

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):178-191



Revisión de hechos científicos y explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad

Lobato-Huerta Sagrario^a, Moneda-Rovira Juan-Víctor^a, López-Santos Héctor-Alfonso^{a,b}, Martínez-Tovilla Yaneth^a, Meléndez-Aguilar José-Hugo-Eloy^a

(a) Universidad de la Salud del Estado de Puebla. Puebla de Zaragoza, México

(b) Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla. Puebla, México

Recibido el 16 de marzo de 2021; aceptado el 30 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Ciencia.
Conocimiento.
Obesidad.

Resumen:

Objetivo: revisar los hechos singulares de la obesidad, así como las explicaciones de su prevalencia; con el propósito de conformar un estado del arte que contribuya con las líneas de investigación que favorezcan la reducción de esta pandemia.

Métodos: en el 2020 se gestionaron artículos de revisión de la base de datos *Web of Science*, de la categoría Public environmental occupational health. El perfil y estrategia de búsqueda fue Obesity en el campo Title, AND (pollution OR contamination AND epigenetic* AND alimentation OR nutrition OR diet) en el campo Themes. No se estableció límite temporal; obteniendo 159 artículos que se exportaron en formato RIS al manejador de referencias EndNote® y se conformó una biblioteca en la que se copiaron los textos completos o las ligas de los artículos. Se elaboraron fichas de trabajo que se sometieron a un análisis de contenido temático para reconocer los hechos y explicaciones acerca de la obesidad y su prevalencia.

Resultados: se identificaron tres hechos científicos de la obesidad: su definición y clasificación, obesidad como problema de salud pública, y sus comorbilidades y diez explicaciones vigentes de la prevalencia de obesidad: hipótesis del punto de ajuste del peso corporal, estrés, alteraciones metabólicas, ambiente obesogénico, fracaso del tratamiento a nivel individual y colectivo, contaminación ambiental, orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, alteraciones de la microbiota, explicaciones genéticas y epigenéticas.

Discusión: los hechos y las explicaciones científicas de la epidemia de obesidad requieren de una organización que se realice con una lógica causal sustentada en el modelo de Rothman porque es una patología multifactorial. Se recomienda que los grupos de investigación analicen la información presentada en esta revisión para que diseñen sistemas de hipótesis basadas en las tipologías de causas según Rothman, aplicadas a la epidemia de obesidad infantil y a la prevalencia de obesidad en mujeres.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Review of scientific facts and current explanations of the obesity epidemic

Abstract:

Objective: to review the singular facts of obesity, as well as the explanations of its prevalence; with the purpose of forming a state of the art that contributes to the lines of research that favor the reduction of this pandemic.

Methods: in 2020, review articles were managed from the Web of Science database, from the Public environmental occupational health category. The profile and search strategy was Obesity in the Title field, AND (pollution OR contamination AND epigenetic* AND alimentation OR nutrition OR diet) in the Themes field. No time limit was established; Obtaining 159 articles that were exported in RIS format to the EndNote® reference manager and a library was created in which the full texts or links of the articles were collected. Worksheets were prepared that were subjected to a thematic content analysis to recognize the facts and explanations about obesity and its prevalence.

Results: three scientific facts about obesity were identified: Its definition and classification, obesity as a public health problem and its comorbidities and ten current explanations of the prevalence of obesity: Hypothesis of the body weight set point, stress, metabolic alterations, environment obesogenic, failure of treatment at the individual and collective level, environmental contamination, Origins of the Development of Health and Disease, alterations of the microbiota, genetic and epigenetic explanations.

Discussion: the facts and scientific explanations of the obesity epidemic need to be organized with a causal logic supported by the Rothman model because it is a multifactorial pathology. It is recommended that research groups analyze the information presented in this review to design hypothesis systems based on the typologies of causes according to Rothman, applied to the epidemic of childhood obesity and the prevalence of obesity in women.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Science.
Knowledge.
Obesity.

Introducción

El enfoque para el abordaje de la obesidad se ha centrado en priorizar el gradiente energético entre la ingesta y el gasto calórico. Sin embargo, recientemente, se ha publicado evidencia científica sobre diversos contaminantes ambientales que podrían tener un papel clave en la prevalencia de la obesidad^{1,2}. En consecuencia, resulta importante revisar los hechos científicos y las explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad relacionada con los contaminantes ambientales.

Para Mario Bunge³, los hechos son un fragmento de la realidad y pueden ser acontecimientos, modificaciones en el espacio-tiempo; procesos, sistemas concretos, sustancias físicas, fenómenos y el reflejo sensorial de los objetos y procesos reales en el sujeto

cognoscente, por lo tanto, los hechos científicos son singulares.

Para Bruno Latour⁴, los hechos son constructos sociales, aún dentro de un laboratorio; es decir, no pueden ser atribuidos a una existencia exterior a los instrumentos que los miden y las mentes que los interpretan.

Para Bertrand Russell⁵ un hecho en ciencia no es sólo un hecho, sino un caso. En una ciencia perfeccionada, los hechos particulares A, B, C, D, etc; sugieren como probable una determinada ley general, de la que, si es verdadera, todos son casos. Otra serie de hechos sugiere otra ley general, y así sucesivamente. Todas estas leyes generales sugieren, por inducción, una ley de un mayor grado de generalidad. A continuación, se muestra en la figura 1 el razonamiento de Russell.

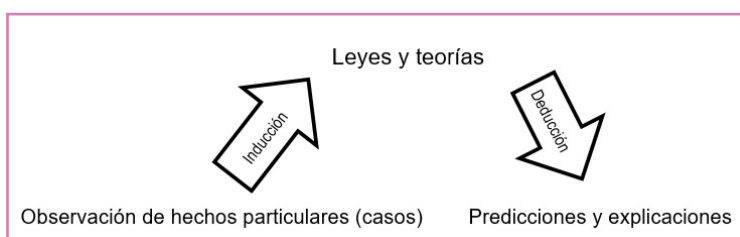


Figura 1. Razonamiento inductivo y deductivo según Russell⁵ y Chalmers⁶.

Un hecho no puede discutirse por sí mismo, sino por la interpretación que los sujetos cognoscentes tienen sobre este⁵.

En relación con las explicaciones científicas, Mario Bunge refiere que la ciencia es explicativa, ya que intenta explicar los hechos en términos de leyes, y las leyes en términos de principios. Los científicos no se conforman con descripciones, sino que procuran responder al porqué ocurren los hechos, cómo suceden y no de otra forma. La ciencia deduce proposiciones relativas a hechos singulares a partir de leyes generales y deduce las leyes a partir de enunciados nomológicos aún más generales o principios (ver figura 1).

La explicación científica se efectúa siempre en términos de leyes y existen diversos tipos de leyes científicas, por lo tanto, hay una variedad de tipos de explicación científica: morfológicas, cinemáticas, dinámicas, de composición, de conservación, de asociación, de tendencias globales, dialécticas, teleológicas, etc. La historia de la ciencia enseña que las explicaciones científicas se corrigen o descartan continuamente. Las explicaciones científicas no son finales, pero son perfectibles³.

Es así, que el presente artículo tiene como objetivo revisar los hechos singulares de la obesidad, así como

las explicaciones de su prevalencia; con el propósito de conformar un estado del arte que contribuya con las líneas de investigación que favorezcan la reducción de esta pandemia.

Métodos

En el 2020 se gestionaron artículos de revisión de la base de datos *Web of Science*, clasificados en la categoría Public environmental occupational health. El perfil y estrategia de búsqueda fue Obesity en el campo Title, AND (pollution OR contamination AND epigenetic* AND alimentation OR nutrition OR diet) en el campo Themes. No se estableció límite temporal con la intención de identificar explicaciones, aunque superen la antigüedad de cinco años de publicación; dando como resultado 159 artículos de revisión que se exportaron en formato RIS al manejador de referencias EndNote® versión X9 y se conformó una biblioteca en la que se copiaron los textos completos y, en su defecto, las ligas de los artículos. 26 artículos no se consiguieron por tener costo. En relación con el año de publicación, la figura 2 presenta la producción de artículos por año. El factor de impacto de las revistas se consultó del *Journal Citations Report* a lo largo de la investigación.

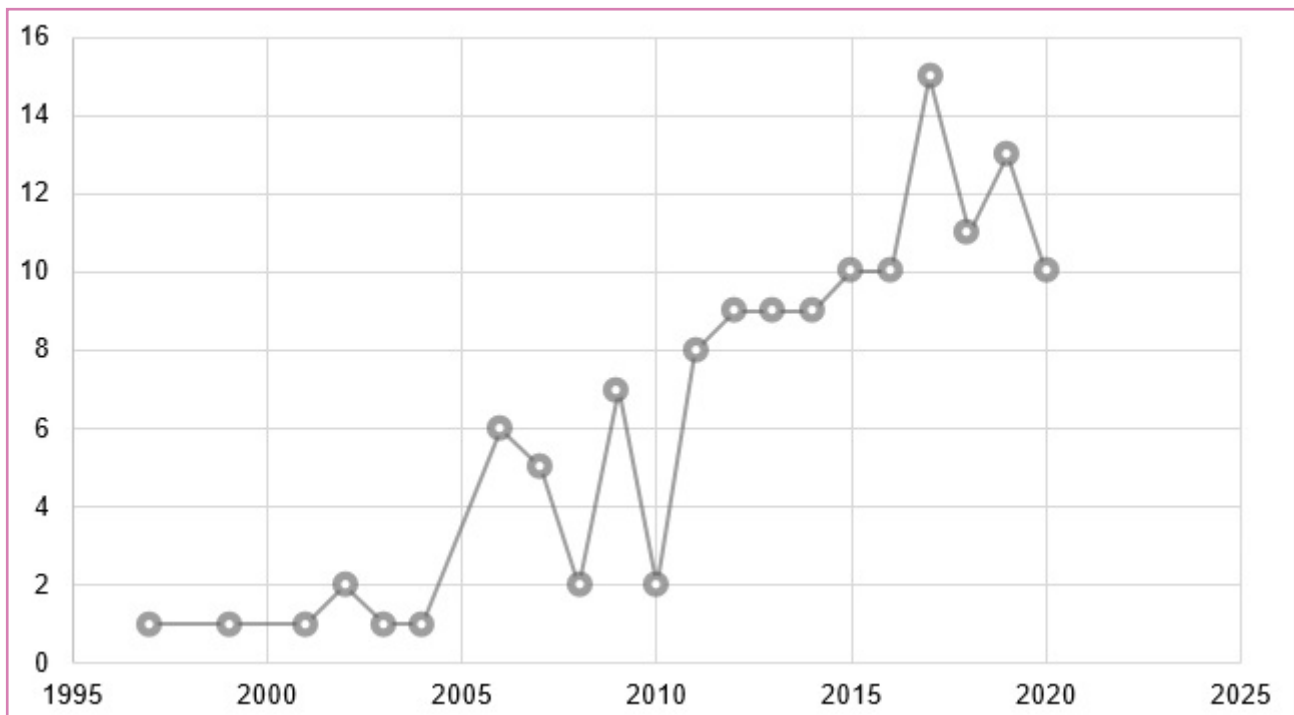


Figura 2. Frecuencia en la publicación de los 133 artículos de revisión acopiados de la *Web of Science*, según año. Elaboración propia, 2020.

En la introducción de los 133 artículos de revisión, se identificaron los hechos y explicaciones científicas. Los primeros se encuentran al principio de la introducción y exponen el contexto general. Después de estos, se presentan las explicaciones que los autores establecen⁷.

A partir de toda la información obtenida se elaboraron fichas de trabajo que se sometieron a un análisis de contenido temático para reconocer los hechos y explicaciones acerca de la obesidad y su prevalencia.

Finalmente, se analizó cada hecho con sus explicaciones y se plasmó en texto expositivo.

Hechos científicos de la obesidad

El análisis de contenido temático de los hechos científicos de la obesidad, proyectó las siguientes ideas centrales: definición y clasificación de la obesidad, salud pública y comorbilidades.

Definición y clasificación

La obesidad es una acumulación excesiva de grasa corporal, por encima de las necesidades fisiológicas y capacidad de adaptación, que puede conducir a efectos adversos para la salud. Es un estado en el que el tejido adiposo representa más del 20% del peso corporal total en hombres y el 25% en mujeres⁸⁻¹³ y está determinada por el índice de masa corporal (IMC), una medida que relaciona el peso y la altura^{8,12-18}.

Un IMC de 30 kg/m² o más se considera obesidad, mientras que un IMC de 25-29,9 kg/m² se considera sobrepeso¹⁹⁻²¹. Existe una considerable variación interindividual en cómo, dónde y en qué medida se deposita la grasa en toda la economía corporal. Por ejemplo, dos individuos pueden tener exactamente la misma altura y peso, es decir, un IMC idéntico, pero tienen un riesgo diferente de enfermedad cardiometabólica¹⁵.

En relación con los factores genéticos, la obesidad es clasificada en tres subdivisiones de acuerdo con el trastorno y número de genes involucrados: monogénica, sindrómica y poligénica. La obesidad monogénica implica la alteración en un único gen. A la fecha han sido descritos desórdenes monogénicos autosomales que corresponden a casos de obesidad severa que aparecen durante la niñez, producto de la interrupción de vías de señalización involucradas en los mecanismos de apetito y saciedad, que abarcan la totalidad de aquellas mutaciones que interfieren en la vía de la leptina y melanocortina en el sistema nervioso central.

En la forma sindrómica, la obesidad forma parte de un conjunto de características fenotípicas propias dentro un cuadro clínico en particular. Más de 25 formas de obesidad sindrómica se han reportado, cuyas alteraciones incluyen anormalidades cromosómicas en diversos genes y que pueden tener origen autosomal o ligado al cromosoma X. De las tres formas, la obesidad más común corresponde a la de tipo poligénica. Se han descrito más de 120 genes que estarían alterados durante la obesidad modulando variables en el individuo como composición corporal, gasto energético y distribución de grasa corporal²².

La obesidad como problema de salud pública

La obesidad en la actualidad es una de las condiciones patológicas más alarmantes debido a su exacerbada prevalencia^{11,22-40}. Se considera que es la enfermedad nutricional más notoria del mundo, pues existen más personas con sobrepeso sobre la faz de la tierra que con bajo peso⁴¹⁻⁴⁵.

La prevalencia de la obesidad ha aumentado constantemente en todo el mundo durante los últimos 50 años^{18,44,46-55} y se pronostican nuevos aumentos para 2030⁵⁶. Algunos estudios reportan que desde el año 1975 a la actualidad, la población obesa se ha triplicado a nivel mundial^{9,22,57,58}; otras investigaciones afirman que desde 1980 al presente, se ha duplicado la población mundial con obesidad^{13,17,21,54,59-66}.

A partir de 2010 la obesidad como problema de salud global alcanzó proporciones epidémicas, reportándose más del 10% de la población adulta mundial con esta patología^{13,20,58,61,67}, en Estados Unidos fue mayor, con aproximadamente una tercera parte de la población^{55,68}. Actualmente se reconoce la obesidad como una pandemia, se estima en 1,9 mil millones las personas adultas con sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones corresponden a obesidad^{22,69}. Según las últimas estimaciones en los países de la Unión Europea, el sobrepeso afecta al 30-70% de la población y la obesidad al 10-30% de los adultos⁴¹.

De manera paralela, la prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas también aumentaron a nivel global en las últimas tres décadas y se pronostican nuevos aumentos para 2030^{55,70,71}.

La obesidad afecta desproporcionadamente a las poblaciones afrodescendientes (46,8%) e hispanas (47%), con un efecto aún más fuerte en las mujeres afrodescendientes (54,8%) e hispanas (50,6%)¹⁴.

El aumento de la prevalencia de obesidad es más prominente en mujeres en edad reproductiva^{16,57,72-75}, con un 30-50%⁷⁶. La obesidad entre las niñas y mujeres en edad fértil está produciendo un aumento concomitante en las tasas de diabetes gestacional lo que favorecerá más obesidad en la próxima generación. Este círculo vicioso bien puede alimentar la epidemia de obesidad en las próximas décadas^{73,77-79}.

En la mayoría de países, la tasa de aumento de la obesidad infantil es mayor que en los adultos^{14,80,81}. A nivel mundial, se reportaron 41 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad en 2016⁴¹ y, en Estados Unidos, el 16,9% de los niños y adolescentes presentaron obesidad⁵⁰, ascendiendo a 18% un año después⁸².

De manera alarmante, el número de niños, adolescentes y adultos jóvenes con trastornos metabólicos también ha aumentado exponencialmente, lo que significa que estos individuos tendrán que enfrentar la enfermedad durante un largo período de su vida^{83,84}.

Comorbilidades

Actualmente, el mundo está enfrentando la pandemia de COVID-19 y muchos países han impuesto confinamientos para limitar tanto la propagación del virus como la saturación de demanda de atención médica.

Las implicaciones directas incluyen la interrupción de las rutinas laborales, el aburrimiento, la depresión, el aumento del consumo de calorías y otros efectos nocivos similares, lo que ha aumentado la tasa de obesidad mundial en el 2020, identificán-

dose además una asociación entre el sobrepeso y la obesidad con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2^{85, 86}.

También, la obesidad reduce la esperanza de vida³⁹ y es reconocida como uno de los determinantes más importantes de la carga de enfermedad global después del tabaquismo¹⁸. Asimismo, es uno de los mayores desafíos de salud pública, ya que contribuye a la morbilidad y la mortalidad a través del mayor riesgo de varias enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos mecánicos musculoesqueléticos, síndrome metabólico, varios tipos de cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, síndrome de la apnea obstructiva del sueño, problemas de fertilidad en ambos sexos, esteatosis hepática, enfermedad renal crónica, trastornos psiquiátricos y periodontitis^{5-7, 9-11, 13-15, 17, 18, 20, 23, 30, 32, 34, 37, 39, 42, 45-51, 60-64, 67, 68, 76, 80, 85-95}.

Cuando la obesidad se presenta durante la gestación, pueden ocurrir complicaciones fetales y maternas⁷⁴. En las primeras, se encuentran el bajo y alto peso al nacer y un mayor riesgo de obesidad, disfunción metabólica en la descendencia, tanto en la infancia como en la edad adulta; trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos, incluidos trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo^{53, 91}. Entre las complicaciones maternas, las más frecuentes son aborto espontáneo, preeclampsia, diabetes gestacional y tromboembolismo^{55, 71}.

Explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad

En los últimos 25 años se ha tratado de dilucidar las razones de la epidemia de obesidad. Así, se analizan los cambios en la producción y suministro de alimentos, en la reducción de actividad física impulsada por entornos laborales y educativos, entre otros. Si bien está claro que los cambios sociales externos han jugado un papel importante en la epidemia de obesidad, es esencial reconocer que otros factores también pueden estar contribuyendo a la mayor prevalencia de la obesidad. En este sentido, se han descrito factores de riesgo potenciales para la obesidad, como los contaminantes ambientales sintéticos, orgánicos persistentes y los tóxicos plásticos³³, entre otro grupo de explicaciones.

Hipótesis del punto de ajuste del peso corporal

En 2019, Heindel y Blumberg¹⁴ proponen la hipótesis del punto de ajuste del peso corporal: en condiciones normales, el cuerpo generalmente autorregula su peso debido a que el cerebro detecta y procesa una variedad de señales metabólicas de varios tejidos y utiliza esos datos para controlar el peso corporal.

En la etapa adulta, el peso corporal suele ser estable durante mucho tiempo, equilibrando los mecanismos metabólicos y hedónicos; esto se aprecia al aumentar de peso entre dos a cinco kg como resulta-

do del exceso de la dieta durante una temporada de vacaciones, por ejemplo, pero se pierde rápidamente cuando las personas vuelven a su vida normal. Por lo tanto, está surgiendo la idea de que el peso corporal está regulado por un punto de ajuste del peso corporal.

Estrés

Se ha reportado que las mujeres son el grupo poblacional con mayor tendencia a desarrollar obesidad, en especial las de origen latinoamericano y las afrodescendientes. Algunos artículos de revisión han explicado este hecho a partir del estrés. Este sector poblacional, al vivir en condiciones de desigualdad social, sus niveles de estrés son altos la mayor parte del tiempo, observándose una relación con concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR). Existe un vínculo confirmado entre la PCR y la obesidad⁹⁶⁻⁹⁸.

Alteraciones metabólicas

La obesidad está asociada con hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, lo que afecta el perfil de secreción saludable de las adipocinas pro y antiinflamatorias^{99, 100}. El tejido adiposo al ser un órgano endócrino y parácrino activo, secreta un número cada vez mayor de adipocinas. Estas proteínas incluyen factor de necrosis tumoral (TNF- α), resistina, interleucina 6 (IL-6), proteína estimuladora de la acilación (ASP), angiotensinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), leptina y adiponectina, que participan en diversos procesos como el metabolismo de las grasas, comportamiento alimentario, hemostasia, tono vascular, equilibrio energético y la regulación de la sensibilidad a la insulina.

En individuos con obesidad, la producción excesiva de ASP, TNF- α , IL-6 o resistina deterioran la acción de la insulina en los músculos y/o el hígado, mientras que el aumento de la secreción de angiotensinógeno y PAI-1 favorece la hipertensión y la fibrinólisis^{67, 87, 92, 101}.

Otros mecanismos metabólicos que inducen obesidad son los defectos de la organización circadiana y trastornos resultantes del gasto fisiológico, estrés oxidativo excesivo a través de la enzima xantina oxidasa en una variedad de órganos, hiperfagia causada por insensibilidad a la leptina en el hipotálamo y disminución de la recompensa.

El núcleo arqueado en el hipotálamo es uno de los principales centros de control para la regulación del apetito mediante la entrada de una variedad de hormonas y el sistema nervioso autónomo. La ingesta excesiva de grasa animal provoca inflamación microglial, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo en el hipotálamo, paralizando el sistema regulador del hambre metabólica, surgiendo así una condición en la que el cerebro no puede juzgar correctamente la ingesta de energía adecuada para el cuerpo^{67, 87, 102}.

Así mismo, el efecto del epigallocatequina-galato (EGCG) funciona al aumentar la expresión de enzimas antioxidantes, al revertir el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno en el tejido músculo

esquelético y al regular la autofagia relacionada con las mitocondrias. Además, EGCG aumenta la oxidación de lípidos musculares y estimula la absorción de glucosa en el músculo esquelético resistente a la insulina. EGCG actúa modulando la señalización celular, incluidas las vías de NF- κ B, proteína quinasa activada por AMP, proteína quinasa activada por mitógeno y a través de mecanismos epigenéticos⁹⁹.

Ambiente obesogénico

El ambiente obesogénico involucra elementos del entorno social, económico y cultural que favorecen hábitos de sobrealimentación y de reducción de actividad física^{20, 35, 61, 103}.

Habiendo evolucionado en épocas de hambruna frecuente, el cuerpo humano no está desarrollado para la exposición constante a un ambiente rico en calorías y sedentario¹⁰⁴, como sucede en la actualidad, con cambios en el estilo de vida^{14, 21, 33, 35, 44, 50, 59, 64, 69, 87, 106-108}. Los obesógenos ejercen sus efectos a través de la reprogramación de diferentes vías de señalización que tienen puntos finales comunes en los tejidos cruciales para el metabolismo, lo que resulta en un aumento de la adiposidad y/o la función alterada del tejido adiposo. Además, los obesógenos influyen en el desarrollo del tejido adiposo, el metabolismo y el control del apetito²¹.

Fracaso del tratamiento a nivel individual y colectivo

No se han reportado evidencias exitosas nacionales para combatir la epidemia de obesidad en los últimos 38 años. El ambiente obesogénico ha mostrado disminuir la motivación a la terapia basada en programas de cambios de estilos de vida. En relación con la farmacoterapia, la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha autorizado medicamentos para combatir la obesidad, pero unos años después al reportarse mayor toxicidad que beneficio, los retiró del mercado y los que aún permanecen, son inaccesibles para la mayor parte de la población por su elevado precio.

Finalmente, se han reportado cambios profundos en el perfil de metilación después de la cirugía bariátrica, pero su éxito posterior a cinco años disminuye en un 95%^{11, 15, 30, 36, 63, 75, 109, 110}.

Contaminación ambiental

Los contaminantes ambientales relacionados con la obesidad funcionan en el organismo como disruptores endócrinos, alterando el peso corporal, la expansión del tejido adiposo, los perfiles de lípidos circulantes y la adipogénesis. La exposición a estas sustancias durante la vida temprana puede estar relacionada con un mayor riesgo de trastornos relacionados con la obesidad más adelante en la vida²⁵.

Los factores ambientales parecen jugar un papel clave, principalmente por las interacciones genético-ambientales a través de mecanismos epigenéticos. Varios estudios en animales y humanos apuntan a la

dieta materna, el microbiota intestinal y los productos químicos introducidos como contaminantes con los alimentos, todos factores que pueden aumentar el riesgo de obesidad.

Los tóxicos ampliamente difundidos (principalmente ftalatos y pesticidas) pueden promover la obesidad en niños y adultos, principalmente al actuar sobre la vía de diferenciación que une las células madre estromales multipotentes con el adipocito maduro, modulando los factores epigenéticos e influyendo en una serie de mecanismos que finalmente conducen a alteraciones en hábitos alimenticios, aumento de la formación de adipocitos y almacenamiento de grasa. Además, el tejido adiposo es un objetivo importante para varios productos químicos que representan una amenaza para la salud metabólica²⁴.

Varios mecanismos pueden vincular la contaminación del aire con el peso corporal poco saludable. La contaminación del aire puede provocar una disfunción metabólica a través del aumento del estrés oxidativo y la inflamación del tejido adiposo, la acumulación de lípidos hepáticos y la disminución del uso del glucógeno en el músculo esquelético. La contaminación del aire también puede afectar el peso corporal indirectamente al elevar los riesgos de otras enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y cáncer. Además, la contaminación atmosférica puede evitar que las personas participen en actividades físicas regulares al tiempo que promueve un comportamiento sedentario excesivo¹¹³.

Mecánicamente, las partículas de contaminación inhaladas inducen una respuesta inflamatoria local en el pulmón que es iniciada por los macrófagos alveolares y las células epiteliales de las vías respiratorias. La disfunción endotelial y la generación reactiva de especies de oxígeno a través de la activación de macrófagos alveolares y oxidasas vasculares sistémicas, que incluyen nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), mitocondrial y xantina oxidasas, parecen representar los primeros pasos en este estado proinflamatorio. En particular, la exposición a material particulado aumentó la expresión en macrófagos alveolares de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral TNF- α . Posteriormente, los mediadores sistémicos se trasladan del pulmón a la circulación provocando la respuesta inflamatoria sistémica clásica, con producción de proteínas de fase aguda por el hígado.

Además, los contaminantes del aire pueden actuar como obesógenos al alterar la metilación del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) o las moléculas diana PPAR γ , que se sabe que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la adipogénesis o mediante su unión a los receptores de estrógenos α y β (ER), que participan activamente en la regulación de las vías del metabolismo energético. En particular, la asociación entre obesidad y material particulado de 2,5 micras de diámetro o menos (PM_{2,5}) se ha evaluado ampliamente,

indicando que las personas con obesidad pueden ser más susceptibles a los efectos sobre la salud cardiovascular de la PM2,5 ambiental⁹⁵.

Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad

La importancia del crecimiento fetal normal se destacó por primera vez por las asociaciones entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo de enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Estudios posteriores sobre desnutrición y sobrenutrición materna han demostrado que el entorno nutricional materno y el crecimiento fetal y neonatal, conocido colectivamente como los primeros 1.000 días de vida, son determinantes clave de la salud en la próxima generación.

En humanos, la obesidad materna se asocia con bajo y alto peso al nacer y un mayor riesgo de obesidad y disfunción metabólica en la descendencia, tanto en la infancia, como en la edad adulta^{28, 88, 115, 116}. Esta teoría se conoce como los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD)^{89, 113, 117-120}.

Según la teoría de la "hiperglucemia-hiperinsulinismo" de Pedersen, los niveles altos de glucosa en la sangre materna provocan hiperglucemia fetal y, posteriormente, estimulan la hipertrofia de las células β e hiperinsulinemia fetal. La insulina del feto, como hormona del crecimiento, conduce a un aumento del glucógeno hepático, la lipogénesis, la síntesis de leptina dentro de los depósitos de grasa fetal y el crecimiento y la adiposidad fetales excesivos. Los niveles circulantes de glucosa se originan de fuentes endógenas o de la dieta, principalmente carbohidratos. Tanto la cantidad como la calidad de los carbohidratos pueden influir en la glucosa plasmática posprandial^{21, 57, 103, 118}.

Microbiota

La microbiota intestinal es un órgano metabólico que fermenta componentes dietéticos no digeribles, particularmente carbohidratos, para generar ácidos grasos de cadena corta. Además, tiene un papel como factor ambiental significativo que afecta a la adiposidad del huésped a través de una vía de señalización integral^{121, 122}.

En el intestino joven sano, el microbioma tiene la siguiente composición dominante: *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Actinomyces*. Las bifidobacterias son las primeras en colonizar el intestino humano, constituyendo el microbio dominante del recién nacido, que está expuesto a bacterias beneficiosas cuando pasa a través de un canal natural de nacimiento y luego con la leche materna³⁹.

El desequilibrio severo de la microflora intestinal, disbiosis, tiene graves efectos sobre la salud y la aparición de sobrepeso y obesidad^{39, 123}, ya que podría afectar el metabolismo de los lípidos⁶⁰.

Genética

Con el avance del estudio del genoma humano, durante la primera década del presente siglo se empezó a

cuestionar el papel de los genes en la etiología de la obesidad¹²⁴⁻¹²⁷.

A partir del 2010, se logró realizar una asociación del genoma completo, identificando 50 loci asociados con el IMC, por lo que el efecto en la obesidad era menor al hipotetizado⁵⁰. Más adelante, se propuso que la etiología de la obesidad estaba relacionada con polimorfismos genéticos y que la nutrición, el ejercicio y el desequilibrio neuroendocrino podrían modificar la expresión génica^{8, 128}.

Mientras que un componente genético indudablemente juega un papel en la determinación de la susceptibilidad individual a estos rasgos, los loci genéticos identificados por los estudios de asociación del genoma completo solo explican una pequeña fracción de la heredabilidad de la obesidad, del 2%⁴⁴ y hasta el 5-10%^{47, 103}. Estas estimaciones de baja heredabilidad, junto con el aumento dramático en su prevalencia mundial, sugieren un papel importante de otros factores para el desarrollo de la enfermedad^{5, 24, 44, 118}.

Epigenética

La epigenética se ha definido como cambios heredables en la función génica que tienen lugar sin un cambio en la secuencia de ADN. Esta definición clásica sugiere que la epigenética es un rasgo heredable^{5, 6, 22, 24, 44, 50, 130-132, 135}.

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más investigado en la obesidad. Aunque la metilación de genes específicos involucrados en el metabolismo energético, la ingesta de alimentos, el metabolismo de los lípidos y la inflamación se han asociado con una mayor adiposidad y resistencia a la insulina, la pérdida de peso podría afectar el patrón de metilación de estos genes^{129, 133-137}.

Estudios recientes han demostrado que tanto la obesidad como la diabetes han cambiado los niveles de metilación del ADN y de las histonas, la acetilación de las histonas y los ARN no codificantes en los ovocitos y los espermatozoides⁸⁶.

Discusión

De los 133 artículos de revisión acopiados de la *Web of Science*, se identificaron tres hechos científicos principales sobre la obesidad: su definición y clasificación, problemas en la salud pública y sus comorbilidades. Las explicaciones vigentes a la epidemia de obesidad se reconocieron en diez grupos distintos. Sin embargo, esta exposición individualizada de hechos y explicaciones fue con fines de comunicación idónea de resultados, no porque en la realidad concreta así suceda, ya que la obesidad al ser una enfermedad multifactorial, varios hechos singulares coexisten para favorecer esta pandemia y por lo tanto, las explicaciones podrían interpretarse en esta misma forma, multifactorial.

Establecer los hechos y las explicaciones científicas de la epidemia de obesidad requiere que se organicen con una lógica causal, pero al ser un problema

de salud pública multifactorial, el modelo de Rothman es el recurso teórico a utilizar. Este modelo define como causa a todo acontecimiento, condición o característica que juega un papel esencial en producir un efecto, distinguiendo tres tipologías de causas¹³⁸:

1. Causa suficiente: si la causa está presente, el efecto siempre ocurre.
2. Causa necesaria: si la causa está ausente, el efecto no puede ocurrir.
3. Causa componente: puede formar parte de una causa suficiente.

Por lo tanto, se recomienda que los grupos de investigación cuyo objeto de estudio es la obesidad, analicen los hechos y explicaciones presentados en esta revisión para que diseñen sistemas de hipótesis donde elijan y organicen algunas explicaciones expuestas, con base en las tipologías de causas según Rothman y en los hechos singulares presentados, especialmente en la epidemia de obesidad infantil y en la elevada prevalencia de obesidad en mujeres, investigando los mecanismos biológicos que asocian a algunos contaminantes ambientales con los factores causales de obesidad establecidos.

En la obesidad infantil, la nutrición de los niños en los primeros meses de vida es un factor determinante debido a que limita o favorece el potencial de crecimiento físico y el desarrollo intelectual en etapas posteriores, así como consecuencias metabólicas importantes durante la infancia tardía y la adolescencia que pueden influir en la vida adulta¹³⁹. Las líneas de investigación que estudian la obesidad infantil, podrían incorporar el análisis de algunos contaminantes atmosféricos categorizándolos primero como causa componente de alguna etiología reportada como determinante, como es el ambiente obesogénico¹³⁹ que, en términos de Rothman, sería una causa necesaria.

En relación con la prevalencia de obesidad en mujeres, la evidencia no tiene claridad en la causalidad. Podría ser que la población afrodescendiente y la latinoamericana, al pertenecer a países con economía de ingresos medianos a bajos, incorporen en su estilo de vida el estrés. En estas poblaciones las características socioculturales propician una desigualdad entre hombres y mujeres, siendo ellas más vulneradas, por lo que el estrés es mayor en las mujeres afrodescendientes y latinas, pudiendo ser esta la explicación al porqué en ellas es mayor la asociación entre obesidad y proteína C reactiva.

Sin embargo, estas diferencias también podrían obedecer al genotipo. Las líneas de investigación que estudian la obesidad en mujeres, podrían también incorporar el análisis de algunos contaminantes atmosféricos categorizándolos como causa componente de otras etiologías, como el estrés, el ambiente obesogénico, mecanismos genéticos y epigenéticos, entre otras; que en términos de Rothman serían causas suficientes o necesarias.

Identificar el papel que tienen los contaminantes atmosféricos en la prevalencia de obesidad, en es-

pecial aquellas que presentan una aceleración en su aumento, como la obesidad infantil y la obesidad en mujeres, contribuirá a reducir esta pandemia.

Referencias

1. Parastar S, Ebrahimpour K, Hashemi M, Maracy MR, Ebrahimi A, Poursafa P, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of four chlorophenol pesticides with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018 Feb;25(5):4516-4523. doi: 10.1007/s11356-017-0771-y.
2. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, Liguoro D, Perruolo G, Ariemma F, Finelli C, Beguinot F, Formisano P, Valentino R. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *J Transl Med.* 2015 May 29; 13:169. doi: 10.1186/s12967-015-0532-y.
3. Bunge M. La ciencia. Su método y su filosofía. México: Ed. Sudamericana; 1959.
4. Latour B, Woolgar S. La vida en el laboratorio: la construcción social de los hechos científicos. España: Alianza Universidad; 1979.
5. Russell B. El panorama de la ciencia. Chile: Ercilla S.A; 1988.
6. Chalmers A F. What is this thing called Science? An Assessment of the nature and status of science and its methods. Estados Unidos: University of Queensland; 1999.
7. Weissber R, Buker S. Writing up research. Experimental Research Report Writing for Students of English. Estados Unidos: Penice-Hall Inc; 1990
8. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421-444. doi: [10.1080/15592294.2019.1595297](https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297).
9. Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2019 Sep 4; 9:765. doi: [10.3389/fonc.2019.00765](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00765).
10. Skolarczyk J, Pekar J, Labadz D, Skorzynska-Dziduszko K. Role of heavy metals in the development of obesity: A review of research. *J Elem.* 2018; 23(4); 1271-1280. doi: [10.5601/jelem.2018.23.1.1545](https://doi.org/10.5601/jelem.2018.23.1.1545).
11. Paes ST, Gonçalves CF, Terra MM, Fontoura TS, Guerra MO, Peters VM, Mathias PCF, Andreazzi AE. Childhood obesity: a (re) programming disease? *J Dev Orig Health Dis.* 2016 Jun;7(3):231-236. doi: [10.1017/S2040174415007837](https://doi.org/10.1017/S2040174415007837).
12. Hernando Boigues JF, Mach N. The effect of polyunsaturated fatty acids on obesity through epigenetic modifications. *Endocrinol Nutr.* 2015 Aug-Sep;62(7):338-49. English, Spanish. doi: [10.1016/j.endonu.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.009).
13. Davidson LM, Millar K, Jones C, Fatum M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hor-

- monal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2015 Sep;18(3):184-93. doi: [10.3109/14647273.2015.1070438](https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1070438).
14. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6; 59:89-106. doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304).
15. Holmes MV, Pulit SL, Lindgren CM. Genetic and epigenetic studies of adiposity and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2017 Sep 18;9(1):82. doi: [10.1186/s13073-017-0474-5](https://doi.org/10.1186/s13073-017-0474-5).
16. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):848-859. doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.02.115](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115).
17. Barrett P, Mercer JG, Morgan PJ. Preclinical models for obesity research. *Dis Model Mech*. 2016 Nov 1;9(11):1245-1255. doi: [10.1242/dmm.026443](https://doi.org/10.1242/dmm.026443).
18. Rupasinghe HP, Sekhon-Loodu S, Mantso T, Panayiotidis MI. Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacol Ther*. 2016 Sep; 165:153-63. doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.005).
19. Sliwowska JH, Ziarniak K, Dudek M, Matuszewska J, Tena-Sempere M. Dangerous liaisons for pubertal maturation: the impact of alcohol consumption and obesity on the timing of puberty. *Biol Reprod*. 2019 Jan 1;100(1):25-40. doi: [10.1093/biolre/joy168](https://doi.org/10.1093/biolre/joy168).
20. Raad G, Hazzouri M, Bottini S, Trabucchi M, Azoury J, Grandjean V. Paternal obesity: how bad is it for sperm quality and progeny health? *Basic Clin Androl*. 2017 Oct 26; 27:20. doi: [10.1186/s12610-017-0064-9](https://doi.org/10.1186/s12610-017-0064-9).
21. Weichenthal S, Hoppin JA, Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jul;22(7):1580-9. doi: [10.1002/oby.20748](https://doi.org/10.1002/oby.20748).
22. Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernandez J, Mallea C, Pardo V, et al. Parental obesity and epigenetic modifications in offspring. *Rev Chil Nutr*. 2019;46(6):792-9.
23. Shahnazaryan U, Wójcik M, Bednarczuk T, Kuryłowicz A. Role of Obesogens in the Pathogenesis of Obesity. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 21;55(9):515. doi: [10.3390/medicina55090515](https://doi.org/10.3390/medicina55090515).
24. Di Ciaula A, Portincasa P. Diet and Contaminants: Driving the Rise to Obesity Epidemics? *Curr Med Chem*. 2019;26(19):3471-3482. doi: [10.2174/0929867324666170518095736](https://doi.org/10.2174/0929867324666170518095736).
25. Heianza Y, Qi L. Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology*. 2019 Jan 1;160(1):81-100. doi: [10.1210/en.2018-00591](https://doi.org/10.1210/en.2018-00591).
26. Stols-Gonçalves D, Tristão LS, Henneman P, Nieuwdorp M. Epigenetic Markers and Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep*. 2019 May 1;19(6):31. doi: [10.1007/s11892-019-1151-4](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1151-4).
27. Del Carmen Martínez-Jiménez V, Méndez-Mancilla A, Patricia Portales-Pérez D. miRNAs in nutrition, obesity, and cancer: The biology of miRNAs in metabolic disorders and its relationship with cancer development. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Jan;62(1). doi: [10.1002/mnfr.201600994](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600994).
28. Van De Maele K, Devlieger R, Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis*. 2018 Aug; 275:182-195. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016).
29. Imam MU, Ismail M. The Impact of Traditional Food and Lifestyle Behavior on Epigenetic Burden of Chronic Disease. *Glob Chall*. 2017 Oct 27;1(8):1700043. doi: [10.1002/gch2.201700043](https://doi.org/10.1002/gch2.201700043).
30. Ornellas F, Carapeto PV, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov-Dec;93(6):551-559. doi: [10.1016/j.jpeds.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.004).
31. Oestreich AK, Moley KH. Developmental and Transmittable Origins of Obesity-Associated Health Disorders. *Trends Genet*. 2017 Jun;33(6):399-407. doi: [10.1016/j.tig.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.03.008).
32. Matsushita K, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. *Lab Invest*. 2017 Oct;97(10):1158-1166. doi: [10.1038/labinvest.2017.42](https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.42).
33. Huo L, Lyons J, Magliano DJ. Infectious and Environmental Influences on the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep*. 2016 Sep;5(3):375-82. doi: [10.1007/s13679-016-0224-9](https://doi.org/10.1007/s13679-016-0224-9).
34. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, Alfadul SM, Ajabnoor GM, Azhar EI. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Aug 30; 6:95. doi: [10.3389/fcimb.2016.00095](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00095).
35. Egger G, Dixon J. Beyond obesity and lifestyle: a review of 21st century chronic disease determinants. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:731685. doi: [10.1155/2014/731685](https://doi.org/10.1155/2014/731685).
36. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012 Jun;120(6):779-89. doi: [10.1289/ehp.1104597](https://doi.org/10.1289/ehp.1104597).
37. Kelishadi R, Poursafa P. Obesity and air pollution: global risk factors for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2011 Oct;11(10):794-802. doi: [10.5812/kowsar.1735143X.746](https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143X.746).
38. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):336-52. doi: [10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x).

39. Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother.* 2007 Dec;61(10):665-78. doi: [10.1016/j.biopha.2007.10.008](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.10.008).
40. Eisenmann JC. Insight into the causes of the recent secular trend in pediatric obesity: Common sense does not always prevail for complex, multi-factorial phenotypes. *Prev Med.* 2006 May;42(5):329-35. doi: [10.1016/j.ypmed.2006.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.02.002).
41. Cinpeanu OC, Rus V, Tarcea M. Insight about Colonic Microbiota Imbalance and Obesity. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca-Food Sci Technol.* 2019;76(1):19-26. doi: [10.15835/buasvmcn-fst:2019.0007](https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst:2019.0007).
42. Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, Kempf K, Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med.* 2018 Dec 13;16(1):232. doi: [10.1186/s12916-018-1225-1](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1225-1).
43. Huang Q, Ma C, Chen L, Luo D, Chen R, Liang F. Mechanistic Insights Into the Interaction Between Transcription Factors and Epigenetic Modifications and the Contribution to the Development of Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:370. doi: [10.3389/fendo.2018.00370](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00370).
44. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(11):653-61. doi: [10.1038/nrendo.2015.163](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.163).
45. Drummond E M, Gibney E R. Epigenetic regulation in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16(4), 392-397. doi: [10.1097/MCO.0b013e3283620f45](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283620f45).
46. Parrillo L, Spinelli R, Nicolò A, Longo M, Mirra P, Raciti GA, Miele C, Beguinot F. Nutritional Factors, DNA Methylation, and Risk of Type 2 Diabetes and Obesity: Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 19;20(12):2983. doi: [10.3390/ijms20122983](https://doi.org/10.3390/ijms20122983).
47. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Mar;55(2):71-101. doi: [10.1080/10408363.2017.1422109](https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109).
48. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction.* 2017 Oct;154(4): R123-R131. doi: [10.1530/REP-17-0161](https://doi.org/10.1530/REP-17-0161).
49. Kappil M, Wright RO, Sanders AP. Developmental Origins of Common Disease: Epigenetic Contributions to Obesity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2016 Aug 31; 17:177-92. doi: [10.1146/annurev-genom-090314-050057](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050057).
50. Wang X, Hai C. Redox modulation of adipocyte differentiation: hypothesis of "Redox Chain" and novel insights into intervention of adipogenesis and obesity. *Free Radic Biol Med.* 2015 Dec; 89:99-125. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.012).
51. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014 Dec;223(3):R63-78. doi: [10.1530/JOE-14-0368](https://doi.org/10.1530/JOE-14-0368).
52. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Jan 5;368(1609):20110337. doi: [10.1098/rstb.2011.0337](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0337).
53. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jan;35(1):72-83. doi: [10.1038/ijo.2010.122](https://doi.org/10.1038/ijo.2010.122).
54. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmarzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM, Allison DB. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 Nov;49(10):868-913. doi: [10.1080/10408390903372599](https://doi.org/10.1080/10408390903372599).
55. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev.* 2006 May;7(2):201-8. doi: [10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x).
56. Sanghera DK, Bejar C, Sharma S, Gupta R, Blackett PR. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab.* 2019 May;21(5):1088-1100. doi: [10.1111/dom.13641](https://doi.org/10.1111/dom.13641).
57. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, Frick CJ, Ozanne SE, Limpens J, Roseboom TJ, Hooijmans CR, van Deutekom AW, Painter RC. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obes Rev.* 2019 May;20(5):675-685. doi: [10.1111/obr.12817](https://doi.org/10.1111/obr.12817).
58. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl.* 2015 May-Jun;17(3):450-8. doi: [10.4103/1008-682X.148076](https://doi.org/10.4103/1008-682X.148076).
59. Zarghani S S, Alizadeh M. Maternal dietary glycemic index and glycemic load and later risk of obesity: a review of the evidence. *Prog. Nutr.* 2019; 21, 6-15. doi: [10.23751/pn.v21i1-S.5985](https://doi.org/10.23751/pn.v21i1-S.5985).
60. Lichtveld K, Thomas K, Tolve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018 Jan;28(1):1-12. doi: [10.1038/jes.2017.18](https://doi.org/10.1038/jes.2017.18).
61. Ávalos Y, Kerr B, Maliqueo M, Dorfman M. Cell and molecular mechanisms behind diet-induced hypothalamic inflammation and obesity. *J Neuroendocrinol.* 2018 Oct;30(10): e12598. doi: [10.1111/jne.12598](https://doi.org/10.1111/jne.12598).

62. Andrade MJ, Jayaprakash C, Bhat S, Evangelatos N, Brand A, Satyamoorthy K. Antibiotics-Induced Obesity: A Mitochondrial Perspective. *Public Health Genomics*. 2017;20(5):257-273. doi: [10.1159/000485095](https://doi.org/10.1159/000485095).
63. Xue J, Ideraabdullah FY. An assessment of molecular pathways of obesity susceptible to nutrient, toxicant and genetically induced epigenetic perturbation. *J Nutr Biochem*. 2016 Apr; 30:1-13. doi: [10.1016/j.jnutbio.2015.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.002).
64. Faienza MF, Wang DQ, Frühbeck G, Garruti G, Portincasa P. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2016 Mar;11(2):175-82. doi: [10.1007/s11739-015-1382-6](https://doi.org/10.1007/s11739-015-1382-6).
65. Stenvinkel P. Obesity--a disease with many aetiologies disguised in the same oversized phenotype: has the overeating theory failed? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1656-64. doi: [10.1093/ndt/gfu338](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu338).
66. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Jul;18(4):361-6. doi: [10.1097/MCO.000000000000179](https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000179).
67. Ford ND, Patel SA, Narayan KM. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20;38:145-164. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031816-044604](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044604).
68. Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Encinar JA, Barrajón-Catalán E, Segura-Carretero A, Joven J, Micol V. Multi-Targeted Molecular Effects of Hibiscus sardariffa Polyphenols: An Opportunity for a Global Approach to Obesity. *Nutrients*. 2017 Aug 20;9(8):907. doi: [10.3390/nu9080907](https://doi.org/10.3390/nu9080907).
69. Samodien E, Pheiffer C, Erasmus M, Mabasa L, Louw J, Johnson R. Diet-induced DNA methylation within the hypothalamic arcuate nucleus and dysregulated leptin and insulin signaling in the pathophysiology of obesity. *Food Sci Nutr*. 2019 Sep 5;7(10):3131-3145. doi: [10.1002/fsn3.1169](https://doi.org/10.1002/fsn3.1169).
70. Loh M, Zhou L, Ng HK, Chambers JC. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. *Mol Metab*. 2019 Sep;27S(Suppl):S33-S41. doi: [10.1016/j.molmet.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.011).
71. Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition. *Curr Opin Biotechnol*. 2018 Jun;51:57-63. doi: [10.1016/j.copbio.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.11.013).
72. Hutchesson MJ, de Jonge Mulock Houwer M, Brown HM, Lim S, Moran LJ, Vincze L, Rollo ME, Hollis JL. Supporting women of childbearing age in the prevention and treatment of overweight and obesity: a scoping review of randomized control trials of behavioral interventions. *BMC Womens Health*. 2020 Jan 23;20(1):14. doi: [10.1186/s12905-020-0882-3](https://doi.org/10.1186/s12905-020-0882-3).
73. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int J Mol Sci*. 2017 May 19;18(5):1093. doi: [10.3390/ijms18051093](https://doi.org/10.3390/ijms18051093).
74. Du M, Yan X, Tong JF, Zhao J, Zhu MJ. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol Reprod*. 2010 Jan;82(1):4-12. doi: [10.1095/biolreprod.109.077099](https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077099).
75. Hsu MH, Chen YC, Sheen JM, Huang LT. Maternal Obesity Programs Offspring Development and Resveratrol Potentially Reprograms the Effects of Maternal Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 2;17(5):1610. doi: [10.3390/ijerph17051610](https://doi.org/10.3390/ijerph17051610).
76. Glastras SJ, Chen H, Pollock CA, Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. *Biosci Rep*. 2018 Mar 29;38(2):BSR20180050. doi: [10.1042/BSR20180050](https://doi.org/10.1042/BSR20180050).
77. Lipek T, Igel U, Gausche R, Kiess W, Grande G. Obesogenic environments: environmental approaches to obesity prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 May;28(5-6):485-95. doi: [10.1515/jpem-2015-0127](https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0127).
78. Adamo KB, Ferraro ZM, Brett KE. Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Apr;9(4):1263-307. doi: [10.3390/ijerph9041263](https://doi.org/10.3390/ijerph9041263).
79. Simmen FA, Simmen RC. The maternal womb: a novel target for cancer prevention in the era of the obesity pandemic? *Eur J Cancer Prev*. 2011 Nov;20(6):539-48. doi: [10.1097/CEJ.0b013e328348fc21](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328348fc21).
80. Enright G, Allman-Farinelli M, Redfern J. Effectiveness of Family-Based Behavior Change Interventions on Obesity-Related Behavior Change in Children: A Realist Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 8;17(11):4099. doi: [10.3390/ijerph17114099](https://doi.org/10.3390/ijerph17114099).
81. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Mini-review: Epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1031-8. doi: [10.1210/en.2011-1805](https://doi.org/10.1210/en.2011-1805).
82. Vijayakanthi N, Greally JM, Rastogi D. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *Pediatrics*. 2016 May;137(5):e20150812. doi: [10.1542/peds.2015-0812](https://doi.org/10.1542/peds.2015-0812).
83. Sanchez-Flack JC, Herman A, Buscemi J, Kong A, Bains A, Fitzgibbon ML. A systematic review of the implementation of obesity prevention interventions in early childcare and education settings using the RE-AIM framework. *Transl Behav Med*. 2020 Oct 12;10(5):1168-1176. doi: [10.1093/tbm/ibz179](https://doi.org/10.1093/tbm/ibz179).
84. Oliveira PF, Sousa M, Silva BM, Monteiro MP, Alves MG. Obesity, energy balance and spermatogenesis. *Reproduction*. 2017 Jun;153(6):R173-R185. doi: [10.1530/REP-17-0018](https://doi.org/10.1530/REP-17-0018).

85. Cuschieri S, Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2020 Nov 6;5:e6. doi: [10.1017/ghg.2020.6](https://doi.org/10.1017/ghg.2020.6).
86. Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, Cincione RI, Giannelli G, De Pergola G. Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 27;17(19):7073. doi: [10.3390/ijerph17197073](https://doi.org/10.3390/ijerph17197073).
87. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-Carbohydrate Diets in the Management of Obesity and Type 2 Diabetes: A Review from Clinicians Using the Approach in Practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 8;17(7):2557. doi: [10.3390/ijerph17072557](https://doi.org/10.3390/ijerph17072557).
88. Ou XH, Zhu CC, Sun SC. Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):7847-7855. doi: [10.1002/jcp.27847](https://doi.org/10.1002/jcp.27847).
89. Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, Yonamine M, Tanaka H, Shimabukuro M. Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig.* 2019 Jan;10(1):18-25. doi: [10.1111/jdi.12892](https://doi.org/10.1111/jdi.12892).
90. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem.* 2018 Aug;58:1-16. doi: [10.1016/j.jnutbio.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012).
91. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet.* 2018 Aug 27;9:342. doi: [10.3389/fgene.2018.00342](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00342).
92. Penfold NC, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm Behav.* 2015 Nov;76:143-52. doi: [10.1016/j.yhbeh.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.015).
93. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, Tremblay A, Maltais F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1293-9. doi: [10.1503/cmaj.051299](https://doi.org/10.1503/cmaj.051299).
94. Di Domenico M, Pinto F, Quagliuolo L, Contaldo M, Settembre G, Romano A, Coppola M, Ferati K, Bexheti-Ferati A, Sciarra A, Nicoletti GF, Ferraro GA, Boccellino M. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Aug 13;10:540. doi: [10.3389/fendo.2019.00540](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00540). Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Sep 27;10:693.
95. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, Orio F, Colao A. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):207-214. doi: [10.1007/s11154-016-9388-6](https://doi.org/10.1007/s11154-016-9388-6).
96. Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;17(2):123-130. doi: [10.1097/ACI.0000000000000339](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339).
97. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev.* 2009 Jul;10(4):383-92. doi: [10.1111/j.1467-789X.2009.00595.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00595.x).
98. Curry GD. The Impact of Educational Attainment on Black Women's Obesity Rate in the United States. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2020 Apr;7(2):345-354. doi: [10.1007/s40615-019-00663-z](https://doi.org/10.1007/s40615-019-00663-z).
99. Henriques A, Azevedo A, Lunet N, Moura-Ferreira P, do Carmo I, Silva S. Obesity-related knowledge and body mass index: a national survey in Portugal. *Eat Weight Disord.* 2020 Oct;25(5):1437-1446. doi: [10.1007/s40519-019-00782-w](https://doi.org/10.1007/s40519-019-00782-w).
100. Traboulay EA, Hoyte OP. Mini-review: Obesity in Caribbean Youth. *West Indian Med J.* 2015 Jun;64(3):250-62. doi: [10.7727/wimj.2014.379](https://doi.org/10.7727/wimj.2014.379).
101. Casanova E, Salvadó J, Crescenti A, Gibert-Ramos A. Epigallocatechin Gallate Modulates Muscle Homeostasis in Type 2 Diabetes and Obesity by Targeting Energetic and Redox Pathways: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 27;20(3):532. doi: [10.3390/ijms20030532](https://doi.org/10.3390/ijms20030532).
102. Navarro E, Funtikova AN, Fíto M, Schröder H. Prenatal nutrition and the risk of adult obesity: Long-term effects of nutrition on epigenetic mechanisms regulating gene expression. *J Nutr Biochem.* 2017 Jan;39:1-14. doi: [10.1016/j.jnutbio.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.012).
103. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015 Nov 1;140:57-63. doi: [10.1016/j.lfs.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003).
104. Kral JG, Paez W, Wolfe BM. Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications. *World J Surg.* 2009 Oct;33(10):1995-2006. doi: [10.1007/s00268-009-0138-8](https://doi.org/10.1007/s00268-009-0138-8).
105. Portha B, Grandjean V, Movassat J. Mother or Father: Who Is in the Front Line? Mechanisms Underlying the Non-Genomic Transmission of Obesity/Diabetes via the Maternal or the Paternal Line. *Nutrients.* 2019 Jan 22;11(2):233. doi: [10.3390/nu11020233](https://doi.org/10.3390/nu11020233).
106. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010 Dec;235(12):1412-24. doi: [10.1258/ebm.2010.010227](https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010227).
107. Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJ, Sørensen TI, O'Dea K, McLean P, Jensen TK, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson SJ, Reed DR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity: lessons

- from evolution and the environment. *Obes Rev*. 2012 Oct;13(10):910-22. doi: [10.1111/j.1467-789X.2012.01007.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01007.x).
108. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health*. 2014;35:83-103. doi: [10.1146/annurev-publ-health-032013-182351](https://doi.org/10.1146/annurev-publ-health-032013-182351).
109. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med*. 2013 Jul-Aug;34(4):782-812. doi: [10.1016/j.mam.2012.06.010](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.010).
110. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals. *Environ Health Prev Med*. 2013 May;18(3):185-97. doi: [10.1007/s12199-013-0328-8](https://doi.org/10.1007/s12199-013-0328-8).
111. Dupont C, Kappeler L, Saget S, Grandjean V, Lévy R. Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity. *Front Genet*. 2019 Apr 18;10:337. doi: [10.3389/fgene.2019.00337](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00337).
112. Myslobodsky M, Ingraham LJ. Managing the pandemic of obesity: siding with the fox or the hedgehog? *Obes Facts*. 2009;2(6):384-92. doi: [10.1159/000261422](https://doi.org/10.1159/000261422).
113. An R, Ji M, Yan H, Guan C. Impact of ambient air pollution on obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Jun;42(6):1112-1126. doi: [10.1038/s41366-018-0089-y](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0089-y).
114. Koman PD, Mancuso P. Ozone Exposure, Cardiopulmonary Health, and Obesity: A Substantive Review. *Chem Res Toxicol*. 2017 Jul 17;30(7):1384-1395. doi: [10.1021/acs.chemrestox.7b00077](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00077).
115. Jasoni CL, Sanders TR, Kim DW. Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Front Neurosci*. 2015 Feb 3;8:455. doi: [10.3389/fnins.2014.00455](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00455).
116. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, Fuster V, Kovacic JC. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):230-251. doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.043).
117. Blackmore HL, Ozanne SE. Maternal diet-induced obesity and offspring cardiovascular health. *J Dev Orig Health Dis*. 2013 Oct;4(5):338-47. doi: [10.1017/S2040174412000761](https://doi.org/10.1017/S2040174412000761).
118. Alemany M. Different effects of hyperlipidic diets in human lactation and adulthood: growth versus the development of obesity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Jul 28;9:101. doi: [10.1186/1477-7827-9-101](https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-101).
119. Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):84-90. doi: [10.1016/j.tem.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.11.005).
120. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1789-1801. doi: [10.1007/s00125-019-4951-9](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4951-9).
121. Jacob CM, Newell ML, Hanson M. Narrative review of reviews of preconception interventions to prevent an increased risk of obesity and non-communicable diseases in children. *Obes Rev*. 2019 Aug;20 Suppl 1:5-17. doi: [10.1111/obr.12769](https://doi.org/10.1111/obr.12769).
122. Slyvka Y, Zhang Y, Nowak FV. Epigenetic effects of paternal diet on offspring: emphasis on obesity. *Endocrine*. 2015 Feb;48(1):36-46. doi: [10.1007/s12020-014-0328-5](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0328-5).
123. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*. 2016;2016:7353642. doi: [10.1155/2016/7353642](https://doi.org/10.1155/2016/7353642).
124. Clearfield M, Davis G, Weiss J, Gayer G, Shubrook JH. Cardiovascular Disease as a Result of the Interactions Between Obesity, Climate Change, and Inflammation: The COCCI Syndemic. *J Am Osteopath Assoc*. 2018 Nov 1;118(11):719-729. doi: [10.7556/jaoa.2018.157](https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.157). Erratum in: *J Am Osteopath Assoc*. 2019 May 1;119(5):283.
125. Attie AD, Churchill GA, Nadeau JH. How mice are indispensable for understanding obesity and diabetes genetics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Apr;24(2):83-91. doi: [10.1097/MED.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000321).
126. Weinstein LS, Xie T, Qasem A, Wang J, Chen M. The role of GNAS and other imprinted genes in the development of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan;34(1):6-17. doi: [10.1038/ijo.2009.222](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.222).
127. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev*. 2007 Nov;8(6):487-502. doi: [10.1111/j.1467-789X.2007.00371.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00371.x).
128. Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, Fischer K, Hofer E, Schraut KE, Clark DW, Nutile T, Barnes CLK, Timmers PRHJ, Shen X, Gandin I, McDaid AF, Hansen TF, Gordon SD, Giulianini F, Boutin TS, Abdellaoui A, Zhao W, Medina-Gomez C, Bartz TM, Trompet S, Lange LA, Raffield L, van der Spek A, Galesloot TE, Proitsi P, Yanek LR, Bielak LF, Payton A, Murgia F, Concas MP, Biino G, Tajuddin SM, Seppälä I, Amin N, Boerwinkle E, Børghlum AD, Campbell A, Demerath EW, Demuth I, Faul JD, Ford I, Gialluisi A, Gögele M, Graff M, Hingorani A, Hottenga JJ, Hougaard DM, Hurme MA, Ikram MA, Jylhä M, Kuh D, Ligthart L, Lill CM, Lindenberg U, Lumley T, Mägi R, Marques-Vidal P, Medland SE, Milani L, Nagy R, Ollier WER, Peyser PA, Pramstaller PP, Ridker PM, Rivadeneira F, Ruggiero D, Saba Y, Schmidt R, Schmidt H, Slagboom PE,

- Smith BH, Smith JA, Sotoodehnia N, Steinhagen-Thiessen E, van Rooij FJA, Verbeek AL, Vermeulen SH, Vollenweider P, Wang Y, Werge T, Whitfield JB, Zonderman AB, Lehtimäki T, Evans MK, Pirastu M, Fuchsberger C, Bertram L, Pendleton N, Kardina SLR, Ciullo M, Becker DM, Wong A, Psaty BM, van Duijn CM, Wilson JG, Jukema JW, Kienemeney L, Uitterlinden AG, Franceschini N, North KE, Weir DR, Metspalu A, Boomsma DI, Hayward C, Chasman D, Martin NG, Sattar N, Campbell H, Esko T, Kutalik Z, Wilson JF. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun*. 2017 Oct 13;8(1):910. doi: [10.1038/s41467-017-00934-5](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00934-5).
129. Lavebratt C, Almgren M, Ekström TJ. Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):757-65. doi: [10.1038/ijo.2011.178](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.178).
130. Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β -cell proliferation. *Biochimie*. 2017 Dec;143:10-17. doi: [10.1016/j.biochi.2017.09.017](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.09.017).
131. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem*. 2018 Apr;54:1-10. doi: [10.1016/j.jnutbio.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.004).
132. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1028-1044. doi: [10.1016/j.cmet.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009).
133. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu Rev Public Health*. 2014;35:105-22. doi: [10.1146/annurev-publhealth-032013-182513](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182513).
134. Mochizuki K, Hariya N, Honma K, Goda T. Relationship between epigenetic regulation, dietary habits, and the developmental origins of health and disease theory. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 Nov;57(6):184-190. doi: [10.1111/cga.12213](https://doi.org/10.1111/cga.12213).
135. Lopes LL, Bressan J, Peluzio MDCG, Hermisdorff HHM. LINE-1 in Obesity and Cardio-metabolic Diseases: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr*. 2019 Jul;38(5):478-484. doi: [10.1080/07315724.2018.1553116](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1553116).
136. Van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhauser BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics*. 2015 Jul 11;7:66. doi: [10.1186/s13148-015-0101-5](https://doi.org/10.1186/s13148-015-0101-5).
137. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):338-351. doi: [10.1038/nrendo.2016.222](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222).
138. Rothman KJ. Causes 1976. *Am J Epidemiol* 1995;141:90-5.
139. Cu F Laura, Villarreal R Enrique, Rangel P Beatriz, Galicia R Liliana, Vargas D Emma, Martinez G Lidia. Factores de riesgo para sobrepeso y obesidad en lactantes. *Rev. chil. nutr*. 2015 Jun; 42(2): 139-144.