

Interacción de Genes Bio-Sociales en la Expresión de la Diabetes

Interaction of Bio-Social Genes in the Expression of Diabetes

Erick Landeros-Olvera^a, Natalia Ramírez Girón^b, Corina Alba Alba^b

Resumen

Introducción. La diabetes es el concepto para describir la ocurrencia de la diabetes y la obesidad de forma simultánea. En el mundo, cada día aumentan las cifras de personas con esta condición y se espera un crecimiento aún más elevado para años futuros, lo cual puede ser catastrófico para la salud individual, salud pública, economía y sistemas sanitarios. **Desarrollo.** Para comprender el fenómeno de la diabetes se deben analizar diferentes factores. En este ensayo se plantean dos teorías con las que se puede dar sustento al desarrollo del padecimiento: Teoría del gen ahorrador de energía y desarrollo de genes sociales en el medio obesogénico. **Conclusión.** La diabetes es un fenómeno complejo, multi-etiológico, basado en la influencia de las condiciones fisiológicas individuales y las condiciones del contexto social.

Palabras clave: obesidad, diabetes, determinantes sociales de la salud.

Abstract

Introduction. Diabetes is when both diabetes and obesity occur simultaneously. Around the world, the number of people with diabetes is rising every day, and an even steeper climb is expected in the future. This growth in diabetes could have a detrimental effect on both the economy as well as personal health, public health, and healthcare systems. To fully understand the diabetes phenomenon, different factors should be analyzed. In this thesis, two theories will be presented to explain how the disease is manifested: the energy efficiency gene theory, and the social genes theory which will delve into how such genes are developed in an obesogenic environment. **Conclusion.** Diabetes is a complex, multi-etiological phenomenon, that stems from individual physiological conditions and conditions in the social context.

Keywords: obesity, diabetes, social determinants of health.

^a Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Facultad de Enfermería. Av. 25 Pte. 1304, Col. Volcanes, C.P. 72304, Puebla, Puebla, México.

^b Fundación Universidad de las Américas Puebla, UDLAP. Escuela de Ciencias. Ex Hacienda Santa Catarina Mártir S/N, C.P. 72810. San Andrés Cholula, Puebla, México.

Correspondencia: Natalia Ramírez Girón
Fundación Universidad de las Américas Puebla
Correo electrónico: natalia_ramirez@udlap.mx

Introducción

La diabetes es un concepto actual que hace referencia al fenómeno donde confluyen dos enfermedades crónico-degenerativas consideradas un grave problema de salud pública mundial¹; se trata de la relación entre diabetes y obesidad; la diabetes afecta no solo a nivel individual, sino epidemiológico; se estima que entre el 60 al 90% de todas las personas con diabetes padecen obesidad, o viceversa². En México, las cifras reportadas hasta el año 2018 indicaron que el 8.2% de niños entre 0 a 4 años, el 35.6% de niños de 5 a 11 años, el 35.8% de adolescentes y el 75.2% de los adultos mayores de 20 años padecían sobrepeso y obesidad, además de ubicar a la diabetes como la principal causa de muerte en el adulto³.

La diabetes es el resultado de una transición nutricional, donde se ha visto un crecimiento constante del porcentaje de grasa corporal durante los últimos 50 años⁴. Si bien, no ha habido censos confiables antes de la década de los 90's, resulta obvio que la media del Índice de Masa Corporal (IMC) se ha incrementado considerablemente.

Este fenómeno es tan evidente que, de acuerdo a la evidencia, existe una correlación positiva entre el exceso de grasa de padres e hijos⁵, lo que hace pensar que la interacción gen-medio ambiente ha sido acentuada por la heredabilidad y los estilos de vida de la familia. Principalmente por el sedentarismo, la ingesta hipercalórica y la reducción en la percepción del riesgo. Por lo tanto, la diabetes es un fenómeno que se hereda a través de los genes biológicos (Genó: unidad de información hereditaria que ocupa una posición determinada en los cromosomas y ADN, lo que se conoce como "memoria genética", lo cual implica que el estado de salud de un individuo es parcialmente el resultado del consumo de alimentos y ejercicio que realizaron las generaciones de familia que lo antecedieron (padres, abuelos, etc.). Además, el estado de salud también se ve influido por los "genes

sociales", término que rompe el paradigma biologicista de lo que se conoce como "gen" propiamente dicho. Si la raíz etimológica de "gen" significa: origen, nacimiento o inicio; entonces, se puede hacer referencia al término "gen social" como el origen o inicio de la diabetes a partir de condiciones sociales, económicas, políticas y culturales del contexto colectivo; las cuales, pueden regular y moldear la expresión de genes biológicos que determinan la expresión de la condición y/o enfermedad, mecanismo que se conoce como "gen-medio ambiente"⁷. La interacción gen-medio ambiente, puede ser medida desde la perspectiva de la epidemiología genética y la genética molecular⁸.

De acuerdo con algunos autores expertos de la ecología del comportamiento y la evolución^{9,10}, el término de "gen social" ha sido utilizado desde tiempo atrás, sin embargo, con el desarrollo teórico en otras áreas de la ciencia se han utilizado términos subrogados como determinantes sociales de la salud¹¹.

El propósito de este ensayo es abordar la interacción entre el gen biológico con el gen social y cómo se activan en un medio ambiente obesogénico, así como las bases genómico-moleculares de algunas moléculas relacionadas con la diabetes.

Interacción de genes bio-sociales en la expresión de la diabetes

Teoría del gen ahorrador de energía. Se ha descubierto que existen genes específicos que acumulan grasa (genes lipogénicos), denominados SOCS-3, CIS y SHP2 (thrifty genes)¹². Su función es ahorrar energía, pero su sobre-expresión puede provocar lipotoxicidad (aumento de ácidos grasos libres en el sistema circulatorio), lo que antecede a la aparición de enfermedades cardiometabólicas. Esta situación pone bajo sospecha el beneficio de la presencia de esos genes en el cuerpo humano. Teóricamente, estos genes en época prehistórica respondían a mante-

ner la sobrevivencia de las personas en periodos de hambruna, gracias a ellos se almacenaba la suficiente grasa para poder realizar largas caminatas y encontrar comida cazando "mamuts".

Esto quiere decir que los genes del ser humano fueron estructurados específicamente para adaptarse a las condiciones del medio ambiente¹³. Sin embargo, pese a que los genes del Homo sapiens de hace 150 mil años en comparación con el Homo sapiens del siglo XXI son exactamente los mismos, el medio ambiente ha cambiado¹⁴. Cuando se siente hambre, solo se tiene que abrir el refrigerador, tomar el automóvil para conseguir la comida en supermercados o simplemente sentarse en cualquier establecimiento de comida rápida. Los genes ahorradores no saben de temporalidad y permiten una utilización más eficiente de la comida, favoreciendo la formación de depósitos de grasa y los incrementos rápidos de tejido graso durante los periodos de abundancia. Si esta teoría evolutiva fuera cierta y hoy hubiera un periodo de hambruna mundial, quienes tuvieran mayor probabilidad de sobrevivir serían las personas con obesidad, ya que en ellos existe una sobreexpresión de los genes SOCS-3, CIS y SHP2.

Hasta ahora se ha abordado el efecto genético en el desarrollo del sobrepeso-obesidad, a su vez, precursores de la diabetes. Sin embargo, como anteriormente hemos mencionado, la diabetes es un fenómeno multitietológico, en donde la interacción del individuo con el medio ambiente también tiene un papel protagónico que a continuación se explica.

Desarrollo de genes sociales en el medio obesogénico. El concepto de una relación gen-medio ambiente ha sido hasta ahora tratado de una manera teórica. Como se ha mencionado, parece ser que la estimulación de los genes que expresan la diabetes y la obesidad está fuertemente condicionada por los factores sociales, económicos, políticos y

culturales del contexto colectivo que determinan de forma importante el estilo de vida individual. El estilo de vida contemporáneo activa el desarrollo de genes ahorradores de energía en un medio ambiente obesogénico; sin embargo, no solo las condiciones del código genético propician la aparición de enfermedades crónicas, es evidente la existencia de genes sociales que parecen influir o estimular los genes biológicos que co-segregan a las moléculas responsables de la ganancia de grasa corporal y la resistencia a la insulina. En este sentido, de acuerdo a la raíz etimológica de la palabra "gen", que hace referencia al origen respecto a las condiciones sociales, económicas, políticas y culturales del contexto individual y colectivo, mismas que dan inicio a ciertas regulaciones y expresiones de genes que influyen sobre la calidad de vida, la salud y/o enfermedad de un individuo.

Se pueden identificar varios tipos principales de genes sociales: el sedentarismo, la ingesta hipercalórica condicionada por el exceso de opciones de comida rápida con calorías vacías y la poca percepción de riesgo, entre los más importantes para esta condición. Nos atrevemos a denominarlos genes sociales porque se practican en grupos culturalmente específicos con hábitos y costumbres establecidas, que a través de las generaciones se van heredando como estilos de vida en todas las edades (memoria social o colectiva)¹⁵.

Algunos de los hábitos o costumbres que expresan estos genes sociales son: actividad física disminuida favorecida por tecnologías como el uso del automóvil, el tiempo gastado frente a los programas de televisión o la adicción a las redes sociales a través del celular y las computadoras; incluyendo el tiempo exagerado en juegos de video. Asimismo, la falta de cultura física para practicar algún deporte o ejercicio, además de la escasa relación de los padres con los hijos en juegos o actividades físicas y el sedentarismo de los trabajos derivados de la industrialización y el llamado "home office".

En el mismo orden de ideas, influye la facilidad para conseguir alimentos industrializados ricos en carbohidratos y grasas saturadas e hidrogenadas a costos accesibles, las cuales son consumidas en grandes porciones, manteniendo un tiempo prolongado de segregación de insulina y otras hormonas involucradas en el metabolismo postprandial tanto en adultos dentro de sus lugares de trabajo como en niños y adolescentes dentro de sus espacios académicos. Respecto a la ingestión de los alimentos, la vida moderna ha extinguido las comidas familiares que suelen ser más sanas, reemplazándolas por comidas en solitario frente a la televisión (lo que deriva en hiperconsumo inconsciente) o con los compañeros de la escuela o del trabajo (lo que deriva en consumo de comidas de escaso valor nutritivo).

Por último, se crea una falsa consciencia colectiva de aceptación de estos alimentos. Esto es porque se han “aceptado” estos estilos de vida en la mayoría de las culturas del mundo y los emporios de la industria de alimentos destinan grandes cantidades de dinero en estrategias publicitarias para promocionar y vender alimentos no saludables. Lo que claramente, contribuye en la disminución de la percepción del riesgo individual de las consecuencias deletéreas del consumo de dichos alimentos^{15,16}.

Esta postura sobre los genes sociales, se ve actualmente complementada con el abordaje sobre los Determinantes Sociales en Salud (DSS)¹¹, los cuales se conceptualizan como “las circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana”. Es importante entonces reconocer que la diabetes, es un fenómeno altamente cargado de condiciones sociales que determinan el estado físico de los individuos, como lo son: el nivel socio económico, nivel de educación, la condición laboral, la afiliación al sistema de salud, el acceso a alimentos saludables, el nivel de riqueza comunitario, la

raza/etnia, la violencia, las condiciones laborales, el tamaño de la familia, entre muchos otros que pueden influir en la salud de los individuos, por lo que se necesita favorecer la convivencia familiar, impulsar valores de hábitos saludables y de la generación de políticas públicas para contrarrestar la expresión de genes sociales.

Por tanto, los hábitos que expresan los genes sociales encierran un contexto cultural denominado medio ambiente obesogénico, y dada la interacción con los genes biológicos, se estimulan diferentes mecanismos moleculares que interactúan en la génesis de la diabetes. A continuación, se explican tres de los principales genes biológicos: la resistencia a la insulina, la resistencia a la leptina y la interacción adiponectina-Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF- α por sus siglas en inglés).

Resistencia a la insulina. La insulina es una hormona secretada por las células β del páncreas, su función más conocida es facilitar la absorción de glucosa al interior de la célula para obtener energía en forma de ATP. A pesar de que la insulina no estimula la captación de glucosa en el hígado, bloquea la glucogenólisis y la gluconeogénesis estimulando la síntesis de glucógeno, regulando así los niveles de glucosa en ayunas¹⁷. Por otro lado, olvidando el punto de vista glucocéntrico, la insulina transporta y remueve la grasa dentro de la fibra muscular; y en tejido adiposo inhibe la lipólisis (de ácidos grasos y triglicéridos). Cuando se consume de forma frecuente alimentos ricos en grasa saturada, el exceso de hidrólisis de ácidos grasos libres (AGL) aflige las funciones de la insulina y resulta en la debacle de sus efectos, provocando que las células de hígado, músculo y grasa se vuelvan resistentes a sus efectos. Lo que es sorprendente es que, tanto adultos como niños que presentan resistencia a la insulina no padecen diabetes, porque el páncreas detecta la resistencia y aumenta su producción de insulina, resultando en una hiperinsulinemia compensatoria^{17,18} al menos

de forma temporal. Estas condiciones son de carácter silencioso y aunado a la activación de los genes sociales, predisponen a que los AGL se acumulen durante años de forma ectópica entre y dentro de células musculares, hepáticas, pancreáticas y endoteliales (en órganos no grasos)¹⁹.

Cuando existe una saturación de AGL dentro de las células se metaboliza en triglicéridos generando elementos intermedios: ACoA de cadena larga, moléculas de diacylglicerol y ceramidas, metabolitos que impiden la señalización de la insulina en la membrana celular, la molécula GLUT 4 no puede transportar glucosa hacia la mitocondria para obtener energía. Cuando la hiperinsulinemia compensatoria es insuficiente deriva en un agotamiento de las células β a tal grado que dejan de producir insulina, es en este momento cuando la persona es declarada con diabetes tipo 2 y generalmente la presencia de obesidad es simultánea²⁰ (Figura 1).

Resistencia a la leptina y lipotoxicidad. Los antecedentes de la leptina se remontan a la década de los 70's cuando Coleman aplicó parabiosis en ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) cuya circulación fue unida, por así decirlo, a la de ratones delgados (como si fueran siameses), resultando en la disminución de peso corporal de los ratones *ob/ob*. Así mismo, encontró que si utilizaba la misma técnica en ratones *ob/ob* y diabéticos (*db/db*) con ratones delgados normales, no se producía el mismo efecto, los ratones delgados dejaban de comer y morían²¹. Coleman suponía que en la sangre de los ratones delgados había una sustancia que regulaba el contenido de grasa corporal y el balance energético, la llamó "factor de saciedad", sustancia que el ratón *ob/ob* no secretaba y a la que en el ratón *db/db* no respondía correctamente. Por otro lado, la mayoría de las personas con obesidad tienen niveles superiores de leptina en sangre que los sujetos con peso normal²², sugiriendo que su funcionamiento inadecuado se debe a fenómenos de resistencia a su acción fisiológica

inducida por la circulación excesiva de ácidos grasos, tal como se demostró que presentaba el ratón *db/db*.

En condiciones normales el receptor OB-R, conocido como JAKs unido a la leptina, inducen la fosforilización de una proteína llamada STAT-3 que al activarse penetra al núcleo celular y regula la actividad transcripcional de los genes SOCS-3 y CIS, por lo tanto, al parecer los genes ahorradores de energía están bajo el control de la leptina²³. La señalización continúa e interfiere principalmente con el factor de transcripción lipogénico (PPAR γ) y en la proteína que regula los esteroides (SREBP-1c). Esto hace comprender cómo es que la leptina al incrementar la actividad del AMP-Kinasa (AMP-K) disminuye la activación de la expresión de las enzimas lipogénicas malonil CoA carboxilasa y sintetasa de los AGL "efecto antiestatístico", en otras palabras, bloquea la enzima que sintetiza triglicéridos y ácidos grasos²⁴. Al ser disminuido el efecto de los AGL por la leptina, se incrementa la expresión de CoA oxidasa y Carnitil-palmitoil transferasa (CPT-1) enzimas clave en la adecuada oxidación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial, lo que hace a la leptina una hormona liporeguladora²⁵.

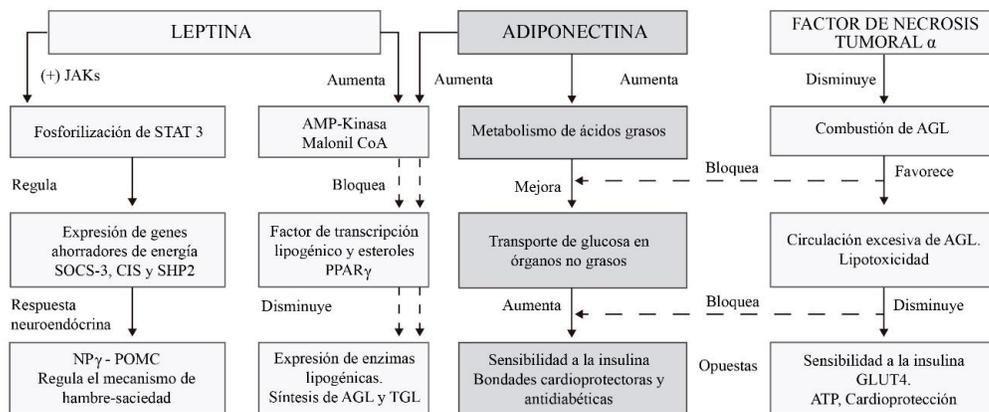
Una de las funciones de la leptina es comunicar al cerebro información sobre los depósitos de energía a largo plazo. Cuando esta hormona alcanza el hipotálamo, desencadena una serie de respuestas neuroendocrinas sobre la neurona anabólica neuropéptido Y (NPY) y las neuronas catabólicas que contienen la proopiomelanocortina (POMC), que son responsables del equilibrio entre los estímulos de hambre y saciedad, objetivos directos de las acciones de la leptina²⁶.

En personas con dietas ricas en grasa saturada y falta de ejercicio (expresión de genes sociales) se propicia un metabolismo inadecuado de los AGL que terminan depositándose en elevadas concentraciones dentro de células de órganos no grasos (tal como

sucede en la resistencia a la insulina), inundando a la mitocondria de grasa saturada al punto en que la señalización de la leptina no ejerza sobre AMP-K, provocando una sobre expresión de Malonil CoA, que bloquea la oxidación de AGL y simultáneamente inhibe a la enzima CPT-1: mecanismo conocido como resistencia a la leptina. Este mecanismo es caracterizado desde el punto clínico-observacional por obesidad e hiperfagia, y desde el punto genómico-molecular por hiperleptinemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, disminución de la adiponectina y aumento del Factor de Necrosis Tumoral α (Figura 1).

Interacción adiponectina-TNF- α . Hoy en día el tejido adiposo se considera un órgano endócrino y parácrino, cuyas hormonas ejercen una tremenda influencia sobre el metabolismo de los lípidos y glucosa²⁶. Dos de esas hormonas son la adiponectina y el

TNF- α , cuya correlación negativa explica sus acciones opuestas desde el punto de vista genético y molecular. TNF- α es el principal antagonista de la expresión genética de la adiponectina al inhibir sus receptores de expresión AdipoR1 y AdipoR2, entre mayor sea la concentración de TNF- α , menor es la de adiponectina²⁷. Las bajas concentraciones plasmáticas de la adiponectina están relacionadas con la resistencia a la insulina y la dislipidemia, por lo tanto, es evidente que las personas que sufren de diabetes e hipertensión arterial sistémica presentan adiponectinemia y TNF- α aumentado²⁸. El factor común que antecede a estas enfermedades y que correlaciona con las bajas concentraciones opuestas de estas dos hormonas es la obesidad. Bajo esta evidencia, la adiponectina podría convertirse en el marcador de riesgo cardiometabólico más eficiente en personas con exceso de grasa corporal²⁹ (Figura 1).



Nota. PPAR γ : Factor de transcripción lipogénico | AGL: Ácidos Grasos Libres. TGL: Triglicéridos | SOCS-3, CIS, SHP2: Genes ahorradores de energía | NP γ : Neuropeptido γ . POMC: Proopiomelanocortina | Malonil CoA: Malonil Coenzima A | STAT: Proteína de señalización y transcripción genética.

Figura 1. Vías de señalización Neuroendócrina de Hormonas Liporegulares.

Fuente: Elaboración propia.

Las bondades de la adiponectina han sido estudiadas en diferentes modelos animales²⁷, todo parece indicar que sobresalta la sensibilidad a la insulina en el hígado y en músculo. Considerando los mecanismos moleculares,

numerosas investigaciones han mostrado que la adiponectina estimula la AMP-K en el hepatocito, quien es una de las encargadas de la combustión de ácidos grasos. Así mismo, activa el factor de transcripción lipogénico

(PPAR γ) que inhibe la circulación excesiva de triglicéridos resultando en mejora de la sensibilidad a la insulina²⁸. La adiponectina mejora el transporte de glucosa en tejidos no grasos como el músculo; dicho efecto es vencido por el gen social del sedentarismo, dado que el músculo necesita ejercitarse para su activación metabólica, de lo contrario, almacena la grasa de cadena larga dentro de la misma fibra muscular, por lo que se generan grandes

cantidades de TNF- α provocando lipotoxicidad. Así, el TNF- α inhibe todas las bondades de la adiponectina, incluyendo sus propiedades cardioprotectora y antidiabética²⁹.

En la Figura 2, se esquematiza la relación gen-medio ambiente desde la génesis bio-social como activador molecular a modo de una propuesta que explique parcialmente la generación de la diabetes.

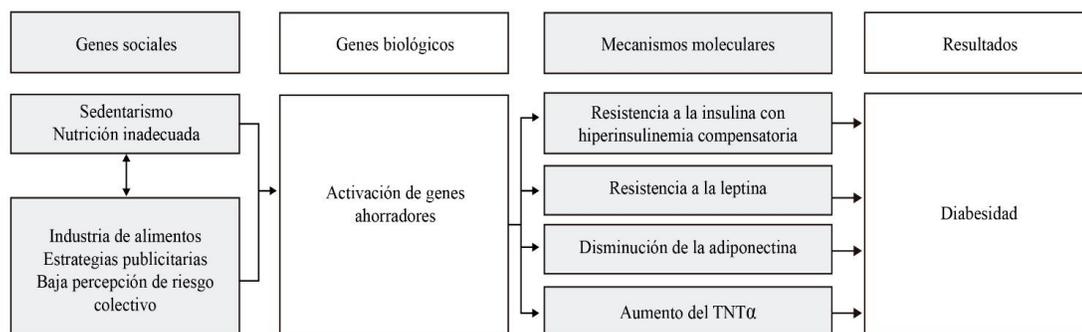


Figura 2. Interacción de genes bio-sociales en la expresión de la diabetes.

Fuente: Elaboración propia.

Conclusión

Atendiendo al propósito de este ensayo, parece ser que las epidemias de la obesidad y diabetes deben considerarse como una respuesta secundaria a un medio ambiente obesogénico dados los determinantes sociales predominantes en nuestra cultura occidental. Es prudente aceptar que el conocimiento genético actual sea quizá solo una pequeña parte del rompecabezas completo, ya que al parecer, de acuerdo a la evidencia publicada, el medio ambiente es el factor que contribuye más a la aparición de la diabetes; lo grave es que, ha pasado de ser una enfermedad casi exclusiva de adultos, a estar presente prácticamente en todas las edades, situación que pondera a los hábitos familiares y contextuales como una piedra angular para su prevención y tratamiento. Esta es la razón por la que se sugiere un cambio en el para-

digma en la relación gen-medio ambiente y mencionar los determinantes sociales obesogénicos como genes sociales, término que se refiere especialmente al sedentarismo, los malos hábitos de alimentación que se heredan dentro del núcleo familiar y que se co-segregan socialmente y al papel de la industria de alimentos y sus campañas publicitarias abrumadoras, lo cual está presente "permanentemente" en la sociedad contemporánea, lo que conlleva a la disminución del riesgo percibido.

La connotación gen biológico es referido a la activación de ciertos genes ahorradores de energía que expresan ciertas moléculas y favorecen la acumulación de ácidos grasos o inhiben su adecuada combustión. Tanto la resistencia a la insulina, a la leptina y la interacción de adiponectina-TNF- α , son solo tres componentes que contribuyen en la expli-

cación de la génesis de la diabetes, pero sus mecanismos son considerados a un nivel teórico, cuya evidencia puede representar grandes esperanzas para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, pero que definitivamente sus expresiones están condicionadas por los estímulos del medio ambiente, donde tiene que recaer la primera fuerza de intervención profesional.

En los últimos años, estas premisas han tomado fuerza, por lo que se evidencia una mayor atención sobre los DSS, este hecho de reconocer que las condiciones de salud son influidas por factores mucho más allá de las connotaciones individuales y del sistema de salud, implica la necesidad de establecer intervenciones multicomponentes, que incluyan aspectos básicos como cambios en las estructuras sociales, mayor educación, cambio de paradigmas del desarrollo y mantenimiento de salud dentro del sistema de salud, acciones de regulación, producción y consumo de todos los alimentos ofrecidos por la industria.

El conocimiento expuesto en este ensayo puede resultar interesante para aquellos profesionales que se dedican al cuidado de las personas con diabetes, en cuyos modelos de atención incluyen al medio ambiente, la familia y a los individuos, quienes están sujetos a respuestas de adaptación o de auto-cuidado ante enfermedades metabólicas. Es evidente que se necesita más investigación para comprender la relación genómica y social de la diabetes, cuyos resultados proveerán herramientas infinitas de intervención a profesionales de enfermería, nutrición, medicina, trabajo social y demás miembros del equipo multidisciplinario de salud.

Referencias

- [1] Toplak H, Leitner DR, Harreiter J, Hoppichler F, Wascher TC, Schindler K, et al. "Diabetes"-Obesity and type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):71-76. [en línea] German. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1418-9>
- [2] Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1026-1036. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.016>
- [3] Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [en línea]. Cuernavaca, México; 2018. [en línea] https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- [4] Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):552-564. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.002>
- [5] Lipowska M, Lipowski M, Jurek P, Jankowska AM, Pawlicka P. Gender and Body-Fat Status as Predictors of Parental Feeding Styles and Children's Nutritional Knowledge, Eating Habits and Behaviours. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):852. [en línea] Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15050852>
- [6] Real Academia de la Lengua Española. "Gen" [en línea]: <https://dle.rae.es/gen?m=form>
- [7] Blazer DG, Hernandez LM. Genes, behavior, and the social environment: Moving beyond the nature/nurture debate. NAP: Washington D.C. 2006. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.17226/11693>

- [8] Li Y, Guo G. Peer Influence on Obesity: Evidence from a Natural Experiment of a Gene-Environment Interaction. *Soc Sci Res.* 2021;93:102483. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2020.102483>
- [9] Krebs JR, Davies NB. Behavioural ecology: an evolutionary approach. Fourth ed. Australia: Blackwell Publishing; 2009.
- [10] Cole SW. Social regulation of human gene expression. *Curr Dir Psychol Sci.* 2009;18(3):132–137. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01623.x>
- [11] World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. [en línea]. Ginebra: WHO, 2010. [en línea]: https://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf
- [12] Tuchman A. 4 Native Peoples and the Thrifty Gene Hypothesis. En: *Diabetes: A History of Race and Disease.* New Haven: Yale University Press; 2020:102-144. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.12987/9780300256307-005>
- [13] Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H, et al. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295(2):207-222. [en línea] Doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00680-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00680-0)
- [14] Genné-Bacon EA. Thinking evolutionarily about obesity. *YJBM.* 2014;87(2):99. [en línea] Doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031802/>
- [15] Min J, Jahns L, Xue H, Kandiah J, Wang Y. Americans' perceptions about fast food and how they associate with its consumption and obesity risk. *Adv Nutr.* 2018;9(5):590-601. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy032>
- [16] Leandro CG, Fonseca EVDSD, de Lim CR, Tchamo ME, Ferreira-e-Silva WT. Barriers and enablers that influence overweight/obesity/obesogenic behavior in adolescents from lower-middle income countries: a systematic review. *FNB.* 2019;40(4):562-571. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1177/0379572119853926>
- [17] Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Machado-Domínguez I, Kent JrJ, López-Alvarenga JC, Comuzzie AG. El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico: potenciando su señalización intracelular. *Rev Endocrinol Nutr.* 2005;13(4):180-189.
- [18] McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia.* 2007;50(8):1707-1715.
- [19] Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav.* 2008;94(2):231-241. [en línea] Doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.049>
- [20] Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94(2):206-218.
- [21] Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* 1973;9(4):294-298.
- [22] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM.* 1996;334(5):292-295.

- [23] Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay M, et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front physiol.* 2018;9:640.
- [24] Khatua B, El-Kurdi B, Patel K, Rood C, Noel P, Crowell M, et al. Adipose saturation reduces lipotoxic systemic inflammation and explains the obesity paradox. *Sci Adv.* 2021;7(5). [en línea] Doi:10.1126/sciadv.abd6449
- [25] Bastarrachea RA, Cole SA, Comuzzie AG. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Rev Med Clin.* 2004;123(3):104-117.
- [26] Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(2):83-99.
- [27] Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. En: Engin A. *Obesity and lipotoxicity.* Springer, Cham. 2017;415-441. [en línea] Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_18
- [28] Saad EA, Habib SA, Refai WA, Elfayoumy AA. Malondialdehyde, adiponectin, nitric oxide, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance relationships and inter-relationships in type 2 diabetes early stage. Is metformin alone adequate in this stage? *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(10):176-181.
- [29] Bastarrachea RA. Prevención cardiovascular: los olvidados factores de riesgo no convencionales en la era de la adiponectina. *Obesidad y Diabetes.* 2007;13:5-8.

Recibido: 06 de septiembre de 2021

Corregido: 20 de marzo de 2022

Aceptado: 05 de abril de 2022

Conflicto de interés: No existe conflicto de interés