

AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN IGNACIO H. DE LARRAMENDI

CONVOCATORIA AÑO 2021
(Salud)

MEMORIA FINAL

Investigador Principal: Paulina Correa Burrows

Entidad: INTA - Universidad de Chile

País: Chile

Fundación
MAPFRE

INFORME FINAL

LA BRECHA ENTRE EDAD CRONOLÓGICA Y EDAD BIOLÓGICA EN UNA COHORTE DE NACIMIENTO SE ASOCIA A LA EXPOSICIÓN A OBESIDAD EN ETAPAS CLAVE DEL DESARROLLO

María Paulina Correa, PhD

Cecilia Albala, MD

Felipe Salech, MD, PhD

Guillermo Sanhueza, PhD

Raquel Burrows, MD

Christian Gonzalez-Billault, PhD

UNIVERSIDAD DE CHILE

(PÁGINA EN BLANCO)

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestra gratitud a la Fundación MAPFRE (España) que, a través de las Ayudas a la Investigación Ignacio H. de Larramendi, nos ha permitido completar el desarrollo de un proyecto científico pionero en América Latina que conecta dos prioridades sanitarias: obesidad y envejecimiento. También agradecemos a la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID, Chile) y a los Institutos Nacionales de Salud (NIH, EEUU) por contribuir con fondos a la ejecución de proyectos actuales (ACT210006, FONDECYT#1210283, FONDAP#15150012, R01HL142302-05A1) y previos (R01 HL088530, R01HD014122, UC102543), que tributan hacia el trabajo que presentamos en estas páginas.

Un reconocimiento especial a nuestros colaboradores nacionales e internacionales Prof. Juan Alejandro Valdivia, Departamento de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile; Prof. Daniel Bunout y Prof. Rodrigo Troncoso, Departamento de Nutrición Humana, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile; Prof. Felipe Court, Centro de Biología Integrativa, Universidad Mayor; Prof. Rafael de Cabo, National Institute on Aging, US National Institutes of Health; Prof. Gustavo Duque, RUISSS McGill Centre of Excellence for Sustainable Health of Seniors, Universidad McGill; Prof. Jorge Delva, School of Social Work y Center for Innovation in Social Work and Health, Boston University; Prof. Sheila Gahagan, Division of Child Development and Community Health, UC San Diego; Prof. José Viñas y Prof. María del Carmen Gómez-Cabrera, Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia; y la Fundación para el Desarrollo del Reloj Epigenético, UCLA.

Nuestro más sincero agradecimiento a los participantes de la Cohorte Santiago que a lo largo de tres décadas nos han permitido generar conocimiento de la más alta calidad para mejorar la salud y el bienestar de los niños, adolescentes y jóvenes chilenos.

SOBRE LOS AUTORES

El equipo de trabajo pone en común un interesante abanico de disciplinas, incluyendo Gerociencia, Salud Pública, Epidemiología, Medicina Clínica y Ciencias Sociales. Pertenecemos a distintas unidades académicas de la Universidad de Chile: Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Sociales y Facultad de Ciencias. Hemos reunido un equipo destacado con la experiencia y formación necesarias para llevar a cabo este proyecto con éxito.

María Paulina Correa, PhD (Investigadora responsable). Es Profesor Asociado en la Unidad de Nutrición Humana del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Es PhD en Ciencias Sociales por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario de Doctorado 2010), con formación postdoctoral en Epidemiología y Salud Pública y experiencia en investigación en epidemiología de enfermedades crónicas. Tiene una amplia experiencia en análisis de datos longitudinales y modelado dinámico y en la aplicación de investigación científica al desarrollo de políticas de salud pública. Ha sido investigadora del Estudio Longitudinal de Santiago, la cohorte epidemiológica de nacimiento más antigua de Chile, desde 2014. Desde su regreso a Chile en 2013 ha sido IP en varios proyectos CONICYT/ANID y co-I y Site PI en tres proyectos financiados por los NIH (EEUU). Desde finales de 2021 dirige un proyecto científico de excelencia que conecta dos importantes desafíos sanitarios: obesidad y envejecimiento.

Cecilia Albala, MD. Profesora Titular en la Unidad de Nutrición Pública del INTA, Universidad de Chile, es una reconocida experta en salud pública que ha centrado su experiencia en la obesidad adulta y el envejecimiento saludable. Desde 2000, ha dirigido y realizado investigación en tres cohortes de personas mayores: cohorte SABE que incluye a 1,235 personas nacidas antes de 1940; cohorte Alexandros que incluye a 950 personas nacidas en 1940-1948 y reclutadas en centros de atención primaria de salud; y la cohorte ISAPRES de 266 personas reclutadas de registros privados de seguros de salud (ISAPRES) y nacidas antes de 1947. Ha sido asesora de la Presidencia de la República en temas relacionados con la salud y el envejecimiento en varias ocasiones. Desde 2008 se desempeña como consultora del Estudio Longitudinal de Santiago. Es médico-cirujano, licenciada en Salud Pública y Diplomada en Epidemiología Nutricional y Genética.

Felipe Salech, MD, PhD. Es médico-cirujano especialista en medicina geriátrica y tiene un doctorado en Ciencias Médicas (Universidad de Chile). Dirige la Clínica de Caídas y Fracturas del Hospital Clínico Universidad de Chile, donde ha desarrollado su experiencia clínica en el manejo de sarcopenia, osteosarcopenia y fragilidad. Mantiene estrechas relaciones con equipos de investigación internacionales de renombre. La investigación del Dr. Salech se centra en la medicina traslacional y el envejecimiento. Es investigador asociado del Centro de Gerociencia de Salud y Metabolismo Cerebral (GERO) y del Centro de Investigaciones Clínicas Avanzadas (CICA) del Hospital Clínico Universidad de Chile. Actualmente, es investigador principal de un proyecto que explora la respuesta neuroinflamatoria en adultos mayores con fracturas de cadera.

Guillermo Sanhueza, PhD. Es Trabajador Social y tiene un doctorado en Estudios Sociales por la Universidad de Michigan. Actualmente es Profesor Asociado en el Departamento de Trabajo Social de la Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile. Ha dedicado su carrera a estudiar el impacto de la adversidad social en el bienestar humano. Su participación en la cohorte de ELS se remonta a sus años de licenciatura. Actualmente, es coinvestigador en un proyecto que explora la relación de la adversidad temprana con el riesgo cardiometabólico en la edad adulta. Su meta es utilizar este conocimiento para informar intervenciones y políticas que ayuden a aliviar estos graves problemas de bienestar, particularmente entre las comunidades más desfavorecidas

Raquel Burrows, MD. Profesora Titular en la Unidad de Nutrición Pública del INTA, Universidad de Chile, es médico-cirujano y endocrinóloga y ha dedicado su carrera a estudiar los determinantes biológicos, sociales y psicológicos del riesgo cardiometabólico relacionado con la resistencia a la insulina. Tiene una amplia experiencia clínica y de investigación. Ha sido *Site Principal Investigator* en tres proyectos financiadas por los NIH que involucran al Estudio Longitudinal de Santiago. Ha sido coordinadora de campo de la cohorte desde 2009, con tasas de pérdidas en el seguimiento <8% y recuperando > 400 participantes de oleadas de evaluación anteriores. Actualmente dirige la evaluación de 29-30 años de los participantes de SLS que proporcionará datos valiosos sobre la salud cardiometabólica de los participantes de SLS que estarán disponibles para esta propuesta. Desde 2008, es Profesora Adjunta en la Facultad de Medicina de la Universidad de California San Diego

Christian Gonzalez-Billault, PhD. Desde 2015, dirige del Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo (GERO), un centro de excelencia en investigación del envejecimiento. Es Profesor Adjunto en el Buck Institute for Research on Aging y miembro asociado de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO). Desde 2012 es Profesor Titular del Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, y desde 2019 también lo es en del Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, en la misma universidad. Bioquímico de formación, obtuvo su doctorado en Biología Celular en el Centro CSIC Severo Ochoa, de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la supervisión del Prof. Jesús Ávila.

INDICE

	Página
Objeto y alcance	7
Abstract	8
Introducción y antecedentes	9
Objetivos	13
Metodología	13
Resultados	16
Discusión	24
Conclusiones	29
Bibliografía	30
Anexos	35

OBJETO Y ALCANCE

El aumento significativo de la esperanza de vida durante el siglo XX es uno de los logros más destacados de la Humanidad. A nivel mundial, esta métrica clave para evaluar la salud de la población aumentó de <35 años a más de 72 años, y varios países muestran una esperanza de vida >80 años [1,2]. Desde 2018, ese ha sido el caso en Chile [2]. Este aumento, sin embargo, vino acompañado de un cambio profundo en las causas de enfermedad y muerte. En las últimas décadas, hemos sido testigos de una disminución significativa de las enfermedades agudas y de un aumento de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad [3,4]. El envejecimiento es un fenómeno natural y multifactorial caracterizado por procesos degenerativos subyacentes a múltiples alteraciones en vías moleculares. Eventualmente, estas alteraciones y daños comprometerán las funciones de las células y los tejidos [5-8]. Por lo tanto, el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para prácticamente todas las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), incluidas las enfermedades cardiovasculares (p. ej., enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), diabetes tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer y de Parkinson) [8-10].

Otro factor que contribuye al aumento de las ECNT es la obesidad. Definida como una acumulación excesiva de grasa corporal que aumenta el riesgo de enfermedades cardiometabólicas, trastornos musculoesqueléticos y algunos tipos de cáncer [11], la obesidad es un desafío sanitario de primera magnitud en todo el mundo. La prevalencia en adultos casi se triplicó desde 1975, mientras que en niños y adolescentes se multiplicó por diez [12,13]. La obesidad ha alcanzado proporciones pandémicas, ya que ningún país ha logrado reducir la incidencia, así como sus factores de riesgo, a lo largo de los años. Para 2025, se estima que la prevalencia llegará a 18% en hombres y a 21% en mujeres [12]. Se ha sugerido que la obesidad no sólo acelera la aparición de desequilibrios metabólicos, sino que también reduce la esperanza de vida y afecta los procesos celulares y moleculares de manera similar al envejecimiento. Además de tener efectos patológicos específicos, la obesidad podría acelerar el ritmo del envejecimiento, afectando todos los aspectos de la fisiología y, por tanto, acortando la expectativa de vida saludable [14-16].

El trabajo que presentamos a continuación reúne a investigadores de procedencia muy diversa, incluyendo Gerociencia, Epidemiología, Salud Pública, Medicina y Ciencias Sociales para explorar cómo la exposición a la obesidad en etapas clave del desarrollo altera los mecanismos de resiliencia homeostática que preservan la integridad fisiológica y previenen la expresión temprana de fenotipos de envejecimiento. En el desarrollo de este proyecto, hemos ampliado vínculos disciplinarios preexistentes para comprender mejor cómo la obesidad en la infancia y la adolescencia impactan en la velocidad de envejecimiento en múltiples niveles, desde las células hasta los sistemas de órganos. Aprovecharemos una cohorte de nacimiento seguida durante casi 30 años con alta prevalencia de obesidad y riesgo cardiometabólico inusualmente elevado, que es además la cohorte epidemiológica más antigua de Chile. Este enfoque multidominio ayudará a revelar vías y mecanismos biológicos aún no caracterizados que conectan la obesidad y el envejecimiento. Por primera vez en América Latina, buscaremos marcas epigenéticas relacionados con la edad que podrían transmitirse a la descendencia, apuntando a comprender mejor las consecuencias a mediano y largo plazo de la obesidad para la salud humana.

ABSTRACT

The problem – Aging is characterized by a progressive loss of capacities linked to fundamental alterations and damage in multiple cellular and molecular pathways. As such, most non-communicable diseases (NCDs) have aging as their primary risk factor. Overweight and obesity have also become relevant contributing factors challenging the Chilean population's health status in the last decades. It has been suggested that obesity accelerates the onset of metabolic imbalances, decreases lifespan, and impacts cellular and molecular processes like aging. Thereby, obesity might accelerate the pace of aging, affecting all aspects of physiology and, thus, shortening health span and life expectancy.

Aim – Guided by a life-course approach, we propose to evaluate adults in their early thirties and investigate whether obesity in key developmental stages triggers an early expression of epigenetic aging. We hypothesize that exposure to obesity in childhood, adolescence, and early adulthood accelerates the expression of an aging phenotype and biological features that speed up the onset of age-related conditions and diseases.

Methods – Multiple events case–control study embedded in a prospective cohort of ≈1,000 Chileans (50% females) in their late 20s. They were recruited as newborns from underserved neighborhoods in Santiago, Chile, in 1992-1996, to participate in nutrition research. They have been assessed at multiple time points since birth with cardiometabolic assessments beginning during adolescence and having a 2nd examination round in early adulthood. A 3rd cardiometabolic assessment wave is ongoing. At 23y, 25% of participants had obesity and cardiometabolic risk was unusually high. For the proposed project, we will use a multi-layer approach including anthropometric assessment; DXA scan for body composition; abdominal ultrasound of the liver. For the first time in Chile, we will address age-related epigenetic changes using Horvath's epigenetic clock.

Results – DNA age at 28y was significantly higher in subjects with obesity since childhood and obesity since adolescence than in subjects with a lifelong healthy BMI. The effect of lifelong BMI over epigenetic age was moderate-to-large in the sample; after controlling for sex, the effect was large in males and moderate-to-large in females. Among women with both obesity types, increases in DNAm age were less pronounced compared to males with obesity since childhood or adolescence. BMI around puberty (10-16y) had the greatest impact over DNAm age at 28y compared to BMI measured in other developmental periods. BMI correlation with DNAm age was higher than other body composition biomarkers, including DXA-derived total body fat mass.

Conclusion – In Chilean young adults, exposure to obesity in childhood, adolescence, and early adulthood accelerates age as determined by DNA methylation levels. DNAm age and a positive gap between biological and chronological age relates to systemic age-related cardiometabolic damage. The impact of the BMI trajectory on epigenetic age is sex-specific and poses a more significant burden on males.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Obesidad, ¿un factor que acelera el envejecimiento?

La edad es un factor de riesgo para muchas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). El aumento en la esperanza de vida incrementa la posibilidad de tener ECNT relacionadas con la edad. Muchas personas de peso normal desarrollan ECNT a edades avanzadas. Sin embargo, las personas con sobrepeso u obesidad alcanzan el umbral de enfermedad a edades cada vez más temprana. Estudios epidemiológicos muestran persistentemente que la obesidad reduce la expectativa de vida saludable al aumentar el riesgo de morbilidad cardiometabólica y pérdida de masa y fuerza muscular. Condiciones como la aterosclerosis, resistencia insulínica y sarcopenia son frecuentes en el envejecimiento humano normal. No obstante, la presencia de obesidad, particularmente desde una edad temprana, acelera estos procesos de envejecimiento décadas antes de su manifestación clínica [17-24].

Aunque el envejecimiento es un proceso natural, la expresión de un fenotipo de envejecimiento se observa cada vez más en personas jóvenes, asociado al aumento de la obesidad. El Estudio Longitudinal de Santiago (ELS) es una cohorte epidemiológica de nacimiento de alta vulnerabilidad social, con participantes chilenos nacidos en 1992-1996 [25] y, por tanto, expuestos tempranamente a un ambiente obesogénico [26,27]. Las trayectorias de crecimiento y desarrollo de estos adultos jóvenes están bien caracterizadas desde su nacimiento [28,29,30]. A los 23 años, observamos que el 25% tenía obesidad y el 39%, sobrepeso. También encontramos una prevalencia muy elevada de resistencia insulínica (47%), síndrome metabólico (14%), hígado graso no alcohólico (28%) e inflamación crónica (27%) [29], que sugerían que la obesidad podría acelerar la expresión de fenotipos de envejecimiento en individuos jóvenes. Esta intuición debe confirmarse pasando de los sistemas de órganos a los niveles celular y molecular para obtener evidencia robusta de que la obesidad acelera el envejecimiento. La edad de los participantes del ELS (<35 años) los hace particularmente interesantes para someter esta hipótesis a contraste.

Rasgos comunes en envejecimiento y obesidad

Se ha sugerido que la obesidad (un estado patológico) y el envejecimiento (un estado fisiológico) comparten varios rasgos o características relacionadas con la acumulación de tejido adiposo disfuncional (Fig. 1). La obesidad provoca estrés oxidativo e inflamación crónica, que a su vez tienen una influencia negativa en la función mitocondrial, la detección de nutrientes, la comunicación intercelular y la proteostasis, entre otros [31-34]. La obesidad promueve el proceso de envejecimiento al inducir senescencia, una condición en la que una célula ya no puede seguir proliferando; el fenotipo secretor proinflamatorio resultante contribuye a las comorbilidades relacionadas con la obesidad, en particular aquellas a las que subyace resistencia insulínica y aterogénesis, por ejemplo, Síndrome Metabólico, enfermedad hepática, y diabetes mellitus tipo 2 [35]. Además,

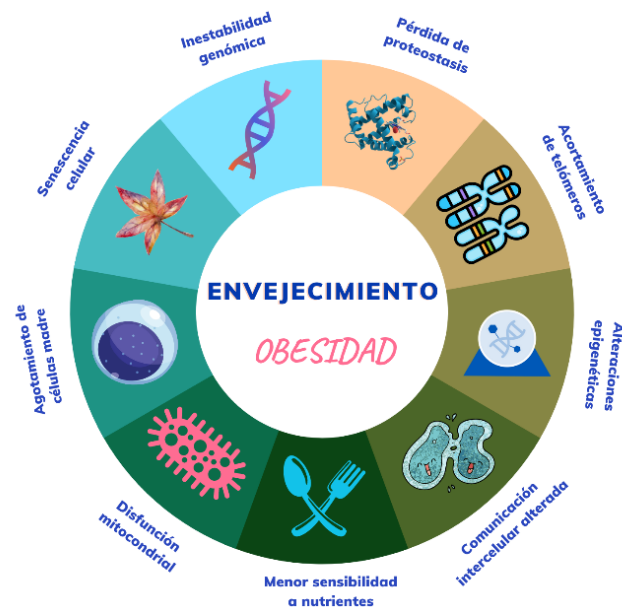


Figura 1 Rasgos biológicos comunes en obesidad y envejecimiento

la obesidad parece acelerar los cambios epigenéticos relacionados con la edad en tejidos específicos [36,37]. Al compartir un espectro similar de fenotipos, la obesidad podría acelerar la pérdida progresiva de integridad fisiológica que es habitual en el envejecimiento biológico.

Obesidad y envejecimiento epigenético

Una característica común de la obesidad y el envejecimiento son los cambios en la metilación del ADN. Cuando las células están expuestas a factores ambientales ocurren cambios en su genoma a través de mecanismos epigenéticos. Estos cambios se acumulan en el tiempo y se relacionan con el deterioro observado en células envejecidas. Los cambios epigenéticos asociados al envejecimiento incluyen modificación de micro ARNs e histonas y metilación de dinucleótidos CpG en el ADN y se correlacionan con una mayor fragilidad cromosómica y ruido transcripcional.

La hipótesis de la **hipometilación genómica** del envejecimiento propone que se produce una disminución general en la metilación global del ADN en la mayoría, si no en todas, las células y tejidos a medida que los animales humanos y no humanos envejecemos [38-40]. Esta condición podría ser un factor importante en el proceso de envejecimiento biológico, ya que como resultado de ésta se distorsionan los mecanismos que regulan la expresión génica. La acumulación de alteraciones en el genoma (desdiferenciación) afecta la homeostasis celular, desencadenando una cascada de reacciones dañinas que conduce a su muerte. Asimismo, una disminución en la metilación del ADN también puede afectar la predisposición a estados patológicos y al desarrollo de enfermedades como el cáncer, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y varios trastornos psiquiátricos [41].

Varios estudios concluyen que la obesidad se relaciona con cambios significativos en la expresión génica en múltiples tejidos y órganos [36,37,42] y que el aumento del IMC, por encima de niveles considerados clínicamente normales, se asocia con una metilación alterada de genes específicos [43,44]. En individuos de mediana edad de una cohorte finlandesa histórica (Young Finns Study), la obesidad se asoció con cambios de metilación en el ADN de células mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMC). En estos sujetos, el IMC y la edad epigenética de las células sanguíneas se relacionaron positivamente, lo que sugiere que el IMC promueve el envejecimiento epigenético en individuos de mediana edad [45]. Aunque esto se observó sólo en relación con el IMC, otras medidas de composición corporal y adiposidad podrían arrojar más luz sobre el papel de la obesidad en el envejecimiento epigenético.

El impacto de la obesidad en el envejecimiento epigenético también fue descrito por Horvath et al., al observar que la obesidad acelera los cambios epigenéticos asociados a la edad en el hígado humano, lo que da como resultado una aceleración de la edad de 2.7 años para un aumento de 10 puntos en el IMC [36]; esta evidencia respalda la idea de que la obesidad puede acelerar el proceso de envejecimiento. Asimismo, en adultos canadienses con obesidad severa (IMC>40 Kg/m²), la aceleración de la edad epigenética en el tejido adiposo visceral aumentó a medida que se incrementaba el IMC, sugiriendo que la obesidad se relaciona con la aceleración de la edad biológica en tejidos metabólicamente activos [37]. Finalmente, el IMC se correlacionó con una mayor edad epigenética según los relojes de Horvath, Levine y GrimAge, en un metaanálisis realizado por Oblak et al [46]. De hecho, fue posible predecir hasta un 20 % de la variación del IMC a partir de la metilación del ADN [47].

Estrechamente relacionado con el IMC está el llamado Síndrome Metabólico (MetS), un conjunto de anormalidades metabólicas que se considera factor de riesgo sustancial para desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. En estadounidenses participantes del Estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), una cohorte longitudinal que examina el desarrollo y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular desde la adolescencia, Nannini et al.

encontraron un efecto altamente significativo del MetS en la aceleración de la edad epigenética intrínseca (IEA_{accel}) y extrínseca (EEA_{accel}) [48]. En un análisis transversal, una puntuación elevada en un score que refleja gravedad del MetS se asoció positivamente con IEAA a los 15 y 20 años y con EEAA a los 20 años. La edad epigenética intrínseca se refiere a cambios en las propiedades de las células durante el proceso de envejecimiento biológico, mientras que la edad epigenética extrínseca refleja el envejecimiento del sistema inmune.

Todos estos trabajos sugieren fuertemente una conexión potencial entre la obesidad y cambios en las marcas epigenéticas asociadas con la edad. Sin embargo, estos estudios se realizaron sin excepción en poblaciones del hemisferio norte, que pueden no reflejar completamente las influencias ambientales que afectan a la población latinoamericana, en general, y a la chilena, en particular.

Relojes epigenéticos

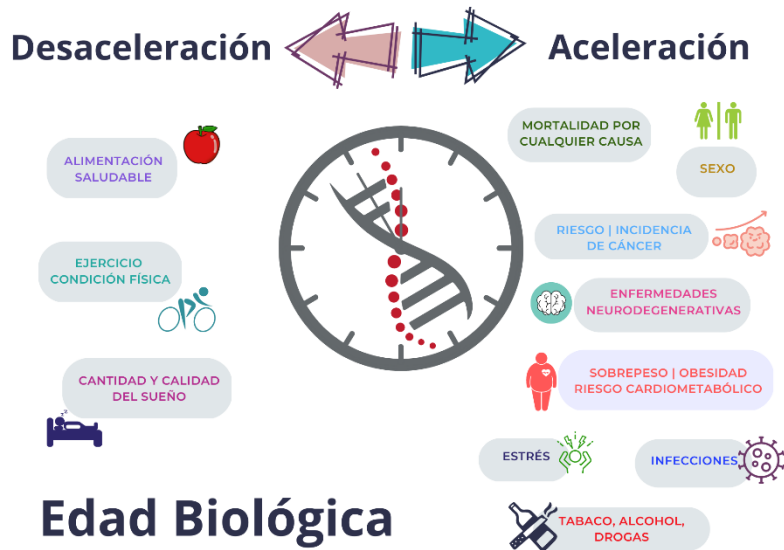
La metilación del ADN es un proceso potencialmente reversible catalizado por enzimas. Implica la adición de una etiqueta conocida como grupo metilo a partes del genoma en las que las bases de citosina se unen a las bases de guanina a través de un grupo fosfato (CpG). Estos dinucleótidos CpG pueden actuar como sitios de unión para proteínas que cambian la estructura del ADN. En numerosos dinucleótidos CpG, se ha demostrado que las dinámicas de metilación y desmetilación impactan profundamente la expresión génica, lo que ofrece un mecanismo preciso para estimar la función y, eventualmente, la edad biológica.

Los 'relojes epigenéticos' son ensayos moleculares capaces de evaluar este proceso. Lo hacen mediante una combinación de pruebas bioquímicas y algoritmos que permiten detectar qué dinucleótidos CpG están encendidos o metilados y cuáles no lo están. Al hacerlo, estos relojes pueden establecer patrones de hipo e hipermetilación del ADN [49]. La hipometilación, es decir, la acumulación de muchos dinucleótidos CpG que no están encendidos o metilados, ha sido relacionada con la inactivación de genes protectores y la activación de genes que comportan daño para la salud y acortan la expectativa de vida [38-41].

Por su capacidad para estimar edad biológica, predecir mortalidad y, en algunos casos, calcular la probabilidad de desarrollar enfermedades asociadas a la edad, los relojes epigenéticos se han convertido en un biomarcador de envejecimiento biológico ampliamente extendido [49]. De hecho, superan en precisión y utilidad a la longitud de los telómeros, otro estimador de edad biológica muy popular, que cuantifica el grado de envejecimiento a nivel celular en un organismo [50,51]. Aunque existen diferentes versiones del reloj epigenético, tanto para humanos como para mamíferos no humanos [52-55], estudios epidemiológicos en humanos indican que algunas versiones del reloj tienen una muy buena correlación con la edad cronológica; una edad epigenética menor o por debajo de la edad cronológica denota un envejecimiento biológico lento y se relaciona con un menor riesgo de enfermedad y pérdida de calidad de vida, y una mayor longevidad [56].

El reloj epigenético de primera generación que predice con mayor precisión la edad biológica en el mayor número de células y tejidos humanos fue programado por Steve Horvath (UCLA) en 2013. Para programar el **Human Multi-tissue DNAm Age Estimator**, se analizaron cerca de 8,000 muestras de 51 tipos de tejidos y células sanas, procedentes de 82 bases de datos [52]. La principal innovación del reloj epigenético de Horvath radica en su amplia aplicabilidad: se utiliza el mismo conjunto de 353 islas CpG y el mismo algoritmo de predicción independientemente de la fuente de ADN dentro del organismo; por tanto, no requiere ningún ajuste [52,57]. Esta propiedad permite comparar las edades de diferentes áreas del cuerpo humano utilizando el mismo reloj de envejecimiento.

Entre los relojes de segunda generación destaca **GrimAge**, en cuyo desarrollo también intervino Horvath. Para diseñar este algoritmo, se analizaron más de 10.000 patrones de metilación de ADN procedente de 59 tejidos de 128 especies diferentes. Con estos datos, se construyó un modelo con tres relojes universales que permite calcular la edad en mamíferos, incluidos los humanos, con una precisión del 96% para cualquier tejido y especie de mamífero [58]. Una innovación de GrimAge tiene que ver con el uso de coeficientes de riesgo de mortalidad y la exposición a factores de riesgo ambientales (p.ej. hábito tabáquico), lo que le permite superar a cualquier otro reloj epigenético en la predicción de la muerte.



Edad Biológica

Figura 2 Factores que determinan la velocidad y magnitud del proceso de envejecimiento biológico

Oblak et al. revisaron la evidencia de diversos estudios que midieron la edad epigenética en tejido sanguíneo humano lo que les permitió construir una base de datos de más de 1,300 hallazgos en los que explorar los factores ambientales y biológicos que más inciden en la velocidad y magnitud del envejecimiento biológico [46]. En el análisis, se incluyeron tres relojes de primera generación y un reloj de segunda generación en los que se observó que había coincidencia en la direccionalidad de los efectos, pero variabilidad en la magnitud de éstos. La obesidad y el sobrepeso, enfermedades infecciosas como el VIH y el sexo masculino fueron los factores que más contribuyeron a la aceleración de uno o más relojes epigenéticos. Entre los factores que más ayudaron a ralentizar o desacelerar este proceso destacaron el mantenimiento de la condición física y la alimentación saludable (Fig. 2). Ambos permiten mantener el IMC dentro de rangos de normalidad.

La relación entre el IMC y la edad biológica en las cohortes finlandesas y estadounidenses se estudió transversalmente; todavía se necesita un enfoque longitudinal que pueda dar cuenta del impacto de influencias previas o en etapas clave del desarrollo biológico en la velocidad y magnitud del proceso de envejecimiento. Por lo tanto, una perspectiva de ciclo vital es crucial para identificar ventanas de tiempo para intervenir oportunamente y allanar el camino hacia un envejecimiento saludable desde los primeros años de vida. Un ventaja añadida es que el reloj epigenético permitirá desentrañar los mecanismos moleculares que aceleran o ralentizan el envejecimiento, e identificar los factores que aumentan su velocidad para proponer intervenciones que desaceleren este proceso, particularmente en individuos en riesgo. Por otra parte, ninguna investigación ha examinado a qué velocidad y en qué magnitud se expresa el envejecimiento epigenético inducido por obesidad en hombres y mujeres, a pesar de que la determinación del riesgo sexo específico es crucial considerando un dimorfismo sexual en la incidencia, edad de inicio y progresión de la mayoría de las enfermedades cardiometabólicas relacionadas con la obesidad. De hecho, no podemos descartar una expresión sexo específica de los patrones de hipometilación relacionados con la edad, ya que el sexo masculino se asoció con un aumento de 1.25 y 1.08 en la edad epigenética (medida por los relojes de Hannum y Horvath, respectivamente) en comparación con el sexo femenino [46]. Esto es consistente con la bien establecida ‘paradoja de supervivencia de la salud entre hombres y mujeres’, en la que los hombres tienen una esperanza de vida

más corta, pero las mujeres muestran tasas más altas de enfermedad y discapacidad [59]. Aún no se ha explorado si una edad epigenética masculina más alta se debe a una mayor aceleración de la edad biológica, una edad epigenética aumentada en la línea de base o una vulnerabilidad diferencial a los eventos que desencadenan el envejecimiento de inicio temprano, por ejemplo, la obesidad.

OBJETIVOS

En Chile, el 35% de la población >15 años tiene obesidad y está potencialmente expuesta a envejecimiento acelerado. La prevalencia en los grupos socioeconómico más vulnerables es del 47%. A pesar de los esfuerzos para combatir la obesidad infantil, el 25% de los niños y adolescentes tiene obesidad y el 29% tiene sobrepeso. Al desarrollar esta propuesta, queremos comprender cómo la exposición a obesidad en etapas críticas del desarrollo acelera el envejecimiento y compromete la salud a largo plazo en una cohorte de nacimiento chilena que ha sido seguida por tres décadas y cuyos participantes pertenecen a grupos de alta vulnerabilidad social. Guiados por un enfoque de ciclo vital, proponemos evaluar a adultos <35 años y abordar los objetivos que detallamos a continuación.

Objetivo general

Investigar si la obesidad en etapas clave del desarrollo desencadena una expresión temprana del envejecimiento epigenético.

Hipótesis: La exposición a la obesidad en la infancia, la adolescencia y la edad adulta temprana acelera la edad determinada por los niveles de metilación del ADN, ampliando la brecha entre la edad biológica y la cronológica, así como la aparición de afecciones y enfermedades relacionadas con la edad.

Objetivos específicos

- i. Explorar el papel de las trayectorias del Índice de Masa Corporal (IMC) a lo largo del ciclo de vida como factor de riesgo para manifestar envejecimiento epigenético acelerado.
- ii. Determinar si la obesidad en la niñez, adolescencia y adultez temprana, definida por el IMC y otras medidas de composición corporal y adiposidad, acelera la edad epigenética, ampliando la brecha entre edad biológica y cronológica.
- iii. Determinar si la brecha entre edad biológica y cronológica se correlaciona con un mayor riesgo de alteraciones cardiometabólicas a las que subyace resistencia insulínica o aterogénesis.

MÉTODOLÓGIA

Entorno de estudio

Aprovecharemos una cohorte prospectiva de nacimiento (el Estudio Longitudinal de Santiago, ELS) de ≈ 1000 chilenos de 29-30 años, 50 % mujeres, de nivel socioeconómico bajo a medio, que participaron en investigación sobre nutrición y desarrollo infantil desde el nacimiento. En el seguimiento tuvo lugar en las siguientes edades: 1,5,10,12,14,16, 21, 23 y 29 años (Fig. 3). Los sujetos nacieron en la primera mitad de la década de 1990, a término, de partos vaginales sin complicaciones, peso normal ($> 3,0$ kg) y libres de enfermedades genéticas, crónicas o autoinmunes [25]. El reclutamiento ocurrió durante una etapa de transición epidemiológica dramática asociada con la disminución de la desnutrición y el aumento de patologías crónicas [26,27]. En 2009, cuando los participantes del ELS estaban en la post-pubertad, se inició un estudio sobre determinantes biopsicosociales de la obesidad y el riesgo cardiovascular. La evaluación de marcadores antropométricos y cardiometabólicos se repitió en la edad adulta temprana (23 años), y una tercera ola comenzó a fines de 2021 (29 años). El trabajo de campo para la oleada de evaluación de la adultez temprana se realizó entre 2015 y 2018. Un total de $n=1,039$ participantes completaron la evaluación. Cabe destacar que, si bien los participantes de la cohorte nacieron como niños sanos y bien nutridos, sus padres o abuelos pudieron haberse expuesto a desnutrición calórico-proteica. Esto puede resultar en un mayor riesgo de alteraciones cardiometabólicas en la descendencia por reprogramación de las células germinales (teoría del fenotipo ahorrativo) [60]. A los 23 años, encontramos que el 25% tenía obesidad, 14% MetS, el 47% resistencia insulínica, 28% hígado graso no alcohólico y 27% inflamación sistémica de bajo grado o crónica [29].

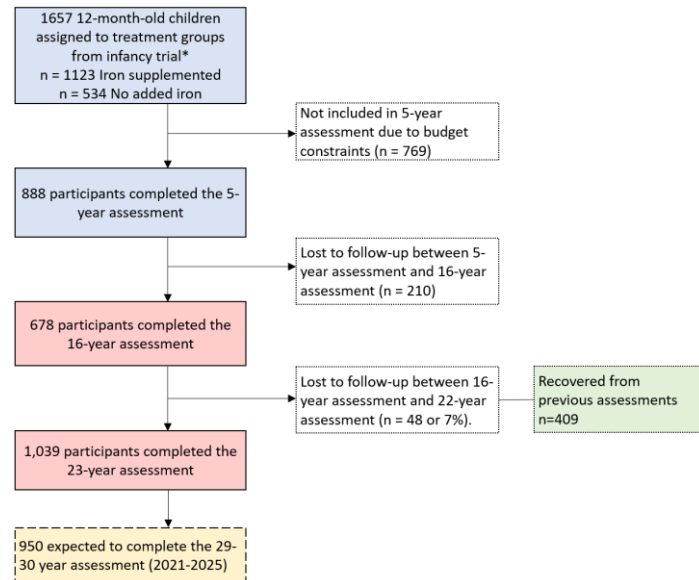


Figura 3 Estudio Longitudinal de Santiago, 1992-2023

Diseño de la investigación

Estudio de casos y controles de eventos múltiples (MECC) integrado en una cohorte prospectiva. En este diseño, hay una cohorte conocida, de la cual se seleccionan sujetos para mediciones adicionales. El diseño MECC es superior a los estudios de casos y controles anidados, ya que el primero elimina el sesgo y mejora la eficiencia del análisis de los mismos datos [61]. Para ser elegibles, los participantes del ELS debían tener datos completos en todas las oleadas de evaluación y pertenecer a una de las siguientes categorías de trayectoria de IMC durante el ciclo vital: (1) participantes con IMC en rangos normales durante toda la vida; (2) participantes con obesidad iniciada en la adolescencia y que siguieron teniendo obesidad en la edad adulta; (3) participantes con obesidad iniciada en la infancia y que siguieron teniendo obesidad en la edad adulta. Para este estudio, reclutamos $n=170$ participantes, tamaño de muestra que permite probar la hipótesis del estudio y detectar diferencias pequeñas a moderadas ($f=0.18$), a $\alpha=0.05$ y $1-\beta=0.8$, en un diseño 1:1:1.

Mediciones

Edad epigenética

Al momento de asistir a la evaluación de los 29 años, los participantes seleccionados para este estudio proporcionaron una muestra adicional de sangre de 25 ml que usamos para estimar la edad epigenética. Las muestras de sangre se preservaron en tubos EDTA y la misma mañana se extrajeron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con un gradiente de densidad de Ficoll-Paque (Ficoll-Paque™ Premium, n° de cat. 17-5442-03, GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Suecia). A continuación, se extrajo ADN de las PBMC con el kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen, Venlo, Países Bajos), según las instrucciones del fabricante. Se envió 1 µg de ADN purificado en lotes de 96 muestras a The Clock Foundation (Torrance, CA) para su secuenciación, donde se usó el Human Multitissue DNAm Age Estimator para determinar firmas dependientes de la edad en 353 sitios GpG y se predijo la edad epigenética de los sujetos con la mayor precisión técnica disponible en la actualidad (≥ 0.96). La secuenciación del ADN (Illumina 450 k) y el análisis bioinformático se realizaron con el software Epigenetic Clock. Además, de la edad epigenética (DNAm age) y la desviación respecto de la edad biológica (Δ AGE), se obtuvo aceleración de la edad epigenética intrínseca (IEAA).

Evaluación antropométrica

Personal de investigación usó procedimientos estandarizados para medir el peso, con precisión de 0.1 kg, utilizando una balanza electrónica de precisión (Seca 703, Seca GmbH & co. Hamburgo, Alemania) y la altura, con precisión de 0.1 cm, utilizando un estadiómetro Holtain, con la cabeza en el Posición de Fráncfort. La circunferencia de cintura (CC) se midió con una cinta flexible no elástica en el punto medio entre el borde de la última costilla y la cresta ilíaca y se registró a 0.1 cm (Seca 201, Seca GmbH & co. Hamburgo, Alemania). Como es habitual, las medidas se tomaron por duplicado (usamos el promedio para el análisis); cuando la diferencia entre ambas medidas fue superior a los 0.2 kg (peso), y los 0.5 cm (talla y CC), hubo una tercera medida. Se estimó el índice de masa corporal (kg/m²) y se diagnosticó obesidad a partir de valores ≥ 30 kg/m².

Composición corporal

Como el IMC sólo considera el peso y no la composición corporal, su uso para explorar su impacto en el riesgo cardiometabólico y de envejecimiento acelerado se considera limitado. Se ha demostrado que el porcentaje de grasa corporal, el índice de masa muscular, la relación cintura-estatura y la relación cintura-cadera diagnostican son mejores predictores del estado de salud general y cardiometabólica, ya que ofrecen información de mejor calidad sobre la composición corporal y la distribución del tejido graso. Los participantes de este estudio se sometieron por tercera vez a una densitometría ósea para evaluar composición corporal, a través de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) (Lunar Prodigy Corp., Madison, General Electric, WI), considerado el estándar de referencia. Se midió masa grasa total y porcentual y la masa libre de grasa total y porcentual en cuerpo entero, brazos, piernas y tronco.

Variables disponibles de otros estudios previos o en curso

Tenemos un extenso repertorio de marcadores de riesgo cardiometabólico y marcadores de inflamación crónica. La columna salmón en la Tabla S1 en 'Anexos - Material Suplementario' muestra las variables que también están siendo evaluadas a los 29 años, como parte de otros proyectos de investigación en curso. Asimismo, se incluyen variables obtenidas en estudios previos.

Análisis de datos

Como primer paso para el análisis de los datos, se determinó la distribución de los datos mediante la prueba de bondad de ajuste (Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianza. Luego, se procedió a la descripción de los datos mediante estadística univariante; obtuvimos medidas de tendencia central (promedio y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), según la distribución normal o no de las variables. *Comparación entre grupos:* Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta y relativa. Para determinar si la trayectoria del IMC a lo largo de la vida se relacionaba con la edad biológica, la brecha entre edad biológica y cronológica, y la velocidad de envejecimiento biológico usamos modelos basados en la ley de la varianza total, como ANOVA de un factor, tras confirmar que las variables tenían distribución normal. El análisis *post-hoc* para determinar diferencias entre los grupos se hizo con la prueba de Tukey. Para tener una mejor idea de la magnitud del efecto del IMC en el ciclo vital sobre las variables que reflejan el envejecimiento biológico, estimamos el estadístico *f* de Cohen que denota diferencias pequeñas, medianas y grandes a partir de valores 0.1, 0.25, y 0.4, respectivamente. *Comparación dentro de los grupos:* Para determinar si existían diferencias significativas entre la edad biológica y la edad cronológica dentro de los grupos usamos la prueba *t* de Student a dos colas para datos pareados y *g* de Hedges para datos pareados para medir el tamaño del efecto. Este estadístico se interpreta igual que el coeficiente *d* de Cohen: valores de 0.3 denotan un efecto pequeño, valores de 0.5 denotan un efecto moderado, valores de 0.80 denotan un efecto grande, y valores a partir de 1.20 sugieren un efecto muy grande. *Búsqueda de relaciones:* Se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y Spearman (*rho*) para hallar relación entre variables continuas como IMC y edad biológica.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Reclutamos $n=173$ participantes (48.3% mujeres, edad promedio 28.8 ± 0.7 años), de los que un 29% había tenido un IMC considerado normal a lo largo de toda su vida, un 34% había debutado con obesidad en la adolescencia, y un 37% lo había hecho en la infancia. La trayectoria del IMC en el ciclo de vida en cada grupo se describe en la Fig. 4. Cabe destacar que los participantes con obesidad desde la adolescencia hicieron la transición hacia esa condición patológica una vez terminada la pubertad (15.8 años), mientras que los participantes con obesidad desde la infancia hicieron esa transición muy temprano en la vida, a los 2.1 años.

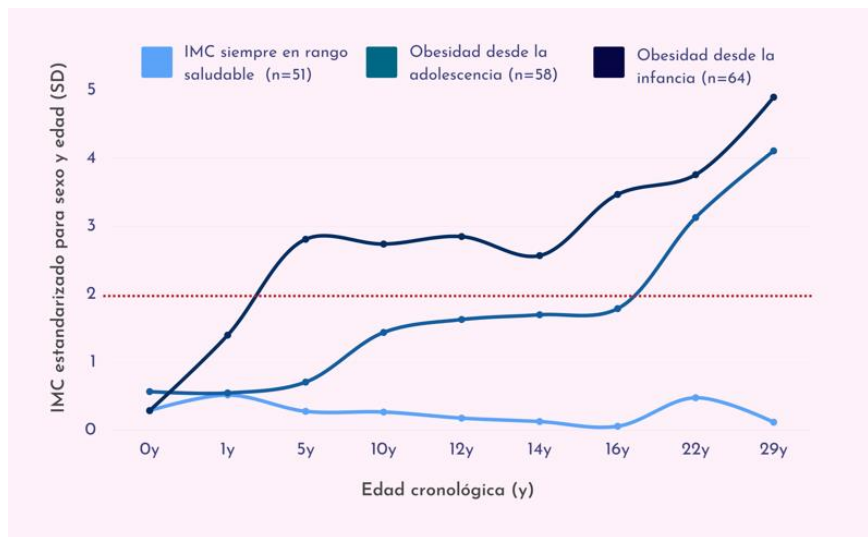


Figura 4 Trayectoria del IMC desde el nacimiento a la adultez (29 años) ($n=173$). IMC estandarizado para sexo y edad para permitir la comparación del IMC en diferentes etapas de desarrollo. La línea roja punteada indica el punto de corte para diagnóstico de obesidad (2 DE según el estándar OMS de 2007). Los valores de IMC estandarizados a los 22 y 29 años se estimaron con el referente para hombres y mujeres de 19 años.

La Tabla 1 describe el perfil antropométrico y la composición corporal de la muestra después de controlar por trayectoria de IMC. Las variables antropométricas (IMC, ratio cintura | talla y circunferencia de cintura) mostraron diferencias en todos los grupos, mientras que las variables de composición corporal (grasa corporal total, grasa troncal, y tejido libre de grasa) no difirieron en los grupos de sujetos con obesidad (adolescente y desde la infancia), aunque sí entre éstos y los sujetos de peso normal como era esperable. En los dos grupos de sujetos con obesidad, los marcadores antropométricos y de composición corporal sugieren anormalidad clínica o riesgo biológico.

Tabla 1 Perfil antropométrico y composición corporal de la muestra, según trayectoria de IMC

	IMC siempre en rango saludable (n=51) (A)	Obesidad desde la adolescencia (n=58) (B)	Obesidad desde la infancia (n=64) (C)	Tukey HSD Post-hoc Test
Edad cronológica (años)	29.6 (0.4)	29.2 (0.7)	29.1 (0.7)	NS
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	22.7 (3.6)	33.9 (4.7)	38.0 (5.9)	ABC
Ratio cintura talla	0.45 (.03)	0.61 (0.5)	0.66 (0.8)	ABC
Circunferencia de cintura (cm)	75.3 (6.0)	100.0 (9.8)	109.1 (15.1)	ABC
Grasa corporal total (%)	28.9 (8.0)	42.2 (8.2)	43.1 (7.2)	ABB
Grasa troncal (%)	30.1 (9.7)	47.2 (8.2)	48.7 (7.0)	ABB
Tejido libre de grasa (%)	66.0 (8.3)	54.1 (6.9)	54.7 (7.9)	ABB

Valores expresados como promedio (DE). Valores en negrita indican riesgo biológico. ANOVA y prueba post-hoc de Tukey.

El perfil cardiometabólico (Tabla S1 en Anexos – Material Suplementario) confirman que la presión sistólica, la presión diastólica, la velocidad de onda de pulso, el HOMA- β , y la ecogenicidad hepática no difieren entre los sujetos con obesidad, pero sí hay diferencias cuando éstos se comparan con los participantes de peso normal. En cambio, las diferencias que se observan entre todos los grupos en los valores promedio del perfil metabólico (glucosa, insulina, HOMA-IR), el perfil lipídico (TG, HDL, colesterol total), y otros marcadores de resistencia insulínica (índice de adiposidad visceral, índice de SPISE, ratio TG | HDL, índice TGyG), sugieren que la exposición a obesidad en ventanas críticas del desarrollo podría tener un efecto diferencial en el perfil cardiometabólico de la vida adulta, dependiendo del momento de la exposición. Un hallazgo curioso es que la inflamación crónica, medida a través de la proteína C reactiva ultrasensible, no presentó diferencias y se mantuvo en rangos clínicos normales en los participantes de peso normal y aquellos con obesidad desde la adolescencia. Mientras que en los participantes con obesidad desde la infancia los valores promedio de este marcador sí fueron significativamente más elevados y se situaron por encima de 3 mg/l, que es el corte a partir del cual se considera que denota riesgo cardiovascular.

La prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad (Fig. 5) vuelve a reproducir un patrón de ausencia de diferencias entre los sujetos con obesidad desde la infancia y sujetos con obesidad desde la adolescencia, y de diferencias entre cada uno de esos grupos y los sujetos de peso normal a lo largo de toda la vida. Con todo, la frecuencia de presentación de estos factores que denotan riesgo de enfermedades propias de la adultez mayor es muy elevada en ambos grupos con obesidad. Esto podría ser un indicio de que estos jóvenes están envejeciendo a un ritmo acelerado. Por último, llama la atención que prácticamente la totalidad de la muestra, incluidos los participantes normopeso, tienen valores de colesterol HDL (protector de la salud cardiometabólica y un marcador asociado a mayor longevidad) por debajo de la recomendación (40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres).

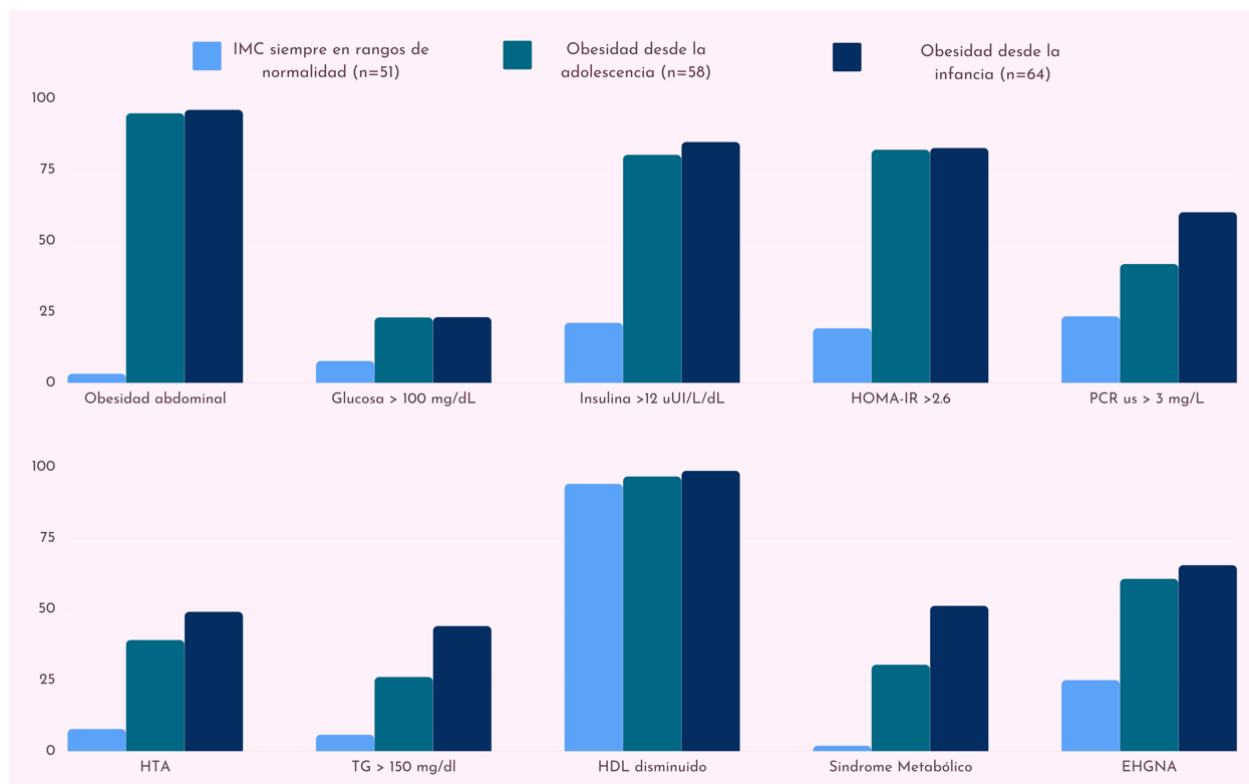


Figura 5 Prevalencia (%) de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad en la muestra a los 29 años, según trayectoria de IMC. HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance; HTA: Hipertensión arterial. EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico. PCR us: Proteína C Reactiva ultrasensible. TG: Triglicéridos.

Descripción general de la edad biológica vs edad cronológica

La Fig. 6 nos muestra dos series de datos, que corresponden a la edad cronológica y la edad epigenética, en la muestra total y en los participantes con obesidad desde la adolescencia y desde la infancia. Lo primero que llama la atención es la falta de correspondencia entre ambas series, lo que sugiere que la edad cronológica no es equivalente a la edad biológica. En el panel A, asimismo, observamos que en algunos individuos la edad epigenética está aumentada cuando se compara con la edad cronológica (lo que sugiere una aceleración del proceso de envejecimiento biológico), mientras que en otros la edad epigenética está disminuida en relación con la edad cronológica (lo que sugiere un ritmo lento de envejecimiento biológico). En la muestra total, la edad cronológica oscila entre los 28 y los 30.6 años, siendo la edad promedio de 28.8 (0.6 DE) años. Sin embargo, la edad epigenética fluctúa entre los 23.5 y los 43.7 años, situándose el promedio en los 32.8 (4.1 DE).

Al examinar las series en los sujetos con obesidad desde la adolescencia (panel B) y en los sujetos con obesidad desde la infancia (panel C), observamos que en ambos grupos la edad epigenética es persistentemente mayor que la edad cronológica. En aquellos participantes con obesidad desde la adolescencia, la edad cronológica promedio es de 28.7 (DE 0.7) años (rango 28-30 años). La edad epigenética, en cambio, es significativamente más elevada (32.5 años, DE: 3.5), lo que denota un envejecimiento biológico acelerado. El mismo patrón se observa en los participantes con obesidad desde la infancia.

En ambos grupos, llama la atención que el rango de la edad epigenética va desde los 26.7 a los 43.5 años en el grupo de individuos con obesidad desde la adolescencia, y desde los 23.5 a los 43.7 años

en el grupo de sujetos con obesidad desde la infancia. Aunque el número de sujetos en los que la edad epigenética es menor que la edad cronológica es reducido ($n=7$), resulta interesante constatar que pese a la presencia y persistencia de la obesidad hay personas cuyo ritmo de envejecimiento biológico no se ve afectado. Explorar los mecanismos de resiliencia que subyacen a este fenómeno podría ser una proyección de este estudio y, sin duda, un atractivo desafío científico.

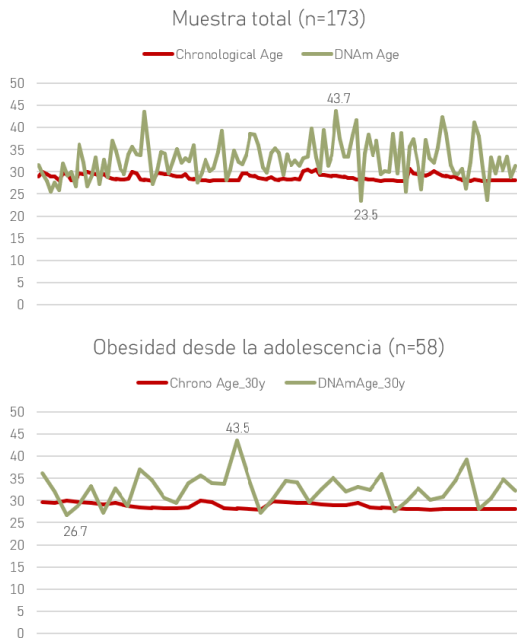


Figura 6 Serie de la edad cronológica y la edad epigenética en la muestra total y en participantes con obesidad. Edad epigenética estimada en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante el reloj de Horvath (Human multitissue DNAm age estimator).

Relación entre edad biológica e IMC a lo largo del ciclo vital: análisis entre grupos

En la muestra no observamos diferencias en la edad cronológica de los participantes, después de controlar por trayectoria del IMC a lo largo de la vida. Los valores promedio de IMC a los 29 años están contenidos en la Tabla 2, que muestra diferencias significativas entre los tres grupos y asimismo que los participantes con obesidad desde la infancia están en el rango de obesidad clase II. Por otro lado, la edad biológica está aumentada respecto de la edad cronológica sólo en los grupos de sujetos con obesidad.

El análisis *post hoc* muestra que las variables relativas a la edad biológica se comportan de modo distinto en los sujetos obesos de ambas categorías vs los sujetos de peso normal durante toda su vida, sin que haya diferencia entre los sujetos con obesidad adolescente vs sujetos con obesidad desde la infancia. En los participantes con ambos tipos de obesidad es mayor la edad biológica y envejecen más rápidamente que los controles normopeso. Los valores del estadístico f en las variables edad epigenética (0.32), Δ AGE (años) (0.34), Δ AGE (%) (0.35) sugieren que el efecto de la trayectoria del IMC a lo largo de la vida tiene un **efecto moderado a fuerte** en la edad biológica de adultos jóvenes del Estudio Longitudinal de Santiago.

Tabla 2 Relación entre edad epigenética y trayectoria del IMC desde el nacimiento a la adultez (n=173)

	IMC siempre en rango saludable (n=51) (A)	Obesidad desde la adolescencia (n=58) (B)	Obesidad desde la infancia (n=64) (C)	Tukey HSD Post-hoc Test	f de Cohen
Edad cronológica (años)	29.0 (0.6)	28.7 (0.7)	28.7 (0.7)	NS	...
Edad epigenética (años)	28.9 (2.2)	32.5 (3.4)	33.5 (4.3)	ABB	0.32
Δ AGE (años)	-0.04 (1.9)	3.8 (3.5)	4.7 (4.2)	ABB	0.34
Δ AGE (%)	-0.20 (6.9)	13.2 (12.0)	16.5 (14.0)	ABB	0.35

Valores expresados como promedio (DE). ANOVA y prueba post-hoc de Tukey. Estadístico f de Cohen: 0.1=efecto pequeño; 0.25=efecto moderado; 0.40=efecto grande.

Al reproducir el análisis en los participantes hombres (Tabla 3), confirmamos lo observado en la muestra completa: a) los sujetos con obesidad desde la infancia y la adolescencia tienen aumentada la edad biológica respecto de la edad cronológica; b) la edad biológica en los participantes con obesidad no difiere según el momento de inicio de la condición; c) la edad biológica en individuos de peso normal sí difiere de la edad biológica de los individuos con ambos tipos de obesidad. Un análisis más detallado de los valores de f en las variables edad biológica, Δ AGE (años) y Δ AGE (%) nos muestra que el efecto de la trayectoria del IMC a lo largo de la vida tiene en la edad biológica de adultos jóvenes de sexo masculino es de gran magnitud ($f \geq 0.4$).

Tabla 3 Relación entre edad epigenética y trayectoria del IMC desde el nacimiento a la adultez en hombres y mujeres

	IMC siempre en rango saludable (A)	Obesidad desde la adolescencia (B)	Obesidad desde la infancia (C)	Tukey HSD Post-hoc Test	f de Cohen
HOMBRES (n=91)					
Edad cronológica (años)	29.0 (0.5)	28.7 (0.7)	28.8 (0.7)	NS	...
Edad epigenética (años)	28.6 (2.6)	33.8 (3.7)	34.1 (3.9)	ABB	0.40
Δ AGE (años)	-0.4 (2.3)	5.2 (3.9)	5.4 (4.0)	ABB	0.41
Δ AGE (%)	-1.6 (8.1)	18.1 (13.9)	18.7 (14.0)	ABB	0.41
MUJERES (n=82)					
Edad cronológica (años)	28.9 (0.9)	28.8 (0.6)	28.7 (0.7)	NS	...
Edad epigenética (años)	28.6 (1.5)	31.6 (2.9)	32.7 (3.6)	ABB	0.28
Δ AGE (años)	-0.3 (1.5)	2.7 (2.9)	4.0 (3.0)	ABB	0.34
Δ AGE (%)	-1.1 (5.6)	9.5 (7.9)	13.7 (10.3)	ABB	0.38

Valores expresados como promedio (DE). ANOVA y prueba post-hoc de Tukey. Estadístico f de Cohen: 0.1=efecto pequeño; 0.25=efecto moderado; 0.40=efecto grande.

En las participantes mujeres, se confirma lo observado en los participantes hombres. No obstante, al analizar el tamaño de las diferencias en la edad epigenética entre los tres grupos, vemos que el impacto de la trayectoria del IMC a lo largo de la vida es moderado ($f=0.28$). Esto sugiere que la exposición a obesidad en etapas clave del desarrollo, si bien tiene un efecto en su edad biológica, les cobraría un tributo menos elevado a las mujeres que a los hombres.

Relación entre edad epigenética e IMC a lo largo del ciclo vital: análisis dentro de los grupos

La edad cronológica no difiere respecto de la edad epigenética en los participantes de peso normal a lo largo de toda su vida, cuestión que se confirma una vez que controlamos por el efecto del sexo de los individuos (Tabla 4). En los participantes con obesidad desde la adolescencia, la prueba *t* de Student a dos colas nos muestra que sí hay diferencias entre edad cronológica y edad epigenética, tanto en la muestra total, como en hombres y en mujeres del Estudio Longitudinal de Santiago. El mismo comportamiento se reproduce en los participantes con obesidad desde la infancia. Los valores de *P* indican que estas diferencias son estadísticamente muy significativas, pese a que la muestra no es de gran tamaño. Por otra parte, al analizar la magnitud del efecto de la obesidad adolescente e infantil en la brecha entre edad cronológica y biológica a los 29 años (Δ AGE), los coeficientes *g* de Hedges para datos pareados indican que el impacto es de magnitud muy grande en todos los casos analizados, y particularmente entre los adultos de sexo masculino, donde los valores de *g* sugieren que prácticamente la totalidad de los participantes tiene una edad epigenética por encima de la edad cronológica en media.

Tabla 4 Comparación pareada de edad cronológica vs edad biológica

	Edad cronológica	Edad biológica	Pueba <i>t</i> de Student datos pareados	<i>g</i> de Hedges datos pareados
MUESTRA TOTAL (n=173)				
IMC siempre en rango saludable	29.0 (0.2)	28.9 (0.6)	NS	...
Obesidad desde la adolescencia	28.7 (0.6)	32.5 (3.4)	<0.001	1.49
Obesidad desde la infancia	28.7 (0.7)	33.4 (4.3)	<0.001	1.54
HOMBRES (n=91)				
IMC siempre en rango saludable	29.0 (0.5)	28.6 (2.6)	NS	...
Obesidad desde la adolescencia	28.7 (0.6)	33.8 (3.7)	<0.001	1.90
Obesidad desde la infancia	28.8 (0.7)	34.1 (3.7)	<0.001	1.88
MUJERES (n=82)				
IMC siempre en rango saludable	29.0 (0.9)	28.6 (0.6)	NS	...
Obesidad desde la adolescencia	28.8 (0.6)	31.6 (2.9)	<0.001	1.29
Obesidad desde la infancia	28.7 (0.7)	32.7 (3.6)	<0.001	1.15

Valores expresados como promedio (DE), * Prueba *t* de dos colas para datos pareados. Tamaño de la diferencia: Coeficiente *g* de Hedges para datos pareados: 0.3 = tamaño del efecto pequeño, 0.5 = tamaño del efecto medio, 0.80 = tamaño del efecto grande; 1.20 = tamaño del efecto muy grande como en la *d* de Cohen.

Relación entre edad biológica y composición corporal

La relación entre edad epigenética y marcadores de composición corporal resulta de interés científico y clínico por dos razones principales. En el primer caso, la disrupción homeostática que antecede al daño cardiometabólico en personas con obesidad se atribuye en gran parte a la acumulación de tejido graso que no desempeña una función fisiológica; en esas circunstancias, el tejido adiposo se convierte en un órgano metabólicamente activo que favorece la sobreexpresión de marcadores proinflamatorios. Mientras el IMC tiene la limitación de no poder entregar un correlato de la cantidad y distribución de la grasa corporal, los marcadores de composición corporal sí pueden ofrecer esa información. Desde el punto de

vista clínico, relacionar la edad epigenética con marcadores de composición corporal podría tener la ventaja de cuantificar con más precisión ese vínculo, ya que los marcadores de composición corporal son mejores predictores de daño cardiometabólico asociado a obesidad que el IMC.

En la Tabla 5 comparamos la relación de tres marcadores antropométricos y tres marcadores de composición corporal con la edad epigenética, la brecha entre edad epigenética y edad cronológica, y la aceleración de la edad epigenética intrínseca en la muestra total y en hombres y mujeres. Tanto en la muestra total como en los participantes hombres el IMC es un marcador que tiene buena correlación con las tres variables de edad biológica consideradas en el análisis; en el caso de los hombres, de hecho, es el marcador que se asocia con más fuerza a estas variables, seguido de la ratio cintura | talla. Las medidas de composición corporal se relacionaron con todas las variables de edad biológica sólo en los participantes hombres, pero no en la muestra total, donde sólo hubo relación con la aceleración de la edad epigenética intrínseca. En el caso de las mujeres, no se observó correlación entre las variables de edad biológica analizada y los marcadores antropométricos y de composición corporal.

Tabla 5 Correlación entre marcadores de edad epigenética y marcadores de antropometría y composición corporal

	IMC (kg/m ²)	Circunferencia de cintura (cm)	Ratio Cintura Talla	Grasa corporal total (%)	Tejido libre de grasa total (%)	Grasa troncal (%)
Edad epigenética						
Muestra total	0.183*	0.226*	0.233*	0.019	-0.012	0.061
Hombres	0.425***	0.281*	0.368*	0.292*	-0.285*	0.281*
Mujeres	0.003	0.111	0.113	0.009	-0.006	0.014
ΔAGE (años)						
Muestra total	0.218*	0.213*	0.203*	0.028	-0.021	0.075
Hombres	0.443***	0.304*	0.391**	0.301*	-0.298*	0.296*
Mujeres	0.024	0.116	0.126	0.026	-0.024	0.028
Edad epigenética intrínseca&						
Muestra total	0.263**	0.204*	0.241**	0.225*	-0.217*	0.222*
Hombres	0.421***	0.340**	0.388***	0.395**	-0.384**	0.370**
Mujeres	0.087	0.086	0.068	0.118	-0.119	0.050

Coefficientes de correlación de Pearson (*r*), salvo que se indique otra cosa. * *P* <.05, ** *P* <.01, ****P* <.001. & Coeficiente de correlación de Spearman (*rho*)

Relación entre edad epigenética y riesgo cardiometabólico

La Tabla 6 contiene los coeficientes de correlación de tres marcadores de edad biológica con cuatro marcadores de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad. La edad epigenética y la brecha entre ésta y la edad cronológica se relacionaron positivamente con la puntuación continua de severidad del Síndrome Metabólico, el HOMA-IR y la puntuación semicuantitativa de ecogenicidad hepática que se usa para diagnóstico de enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD por sus siglas en inglés) a partir de técnica ultrasonográfica. Cabe destacar que la magnitud de los coeficientes de correlación no difiere entre estos marcadores de riesgo cardiometabólico, quizás porque todos ellos reflejan un daño que es de tipo sistémico, si bien pueden originarse a partir de alteraciones en órganos específicos. La

aceleración de la edad epigenética intrínseca, que aproxima bien los procesos de envejecimiento biológico que ocurren al interior de la célula, sólo arrojó una tendencia a la significación con el puntaje continuo de severidad del Síndrome Metabólico.

Un hallazgo que merece la pena comentar es que no hubo relación entre la PCR us, un marcador de inflamación crónica que es considerado un buen predictor de enfermedad coronaria, y las variables de edad biológica incluidas en este análisis. En efecto, no hubo relación con edad epigenética y su brecha con edad cronológica, y respecto de la aceleración de la edad epigenética intrínseca se observó una tendencia a la significación, pero no significación. Esta ausencia de relación podría deberse a un tamaño muestral que es insuficiente aún para encontrar asociación con este marcador específico. O bien, podría ser que otros marcadores de inflamación, particularmente los que forman parte del llamado fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP por sus siglas en inglés), por ejemplo, algunas interleuquinas, reflejen mejor la relación entre obesidad o IMC aumentado y edad epigenética.

Tabla 6 Correlación entre marcadores de edad epigenética y marcadores de riesgo cardiometabólico

	Score MetS de Gurka (DE)	HOMA-IR	PCR us (mg/l)	Score Hamaguchi ecogenidad hepática&
Edad epigenética	0.182*	0.195*	0.120	0.185*
ΔAGE	0.201*	0.211*	0.120	0.224*
Edad epigenética intrínseca&	0.145†	0.125	0.173†	0.119

Coefficientes de correlación de Pearson (*r*), salvo que se indique otra cosa. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$. & Coeficiente de correlación de Spearman (*rho*). Score de Gurka de severidad del MetS (DE). †Tendencia a la significación ($P < 0.10$). HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance. PCR us: Proteína C reactiva ultrasensible. Score Hamaguchi de ecogenidad hepática (0-6).

Relación del IMC a lo largo del ciclo vital y edad biológica en la adultez

Por último, analizamos si mediciones históricas del Índice de Masa Corporal podrían ser predictores de la edad epigenética en la vida adulta (Tabla 7). Para ello usamos el IMC estandarizado para sexo y edad, que se estimó según los referente OMS 2006 y OMS 2007, según el periodo de desarrollo.

Tabla 7 Correlación entre IMC estandarizado desde el nacimiento a la adultez y edad epigenética en la vida adulta

	BAZ_0	BAZ_1	BAZ_5	BAZ_10	BAZ12	BAZ_14	BAZ_16	BAZ_21	BAZ_23
Edad epigenética	0.065	0.184*	0.195*	0.303***	0.300***	0.298***	0.310***	0.223*	0.184*
ΔAGE	0.049	0.177*	0.199*	0.310***	0.302***	0.293**	0.307***	0.219*	0.174*
Edad epigenética intrínseca	0.114	0.155	0.213*	0.260**	0.251**	0.263**	0.305***	0.267**	0.236**

Coefficientes de correlación de Spearman (*rho*). * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$.

Observamos que, salvo el IMC del nacimiento, el IMC evaluado en la infancia, la niñez, la adolescencia y la adultez emergente se relaciona positivamente con la edad epigenética, la brecha entre

ésta y la edad cronológica, y la aceleración de la edad epigenética intrínseca. Además, constatamos que hay una ventana de tiempo en la que esta relación es más pronunciada, que corresponde justamente a la etapa de la maduración sexual. Este hallazgo no sólo aporta evidencia a favor de nuestra hipótesis, sino que sugiere que ese rango de tiempo, que coincide más o menos con la pubertad, podría ser especialmente crítico para explicar cómo y a qué velocidad envejecemos y podría ser también un buen momento para prevenir el envejecimiento acelerado inducido por obesidad.

DISCUSIÓN

Principales hallazgos

En una muestra de adultos jóvenes chilenos, la edad biológica, medida a través de cambios en el epigenoma, se asoció a la exposición a obesidad desde la infancia y la adolescencia. Nuestros resultados muestran, además, que el impacto del IMC a lo largo de toda la vida sobre la edad epigenética y sobre la velocidad de envejecimiento fue de gran magnitud en los hombres y de magnitud moderada a grande en las mujeres. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que explora el efecto a largo plazo del índice de masa corporal (IMC) en la edad epigenética. Otras investigaciones desarrolladas en entornos epidemiológicos han visto la relación transversal entre este indicador del estado nutricional y la edad epigenética en distintos momentos de la vida, incluyendo la niñez [62], la adultez joven [45, 48], la adultez media [37,45], y la adultez mayor [45]. Por otro lado, los trabajos antes referidos reclutaron poblaciones de origen caucásico o afroamericano. Es sabido que los individuos de origen hispanoamericano presentan una mayor susceptibilidad al daño cardiometabólico asociado a obesidad [63,64]. Posiblemente también haya una susceptibilidad diferencial al envejecimiento acelerado inducido por obesidad, puesto que el daño cardiometabólico en etapas de la vida que no corresponden a la adultez mayor podría ser la manifestación de un fenotipo precoz de envejecimiento o bien la consecuencia de éste.

Nuestros resultados respaldan la hipótesis de un envejecimiento acelerado inducido por obesidad, según la cual la obesidad gatilla la presentación precoz de los rasgos biológicos que se atribuyen al envejecimiento [15,16]. En particular, nuestro trabajo es consistente con la idea de que la malnutrición por exceso en momentos críticos del desarrollo promueve una presentación temprana de los procesos de hipometilación del ADN asociados a la edad [45,48,62], que incrementan el riesgo de morbilidad crónica. En nuestra muestra, los individuos con edad biológica aumentada presentaban valores clínicamente anormales en una gran variedad de marcadores de riesgo cardiovascular y metabólico. Asimismo, y pese a su juventud cronológica, la prevalencia de riesgo cardiometabólico sistémico, en la forma de MetS, MAFLD, resistencia insulínica e inflamación crónica, era muy superior al observado en los participantes que han mantenido un IMC saludable durante toda su vida. Estos hallazgos sugieren que un porcentaje elevado de adultos jóvenes en Chile podría estar biológicamente envejecido, ya que un 25% de la población entre 20-29 años tiene obesidad y un 36%, sobrepeso [65]. Otras encuestas de población revelan que la malnutrición por exceso es muy frecuente desde la edad preescolar [66].

Nuestros hallazgos respaldan la idea de que los relojes biológicos basados en firmas epigenéticas pueden ser un instrumento útil para identificar a sujetos que envejecen más rápido que su edad cronológica [52,54,57,58], lo que les convierte en candidatos para una presentación temprana de enfermedad cardiometabólica, neurodegenerativa y/o neoplásica. Aún es prematuro pensar que este tipo de ensayos pueda estar disponible en la atención primaria de salud para determinar si una persona está biológicamente envejecida y en qué magnitud. Sin embargo, sí es posible buscar un repertorio de marcadores clínicos de uso rutinario que, dada su correlación con la edad epigenética, nos permita detectar en la población general o en grandes grupos de sujetos expuestos a ambientes obesogénicos la

presencia de envejecimiento biológico prematuro. Esto podría ayudar a decidir sobre el mejor curso de acción para reducir el riesgo de morbilidad crónica, particularmente en etapas prepatogénicas. El IMC podría ser un buen candidato porque se obtiene fácilmente a partir de mediciones de peso y talla, y porque es posible que existan datos históricos en los registros de salud poblacional. Además, en nuestra muestra la relación del IMC con diversas variables que denotan edad epigenética fue incluso mejor que otros marcadores de composición corporal o adiposidad, que suelen ser mejores predictores de daño cardiovascular y metabólico, incluido el porcentaje de grasa corporal total. Otros marcadores candidatos podrían ser los que ayudan a estimar el riesgo cardiometabólico sistémico, incluyendo, la circunferencia de cintura, la puntuación de Gurka de severidad del MetS, el HOMA-IR y el puntaje de Hamaguchi de ecogenicidad hepática. El uso de modelos matemáticos podría ayudar a programar algoritmos más precisos donde converjan varios de estos marcadores y obtener, de ese modo, un instrumento de tamizaje más riguroso.

Es sabido que la presentación temprana de obesidad eleva notablemente el riesgo de daño cardiometabólico en la vida adulta [67,68]. En la ciencia aún hay controversia sobre si esto se debe al momento de presentación de la obesidad (antes de que se active el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal o eje de la pubertad) o más bien a la persistencia de una obesidad que se inicia temprano en la vida y se mantiene en la vida adulta. Estudios de cohorte recientes, incluidos algunos desarrollados en la Cohorte Santiago, apuntan más bien a lo segundo [28,29,69,70]. Por esa razón, a la hora de explorar el impacto de la obesidad temprana en el riesgo de envejecimiento acelerado incluimos sujetos con obesidad pre y postpuberal. Evaluado el impacto del timing de la obesidad, lo cierto es que ambos grupos tienen, como se esperaba, una edad biológica mayor que la edad cronológica, pero el promedio de edad epigenética no difería entre ellos (32.5 vs 33.4 años). Aunque estos datos parecen respaldar la idea de que es la persistencia de la obesidad la responsable de la disrupción homeostática que conduce a la pérdida de integridad fisiológica, no es posible determinar aquí y ahora si este patrón de semejanza se mantendrá en el futuro y por cuanto tiempo. De todos modos, lo que nuestros resultados sí permiten concluir es que el IMC de la infancia, la niñez y la adolescencia pueden ser predictores de edad epigenética en la vida adulta y asimismo que la etapa de la pubertad, donde observamos las mayores correlaciones entre IMC y edad epigenética, podría ser una ventana de tiempo particularmente sensible al impacto del estado nutricional sobre la dinámica del envejecimiento biológico.

De confirmarse en otros estudios la importancia de la pubertad para la edad biológica no hay duda de que una vía prometedora de investigación será identificar y caracterizar las ventanas de tiempo óptimas que permitan aumentar la expectativa de vida saludable. Para ello es fundamental extender la Gerociencia hacia poblaciones más jóvenes. Si seguimos estudiando a personas a partir de los 65 años, podríamos estar desperdiciando esos momentos de la vida en los que la capacidad para resistir desafíos fisiológicos y recuperarse de eventos adversos de salud está en su mejor momento. Nuestros resultados sugieren que la infancia, niñez, adolescencia y adultez temprana son parte integral del envejecimiento saludable, y ha llegado el momento de considerar estas etapas de la vida como importantes para la Gerociencia. Creemos que vale la pena correr el riesgo de estudiar el envejecimiento en individuos cronológicamente jóvenes, particularmente en entornos donde la prevalencia de obesidad y sus factores de riesgo es elevada. En Chile, 3/4 de los adultos y 1/2 de los niños tienen sobrepeso u obesidad [65]. Grandes grupos están potencialmente expuestos a expresar tempranamente fenotipos de envejecimiento y salud deteriorada. Más aún, la población envejecida biológicamente podría superar con creces las estadísticas sociodemográficas, según las cuales uno de cada cinco chilenos tiene 65 años o más.

Otro hallazgo que merece la pena discutir es el dimorfismo sexual que observamos en el envejecimiento acelerado inducido por obesidad. Los resultados que obtuvimos sugieren con fuerza que la obesidad les cobra un tributo más caro a los hombres que a las mujeres en términos de edad biológica y de velocidad de envejecimiento. Esto es consistente con lo observado en un metaanálisis sobre factores biológicos y ambientales que impactan en el reloj epigenético, donde se concluyó que el sexo masculino

contribuye a acelerar la edad biológica [46]. En nuestra muestra de hecho, las mujeres con obesidad infantil y adolescente tenían a los 28 años un IMC en media significativamente más elevado que sus pares hombres (ver Tabla S2). No obstante, eran los hombres con obesidad infantil y adolescente los que tenían una edad epigenética y una velocidad de envejecimiento en media significativamente mayor que sus iguales de sexo femenino. Asimismo, el IMC de los 28 años no se correlacionó con la edad epigenética en mujeres, mientras que la correlación en los hombres fue de 0.42. Si bien esto podría deberse, en parte, a un tamaño muestral relativamente reducido, de corregirse el problema en una muestra mayor es probable que los coeficientes de correlación entre IMC y edad epigenética en mujeres sean de menor magnitud comparados con los de los hombres. Este patrón sexo específico en favor de las mujeres se observa en la expresión de otros fenotipos de riesgo biológico, incluidos el daño cardiometabólico, musculoesquelético, y neurocognitivo asociado a la obesidad [71-73]. Una explicación plausible podría tener que ver con la funcionalidad y distribución de la grasa corporal. Biológicamente, las mujeres están programadas para acumular tejido graso para proveer funciones de reproducción y alimentación de la descendencia. Ese tejido graso se acumula en depósitos específicos y no contribuye a la pérdida de homeostasis metabólica. Superada la capacidad de esos depósitos, el tejido adiposo empieza a acumularse en otras partes del cuerpo, habitualmente en el área abdominal y dentro de los órganos, y entonces deviene la disrupción del equilibrio metabólico que, a su vez, desencadena la pérdida de integridad fisiológica común en obesidad y envejecimiento y en los que es posible identificar dos procesos subyacentes: inflamación y oxidación [74,75]. En los hombres, no existe el imperativo biológico de la concepción, el embarazo y la lactancia. Luego, la acumulación de tejido adiposo rápidamente se vuelve disfuncional y contribuye a la pérdida de equilibrio metabólico.

Una pregunta científicamente relevante, que surge de constatar este dimorfismo sexual en el envejecimiento acelerado inducido por obesidad, tiene que ver con la transmisión de estas firmas epigenéticas a la descendencia. Sabemos que los cambios en el epigenoma son potencialmente heredables [76]; algunos de estos cambios, de hecho, persisten por varias generaciones [76,77]. En circunstancias normales o de envejecimiento estrictamente fisiológico cabe esperar que la transmisión de estas firmas sea más bien limitada. Pero en el caso de poblaciones cronológicamente jóvenes y en edad de reproducirse, aunque biológicamente envejecida, esta transmisión podría ser de mayor magnitud. Los hijos de individuos que expresen un envejecimiento acelerado inducido por obesidad podrían heredar dicho fenotipo. Más aún, ese fenotipo podría expresarse de manera distinta en la descendencia femenina vs la descendencia masculina. Eso es algo que nos gustaría explorar en la segunda generación del Estudio Longitudinal de Santiago.

Finalmente, llamó nuestra atención lo que hemos denominado 'sujetos resilientes'. Se trata de 7 participantes con obesidad desde la infancia (n=5) y desde la adolescencia (n=2), que registran una edad biológica significativamente menor que su edad cronológica. En algunos casos, la diferencia llega a ser de 5 años. Lo llamativo es que se trata de sujetos con obesidad clase II y clase III, pero que no son metabólicamente sanos. De hecho, no conseguimos establecer un patrón común desde lo antropométrico y lo cardiometabólico, aunque sí logramos establecer que son mayoría mujeres. Es posible que esta protección al envejecimiento acelerado inducido por obesidad dure un tiempo y que tarde o temprano ese mecanismo resiliente deje de operar. Pero desde luego es un desafío científico identificar ese mecanismo y caracterizarlo. Más allá de la curiosidad intelectual, ese conocimiento puede ayudarnos a comprender mejor el proceso de envejecimiento biológico, a identificar factores de riesgo y factores protectores, y a proponer intervenciones, basadas en fármacos o en cambios en los estilos de vida, que nos ayuden a modular, ralentizar o incluso revertir la pérdida de integridad fisiológica que se atribuye al envejecimiento. Creemos que una extensión natural de este trabajo es un estudio de asociación del genoma completo (GWAS), un enfoque de investigación que se emplea para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un rasgo determinado, en este caso, un envejecimiento biológico relativamente lento.

Implicancias de los resultados obtenidos

Estudiar el envejecimiento biológico humano en jóvenes y niños podría ser contraintuitivo. La investigación sobre el envejecimiento humano se centra por lo general en personas mayores de 65 años o en quienes se acercan a la edad de retiro. Las principales orientaciones estratégicas para la Gerociencia van desde comprender la dinámica del envejecimiento -y cómo esto resulta en una mayor susceptibilidad a la enfermedad- hasta mejorar de la salud, bienestar y autonomía de las personas mayores [78,79]. Persistir en el paradigma actual, centrado en las personas mayores, puede significar que la medicina prevención siga siendo una promesa incumplida y que las soluciones terapéuticas, cuando las haya, lleguen demasiado tarde, especialmente en el caso de las enfermedades neurodegenerativas. Chile es un entorno propicio para impulsar un cambio de paradigma en la investigación científica sobre el envejecimiento humano, incluyendo etapas de la vida que puedan ampliar nuestra comprensión del proceso de envejecimiento. Pero, lo que es más importante, este nuevo modelo puede ser vital para retrasar el deterioro físico y cognitivo, la aparición de enfermedades y la pérdida de bienestar que inevitablemente ocurrirán en la vejez. Nuestros hallazgos pueden impulsar un cambio de paradigma en el estudio del envejecimiento humano al promover un enfoque de ciclo vital. Si queremos prevenir o retrasar las consecuencias del envejecimiento biológico, debemos incluir como sujetos de estudio a los más jóvenes y a los niños. Al tener variables de salud recopiladas durante 30 años, tasas de retención exitosas de participantes y, eventualmente, una segunda generación de participantes, nuestro estudio puede proyectarse en el tiempo, y contribuir a consolidar este cambio de paradigma necesario, por ejemplo, mediante el desarrollo de estudios mecanicistas para definir y refinar intervenciones nutricionales destinadas a retrasar o incluso revertir el envejecimiento epigenético. A largo plazo, creemos que la investigación pediátrica y la salud infantil deben ser parte integral de la Geriatria y la Gerociencia.

En segundo lugar, la epidemiología de las enfermedades crónicas debe abrirse a incluir sistemáticamente marcadores de salud celulares y moleculares en combinación con variables clínicas y psicosociales relacionadas con la salud [80]. Debemos promover el uso de técnicas avanzadas de biología celular y molecular en el estudio de relaciones complejas en salud y enfermedad para acelerar nuevas estrategias que permitan identificar individuos en riesgo y diseñar intervenciones eficaces y oportunas. La investigación traslacional nos ha obligado a ir desde el laboratorio a la cama de paciente e incluso al formulador de políticas públicas [81]. Este ha sido un ejercicio difícil, pero necesario para asegurar que la ciencia básica generara los retornos esperados y ayudara a promover de forma real y efectiva un aumento en los niveles de bienestar de las sociedades. Quizás ha llegado el momento de dar otro paso en este camino y buscar la respuesta a preguntas que surgen en la interacción con los pacientes o los sujetos de investigación de regreso en el laboratorio. Eso nos permitirá identificar no sólo determinantes de morbimortalidad sino también vías, impulsores y consecuencias. Siempre desde un punto de vista epidemiológico, nuestros resultados también proporcionarán información valiosa para poblaciones de ascendencia hispanoamericana, un grupo históricamente subrepresentado en la investigación sobre riesgo cardiometabólico asociado a obesidad y sobre envejecimiento, pese a tener una mayor susceptibilidad a la obesidad y sus comorbilidades cuando se compara con poblaciones caucásicas [63,64].

Creemos que la proyección de nuestros hallazgos puede llegar a tener importantes retornos socioeconómicos y sanitarios. Por ejemplo, desentrañar la relación entre obesidad y edad epigenética y observar esta relación a partir de marcadores clínicos de uso rutinario como son el IMC, la circunferencia de cintura o la relación cintura | talla, y aplicar este conocimiento en entornos epidemiológicos amplios, puede abrir una ventana de oportunidad para reducir el número de víctimas de enfermedades crónicas asociadas a la edad (se estima unos 52 millones en 2030) mediante la detección de personas en riesgo de aparición temprana de estas enfermedades y proporcionando intervenciones preventivas y terapéuticas oportunas. La detección temprana de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento ayudará, asimismo, a rebajar la carga financiera de estas patologías, que impacta fuertemente en las economías,

amenaza el capital humano y perpetúa la pobreza. Estrechamente relacionado con lo anterior, nuestros resultados pueden servir para encontrar sustitutos de las firmas epigenéticas del envejecimiento entre marcadores clínicos rutinarios en entornos donde el acceso a técnicas moleculares avanzadas es limitado. Esta evidencia puede ser fundamental para desarrollar nuevas terapias farmacológicas personalizadas, permitiendo un cribado extenso de individuos en riesgo.

Finalmente, nuestros resultados pueden promover y respaldar una visión en la que el envejecimiento saludable sea un derecho humano a lo largo del ciclo vital. Las enfermedades crónicas relacionadas con la edad afectan desproporcionadamente a los grupos más pobres y vulnerables con enfermedad, discapacidad y muerte [82,83], pero siguen siendo el problema de salud con menos financiación en relación con los millones de personas afectadas. Nuestros hallazgos pueden informar la formulación de políticas públicas, promoviendo un enfoque basado en evidencia para hacer que el envejecimiento saludable sea una realidad para todos, no sólo para las personas mayores, con la prevención primordial como parte integral de las estrategias de envejecimiento saludable.

Limitaciones y fortalezas

Nuestro trabajo tiene limitaciones que deben tenerse en cuenta al momento de interpretar los resultados obtenidos. El tamaño de la muestra, si bien permite contrastar la hipótesis propuesta, puede no ser suficiente para explorar el impacto de otros mediadores y confundentes o para determinar efectos específicos dentro de los grupos, que no se atribuyan al IMC durante el ciclo vital. Un tamaño muestral restringido no invalida, sin embargo, lo ya observado. Aumentar el número de participantes y observaciones sólo contribuirá a robustecer las relaciones descubiertas, aunque sin duda ayudará a refinarlas.

Una segunda limitación tiene que ver con el sesgo de selección de la muestra que no permite extrapolar los resultados a toda la población de adultos jóvenes chilenos. Los estudios de cohorte suelen adolecer de esta debilidad, pero a cambio ofrecen un repertorio amplio de mediciones homogéneas y longitudinales relativas a la salud de los participantes, que habitualmente no están disponibles en el mundo real. Nuestra muestra está sesgada geográficamente, ya que sólo incluye individuos de la ciudad de Santiago, por edad, ya que sólo incluye adultos de 28-30 años, y por nivel socioeconómico, ya que los participantes pertenecen a grupos socialmente vulnerables. Pese a lo anterior, la mayor parte de la población chilena se concentra en Santiago y la mayor prevalencia de obesidad y sus factores de riesgo se observa en los en los grupos sociales con menor poder adquisitivo [65].

Aunque se reconoce que los estudios de cohorte representan un diseño menos sujeto a error sistemático en comparación con otros estudios observacionales [84,85], no es menos cierto que se deben tener en consideración que no son el estándar de referencia para probar causalidad. Para superar esa deficiencia, en los estudios observacionales y analíticos usamos los llamados criterios de causalidad de Bradford-Hill, un conjunto de nueve principios para proporcionar pruebas epidemiológicas de una relación causal entre una presunta causa y un efecto observado [86]. Éstos se han utilizado ampliamente en la investigación en salud e incluyen entre otros algunos que hemos usado en este trabajo: fuerza o tamaño del efecto, especificidad (la causalidad es probable si hay una población muy específica en un lugar específico), temporalidad, gradiente biológico (a mayor exposición, mayor incidencia del efecto), y plausibilidad entre la causa y el efecto.

La ausencia de otros marcadores celulares y moleculares de envejecimiento celular, por ejemplo, otros marcadores de inflamación, senescencia o autofagia, entre otros, no nos permite describir y comprender con precisión las vías y mecanismos por las que la obesidad de inicio temprano gatilla la expresión de envejecimiento acelerado inducido por obesidad. Sin embargo, este estudio siempre fue

considerado como un punto de partida para alcanzar esa meta y esperamos que otros proyectos en curso nos permitan acceder a esa información.

Nuestro estudio es una oportunidad única para identificar biomarcadores celulares y moleculares de envejecimiento acelerado inducido por obesidad y para comprender mejor cómo la obesidad en etapas tempranas de la vida puede afectar la dinámica del envejecimiento biológico. Aunque un solo estudio de cohorte epidemiológico en una sola ciudad (Santiago, Chile) difícilmente podrá responder todas las preguntas relacionadas con el envejecimiento acelerado inducido por obesidad, no hay duda de que proporcionará una base importante para comprender la conexión entre estos dos desafíos sanitarios del siglo XXI. Además, podría servir para fomentar estudios similares en otros países. Hacer que el envejecimiento saludable sea una realidad para todos requiere urgentemente mejorar nuestro conocimiento de cómo la exposición a la obesidad en etapas críticas del desarrollo acelera el proceso de envejecimiento desde las células hasta los sistemas órganos, poniendo en riesgo la salud y el bienestar a largo plazo de una importante mayoría.

CONCLUSIÓN

En adultos jóvenes chilenos de una cohorte histórica, la exposición a la obesidad en la niñez, adolescencia y adultez temprana acelera la edad según lo determinado por los niveles de metilación del ADN. La edad epigenética y una brecha positiva entre edad biológica y cronológica se relacionaron con daño cardiometabólico sistémico asociado a la edad. El impacto de la trayectoria del IMC en la edad epigenética es sexo específico y representa una carga más significativa para los hombres. Nuestros resultados respaldan la hipótesis de un envejecimiento acelerado inducido por obesidad, según la cual la obesidad gatilla la presentación precoz de los rasgos biológicos que se atribuyen al envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riley J. Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800–2001. *Issue Population and Development Review Popul Dev Rev*, 2005, 31(3): 537–543.
2. *World Population Prospect 2019*. Population Division. UN Department of Economic and Social Affairs. Geneva: 2019. Acceso: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>. Last accessed: 2021/04.
3. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q*. 2005;83(4):731-757. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x
4. Klenk J, Keil U, Jaensch A, et al. Changes in life expectancy 1950–2010: contributions from age- and disease-specific mortality in selected countries. *Popul Health Metrics* 14, 20 (2016). doi: 10.1186/s12963-016-0089-x
5. Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3662-3670. doi:10.1172/JCI120842
6. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell*. 2016 Mar 3;61(5):654-666. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.028.
7. DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell*. 2015 Dec 15;26(25):4524-31. doi: 10.1091/mbc.E14-06-1084.
8. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Dec;89(Pt B):122-35. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
9. Aunan JR, Cho WC, Sørreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging Dis*. 2017 Oct 1;8(5):628-642. doi: 10.14336/AD.2017.0103.
10. LeBrasseur NK, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:11-8. doi: 10.1159/000382054.
11. Scherer PE, Hill JA. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1703-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308999.
12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
14. Ahima RS. Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat Med*. 2009 Sep;15(9):996-7. doi: 10.1038/nm0909-996.
15. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 3;10:266. doi: 10.3389/fendo.2019.00266.
16. Tam B, Morais J, Santosa S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. *Obe Rev* 2020. 21: e12991. Doi:10.1111/obr.12991
17. Wang J, Bennett M. Aging and Atherosclerosis. *Cir Res* 2012, 111: 245-259. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388
18. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet*. 2017;8:216. Published 2017 Dec 14. doi:10.3389/fgene.2017.00216
19. Cizza G, Brown RJ, Rother KI. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *J Endocrinol Invest*. 2012 May;35(5):541-6. doi: 10.3275/8411.

20. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-Onset Type 2 Diabetes Consensus Report: Current Status, Challenges, and Priorities. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1635-42. doi: 10.2337/dc16-1066.
21. Abbasi A, Juszczak D, van Jaarsveld CHM, Gulliford MC. Body Mass Index and Incident Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. *J Endocr Soc*. 2017 Apr 25;1(5):524-537. doi: 10.1210/js.2017-00044.
22. Kim JH, Park YS. Low muscle mass is associated with metabolic syndrome in Korean adolescents: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *Nutr Res*. 2016 Dec;36(12):1423-1428. doi: 10.1016/j.nutres.2016.09.013.
23. Kim BC, Kim MK, Han K, et al. Low muscle mass is associated with metabolic syndrome only in nonobese young adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Nutr Res*. 2015;35(12):1070-8.
24. Burrows R, Correa P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Low muscle mass is associated with cardiometabolic risk regardless of nutritional status in adolescents: A cross-sectional study in a Chilean birth cohort. *Pediatr Diabetes*. 2017 Dec;18(8):895-902. doi: 10.1111/pedi.12505.
25. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):846-54. PMID: 14523176.
26. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr*. 2002 Feb;5(1A):123-8. doi: 10.1079/PHN2001283.
27. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev*. 2001 Jun;59(6):170-6. doi: 10.1111/j.1753-4887.2001.tb07008.x.
28. Burrows R, Correa-Burrows P, Rogan J, Cheng E, Blanco E, Gahagan S. Long-term vs. recent-onset obesity: their contribution to cardiometabolic risk in adolescence. *Pediatr Res*. 2019 Dec;86(6):776-782. doi: 10.1038/s41390-019-0543-0.
29. Correa-Burrows P, Rogan J, Blanco E, East P, Lozoff B, Gahagan S, Burrows R. Resolving early obesity leads to a cardiometabolic profile within normal ranges at 23 years old in a two-decade prospective follow-up study. *Sci Rep*. 2021 Sep 23;11(1):18927. doi: 10.1038/s41598-021-97683-9.
30. East P, Delker E, Blanco E, Lozoff B, Correa P, Burrows R, Gahagan S. BMI Trajectories from Birth to 23 Years by Cardiometabolic Risks in Young Adulthood. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Apr;28(4):813-821. doi: 10.1002/oby.22754.
31. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016 Jun 2;8(6):338. doi: 10.3390/nu8060338. PMID: 27271660; PMCID: PMC4924179.
32. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020 Feb;19(2):e13080. doi: 10.1111/acer.13080.
33. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
34. Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human Inflammaging. *Gerontology*. 2019;65(5):495-504. doi: 10.1159/000497375.
35. Newsholme P, de Bittencourt PI Jr. The fat cell senescence hypothesis: a mechanism responsible for abrogating the resolution of inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jul;17(4):295-305. doi: 10.1097/MCO.000000000000077.
36. Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 28;111(43):15538-43. doi: 10.1073/pnas.1412759111.
37. De Toro-Martín J, Guénard F, Tchernof A, et al. Body mass index is associated with epigenetic age acceleration in the visceral adipose tissue of subjects with severe obesity. *Clin Epigenetics*. 2019 Dec 2;11(1):172. doi: 10.1186/s13148-019-0754-6.

38. Vanyushin BF, Nemirovsky LE, Klimenko VV, Vasiliev VK, Belozersky AN. The 5-methylcytosine in DNA of rats. Tissue and age specificity and the changes induced by hydrocortisone and other agents. *Gerontologia*. 1973;19(3):138-52. PMID: 4763637.
39. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, Moran S, Pisano DG, Gomez A, Diez J, Sanchez-Mut JV, Setien F, Carmona FJ, Puca AA, Sayols S, Pujana MA, Serra-Musach J, Iglesias-Platas I, Formiga F, Fernandez AF, Fraga MF, Heath SC, Valencia A, Gut IG, Wang J, Esteller M. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jun 26;109(26):10522-7. doi: 10.1073/pnas.1120658109
40. Unnikrishnan A, Hadad N, Masser DR, Jackson J, Freeman WM, Richardson A. Revisiting the genomic hypomethylation hypothesis of aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Apr;1418(1):69-79. doi: 10.1111/nyas.13533.
41. Pogribny IP, Beland FA. DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Jul;66(14):2249-61. doi: 10.1007/s00018-009-0015-5.
42. Wang X, Zhu H, Snieder H, Su S, Munn D, Harshfield G, et al. Obesity related methylation changes in DNA of peripheral blood leukocytes. *BMC Med*. (2010) 8:87. doi: 10.1186/1741-7015-8-87
43. Kaushik P, Anderson JT. Obesity: epigenetic aspects. *Biomol Concepts*. 2016 Jun 1;7(3):145-55. doi: 10.1515/bmc-2016-0010.
44. Richmond RC, Sharp GC, Ward ME, Fraser A, Lyttleton O, McArdle WL, Ring SM, Gaunt TR, Lawlor DA, Davey Smith G, Relton CL. DNA Methylation and BMI: Investigating Identified Methylation Sites at HIF3A in a Causal Framework. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1231-44. doi: 10.2337/db15-0996.
45. Nevalainen T, Kananen L, Marttila S, Jylhävä J, Mononen N, Kähönen M, Raitakari OT, Hervonen A, Jylhä M, Lehtimäki T, Hurme M. Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals. *Clin Epigenetics*. 2017 Feb 14;9:20. doi: 10.1186/s13148-016-0301-7.
46. Oblak L, van der Zaag J, Higgins-Chen AT, Levine ME, Boks MP. A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev*. 2021 Aug;69:101348. doi: 10.1016/j.arr.2021.101348.
47. McCartney DL, Hillary RF, Stevenson AJ, et al. Epigenetic prediction of complex traits and death. *Genome Biol*. 2018;19(1):136. doi: 10.1186/s13059-018-1514-1.
48. Nannini DR, Joyce BT, Zheng Y, et al. Epigenetic age acceleration and metabolic syndrome in the coronary artery risk development in young adults study. *Clin Epigenetics*. 2019 Nov 15;11(1):160. doi: 10.1186/s13148-019-0767-1.
49. Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022 Dec;23(12):715-727. doi: 10.1038/s41576-022-00511-7.
50. Breitling LP, Saum KU, Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, Brenner H. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clin Epigenetics*. 2016 Feb 26;8:21. doi: 10.1186/s13148-016-0186-5.
51. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. The epigenetic clock is correlated with physical and cognitive fitness in the Lothian Birth Cohort 1936. *Int J Epidemiol*. 2015 Aug;44(4):1388-96. doi: 10.1093/ije/dyu277.
52. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
53. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013 Jan 24;49(2):359-367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
54. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, Hou L, Baccarelli AA, Stewart JD, Li Y, Whitset EA, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Lohman K, Liu Y, Ferrucci L, Horvath S. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018 Apr 18;10(4):573-591. doi: 10.18632/aging.101414.

55. Stubbs TM, Bonder MJ, Stark AK, Krueger F; BI Ageing Clock Team, von Meyenn F, Stegle O, Reik W. Multi-tissue DNA methylation age predictor in mouse. *Genome Biol.* 2017 Apr 11;18(1):68. doi: 10.1186/s13059-017-1203-5.
56. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY).* 2016 Sep 28;8(9):1844-1865. doi: 10.18632/aging.101020.
57. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018 Jun;19(6):371-384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3. PMID: 29643443.
58. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, Hou L, Baccarelli AA, Li Y, Stewart JD, Whitsel EA, Assimes TL, Ferrucci L, Horvath S. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2019 Jan 21;11(2):303-327. doi: 10.18632/aging.101684.
59. Alberts SC, Archie EA, Gesquiere LR, et al. The Male-Female Health-Survival Paradox: A Comparative Perspective on Sex Differences in Aging and Mortality. In: Committee on Population; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; National Research Council; Weinstein M, Lane MA, editors. *Sociality, Hierarchy, Health: Comparative Biodemography: A Collection of Papers.* Washington (DC): National Academies Press; 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK242444/>
60. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
61. Sun W, Joffe MM, Chen J, Brunelli SM. Design and analysis of multiple events case-control studies. *Biometrics.* 2010;66(4):1220-1229. doi:10.1111/j.1541-0420.2009.01369.x
62. Etzel L, Hastings WJ, Hall MA, Heim CM, Meaney MJ, Noll JG, O'Donnell KJ, Pokhvisneva I, Rose EJ, Schreier HMC, Shenk CE, Shalev I. Obesity and accelerated epigenetic aging in a high-risk cohort of children. *Sci Rep.* 2022 May 18;12(1):8328. doi: 10.1038/s41598-022-11562-5.
63. Gomez S, Blumer V, Rodriguez F. Unique Cardiovascular Disease Risk Factors in Hispanic Individuals. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2022;16(7):53-61. doi: 10.1007/s12170-022-00692-0.
64. Daviglius ML, Pirzada A, Talavera GA. Cardiovascular disease risk factors in the Hispanic/Latino population: lessons from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Nov-Dec;57(3):230-6. doi: 10.1016/j.pcad.2014.07.006.
65. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Resultados preliminares. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud. Santiago, Chile (2017). Retrieved from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf.
66. Informe Mapa Nutricional 2018. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas, Ministerio de Educación, Santiago, Chile (2019). Retrieved from: www.junaeb.cl/mapa-nutricional.
67. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics.* 1998 Mar;101(3):E5. doi: 10.1542/peds.101.3.e5.
68. Zhou J, Zhang F, Qin X, Li P, Teng Y, Zhang S, Tao F, Huang K. Age at adiposity rebound and the relevance for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2022 Aug;46(8):1413-1424. doi: 10.1038/s41366-022-01120-4.
69. Callo Quinte G, Barros F, Gigante DP, de Oliveira IO, Dos Santos Motta JV, Horta BL. Overweight trajectory and cardiometabolic risk factors in young adults. *BMC Pediatr.* 2019 Mar 11;19(1):75. doi: 10.1186/s12887-019-1445-3.
70. Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Viikari JSA, Raitakari OT, Magnussen CG. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2018 Jun 21;39(24):2263-2270. doi: 10.1093/eurheartj/ehy161.
71. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jan;17(1):47-66. doi: 10.1038/s41574-020-00431-8.

72. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4576-84. doi: 10.1210/jcem.86.10.7960.
73. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J Neurosci.* 2012 Feb 15;32(7):2241-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012.
74. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar;1842(3):377-92. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006.
75. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:9-27. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_2.
76. Lacal I, Ventura R. Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front Mol Neurosci.* 2018 Sep 28;11:292. doi: 10.3389/fnmol.2018.00292.
77. Loison L. Epigenetic inheritance and evolution: a historian's perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2021 Jun 7;376(1826):20200120. doi: 10.1098/rstb.2020.0120.
78. Sierra F. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Apr 1;6(4):a025163. doi: 10.1101/cshperspect.a025163.
79. Yabluchanskiy A, Ungvari Z, Csiszar A, Tarantini S. Advances and challenges in geroscience research: An update. *Physiol Int.* 2018 Dec 1;105(4):298-308. doi: 10.1556/2060.105.2018.4.32.
80. Tümmler B. Molecular epidemiology in current times. *Environ Microbiol.* 2020 Dec;22(12):4909-4918. doi: 10.1111/1462-2920.15238.
81. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, Schteingart DE, Marantz PR, Anderson KE, Platt LD, Baez A, Esposito K. Defining translational research: implications for training. *Acad Med.* 2010 Mar;85(3):470-5. doi: 10.1097/ACM.0b013e3181ccd618.
82. Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Shipley M, Batty GD, Head J, Hamer M, Jokela M, Virtanen M, Brunner E, Marmot MG, Kivimäki M. Socioeconomic differences in cardiometabolic factors: social causation or health-related selection? Evidence from the Whitehall II Cohort Study, 1991-2004. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 1;174(7):779-89. doi: 10.1093/aje/kwr149.
83. Ogunsina K, Dibaba DT, Akinyemiju T. Association between life-course socio-economic status and prevalence of cardio-metabolic risk factors in five middle-income countries. *J Glob Health.* 2018 Dec;8(2):020405. doi: 10.7189/jogh.08.020405.
84. MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiology. Principles and methods.* 2a. edición. Boston: Little Brown and Company, 1996:165-225.
85. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology.* 2a. edición. Boston: Lippincot-Raven, 1998:120-186.
86. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015 Sep 30;12:14. doi: 10.1186/s12982-015-0037-4.

ANEXOS | MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla S1 Perfil cardiometabólico en la muestra a los 29 años según trayectoria de IMC durante el ciclo vital

	Always a healthy BMI (n=51) (A)	Obesity since adolescence (n=58) (B)	Obesity since infancy (n=64) (C)	Tukey HSD Post-hoc Test
Presión Sistólica (mmHg)	109 (10)	122 (10)	126 (11)	ABB
Presión Diastólica (mmHg)	69 (8)	75 (8)	77 (9)	ABB
Velocidad Onda de Pulso (m/s)	4.9 (0.3)	5.4 (0.3)	5.5 (0.3)	ABB
Íntima Media Carótida derecha (mm)	0.46 (.05)	0.46 (.05)	0.48 (.06)	NS
Íntima Media Carótida izquierda (mm)	0.48 (.06)	0.48 (.04)	0.51 (.06)	AAC
Glicemia (mg/dl)	88.0 (6.0)	91.4 (7.4)	94.6 (9.0)	ABC
Insulina (uUI/ml)	8.8 (3.2)	16.1 (7.0)	20.1 (9.1)	ABC
HOMA-IR	1.19 (0.7)	4.23 (2.3)	5.37 (3.2)	ABC
HOMA-β	142.8 (77.0)	248 (85)	284 (115)	ABB
Índice de Disposición	0.75 (0.2)	0.70 (0.4)	0.66 (0.3)	NS
Ratio TG HDL	2.54 (0.8)	6.37 (2.8)	8.48 (3.5)	ABC
Índice Adiposidad Visceral	2.52 (2.1)	4.15 (2.5)	5.15 (2.3)	ABC
Índice SPISE	7.64 (1.5)	3.48 (0.6)	3.09 (0.5)	ABC
Índice TyG	8.14 (0.5)	8.55 (0.4)	8.75 (0.4)	ABC
Triglicéridos (mg/dL)	92.2 (24.2)	127.2 (39.5)	143.2 (48.0)	ABC
Colesterol HDL (mg/dL)	27.0 (6.7)	24.1 (7.4)	22.3 (7.3)	AAC
Puntaje de riesgo cardiometabólico (DE)	0.08 (.5)	0.63 (.5)	1.10 (.9)	ABC
Proteína C Reactiva us (mg/L)	2.16 (1.4)	2.73 (1.9)	4.01 (2.6)	AAC
Ecogenicidad hepática	2 [3]	4 [3]	4 [3]	ABB*

Valores expresados como promedio (DE) o mediana [RIQ]. Valores en **negrita** indican riesgo biológico. ANOVA y prueba post-hoc de Tukey, excepto si se indica lo contrario. *Prueba de Kruskal-Wallis. Ecogenicidad hepática evaluada a través de la escala semicuantitativa de Hamaguchi (1-6). Puntaje continuo de riesgo cardiometabólico estimado según Gurka y expresado en desviación estándar.

Tabla S2 Diferencias sexo específicas en edad cronológica y biológica (n=173)

	Males	Females	Two-tailed t test*
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Chronological age			
Always a healthy BMI	29.0 (0.5)	28.9 (0.9)	NS
Obesity since late adolescence	28.7 (0.7)	28.8 (0.6)	NS
Obesity since early childhood	28.8 (0.7)	28.7 (0.7)	NS
DNAm age			
Always a healthy BMI	28.6 (2.6)	28.6 (1.5)	NS
Obesity since late adolescence	33.8 (3.7)	31.6 (2.9)	<0.001
Obesity since early childhood	34.1 (3.9)	32.7 (3.5)	<0.050
DNAm age accel			
Always a healthy BMI	-0.4 (2.3)	-0.3 (1.5)	NS
Obesity since late adolescence	5.2 (3.9)	2.7 (2.9)	<0.001
Obesity since early childhood	5.4 (4.0)	4.0 (3.0)	<0.050
Body Mass Index			
Always a healthy BMI	22.8 (2.0)	22.5 (5.6)	NS
Obesity since late adolescence	32.5 (4.5)	34.9 (4.5)	<0.010
Obesity since early childhood	37.1 (5.5)	39.2 (6.4)	<0.050

Valores expresados como promedio (DE). Prueba *t* de Student para datos independientes (contraste a dos colas).