividades físicas, los hábitos de sueño y la exposición y adaptación al estrés. Como resultado de aplicar la inercia del ciclo de vida, podremos clasificar a los individuos según la edad cronológica y el riesgo o estado de obesidad.
- iii) *Distribución de los descendientes:* al combinar (i) y (ii) con información sobre el emparejamiento selectivo y las diferencias en fertilidad por causas de la obesidad, podemos obtener la distribución de la descendencia según el riesgo de obesidad. Volviendo atrás y estimando (i) y (ii) en la generación de descendientes, obtendremos la distribución de los descendientes por riesgo y estado de obesidad. Esto permitirá una distribución de los adultos por estado de obesidad y edad cronológica.

- iv) *Prevalencia del síndrome metabólico entre los descendientes:* en este último paso, se aplica el riesgo estimado de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y otras afecciones crónicas a la distribución de los descendientes generada en (iii) para estimar la prevalencia en adultos.

## 7. OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2 ENTRE LOS MIGRANTES

Según recientes estimaciones, el número de migrantes en el mundo ha pasado de unos 173 millones en el año 2000 a alrededor de 258 millones en el 2017 (IOM, 2019), de los cuales dos terceras partes son migrantes que se desplazan desde países con rentas medias y bajas a países con rentas altas. Aunque con algunas excepciones, los migrantes a países con rentas altas son de extracción pobre y muchos proceden de zonas rurales en las que las condiciones de vida son precarias y la exposición a enfermedades sistémicas infecciosas y parasitarias y a carencias nutricionales son bastante comunes, sobre todo entre las mujeres y niños.

Existe una extensa literatura documentando el llamado «efecto del migrante sano», según el cual las condiciones de salud y la mortalidad en inmigrantes adultos parecen ser mejores que entre los habitantes autóctonos (Palloni and Arias 2004). Esto parece contradecir las expectativas, es decir, que las poblaciones migrantes estén expuestas a un mayor riesgo de sufrir efectos retardados. Sin embargo, la evidencia empírica para niños migrantes nacidos en el país de origen y en el país de destino es bastante heterogénea y ocasiona inferencias contradictorias dependiendo de la muestra, los lugares de origen y de destino, y la combinación de los dos. Y, sin embargo, son estas poblaciones migrantes de niños las que presentan condiciones cuasi experimentales para probar las hipótesis sobre las PAR. Esto se debe a que tanto ellos como sus padres y ancestros cumplen las dos condiciones señaladas en las secciones 5 y 6.

## 7.1. Crecimiento de la población en riesgo

En primer lugar, aunque la mayoría de las poblaciones migrantes son originarias de lugares en los que las enfermedades infecciosas y parasitarias son frecuentes, durante los últimos cincuenta años han experimentado un declive de la mortalidad secular que ha provocado una profunda reducción de la mortalidad infantil, pasando, por ejemplo, en niños por debajo de 5 años, de niveles de unos 250‰ niños y niñas a 50‰. Puesto que buena parte de este avance se debe al uso de sulfamidas, antibióticos y vacunas, y no a la mejora sustancial de los estándares de vida, en las poblaciones actuales de niños, niñas y adultos en estos países, un elevado porcentaje de ellos estuvieron expuestos durante el embarazo y en los primeros años de vida a condiciones muy semejantes a las de los ambientes ancestrales. Por tanto, a la primera condición mencionada anteriormente, el incremento del porcentaje de población en riesgo, se cumple.

## 7.2. Cambios intergeneracionales en los ambientes

Existen tres tipos de migrantes desplazándose desde países con rentas medias y bajas a países con rentas altas: *i*) los que nacieron y se criaron en centros urbanos en el país de origen; *ii*) los que migraron en dos fases: dejaron primero las

áreas rurales y se asentaron temporalmente en un centro urbano en el mismo país (o en uno distinto, pero siempre en un país con renta media-baja), y después, tras estancias de duración variable, migraron a ciudades en países con renta alta, y *iii*) los que procedían de zonas rurales, pero eludieron el estado intermedio.

Cada uno de estos grupos se caracteriza por diferentes condiciones de exposición que determinan el grado de diferencia entre sus ambientes ancestrales y actuales y, por tanto, afectan la probabilidad de experimentar PAR.

Por un lado, el lugar de destino marca una diferencia. Los diferentes contextos nacionales generan contrastes heterogéneos entre los ambientes ancestrales y actuales, ya que influyen en la expresión de los efectos parentales y regulan los niveles de inercia del ciclo de vida. Así, por ejemplo, los migrantes a áreas urbanas donde la obesidad y la enfermedad metabólica tienen mayor prevalencia, están expuestos a unos riesgos diferentes a los que están expuestos los que migran a áreas urbanas donde estas afecciones tienen menor prevalencia. En cambio, estas condiciones serán muy distintas en países donde los migrantes están segregados y pueden mantener sus costumbres y hábitos tradicionales.

La tabla 2.2 muestra algunas de las posibles características generadas por la combinación de condiciones en los lugares de origen y destino.

TABLA 2.2  
*Diferentes escenarios para el funcionamiento de los mecanismos PAR*

	Lugar de origen y tipo de migrante			
	Migrante rural de una etapa	Migrante rural de dos etapas	Origen ancestral urbano-urbano	Origen ancestral urbano-rural
Lugar de destino				
Rural moderno	*	*	*	*
Urbano/ambientes obesogénicos bajos	***	**	**	**
Urbano/ambientes obesogénicos medios	*****	****	**	**
Urbano/ambientes obesogénicos altos	*****	*****	****	***

Las celdas con mayor número de asteriscos muestran entornos en los que se esperaría una alta prevalencia de afecciones que incrementan la discrepancia entre los ambientes ancestrales y actuales, y en los que los efectos parentales y la inercia del ciclo de vida generan un porcentaje de reproducibilidad más elevado de los fenotipos de la obesidad y del síndrome metabólico. Aunque la diferencia entre algunas de las celdas de la tabla es vaga y poco precisa y la categorización de exposiciones a ambientes obesogénicos ambigua, los casos extremos en la tabla están bien definidos. Así, por ejemplo, las poblaciones migrantes en la primera columna y última fila son quizá las poblaciones más en riesgo, seguidas por el resto de los tipos en la última fila.

En la sección 7.3, a continuación, se resumen los resultados empíricos de estudios en los que los investigadores han aprovechado condiciones que reproducen de manera aproximada las que se muestran en la tabla 2.2. Estos estudios obtienen una imagen poco clara, ya que mientras que en algunos casos la hipótesis PAR se sustenta, en otros la evidencia empírica es poco robusta y/o no concluyente.

### 7.3. Estudios empíricos

Se ha realizado una amplia búsqueda bibliográfica con el objeto de recopilar informes de investigación sobre la prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico en poblaciones residentes en países con rentas altas<sup>3</sup>. Para realizar la búsqueda bibliográfica, utilizamos PubMed además de otros motores de búsqueda. Hemos tenido en cuenta dos tipos de estudios:

- i) Aquellos que incluyen comparaciones entre migrantes nacidos en los países de

origen y/o primera generación y la población autóctona.

- ii) Los que incluyen comparaciones entre migrantes nacidos en los países de origen y/o primera generación y poblaciones rurales o urbanas no migrantes en los países de origen.

La tabla recogida en el apéndice presenta una muestra de los estudios más importantes que hemos encontrado. Representan estudios típicos que, sin embargo, en ocasiones, solo siguen más o menos un diseño que se aproxima al ideal para obtener inferencias sobre cómo actúan las PAR. Los hemos clasificado según varias dimensiones, entre ellas la naturaleza del estudio, las poblaciones a las que se refieren, los grupos de edad que se tienen en cuenta y las conclusiones y resultados empíricos. Aunque nos hemos centrado en los estudios que se ocupan de la obesidad, del síndrome metabólico y de algunos de sus componentes, también incluimos otros que se fijan en las conductas de salud, un importante determinante de las diferencias observadas entre los migrantes y no migrantes. Por último, incluimos ejemplos de metaanálisis y estudios de revisión que resumen los hallazgos de multitud de artículos de revisión.

La principal conclusión que se obtiene de la tabla es que los datos confirman la existencia de patrones que aparecerían en condiciones PAR. Es decir, en la inmensa mayoría de los estudios (incluyendo los resumidos en estudios de revisión y metaanálisis), se encuentran los gradientes que cabrían esperar, y la obesidad, diabetes tipo 2 y otros indicadores de síndrome metabólico son más pronunciados entre los migrantes adultos y sus hijos que entre las poblaciones nativas. En general, también son más elevados cuando se los compara con los del país de origen. Aunque la heterogeneidad de las poblaciones objeto de estudio es en cierto modo limitada, estos patrones se observan indistintamente en el país de origen y de destino de los migrantes. Sin embargo, los estudios tienen también una serie de limitaciones que invitan a moderar el entusiasmo. En primer

<sup>3</sup> 2 La búsqueda se diseñó para realizar análisis preliminares de datos, como hacemos aquí. No se diseñó para hacer un metaanálisis sistemático. De este modo, es posible que nuestra muestra de estudios no incluya algunos que, en otro caso, estarían incluidos en un metaanálisis. El sesgo opuesto, la inclusión de estudios que no proporcionan información, se ha evitado mediante una cuidadosa selección.

lugar, salvo unas pocas excepciones, estos estudios no identifican las variables o las rutas mediadoras responsables de los contrastes observados. Solo unos cuantos controlan las condiciones socioeconómicas, tipo de dieta y niveles de actividad física, y pocos están preparados para hacer un seguimiento a lo largo del tiempo de los cambios en estas condiciones y, concretamente, para valorar el papel de la duración de la migración. En segundo lugar, no se puede realizar una prueba de comprobación de las PAR a no ser que las unidades de observación sean las parejas madre-hijo/a, o incluso mejor, el trío madre-padre-hijos. En tercer lugar, solo un pequeño grupo entre los estudios que hemos revisado pueden realmente evaluar los contrastes entre las poblaciones migrantes en el país de destino y las poblaciones migrantes en el país de origen. El más importante de estos estudios es RODAM, una investigación sobre migrantes ghaneses en tres ciudades europeas y en Ghana.

Ninguno de los otros estudios se acerca al diseño de RODAM. Por último, solo unos pocos resultados de investigación toman en consideración biomarcadores y solo uno evalúa los perfiles epigenéticos.

En resumen, nuestra investigación sobre los resultados empíricos existentes envía un mensaje ambiguo: por un lado, los resultados empíricos concuerdan ampliamente con la hipótesis PAR; por otro lado, los diseños de investigación empleados en estos estudios no son lo suficientemente sofisticados como para desechar explicaciones alternativas.

## 8. RESUMEN Y CONCLUSIÓN

Se ha afirmado que un importante factor que contribuye al aumento de la obesidad y del síndrome metabólico a nivel mundial puede estar relacionado con el rápido crecimiento de poblaciones en riesgo y en entornos caracterizados por unas condiciones obesogénicas sin precedentes. Estos dos factores dejan un amplio espacio libre para que operen los mecanismos que se

ponen en marcha como consecuencia del choque entre los ambientes que se esperaba existirían tras el nacimiento y los que realmente se experimentan. Apoyando este proceso, podemos encontrar una serie de mecanismos diseñados para mejorar las repuestas plásticas a los retos ambientales y para favorecer la adaptación de un organismo en desarrollo, incluyendo las restricciones maternas y, lo que es más importante, los cambios epigenéticos. Puesto que los estudios clínicos en condiciones controladas son difíciles, si no imposibles de implementar, existen poblaciones en condiciones naturales que proporcionan condiciones casi experimentales para poner a prueba las hipótesis relacionadas con el desajuste entre ambientes ancestrales y actuales. Se trata de las poblaciones migrantes en origen y destino, y las poblaciones autóctonas en el lugar de destino. El diseño del estudio puede ofrecer una oportunidad de obtener inferencias causales más fuertes con algunas características adicionales: *i*) diferencia en el grado de exposición a ambientes obesogénicos tanto en origen como en destino en las tres subpoblaciones de interés (migrantes adultos y su descendencia en el lugar de origen, no migrantes adultos y sus descendientes en destino y no migrantes adultos y sus descendientes en origen). Se conseguirá una mayor robustez en el estudio si se incluye información sobre la edad en el momento de la migración, tiempo transcurrido desde la migración, trayectoria del estatus socioeconómico y exposición al estrés.

Se ha revisado una muestra muy selecta de estudios, la mayoría de los cuales confirma los patrones esperados en condiciones reguladas por mecanismos PAR, en concreto, que tanto los migrantes adultos como niños experimentan una prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico (o diabetes tipo 2) más elevada que las poblaciones autóctonas. Igualmente, las poblaciones migrantes parecen verse más afectadas que las poblaciones no migrantes en los países de origen, tanto residentes en ambientes urbanos como rurales. Aunque estos resultados son alentadores, no son sólidos, ya que en la mayoría de los casos

los diseños de investigación de los estudios tienen importantes deficiencias y, sobre todo, no son apropiados para identificar los mecanismos de las PAR. Esperamos que en el futuro los estudios

mejoren en ambos aspectos, es decir, fortaleciendo las condiciones para permitir desarrollar inferencias causales fuertes y enriqueciendo los ámbitos de estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algaba-Chueca, F., Maymo-Masip, E., Ejarque, M., Ballesteros, M., Llauro, G., Lopez, C., Guarque, A., Serena, C., Martínez-Guasch, L., Gutiérrez, C., Bosch, R., Vendrell, J., Megia, A. y Fernandez-Veledo, S. (2020). Gestational diabetes impacts fetal precursor cell responses with potential consequences for offspring. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(3), 351-363. doi: 10.1002/sctm.19-0242.
- Almond, D. (2006). Is the 1918 Influenza Pandemic Over? Long-term effects of in utero influenza exposure in the post-1940 U.S. Population. *Journal of Political Economy*, 114(4), 672-712.
- Archer, E. (2015). The childhood obesity epidemic as a result of nongenetic evolution: The maternal resources hypothesis. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(1), 77-92. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.006.
- Barker, D. J. P. (1998a). *Mothers, babies, and health in later life* (2.<sup>a</sup> ed.). Edimburgo, Nueva York: Churchill Livingstone.
- Barker, D. J. P., Eriksson, J. G. y Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, 31(6), 1235-39.
- Barker, D. J. P. (1998b). Mothers, babies and health in later life.
- Barker, D. J. P. y Osmond, C. (1987). Infant mortality, death rates from stroke in England and Wales predict mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 10, 1077-1081.
- Barker, D. J. P. (2012). Development origins of chronic disease. *Public Health*, 126.
- Bateson, P. y Gluckman, P. (2011a). *Plasticity, robustness, development and evolution*. Cambridge.
- Bateson, P. y Gluckman, P. (2011b). *Plasticity and robustness in development and evolution*. Cambridge.
- Bengtsson, T. y Lindstrom, M. (2000). Childhood misery and disease in later life: the effects on mortality in old age of hazards experienced in early life, Southern Sweden, 1760-1894. *Population Studies*, 54(263-277).
- Bonduriansky, R. y Day, T. (2018). *Extended heredity: A new understanding of inheritance and evolution*. Princeton, Nueva Jersey: Princeton University Press.
- Callahan, E. A. (2019). *Current status and response to the global obesity pandemic*. Washington, DC: National Academy Press.
- Caselli, G. y Capocaccia, R. (1989). Age, period, cohort and early mortality: an analysis of adult mortality in Italy. *Popul Stud (Camb)*, 43(1), 133-153. doi: 10.1080/0032472031000143886.
- Chizuru, N., Borghi, E., Branca, F. y De Onis, M. (2017). Global trends in overweight and obesity. En I. Romieu, L. Dossus y W. C. Willett (eds.), *Energy balance and obesity* (pp. 9-17). Ginebra, Suiza: WHO Press.
- Costa, D. (2000). Understanding the twentieth-century decline in chronic conditions among older men. *Demography*.
- Costa, D. L. (1993). Height, weight, wartime stress, and older age mortality: Evidence from the Union Army Records. *Explorations in Economic History*, 30(4), 424-449. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/exeh.1993.1018>.
- Danesh, J., Whincup, P., Walker, M., Lennon, L., Thomson, A., Appleby, P., Gallimore, J. R. y Pepys, M. B. (2000). Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 321(7255), 199-204.
- Derrick, V. P. A. (1927). Observations on (1) error on age in the population statistics of England and Wales, and (2) the changes in mortality indicated by the National Records. *Journal of the Institute of Actuaries (1886-1994)*, 58(2), 117-159.
- Drong, A. W., Lindgren, C. M. y McCarthy, M. I. (2012). The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther*, 92(6), 707-715. doi: 10.1038/clpt.2012.149.

- Elo, I. T. y Preston, S. H. (1992). Effects of early-life conditions on adult mortality: A review. *Population Index*, 58(2), 186-212. doi: 10.2307/3644718.
- Fall, C. H. D. (2011). «Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life.» *Annals of Human Biology* 38 (4):410-428. doi: 10.3109/03014460.2011.592513.
- Finch, C. E. (2007a). Chapter 1 - Inflammation and oxidation in aging and chronic diseases. En C. E. Finch (ed.), *The biology of human longevity* (pp. 1-112). Burlington: Academic Press.
- Finch, C. E. (2007b). Chapter 4 - Nutrition and infection in the developmental influences on aging. En C. E. Finch (ed.), *The biology of human longevity* (pp. 233-304). Burlington: Academic Press.
- Finch, C. E. y Crimmins, E. M. (2004). Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science*, 305, 1736-1739. doi: 10.1126/science.1092556305/5691/1736 [pii].
- Fogel, R. W. (2004). *The escape from hunger and premature death*. Cambridge.
- Fong, I. W. (2000). Emerging relations between infectious disease and coronary artery disease and atherosclerosis. *Canadian Medical Journal*, 163, 49-56.
- Forsdahl, A. (1978). Living conditions in childhood and subsequent development of risk factors for arteriosclerotic heart disease. The cardiovascular survey in finmark 1974-75. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 32(1), 34-37.
- Forsdahl, A. (2002). Commentary: Childhood deprivation and adult mortality. *International Journal of Epidemiology*, 31(2), 308.
- Frost, W. H. (1939). The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *American Journal of Hygiene*, 30, 91-96.
- Fugate, J., Jennifer, E., Lyons, L., Kiran, Thakur, T., Smith, B. R., Hedley-Whyte, E. T. y Mateen, F. J. (2014). Infectious causes of stroke. *Lancet*, 14, 869-880.
- Gilbert, S. F. y Barresi, M. J. F. (2016). *Developmental biology* (7.<sup>a</sup> ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publishers.
- Gilbert, S. F. y Epel, D. (2015). *Ecological developmental biology : the environmental regulation of development, health, and evolution* (2.<sup>a</sup> ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Gluckman, P. y Hanson, M. (2005). *The fetal matrix: Evolution, development and disease*. En P. D. Gluckman y P. D. Hanson (2006), *The developmental origins of health and disease*: Cambridge.
- Hales, C. N. y Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, 60(5).
- Harris, B. (2001). Commentary «The child is father of the man». The relationship between child health and adult mortality in the 19th and 20th centuries. *International Journal of Epidemiology*, 30, 688-696.
- Jablonska, E. y Lamb, M. J. (2006). *Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. The {MIT} Press.
- Jaenisch, R. y Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245-254. doi: 10.1038/ng1089.
- Kermack, W. O., McEnderick, A. G. y McKinlay, P. L. (1934a). Death rates in Great Britain and Sweden: expression of specific mortality rates as product of two factors, and some consequences thereof. *Journal of Hygiene*, 34, 433-457.
- Kermack, W. O., McEnderick, A. G. y McKinlay, P. L. (1934b). Death rates in Great Britain and Sweden: some general regularities and their significance. *Lancet*, i, 698-703.
- Kuzawa, C. W. (2005). Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *American Journal of Human Biology*, 17(1), 5-21.
- Lucas, A. (1991a). Programming by early nutrition in man. En G. R. Bock y T. J. Cole (eds.), *The childhood environment and adult disease*. Chichester: John Wiley.
- Lucas, A. (1991b). Programming by early nutrition in man. En G.R. Bock y J. Whelen (eds.), *The childhood environment and adult disease* (pp. 38-55). Chichester: John Wiley.
- Lucas, A. (1994). Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Archives of Disease in Childhood*, 71(4), 288-90.
- Lucas, A., Fewtrell, M. S. y Cole, T. J. (1999). Fetal origins of adult disease---the hypothesis revisited. *BMJ*, 319(7204), 245-249.
- Mason, W. M. y Smith, H. L. (1981). Age-period-cohort analysis and the study of deaths from pulmonary tuberculosis. En *Research Reports No. 81-15*. Population Studies Center, University of Michigan.

- NCD-RISc, WHO (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627-2642. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32129-3.
- Neel, J. V. (1999). Diabetes mellitus: A «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? 1962. *Bull World Health Organ*, 77(8), 694-703; discussion 692-3.
- Palloni, A. y Beltran-Sanchez, H. (2017). Discrete Barker frailty and warped older age mortality dynamics. *Demography*, 54(2), 655-671.
- Palloni, A. y Hill, K. (1992). Demographic responses to economic shocks: The case of Latin America. En *The peopling of the americas* (pp. 411-438). Lieja, Bélgica: IUSSP.
- Palloni, A. y Arias, E. (2004). Paradox lost: Explaining hispanic adult mortality advantage. *Demography* (forthcoming).
- Palloni, A. y Beltran-Sanchez, H. (2015). Demographic consequences of Barker frailty. En R. Schoen (ed.), *Dynamic demographic analysis* (pp. 147-176). Cham: Springer International Publishing.
- Palloni, A. y Souza, L. (2013). The fragility of the future and the tug of the past: Longevity in Latin America and the Caribbean. *Demographic Research*, 29(21), 543-578.
- Popkin, B. M. (2001). Nutrition transition and obesity in the developing world. *Journal of Nutrition*, 871S-873S.
- Popkin, B. M., Corvalan, C. y Grummer-Strawn, L. M. (2020). Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *The Lancet*, 395(10217), 65-74. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32497-3.
- Popkin, B. M., Richards, M. K. y Montiero, C. A. (1996). Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *Journal of Nutrition*, 126(12), 3009-3016.
- Preston, S. H. y Van de Walle, E. (1978). Urban French mortality in the nineteenth century. *Population Studies*, 32, 275-297.
- Scrimshaw, N. S. y SanGiovanni, J. P. (1997). Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66(2), 464S-477S.
- Scrimshaw, N. S. (1997). Nutrition and health from womb to tomb. *Food and Nutrition Bulletin*, 18(1), 1-19.
- Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E. y Everett Gordon, J. (1968). *Interactions of nutrition and infection*, World Health Organization. Monograph series no. 57. Ginebra: World Health Organization.
- Steckel, R. y Rose, J. (2002). *The backbone of history: Health and nutrition in the western hemisphere*. Cambridge.
- Waterland, R. A. y Jirtle, R. L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*, 23(15), 5293-300. doi: 10.1128/mcb.23.15.5293-5300.2003.
- Xu, Q., Xiang, Y., Wang, Q., Wang, L., Brind'Amour, J., Bogutz, A. B., Zhang, Y., Zhang, B., Yu, G., Xia, W., Du, Z., Huang, C., Ma, J., Zheng, H., Li, Y., Liu, C., Walker, C. L., Jonasch, E., Lefebvre, L., Wu, M., Lorincz, M. C., Li, W., Li, L. y Xie, W. (2019). SETD2 regulates the maternal epigenome, genomic imprinting and embryonic development. *Nat Genet*, 51(5), 844-856. doi: 10.1038/s41588-019-0398-7.
- Youngson, N. A. y Morris, M. J. (2013). What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 368(1609), 20110337. doi: 10.1098/rstb.2011.0337.



## APÉNDICE

Estudio	Tipo de estudio	Población objeto de estudio	Grupos de edad	Efectos	Resultados
Agyemang et al., 2009	Revisión de la literatura	Población descendiente de africanos subsaharianos viviendo en Europa y poblaciones autóctonas	Adultos	Obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión CHD, infarto	La población africana subsahariana tiene riesgos excesivos (excepto CH)
Agyemang et al., 2011	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Comparación de la población descendiente india y afrocaribeña y las poblaciones nativas en Reino Unido y Países Bajos	Adultos	Diabetes tipo 2	Los migrantes tienen una prevalencia de diabetes tipo 2 más alta que los autóctonos. Las poblaciones descendientes de indios y afrocaribeños que viven en Reino Unido tiene una prevalencia de diabetes tipo 2 más baja que los que viven en los Países Bajos
Agyemang et al., 2016	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestras de ghaneses en Ámsterdam, Londres, Berlín y áreas urbanas y rurales en Ghana	Adultos	Obesidad, Diabetes tipo 2	La prevalencia de la obesidad y diabetes tipo 2 más baja se localiza en la Ghana rural, seguida por la de la Ghana urbana. La más elevada corresponde a los que viven en el extranjero, especialmente en Londres
Baratin et al., 2019	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Ghaneses en Ghana y en Londres, Berlín y Ámsterdam	Adultos	Obesidad	El efecto del estrés percibido en el trabajo entre migrantes tiene fuerte impacto en la obesidad y el sobrepeso. Entre los ghaneses en Ghana, la relación es al contrario: estrés más alto en el trabajo.
Besharat et al., 2014	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Hijos de padres migrantes en Suecia y niños autóctonos	Niños	Obesidad, Dietary Score	Los niños migrantes son más obesos y tienen niveles más bajos de actividad física y mejores dietas

Estudio	Tipo de estudio	Población objeto de estudio	Grupos de edad	Efectos	Resultados
Besharat et al., 2014	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Niños migrantes y niños nacidos en Estocolmo	Niños	Trayectorias del IMC (Índice de Masa Corporal)	Grandes contrastes en trayectorias: los niños autóctonos tienen un IMC más alto en edades tempranas pero mucho más bajo en edades posteriores. El IMC crece rápidamente en los niños migrantes y supera el IMC de los niños autóctonos.
Boateng et al., 2017	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Migrantes ghaneses en Londres, Berlín y Ámsterdam	Adultos	Enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, biomarcadores de la sangre, enfermedades cardiovasculares	El riesgo es mayor entre los migrantes en Londres, Berlín y Ámsterdam que entre las poblaciones en las áreas urbanas y rurales de Ghana.
Boateng et al., 2019	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestras de Ghana rural y urbana y ghaneses en tres ciudades europeas	Adultos	Indicadores de síndrome metabólico	La adherencia a una dieta variada y a una dieta de arroz/pasta disminuye los riesgos en las áreas urbanas
Chambers et al., 2015	Estudio empírico utilizando un estudio de prospección	Muestras de población de descendientes indoasiáticos y europeos en Reino Unido	Adultos	Diabetes tipo 2, biomarcadores, perfiles de metilación	Contrastes entre los biomarcadores y perfiles epigenéticos entre las poblaciones con ancestros indoasiáticos y europeos. Existían importantes diferencias en la incidencia de diabetes tipo 2, biomarcadores y perfiles de metilación.
Fredriks, 2005	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Niños migrantes marroquíes y turcos y niños holandeses	Niños	Obesidad	Los niños migrantes experimentan una prevalencia de la obesidad más elevada y el exceso es mayor entre las mujeres
Gualdi-Russo et al., 2014	Estudio de revisión	NA	Niños	Obesidad	La mayoría de los estudios revisados confirman que la obesidad tiene mayor prevalencia entre los hijos de padres emigrantes que entre los niños autóctonos.

Estudio	Tipo de estudio	Población objeto de estudio	Grupos de edad	Efectos	Resultados
Hao and Kim, 2009	Estudio empírico utilizando la encuesta a nivel nacional National Health Interview Survey (NHIS) de EE.UU.	Población de EE. UU.	Adultos/Niños	Obesidad	Los migrantes hispanos y asiáticos tienen menor prevalencia de la obesidad cuando la duración de la migración es corta, pero las diferencias con los autóctonos desaparecen a medida que la duración de la migración aumenta.
Hernández-Valero et al., 2012	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestras de hijos de residentes mejicanos y familias Méjico-americanas viviendo en Houston y emigrantes mejicanos viviendo en Texas	Niños	Obesidad	Tanto los hijos de familias méjico-americanas como los inmigrantes a EE. UU. presentan mayor riesgo de obesidad que los niños criados en Méjico, así como una mayor prevalencia que la media en EE. UU.
Jackson, 2012	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestra de niños de un estudio de familias frágiles de EE.UU y de un estudio de cohortes de millennials en Reino Unido	Niños	Asma, obesidad/sobrepeso y Salud mental	No se dan diferencias significativas en obesidad entre niños nativos y emigrantes tanto en las muestras de EE. UU. como en las de Reino Unido
Kirchengast and Schober, 2006	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestra de niños en escuelas de Viena	Niños	Obesidad e ICM	Los niños migrantes de origen turco y yugoslavo tienen mayores niveles de obesidad que los niños austriacos
Labree et al., 2015	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestras de niños en Rotterdam y Eindhoven	Niños	Obesidad e ICM	Todos los niños migrantes tienen IMC y niveles de obesidad más altos.
Meeks et al., 2019	Datos empíricos con datos de encuestas y secuenciación del ADN	Submuestras de ghaneses migrantes en tres ciudades europeas y ghaneses residentes como controles	Adultos	Diabetes tipo 2, HbA1c, niveles de metilación	Los diferentes niveles de metilación entre cuatro ghaneses en Ghana (urbana y rural) y ghaneses en Europa están asociados con diabetes tipo 2

Estudio	Tipo de estudio	Población objeto de estudio	Grupos de edad	Efectos	Resultados
Meeks et al., 2016	Metaanálisis sobre las diferencias étnicas en diabetes tipo 2 entre las minorías en Europa	20 artículos que incluyen procedencia étnica y diabetes tipo 2 desde 1994 a 2014	Adultos	Diabetes tipo 2, obesidad	La concordancia generalizada en los resultados sugieren que los migrantes de todos los grupos generacionales experimentan niveles más altos de diabetes tipo 2 que la población receptora exceptuando 1 (no es una tendencia clara para los chilenos en Suecia)
Singh and DiBari, 2019	Estudio empírico sobre los registros de nacimiento en EE. UU.	10,4 millones de registros de mujeres en edad reproductiva	Mujeres adultas	Obesidad	Grandes diferencias en IMC de las mujeres de varias nacionalidades y grupos étnicos antes del embarazo, por un lado, y las mujeres blancas no hispanas
Spinelli et al., 2019	Estudio empírico recopilando datos de encuestas nacionales	Datos de encuestas de 21 países europeos	Niños	Obesidad	La prevalencia severa de la obesidad más elevada en el sur de Europa (>5%), disminuye en Europa del norte. Los chicos tienen mayor tendencia a ser obesos que las chicas.
Van der Linden et al., 2019	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestra de ghaneses viviendo en zonas urbanas y rurales de Ghana y en tres ciudades europeas	Adultos	Indicadores de síndrome metabólico	Los hombres ghaneses presentan un gradiente de Europa-rural-urbano de una prevalencia creciente de obesidad y síndrome metabólico.
Will et al., 2005	Estudio empírico utilizando datos de encuestas	Muestra de niños en Bielefeld, Alemania	Niños	Obesidad	Relación significativa entre padres migrantes y obesidad/OW, especialmente para las chicas. Niveles similares para los niños de clase baja alemanes y grandes diferencias con los niños alemanes de clase alta.

Estudio	Tipo de estudio	Población objeto de estudio	Grupos de edad	Efectos	Resultados
Zulfiqar et al., 2018	Estudio empírico utilizando datos longitudinales	Datos longitudinales de un estudio longitudinal de niños en Australia	Niños	Obesidad	Los hijos de madres autóctonas de Australia y de madres inmigrantes comienzan con niveles similares de obesidad, pero se producen importantes brechas a medida que se hacen mayores. Los niveles más altos de obesidad entre los hijos de migrantes más mayores es particularmente destacable entre las chicas.

## REFERENCIAS DEL APÉNDICE

- Agyemang, C., Addo, J., Bhopal, R., De Graft Aikins, A. y Stronks, K. (2009). Cardiovascular disease, diabetes and established risk factors among populations of Sub-Saharan African descent in Europe: A literature review. *Globalization and Health*, 5(agosto), 7. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-5-7>.
- Agyemang, C., Kunst, A., Bhopal, R., Anujoo, K., Zaninotto, P., Nazroo, J., Nicolaou, M., et al. (2011). Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: A comparison of England and The Netherlands. *Epidemiology*, 22(4), 563-567. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d1096>.
- Agyemang, C., Meeks, K., Beune, E., Owusu-Dabo, E., Mockenhaupt, F. P., Addo, J., De Graft Aikins, A., et al. (2016). Obesity and type 2 diabetes in Sub-Saharan Africans - Is the burden in today's Africa similar to African migrants in Europe? The RODAM Study. *BMC Medicine*, 14(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0709-0>.
- Baratin, C., Beune, E., Van Schalkwijk, D., Meeks, K., Smeeth, L., Addo, J., De Graft Aikins, A., et al. (2020). Differential associations between psychosocial stress and obesity among ghanaians in Europe and in Ghana: Findings from the RODAM study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(1), 45-56. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01682-1>.
- Besharat Pour, M., Bergström, A., Bottai, M., Kull, I., Wickman, M., Håkansson, N., Wolk, A. y Moradi, T. (2014). Effect of parental migration background on childhood nutrition, physical activity y body mass index. *Research Article. Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1155/2014/406529>.
- Besharat Pour, M., Bergström, A., Bottai, M., Magnusson, J., Kull, I., Wickman, M. y Moradi, T. (2014). Body mass index development from birth to early adolescence; effect of perinatal characteristics and maternal migration background in a swedish cohort. Editado por Harry Zhang. *PLoS ONE*, 9(10), e109519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109519>.
- Boateng, D., Agyemang, C., Beune, E., Meeks, K., Smeeth, L., Schulze, M., Addo, J., et al. (2017). Migration and cardiovascular disease risk among ghanaians populations in Europe: The RODAM study (research on obesity and diabetes among african migrants). *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004013>.
- Boateng, D., Galbete, C., Nicolaou, M., Meeks, K., Beune, E., Smeeth, L., Osei-Kwasi, H. A., et al. (2019). Dietary patterns are associated with predicted 10- Year risk of cardiovascular disease among ghanaians populations: The research on obesity and diabetes in african migrants (RODAM) study. *The*

- Journal of Nutrition*, 149(5), 755-769. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz002>.
- Chambers, J. C., Loh, M., Lehne, B., Drong, A., Kriebel, J., Motta, V., Wahl, S., et al. (2015). Epigenome-Wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: A nested case-control study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 3(7), 526-534. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00127-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00127-8).
- Fredriks, A. M., Van Buuren, S., Hira Sing, R. A., Wit, J. M. y Verloove-vanhorick, S. P. (2005). Alarming prevalences of overweight and obesity for children of Turkish, Moroccan and Dutch origin in The Netherlands according to international standards. *Acta Paediatrica*, 94(4), 496-498. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01923.x>.
- Gualdi-Russo, E., Zaccagni, L., Manzon, V. S., Masotti, S., Rinaldo, N. y Khyatti, M. (2014). Obesity and physical activity in children of immigrants. *European Journal of Public Health*, 24(1), 40-46.
- Hao, L. y Kim, J. J. H. (2009). Immigration and the american obesity epidemic. *International Migration Review*, 43(2), 237-262. <https://doi.org/10.1111/j.1747-7379.2009.00764.x>.
- Hernandez-Valero, M., Bustamante-Montez, L. y Hernandez, M. (2012). Higher risk for obesity among mexican-american and mexican immigrant children and adolescents than among peers in Mexico. *Journal of Immigrant Minor Health*, 14(4), 517-522. <https://doi.org/10.1007/s10903-011-9535-9>.
- Jackson, M. (2012). Immigrant-Native Differences in Child Health: Does Maternal Education Narrow or Widen the Gap? *Child Development*, 83(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443076/>.
- Kirchengast, S. y Schober, E. (2006). To be an immigrant: A risk factor for developing overweight and obesity during childhood and adolescence? *Journal of Biosocial Science*, 38(5), 695-705.
- Labree, W., Rutten, F., Rodenburg, G., Koopmans, G., Foets, M. y Van de Mheen, D. (2015). Differences in overweight and obesity among children from migrant and native origin: The role of physical activity, dietary intake, and sleep duration. *Plos One*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123672>.
- Linden, E. L. van der, Meeks, K., Beune, E., De Graft Aikins, A., Addo, J., Owusu-Dabo, E., Mockenhaupt, F. P. et al. (2019). The prevalence of metabolic syndrome among ghanaian migrants and their homeland counterparts: The research on obesity and type 2 diabetes among african migrants (RODAM) study. *European Journal of Public Health*, 29(5), 906-913. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz051>.
- Meeks, K. A. C., Freitas-Da-Silva, D., Adeyemo, A., Beune, E. J. A. J., Pietro A., Modesti, P. A., Stronks, K., Zafarmand, M. H. y Agyemang, C. (2016). Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 11(3), 327-340. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1302-9>.
- Meeks, K. A. C., Henneman, P., Venema, A., Addo, J., Bahendeka, S., Burr, T., Danquah, I. et al. (2019). Epigenome-wide association study in whole blood on type 2 diabetes among sub-saharan african individuals: Findings from the RODAM study. *International Journal of Epidemiology*, 48(1), 58-70. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy171>.
- Singh, G. K. y DiBari, J. N. (2019). Marked disparities in pre-pregnancy obesity and overweight prevalence among US women by race/ethnicity, nativity/immigrant.