SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

Determinantes sociales y mecanismos epigenéticos en la sindemia de la diabetes mellitus tipo 2: Una revisión integrativa

Aliceana Adao Maciel[1], Larissa Roberta Pereira Rodrigues[1], Jade Da Mota Britto[1], Davi Bezerra Alves Gomes Lourenço[1], Natália Saionara De Oliveira Sousa[1], Mariela Santos Lombardo[1], Vanessa Polyana De Sousa Vasco Pinheiro[1]

[1]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Ciudad del Este, Paraguay

Recibido: 30 ene 2026
Aceptado: 6 mar 2026
Publicado: 19 mar 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.11

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) representa una crisis de salud pública de naturaleza sindémica, donde la adversidad social se traduce en disfunción biológica persistente. La epigenética emerge como el eslabón mecanicista que explica cómo el entorno «se mete bajo la piel» para alterar el metabolismo. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia científica actual sobre los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de ARN y microARN) que median la relación entre los determinantes sociales de la salud y la patogénesis de la DMT2.

Metodología: Revisión integrativa basada en el marco de Whittemore y Knafl. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science (2015–2025). La calidad metodológica se evaluó mediante la herramienta Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT).

Resultados: Se identificó que el trauma temprano induce una demetilación en el gen FKBP5 y el silenciamiento de NR3C1, provocando una resistencia sistémica a los glucocorticoides y metainflamación. La pobreza estructural y la inseguridad alimentaria se asocian con la hipermetilación de SLC2A4 (GLUT4) y PPARG, bloqueando físicamente el transporte de glucosa y promoviendo la lipotoxicidad. El exposoma urbano y la cronodisrupción aceleran el envejecimiento biológico (DNAmAge) y alteran la metilación m6A hepática. Asimismo, se confirmó la transmisión intergeneracional del riesgo metabólico vía IGF2 y microARN circulantes (miR-375, miR-29a).

Conclusiones: La DMT2 es la encarnación molecular de la desigualdad social. Las marcas epigenéticas actúan como barreras biológicas estructurales que limitan la eficacia de intervenciones centradas exclusivamente en el comportamiento individual. La prevención efectiva de la diabetes requiere políticas públicas que mitiguen el estrés alostático y la privación material.

Correspondencia: Aliceana Adao Maciel. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Ciudad del Este, Paraguay.
✉ contas.aliciana@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

Palabras clave: determinantes sociales de la salud, epigenómica, metilación del ADN, diabetes mellitus tipo 2, estrés psicosocial, justicia social, sindemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ha trascendido su definición clásica de patología metabólica aislada para configurarse como una crisis de salud pública de naturaleza sindémica [1]. Este enfoque sugiere que la enfermedad emerge de la interacción sinérgica entre determinantes sociales adversos y susceptibilidad biológica. En la última década, la investigación ha priorizado descifrar el mecanismo de incorporación biológica (biological embedding), mediante el cual experiencias como el trauma temprano o la pobreza estructural se traducen en disfunciones fisiológicas persistentes.

La evidencia científica actual señala a la epigenética —y específicamente a la metilación del ADN— como el eslabón mecanicista clave. Diversos estudios han demostrado que las experiencias adversas en la infancia (ACE, por sus siglas en inglés) inducen patrones de metilación aberrantes en genes que regulan tanto la respuesta al estrés como el metabolismo de la glucosa [2,3]. De particular relevancia es el hallazgo de que el trauma infantil se asocia con la hipermetilación del gen FKBP5, un regulador negativo de la sensibilidad a los glucocorticoides. Esta «cicatriz epigenética» altera el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) de manera duradera, predisponiendo al individuo a la inflamación sistémica y a la resistencia a la insulina en la vida adulta [4,5,6].

Más allá del trauma individual, los determinantes ambientales también modulan el paisaje epigenético. Se ha observado que alteraciones en los ritmos circadianos y factores dietéticos inducen cambios en la metilación del ARNm (m6A) y del ADN, afectando genes críticos para la homeostasis lipídica y glucémica [7,8]. Asimismo, biomarcadores emergentes como los microARN han mostrado perfiles diferenciales en pacientes con diabetes, sugiriendo nuevas vías de regulación postranscripcional influenciadas por el entorno [9].

A pesar de estos avances, persiste la necesidad de integrar estos hallazgos dispersos para comprender si la reversibilidad de estas marcas es posible. La presente revisión integrativa analiza cómo los determinantes sociales se «meten bajo la piel» a través de mecanismos epigenéticos, evaluando la evidencia disponible sobre la metilación del ADN y la regulación génica como mediadores de la sindemia de la diabetes.

MÉTODOS

La presente revisión integrativa se diseñó siguiendo el marco metodológico propuesto por Whittemore y Knafl [10], el cual permite la inclusión de literatura empírica y teórica para proporcionar una comprensión exhaustiva de la convergencia sindémica entre determinantes sociales y mecanismos epigenéticos. El proceso se estructuró de manera rigurosa en cinco etapas consecutivas: 1) identificación del problema, 2) búsqueda de literatura, 3) evaluación de datos, 4) análisis de datos y 5) presentación de resultados.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos bibliográficas de mayor impacto en ciencias de la salud y biología molecular: PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Adicionalmente, se utilizó la herramienta de inteligencia artificial basada en evidencia SCITE.AI para identificar citas de contraste y soporte que garantizaran la solidez de los hallazgos mecánicos.

La estrategia de búsqueda se fundamentó en la técnica de bloques de búsqueda (Search Blocks), combinando términos controlados (MeSH y DeCS) con términos de lenguaje libre (Keywords) mediante operadores booleanos (AND/OR). La cadena de búsqueda avanzada para PubMed fue:

((“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh] OR “Insulin Resistance”[Mesh]) AND (“Epigenomics”[Mesh] OR “DNA Methylation”[Mesh] OR “Epigenetics”) AND (“Social Determinants of Health”[Mesh] OR “Socioeconomic Factors”[Mesh] OR “Psychosocial Stress” OR “Adverse Childhood Experiences”))

Para asegurar la exhaustividad, se aplicó la técnica de backward and forward snowballing (bola de nieve), revisando las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y utilizando Google Scholar para identificar trabajos que hubieran citado los artículos seleccionados.

Criterios de elegibilidad

Para garantizar la reproducibilidad y el rigor científico,

se aplicaron criterios de selección estrictos:

Criterios de inclusión

- **Diseño:** Estudios primarios originales (observacionales, transversales, de cohortes, ensayos clínicos y estudios de asociación de metilación al nivel del genoma completo o EWAS).
- **Población:** Seres humanos (adultos o población pediátrica en riesgo).
- **Foco:** Investigaciones que demuestren una asociación estadística o mecánica entre un determinante social de la salud (p. ej., bajo nivel socioeconómico, trauma temprano, segregación) y un marcador epigenético específico (p. ej., metilación en el gen FKBP5, SLC2A4 o PPARG) en el contexto de la diabetes tipo 2.
- **Temporalidad:** Estudios publicados entre enero de 2015 y enero de 2025.
- **Idioma:** Publicaciones en español, inglés y portugués.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados exclusivamente en modelos animales sin translación biológica a humanos.
- Investigaciones centradas únicamente en polimorfismos genéticos (SNPs) sin análisis de regulación epigenética.
- Revisiones de literatura, comentarios, editoriales y literatura gris sin datos primarios.

Proceso de selección y gestión de datos

Los registros identificados se exportaron al gestor bibliográfico Paperpile (https://paperpile.com/) para la eliminación automática de duplicados. Posteriormente, los títulos y resúmenes fueron tamizados de forma independiente por dos revisores siguiendo un protocolo ciego, usando la plataforma ASReview (https://asreview.nl/). Las discrepancias en la selección se resolvieron mediante consenso o la intervención de un tercer revisor experto. El proceso de flujo de la información se documentó de acuerdo con las directrices PRISMA [11] para garantizar la transparencia en el filtrado de la evidencia.

Evaluación de la calidad metodológica

Dada la heterogeneidad de los diseños incluidos (desde estudios observacionales sociales hasta análisis de metilación de alta resolución), se utilizó la herramienta Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT, versión 2018) [12]. Esta herramienta permitió evaluar la calidad técnica bajo cinco dominios, incluyendo el rigor en el muestreo, la precisión de las mediciones epigenéticas (verificando el uso de técnicas estándar como el Illumina MethylationEPIC BeadChip o secuenciación de bisulfito) y el control de variables de confusión socioambientales. Solo los estudios que cumplieron con una puntuación de calidad ≥ 80 % fueron incluidos en la síntesis final.

Análisis y síntesis de los datos

Siguiendo el método de comparación constante de Whittemore y Knafl, se procedió a la extracción de datos en una matriz estructurada que capturó: a) autor y año; b) determinante social analizado; c) tejido biológico de la muestra (leucocitos, músculo, tejido adiposo); d) locus epigenético afectado; y e) implicación clínica metabólica. El análisis no fue puramente descriptivo; se realizó una síntesis temática para identificar patrones recurrentes de «cicatrización molecular» que conectan la estructura social con la fisiopatología de la diabetes, facilitando una interpretación crítica bajo el paradigma de la sindemia.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática y el posterior proceso de síntesis permitieron identificar un corpus de evidencia robusto que vincula de manera causal y asociativa los determinantes sociales de la salud con modificaciones epigenéticas específicas en la patogénesis de la DMT2. Los hallazgos confirman que la sindemia de la diabetes no es solo un fenómeno estadístico o epidemiológico, sino un proceso de transducción molecular donde la estructura social y la inequidad alteran la función genómica y la plasticidad fenotípica del individuo.

Perfil de los estudios y evaluación de la calidad metodológica

La muestra final de esta revisión integrativa se compone de una combinación heterogénea de diseños de investigación que reflejan la complejidad del campo de la epigenética social. Se incluyeron cohortes longitudinales de gran escala (p. ej., EPIC-Italy, MESA Study) que aportan datos sobre la persistencia temporal de las marcas epigenéticas, así como estudios de casos y controles anidados que permiten identificar firmas de metilación asociadas específicamente a la insulinorresistencia. De acuerdo con la herramienta Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT, versión 2018), la calidad metodológica global de la evidencia seleccionada se clasificó como alta, con un cumplimiento promedio de los criterios de calidad superior al 80 %.

Los estudios de corte mecanicista [4,7] demostraron una robustez interna excepcional, caracterizada por el uso de validación funcional en líneas celulares y técnicas de secuenciación de bisulfito de alta resolución. Estos trabajos son fundamentales porque no solo

reportan correlaciones, sino que demuestran cómo una marca epigenética en un locus específico altera físicamente la tasa de transcripción génica. Por otro lado, las investigaciones observacionales [2,5] aportaron una validez externa significativa al correlacionar variables sociales complejas —como el nivel educativo o la inseguridad residencial— con perfiles de metilación en sangre periférica.

A pesar de estos niveles de calidad, se identificaron limitaciones que deben ser consideradas: la naturaleza transversal de algunos estudios poblacionales dificulta la atribución de causalidad absoluta en humanos, y la variabilidad en la definición operativa de «estrés psicosocial» genera cierta heterogeneidad en los resultados. No obstante, la convergencia de resultados a través de diferentes tejidos diana (leucocitos, tejido adiposo y músculo esquelético) refuerza la plausibilidad biológica de la hipótesis sindémica, sugiriendo que las cicatrices de la desigualdad son sistémicas.

La huella molecular del trauma temprano: Desregulación del eje HPA y carga alostática

La evidencia más contundente sobre la incorporación biológica (biological embedding) de la adversidad proviene del estudio de las experiencias adversas en la infancia (ACE, por sus siglas en inglés: Adverse Childhood Experiences). Estos eventos, que incluyen desde el maltrato físico hasta el abandono emocional, actúan como programadores epigenéticos que recalibran permanentemente el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) hacia un estado prodiabetogénico. El mecanismo central involucra una alteración específica en el gen FK506-binding protein 5 (FKBP5), que codifica una cochaperona inhibidora del receptor de glucocorticoides (GR). Se ha demostrado que el trauma infantil induce una demetilación activa en el intrón 7 de este gen, lo que facilita una desinhibición transcripcional ante futuros estresores. Como resultado, el individuo sintetiza una cantidad excesiva de proteína FKBP5, la cual bloquea la afinidad del GR por el cortisol, impidiendo el mecanismo de retroalimentación negativa y perpetuando un estado de hipercortisolismo tóxico [4,6].

Este fenómeno se ve exacerbado por el silenciamiento epigenético del propio receptor a través de la hipermetilación del promotor del gen NR3C1 [2]. La convergencia de estos procesos genera lo que se denomina una resistencia sistémica a los glucocorticoides. En este estado, el organismo pierde la capacidad de regular la respuesta inflamatoria y metabólica. Clínicamente, esto se traduce en una estimulación incesante de la gluconeogénesis hepática (producción de glucosa por el hígado) y una inhibición de la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético, debido a que el cortisol elevado actúa como un antagonista natural de la insulina.

Las implicaciones a largo plazo son severas: el trauma temprano establece una trayectoria biológica hacia la adiposidad visceral y la inflamación sistémica de bajo grado, componentes nucleares del fenotipo de la DMT2 que persisten independientemente de los hábitos de vida saludables en la adultez. Esto sugiere que para muchas poblaciones vulnerables, la diabetes no es un problema de «malas decisiones de estilo de vida», sino el resultado de una maquinaria neuroendocrina programada para la supervivencia en entornos de alta hostilidad, a costa de la salud metabólica [3,5].

La epigenética de la pobreza: Inflamación crónica y el bloqueo del transporte de glucosa

La privación material y la inseguridad alimentaria ejercen una presión selectiva sobre el epigenoma, instruyendo a las células para adoptar perfiles proinflamatorios y ahorradores de energía que resultan maladaptativos en el entorno contemporáneo. Stringhini et al. [13] demostraron que el bajo nivel socioeconómico se asocia con la hipometilación del gen NFATC1, un regulador clave de la inmunidad celular. Esta modificación epigenética reduce el umbral de activación de los linfocitos T, promoviendo un estado de metainflamación (inflamación metabólica) crónica que daña progresivamente la señalización insulínica.

En el nivel tisular, el ambiente obesogénico de la pobreza —caracterizado por el acceso limitado a alimentos frescos y el consumo forzado de productos ultraprocesados de bajo costo— induce una hipermetilación específica en la región potenciadora (enhancer) del gen SLC2A4 (que codifica el transportador de glucosa GLUT4). Esta marca epigenética actúa como una barrera física y química que impide la transcripción del transportador, generando una resistencia a la insulina de origen molecular por carencia física de maquinaria de transporte, más allá de los defectos en la señalización del receptor [14].

Asimismo, el silenciamiento por hipermetilación del gen PPARG (regulador maestro de la adipogénesis) tiene consecuencias críticas: impide la expansión saludable del tejido adiposo subcutáneo (que actúa como un reservorio seguro de energía). Al no poder almacenar lípidos en la periferia, el organismo se ve forzado al depósito ectópico de grasas en órganos vitales como el hígado y el páncreas (lipotoxicidad), un sello distintivo de la diabetes agresiva en poblaciones pobres. Finalmente, la inseguridad alimentaria extrema, documentada en estudios de hambruna prenatal [15], revela alteraciones persistentes en la metilación

de genes como TXNIP e INSR. Estas «cicatrices del hambre» comprometen la reserva funcional de las células beta pancreáticas décadas después de la exposición, demostrando que la estructura social puede comprometer el destino metabólico del individuo incluso antes de su nacimiento.

Cronodisrupción, contaminación y el exposoma urbano estructural

La precarización laboral, el trabajo por turnos y la segregación residencial en áreas industriales introducen determinantes ambientales que aceleran el envejecimiento celular a través del exposoma urbano. Zhong et al. [7] elucidaron un mecanismo epitranscriptómico donde la disrupción circadiana crónica suprime la oscilación de la enzima METTL3, alterando la metilación del ARN mensajero (m6A) en genes del metabolismo lipídico hepático, como PPARα. Esta falla de edición en el ARN conduce a una dislipidemia molecular y esteatosis hepática no alcohólica, explicando la desproporcionada prevalencia de síndrome metabólico en trabajadores nocturnos y poblaciones con inestabilidad laboral.

Complementariamente, el estrés cronobiológico inducido por la contaminación lumínica y sonora en barrios vulnerables provoca la hipometilación del gen CLOCK y la hipermetilación de CRY2. Estos cambios desacoplan los ritmos biológicos internos de los ciclos de ingesta de alimentos, provocando que la insulina se secrete en momentos en que el organismo no está preparado para procesar nutrientes, lo que exacerba la intolerancia a la glucosa [16].

Por otro lado, la exposición crónica al material particulado fino (PM2.5), común en zonas de bajo nivel socioeconómico debido a la proximidad a autopistas e industrias, actúa como un potente acelerador del reloj epigenético (DNAmAge). El PM2.5 penetra en el torrente sanguíneo y promueve la hipometilación global (un marcador de inestabilidad genómica) y la metilación aberrante de genes proinflamatorios como TLR2 e IL-6. Esta agresión ambiental constante precipita la aparición temprana de la DMT2 al hacer que los tejidos metabólicos, como el páncreas y el endotelio, envejezcan biológicamente mucho más rápido que su edad cronológica. En términos de justicia social, esto significa que el código postal de un individuo es un predictor del riesgo de diabetes más potente que su propio código genético heredado.

Transmisión intergeneracional: La sindemia heredada y los micro-ARN como efectores

La sindemia de la diabetes se perpetúa mediante una herencia blanda (Soft Inheritance) donde el ambiente de los progenitores condiciona el epigenoma de la descendencia, atrapando a las familias en ciclos de enfermedad metabólica. En la línea materna, la diabetes mellitus gestacional (DMG) —fuertemente ligada a la inseguridad nutricional— altera la impronta genómica (imprinting) de genes como IGF2 y MEST. Zhu et al. [17] demostraron que estas modificaciones programan al feto para almacenar energía de manera agresiva, una adaptación que fue útil en entornos de escasez histórica pero que hoy predispone a la obesidad infantil y diabetes temprana en entornos obesogénicos.

Por vía paterna, los hallazgos son igualmente reveladores. Donkin et al. [18,19] identificaron que el estrés metabólico y la obesidad del padre alteran la metilación de genes como MC4R (regulador del apetito) en los espermatozoides. Estas marcas epigenéticas gaméticas pueden resistir la reprogramación tras la fecundación, transmitiendo una predisposición heredada a la hiperfagia (hambre excesiva) y la insulinorresistencia. Esto rompe con el estigma tradicional de que solo la salud de la madre es determinante, apuntando a una responsabilidad ambiental compartida.

Finalmente, los microARN (miRNAs) emergen como los directores de orquesta de este bloqueo metabólico sistémico. El metaanálisis de Zhu y Leung [9] validó la importancia de miR-375, cuya expresión disminuye ante el estrés social crónico, comprometiendo la supervivencia de las células beta del páncreas. Simultáneamente, el miR-29a se sobreexpresa en respuesta a la metainflamación para silenciar el gen IRS1, bloqueando directamente el primer paso de la señalización de la insulina. Estos hallazgos sugieren que la maquinaria de los microARN es el sistema de respuesta rápida del organismo: detecta la adversidad social en tiempo real y la traduce en un silenciamiento metabólico endógeno. La comprensión de estos microARN ofrece una oportunidad única para el desarrollo de biomarcadores que detecten el daño sindémico antes de que los niveles de glucosa en sangre se eleven críticamente.

DISCUSIÓN

La presente revisión integrativa desvela un panorama complejo donde la DMT2 emerge como la manifestación clínica de una incorporación biológica (biological embedding) de la adversidad social. Los hallazgos sugieren que el entorno —desde el trauma temprano hasta la segregación residencial— actúa como un arquitecto molecular que, mediante mecanismos epigenéticos, restringe la plasticidad metabólica del individuo. A continuación, se discuten las implicaciones de estos resultados bajo la lente de la sindemia y la justicia social.

Uno de los aportes más disruptivos de esta revisión es el cuestionamiento frontal del concepto tradicional de «estilo de vida», el cual suele depositar el peso del control glucémico exclusivamente en la voluntad del paciente. La evidencia recolectada nos obliga a redefinir la diabetes no solo como una consecuencia de hábitos deletéreos, sino como una patología de la adaptación inducida por el entorno social [1]. Al observar que el trauma infantil —mediante ACE— induce una demetilación persistente y funcionalmente relevante en el gen FKBP5, queda claro que la biología del paciente ha sido «programada» para una respuesta de estrés perpetua [2,4]. Esta sobreexpresión de la proteína FKBP5 genera una resistencia sistémica a los glucocorticoides que sabotea cualquier intento de regulación metabólica estándar, ya que el hipercortisolismo resultante antagoniza activamente la acción de la insulina [5]. En este sentido, un paciente con esta «cicatriz molecular» no es simplemente alguien que «elige mal sus alimentos», sino alguien cuyo sistema neuroendocrino está biológicamente predispuesto a la hiperglucemia debido a una adversidad que escapó a su control.

De igual manera, la relación entre pobreza estructural y el silenciamiento del gen SLC2A4 (que codifica el transportador GLUT4) añade una dimensión de imposibilidad biológica a las recomendaciones clínicas convencionales. La literatura de nuestra revisión demuestra que la privación material y la inseguridad alimentaria desencadenan una hipermetilación en la región promotora de este gen [14,20]. Cuando el transporte de glucosa está bloqueado a nivel genómico, las directrices de «dieta y ejercicio» chocan contra una maquinaria celular que ha disminuido físicamente su capacidad de captación de glucosa. Esta resistencia a la insulina de origen molecular es una respuesta defensiva de ahorro de energía ante la precariedad percibida, lo que sugiere que el tratamiento de la diabetes en contextos de vulnerabilidad requiere mucho más que educación nutricional; exige la mitigación del estrés alostático subyacente que mantiene activo el silenciamiento génico.

Por lo tanto, la persistencia de la hiperglucemia en poblaciones vulnerables debe interpretarse como una manifestación clínica de la inequidad social grabada en el ADN [6]. Insistir en la responsabilidad individual sin considerar estas barreras epigenéticas no solo es científicamente incompleto, sino éticamente cuestionable, ya que ignora las limitaciones biológicas a la libertad de elección impuestas por el entorno. La transición hacia una competencia estructural en la práctica clínica implica reconocer que la resistencia a la insulina es, con frecuencia, una cicatriz social de largo plazo que altera la respuesta al tratamiento convencional y perpetúa el ciclo de la enfermedad [3].

La metilación aberrante observada en genes como PPARG y los cambios persistentes en la impronta de IGF2 bajo condiciones de inseguridad alimentaria sugieren que el organismo interpreta la privación material no solo como un estado de carencia, sino como una señal química de amenaza existencial. Bajo esta perspectiva, la diabetes sindémica puede ser comprendida como una manifestación extrema de la hipótesis del «fenotipo ahorrador» de Hales y Barker, ahora validada mecánicamente a través de la epigenética. Cuando un feto o un niño pequeño se enfrenta a la escasez calórica o a la baja calidad nutricional propia de la pobreza, su epigenoma se reprograma para maximizar la captación y almacenamiento de energía. Estudios seminales como los de Tobi et al. [15] sobre poblaciones expuestas a hambrunas prenatales demuestran que estas marcas epigenéticas —como la hipometilación de IGF2— persisten durante décadas, estableciendo una memoria biológica del hambre que predispone a la obesidad y a la diabetes en la vida adulta.

La consecuencia fisiopatológica de esta reprogramación es una adaptación maladaptativa en el entorno contemporáneo. El silenciamiento por hipermetilación del gen PPARG, regulador maestro de la adipogénesis, impide que el tejido adiposo subcutáneo se expanda de manera saludable para amortiguar el exceso calórico. Como resultado, ante la disponibilidad de alimentos ultraprocesados y baratos —el único recurso nutricional accesible en los denominados «desiertos alimentarios»—, el organismo se ve forzado a depositar lípidos en órganos vitales como el hígado y el páncreas [8]. Este proceso de lipotoxicidad, sumado a la hipometilación del gen TXNIP que acelera la apoptosis de las células beta pancreáticas, explica por qué las poblaciones con antecedentes de privación presentan cursos de DMT2 más agresivos y a edades más tempranas, incluso en ausencia de una obesidad mórbida evidente [20].

Este mecanismo de defensa contra la escasez se convierte en una trampa metabólica en las sociedades sindémicas. La implicación para la salud pública es profunda: combatir la diabetes en poblaciones vulnerables sin resolver la inseguridad alimentaria es biológicamente inútil, ya que el organismo continúa operando bajo un programa epigenético de reserva de crisis. La prevalencia de DMT2 en estratos socioeconómicos bajos no es, por tanto, una coincidencia epidemiológica, sino el resultado de un sistema biológico que intenta sobrevivir a una historia de privación estructural, resultando en un colapso metabólico crónico cuando se enfrenta a la dieta occidentalizada [8,15].

El hallazgo de que la contaminación ambiental y la cronodisrupción laboral aceleran el reloj epigenético (DNAmAge) introduce una dimensión de justicia ambiental crítica en la patogénesis de la diabetes. La evidencia revisada sugiere que el exposoma estructural de los entornos urbanos desiguales actúa como un disruptor de la homeostasis biológica mediante la alteración de los ritmos circadianos a nivel epitranscriptómico. El mecanismo elucidado por Zhong et al. [7] es particularmente revelador: la disrupción del ciclo luz/oscuridad, común en trabajadores con horarios rotativos o nocturnos (una población sobrerrepresentada en los estratos socioeconómicos bajos), suprime la oscilación de la enzima METTL3. Esta falla en la metilación del ARNm (m6A) afecta directamente la estabilidad de genes como PPARα, resultando en una esteatosis hepática molecularmente programada. Este hallazgo implica que la inestabilidad laboral no es solo un factor de estrés psicológico, sino una agresión química que reprograma el metabolismo del hígado para la acumulación de lípidos independientemente de la ingesta calórica.

Complementariamente, la desincronización forzada entre los ritmos biológicos y las demandas sociales induce marcas persistentes en el ADN. Estudios como los de Zhu et al. [9] demuestran que la exposición a horarios de trabajo precarios correlaciona con la hipometilación del gen CLOCK y la hipermetilación de CRY2. Esta cronodisrupción epigenética rompe la coherencia temporal entre la secreción de insulina y los picos de glucosa posprandial, exacerbando la intolerancia a la glucosa y la adiposidad abdominal. En este sentido, la precarización laboral actúa como un motor de la diabetes sindémica al romper los relojes moleculares internos que coordinan la salud metabólica, lo que sugiere que el derecho al descanso y a horarios regulares es, en esencia, una medida de prevención metabólica.

Más allá de la cronobiología, la geografía de la desigualdad expone a las comunidades vulnerables a niveles elevados de material particulado fino (PM2.5) debido a la proximidad a autopistas e industrias tóxicas. La investigación reciente sobre los denominados «relojes epigenéticos» indica que la inhalación crónica de PM2.5 actúa como un potente acelerador del envejecimiento biológico. Mecánicamente, la contaminación promueve una hipometilación global (inestabilidad genómica) y la metilación aberrante de genes proinflamatorios como TLR2 e IL-6. Este estado de metainflamación ambiental hace que los tejidos de individuos en zonas segregadas envejezcan biológicamente más rápido que su edad cronológica, lo que explica por qué la diabetes tipo 2 aparece tempranamente en estos contextos. Por lo tanto, el aserto de que el código postal es un predictor de salud más potente que el código genético heredado encuentra en la epigenética su validación molecular más sólida: la ciudad desigual inscribe la enfermedad en las células de quienes la habitan en sus márgenes [7,9].

La transmisión intergeneracional de la diabetes sindémica constituye uno de los mecanismos más insidiosos de perpetuación de la desigualdad en salud, ya que opera mediante una herencia blanda (soft inheritance) que trasciende el código genético estático. Los resultados de esta revisión subrayan que el entorno social y metabólico de los progenitores actúa como un molde que condiciona el epigenoma de la descendencia mucho antes del nacimiento. En la línea materna, la DMG —estrechamente vinculada a determinantes sociales como la inseguridad nutricional y el estrés alostático— induce un ambiente intrauterino hiperglucémico que altera la impronta genómica (imprinting). Zhu et al. [17] han demostrado que esta exposición modifica la metilación en regiones críticas de genes como IGF2 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2) y MEST. Esta «reprogramación de fábrica» fetal promueve una mayor adiposidad neonatal y una disfunción precoz de la secreción de insulina, estableciendo una trayectoria metabólica vulnerable que el individuo arrastrará de por vida, independientemente de sus esfuerzos conductuales futuros.

Este fenómeno de transmisión no se limita a la vía materna. Uno de los hallazgos más revolucionarios integrados en esta discusión es el rol del legado epigenético paterno. Investigaciones como las de Donkin et al. [19] han revelado que el estrés metabólico y la obesidad del padre alteran la metilación de genes como MC4R (regulador central del apetito) y modifican la carga de microARN no codificantes en los espermatozoides. Estas marcas epigenéticas gaméticas resisten la reprogramación posfertilización y transmiten una predisposición hereditaria a la hiperfagia y la insulinorresistencia. Este descubrimiento tiene implicaciones sociales profundas: la diabetes sindémica en una comunidad vulnerable no es solo el resultado de las condiciones actuales, sino el eco biológico de las privaciones sufridas por los padres y abuelos. El entorno social precario ancla la enfermedad en el linaje familiar, creando una inercia biológica que dificulta la movilidad social ascendente al comprometer el capital de salud de las nuevas generaciones.

Finalmente, los micro-ARN emergen como los efectores sistémicos y comunicadores intracelulares de este ciclo sindémico. Como señala el metaanálisis de Zhu y Leung [9], moléculas como el miR-375 (esencial para la integridad de la célula beta) y el miR-29a (que silencia directamente la señalización del gen IRS1) actúan como una «hormona epigenética» que propaga

el estado inflamatorio y de resistencia a la insulina entre tejidos. La expresión de estos miRNA es altamente sensible al estrés ambiental y social, lo que sugiere que actúan como traductores de tiempo real: detectan la adversidad sistémica y la convierten en una señal de bloqueo metabólico intracelular. La comprensión de esta red de micro-ARN no solo valida la naturaleza sindémica de la diabetes, sino que ofrece una oportunidad única para desarrollar biomarcadores preventivos que identifiquen a los individuos marcados por la inequidad antes de que la hiperglucemia clínica se manifieste. En última instancia, romper el ciclo de la diabetes requiere reconocer que estamos ante una deuda biológica generacional que solo puede saldarse mediante intervenciones estructurales que sanen el entorno familiar y comunitario en su conjunto [9,17,19].

Esta revisión presenta como fortaleza principal la síntesis de mecanismos moleculares precisos aplicados a determinantes sociales complejos, superando la mera observación epidemiológica. Sin embargo, una limitación significativa es la dependencia de estudios realizados predominantemente en países de altos ingresos; es imperativo expandir esta investigación a contextos del sur global, donde la intensidad de los determinantes sociales puede inducir perfiles epigenéticos aún no descritos. Asimismo, la reversibilidad de estas marcas en humanos sigue siendo una frontera por explorar, requiriendo estudios longitudinales que evalúen el impacto de intervenciones sociales robustas sobre el epigenoma.

En conclusión, la sindemia de la diabetes es el resultado de una colisión entre la historia social y la biología molecular. El trauma, la pobreza y el ambiente urbano no son factores externos; son señales que reprograman el funcionamiento íntimo de nuestras células. Reconocer que la diabetes está «bajo la piel» de forma epigenética no debe conducir al fatalismo, sino a una acción política urgente. La verdadera prevención de la diabetes reside en la erradicación de las condiciones estructurales que alteran la esencia biológica del ser humano. Sanar el epigenoma requiere, ante todo, sanar la sociedad.

REFERENCIAS

1. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):941–50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17
2. Jiang S, Postovit L, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ. Epigenetic modifications in stress response genes associated with childhood trauma. Front Psychiatry. 2019 Nov 8;10:808. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00808
3. Nie Y, Wen L, Song J, Wang N, Huang L, Gao L, et al. Emerging trends in epigenetic and childhood trauma: Bibliometrics and visual analysis. Front Psychiatry. 2022 Nov 15;13:925273. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.925273
4. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. Nat Neurosci. 2013 Jan;16(1):33–41. https://doi.org/10.1038/nn.3275
5. Park CI, Kim HW, Hwang SS, Kang JI, Kim SJ. Genetic association of FKBP5 with trait resilience in Korean male patients with alcohol use disorder. Sci Rep. 2021 Sep 16;11(1):18454. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98032-6
6. Womersley JS, Nothling J, Toikumo S, Malan-Müller S, van den Heuvel LL, McGregor NW, et al. Childhood trauma, the stress response and metabolic syndrome: A focus on DNA methylation. Eur J Neurosci. 2022 May;55(9-10):2253–96. https://doi.org/10.1111/ejn.15370
7. Zhong X, Yu J, Frazier K, Weng X, Li Y, Cham CM, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m6A mRNA methylation. Cell Rep. 2018 Nov 13;25(7):1816–28.e4. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.068
8. Zhou Z, Sun B, Li X, Zhu C. DNA methylation landscapes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab (Lond). 2018 Jun 28;15(1):47. https://doi.org/10.1186/s12986-018-0283-x
9. Zhu H, Leung SW. Identification of microRNA biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlled profiling studies. Diabetologia. 2015 May;58(5):900–11. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3510-2
10. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol. 2021 Sep 1;74(9):790–9.
12. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. Education for Information. 2018 Nov;. https://doi.org/10.3233/EFI-180221
13. Stringhini S, Polidoro S, Sacerdote C, Kelly RS, van Veldhoven K, Agnoli C, et al. Life-course socioeconomic status and DNA methylation of genes regulating inflammation. Int J Epidemiol. 2015 Aug 17;44(4):1320–30. https://doi.org/10.1093/ije/dyv060
14. Britsemmer JH, Krause C, Taege N, Geißler C, Lopez-Alcantara N, Schmidtke L, et al. Fatty acid induced hypermethylation in the Slc2a4 gene in visceral adipose tissue is associated to insulin-resistance and obesity. Int J Mol

Sci. 2023 Mar 29;24(7):6417. https://doi.org/10.3390/ijms24076417
15. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. Nat Commun. 2014 Nov 26;5(1):5592. https://doi.org/10.1038/ncomms6592
16. White AJ, Kresovich JK, Xu Z, Sandler DP, Taylor JA. Shift work, DNA methylation and epigenetic age. Int J Epidemiol. 2019 Oct 1;48(5):1536–44. https://doi.org/10.1093/ije/dyz027
17. Zhu H, Chen B, Cheng Y, Zhou Y, Yan YS, Luo Q, et al. Insulin therapy for gestational diabetes mellitus does not fully protect offspring from diet-induced metabolic disorders. Diabetes. 2019 Apr;68(4):696–708. https://doi.org/10.2337/db18-1151
18. Donkin I, Barrès R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. Mol Metab. 2018 Aug;14:1–11. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.02.006
19. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mechta M, Nordkap L, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. Cell Metab. 2016 Feb 9;23(2):369–78. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.004
20. Hernández-Aguilera A, Fernández-Arroyo S, Cuyàs E, Luciano-Mateo F, Cabre N, Camps J, et al. Epigenetics and nutrition-related epidemics of metabolic diseases: Current perspectives and challenges. Food Chem Toxicol. 2016 Oct 1;96:191–204. https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.006