

Alberto Penas Steinhardt

Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral
Profesor Ricardo A Margni, UBA-Conicet

Fiorella S Belforte

Instituto de Investigación en Biomedicina de
Buenos Aires, Conicet

Obesidad

Una perspectiva evolutiva

Uno de los principales interrogantes contemporáneos de interés mundial es entender el origen de la obesidad. Si bien las comunidades científicas y sanitarias de todo el mundo discuten arduamente la cuestión, aún no arribaron a una única respuesta. Hay consenso, sin embargo, en que este desequilibrio metabólico es de interés tanto para la salud pública como para la economía. En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2 se ha incrementado en todas partes. La Federación Internacional de Diabetes reconoce que no solo seguirán aumentando en el mundo, sino también que el ritmo de su incremento se está acelerando. Estamos ante una verdadera pandemia, que afecta a miles de millones de personas y tiene devastadoras consecuencias socioeconómicas en los países industrializados, donde, a pesar de los intensos esfuerzos realizados, los resultados para reducir su incidencia no han sido los esperados.

El resultado de la adaptación

Dado que las conductas individuales difícilmente puedan influir en las estadísticas, hay acuerdo en que la obesidad es el resultado de las interacciones entre la información genética del organismo, conocida como su *genotipo*, y el ambiente, incluidos en este los patrones culturales de conducta. Para algunos autores los patrones conductuales constituyen la clave del fenómeno. Así, Marcelo Rubinstein, en el artículo publicado en esta revista indicado como lectura sugerida, afirmó: *A pesar de que existen factores genéticos determinantes de las variaciones de peso en la población, la fuerza motriz generadora de la pandemia de obesidad es de origen cultural*. Sin embargo, es lógico suponer que también opera cierta predisposición al desarrollo de la obesidad, la cual estaría vinculada con nuestro pasado evolutivo, si bien existe un amplio debate sobre

¿DE QUÉ SE TRATA?

¿Por qué hay en el mundo una epidemia de obesidad? ¿Tiene causas genéticas? En caso de que así sea, ¿cómo operan? ¿Por qué hay grupos humanos con mayor incidencia de obesidad que otros que tienen similar estilo de vida?

la naturaleza precisa de los procesos que contribuyeron a generarla.

Una de las primeras hipótesis formuladas para explicar las raíces genéticas de este fenómeno colectivo fue postulada a principios de la década de 1960 por el genetista estadounidense James Neel (1915-2000). Su teoría se conoce hoy como la hipótesis del 'genotipo ahorrador' (*thrifty genotype*), y sugiere que la obesidad es una herencia de nuestros antepasados en quienes la evolución privilegió a los genes que favorecen el almacenamiento de energía (se dice que esos genes fueron objeto de *selección positiva*).

El genotipo ahorrador habría sido beneficioso para las poblaciones de cazadores-recolectores, ya que les habría permitido ganar peso rápidamente en tiempos de abundancia y estar mejor adaptados para sobrevivir en tiempos de escasez de alimentos. Esta hipótesis se basa en la idea, ampliamente generalizada en la literatura sobre la evolución humana, de que las sociedades de cazadores-recolectores sufrieron hambrunas más frecuentes que sociedades con otros modos de subsistencia, por ejemplo, de agricultores, y debieron adaptarse a períodos de escasez de alimentos. Esa capacidad genética de adaptación a la falta periódica de alimentos habría favorecido entonces la actual epidemia de obesidad en poblaciones en que dicha escasez alimentaria no está más presente.

Sin embargo, existen escasos estudios que respalden la afirmación de que los cazadores-recolectores hayan padecido más hambre que otras sociedades. Sorprendentemente, una investigación reciente sugiere que en realidad habrían sufrido sustancialmente menos hambre, si se considera igual calidad de hábitat como punto de partida de un análisis comparativo. Este hallazgo desafía algunas de las suposiciones subyacentes a las explicaciones sobre

la relación entre dieta y evolución humana, y en particular cuestiona la hipótesis del genotipo ahorrador.

Genotipo ahorrador versus liberación de la predación

Una visión alternativa, llamada *hipótesis de la liberación de la predación*, sostiene que la prevalencia del genotipo ahorrador no sería resultado de la selección positiva de genes relacionados con almacenamiento de energía, sino que resultaría de haberse librado nuestra especie de la presión causada por vivir bajo constante amenaza de predadores naturales. Dadas las fluctuaciones al azar (o a la deriva) operantes sobre nuestro genotipo aun en ausencia de presión de selección, que resultan en la llamada deriva génica (*genetic drift*), esta teoría es conocida como la del *drifty genotype* (genotipo derivador), en contraposición a la del *thrifty genotype* o genotipo ahorrador.

La teoría del genotipo derivador fue formulada en 2007 por el biólogo británico John Speakman, de la Universidad de Aberdeen, quien argumentó que en los albores de la humanidad hace unos dos millones de años, *Homo habilis* y *Homo erectus* (ancestros de los humanos modernos) adquirieron la capacidad de utilizar el fuego, de producir herramientas y armas de piedra, y de agruparse en estructuras sociales organizadas. De esta manera, por primera vez en la historia evolutiva de los animales, una especie tuvo la posibilidad de controlar y hasta eliminar la amenaza de la predación.

Los genotipos que tienen mayor éxito en evadir predadores son los que confieren velocidad, agilidad, resistencia, capacidad atlética y delgadez. En los tiempos en que la incipiente humanidad estaba sujeta a dicha amenaza de predación, esta clase de genotipos habrían prevalecido y hasta eclipsado a aquellos vinculados al almacenamiento de energía. Pero, desaparecida dicha amenaza, tales genes dejaron de ser indispensables para la supervivencia y el éxito reproductivo de los seres humanos. En ausencia de la presión de selección debida a la depredación, los genes que promueven el almacenamiento de energía no resultaron eclipsados o eliminados por la selección natural: simplemente trascendieron a la deriva y facilitaron la pandemia de la obesidad en las sociedades modernas.

Aunque tanto la hipótesis del genotipo ahorrador como la de la liberación de la predación tienen considerable mérito, y tal vez den cuenta de una predisposición genética a la obesidad en parte de la especie humana, no explican de manera decisiva la pandemia contemporánea en los países industrializados. Esto se debe entre otras razones a que la predisposición genética a la obesidad no es igual en los distintos grupos étnicos, cuyos antepasados a su vez experimentaron diferentes presiones ambientales de selección.



Se puede concluir, entonces, que ambas hipótesis no serían reflejo fiel de los acontecimientos asociados con la evolución humana, pues las dos suponen que todos los individuos de la especie habrían sido sometidos a las mismas circunstancias a lo largo de su historia evolutiva. Este supuesto no considera el efecto de selección de las diferentes y específicas condiciones geográficas por las que transitaron los humanos modernos a partir del momento en que salieron del África hace unos 70.000 años.

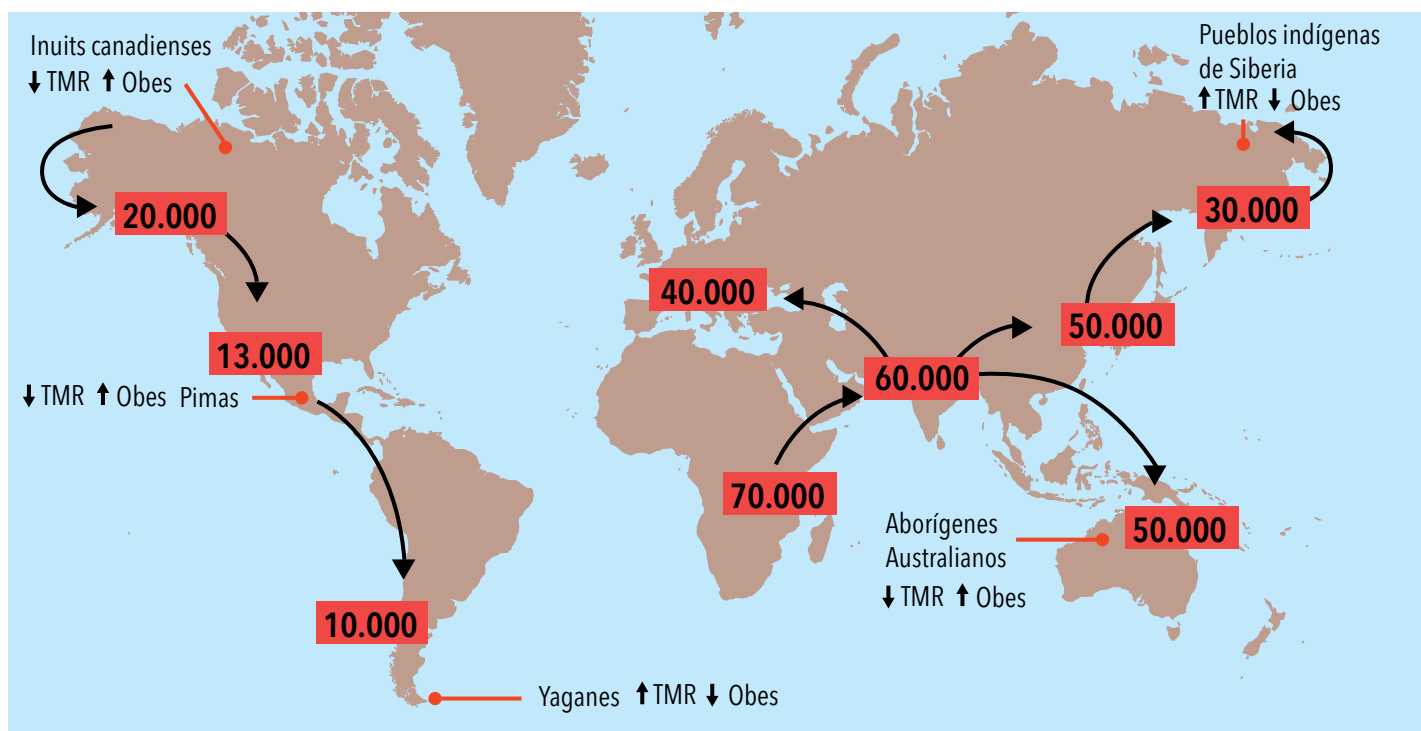
Genética y entorno

En esos 70 milenios, los humanos modernos se diseminaron por todo el globo: poblaron Asia, Oceanía, Europa y América, donde habitaron una amplia gama de entornos y climas. Estudios a gran escala han revelado considerable cantidad de cambios o variantes genéticas acaecidas como resultado de la selección natural que atravesaron las variadas poblaciones humanas contemporáneas en los últimos 10.000 a 15.000 años. Dichos antecedentes sugerirían que la exposición de diversas poblaciones a factores ambientales diferenciales podría vincularse con variantes genéticas que confieren distintos grados de susceptibilidad a la obesidad. Algunos ejemplos son los cambios que confieren resistencia a la malaria en poblaciones que viven en áreas geográficas definidas, o que favorecen la digestión de la lactosa, o que modifican la pigmentación de la piel, y hasta influ-

yen en la susceptibilidad a la infección por VIH.

Un grupo de científicos postuló recientemente que la capacidad de regular la temperatura corporal en climas de frío o calor extremos confiere una potente ventaja para la supervivencia. En este sentido, los genes responsables de la termorregulación serían de mayor importancia que los genes ahorrativos, ya que permitirían a un individuo sobrevivir para llegar a la edad reproductiva. Se cree que una de las principales fuerzas impulsoras de la diseminación mundial de los mamíferos, hace 65 millones de años, fue la capacidad de producir calor mediante proteínas específicas presentes en el tejido adiposo marrón, también conocido como grasa parda. Se piensa que dicha capacidad contribuyó a que los mamíferos placentarios habitaran todos los rincones del globo.

En el momento del nacimiento, los bebés humanos poseen abundantes cantidades de grasa parda, la cual representa el 1,4% de su peso corporal total y desempeña un papel crítico en la regulación térmica de lactantes y niños pequeños, al punto de que fallas en el desarrollo de este tejido se han relacionado con mortalidad en prematuros. El tejido adiposo pardo es capaz de generar calor gracias a un proceso conocido como termogénesis, mediante un mecanismo que desacopla la oxidación de los ácidos grasos de la producción de adenosina trifosfato (ATP). De este modo, la energía producida por la mitocondria se libera en forma de calor en lugar de ser utilizada para generar ATP, un proceso mediante el cual el organismo consume los triglicéridos almacenados descomponiéndolos en sus

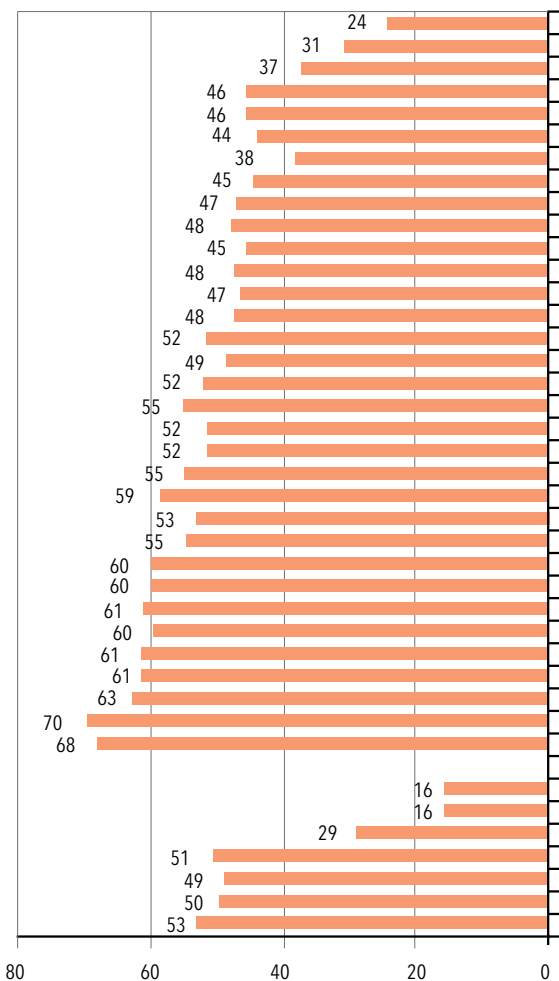
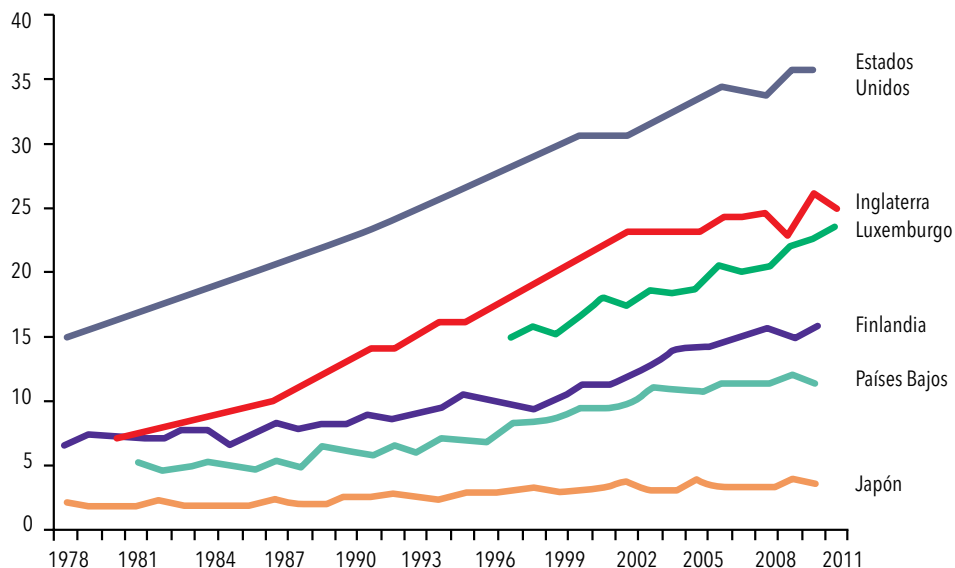


Mapa de la migración de la especie humana fuera de África 70.000 años atrás. Las fechas indican los momentos aproximados de arribo de las principales corrientes de población. (TMR: Tasa Metabólica en Reposo)

ALGUNAS CIFRAS

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, sobrepeso y obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede deteriorar la salud. Para adultos, el *índice de masa corporal* (IMC) es un indicador sencillo, aunque impreciso, de ambos trastornos. Se lo calcula dividiendo el peso en kilogramos del individuo por el cuadrado de su altura en metros. Un IMC igual o mayor que 25 indica sobrepeso; igual o mayor que 30, obesidad.

Evolución del porcentaje de obesos (IMC ≥ 30, medido en el eje vertical) en la población adulta de países seleccionados. Datos de la OCDE.



- Japón (2008)
- Corea (2008)
- Suiza (2007)
- Italia (2008)
- Noruega (2008)
- Suecia (2007)
- Francia (2008)
- Dinamarca (2005)
- Países Bajos (2009)
- Austria (2006)
- Polonia (2004)
- Israel (2008)
- Bélgica (2008)
- Turquía (2008)
- Portugal (2006)
- Finlandia (2008)
- Alemania (2009)
- Eslovenia (2007)
- Rep. Eslovaca (2008)
- Rep. Checa (2008)
- España (2009)
- Grecia (2008)
- Hungría (2003)
- Luxemburgo (2007)
- Islandia (2007)
- Chile (2005)
- Irlanda (2007)
- Canadá (2008)
- Reino Unido (2008)
- Australia (2007)
- Nueva Zelanda (2007)
- México (2006)
- Estados Unidos (2008)

- India (2005)
- Indonesia (2005)
- China (2005)
- Brasil (2005)
- Fed. Rusa (2005)
- Estonia (2008)
- Sudáfrica (2005)

Porcentaje de individuos con sobrepeso (barras de la izquierda, IMC ≥ 25) y de obesos (barras de la derecha, IMC ≥ 30) en la población adulta de países seleccionados. Datos de la OCDE.



Foto: mrd00dman / Flickr.com

constituyentes, glicerol y ácidos grasos libres. Por tanto, un aumento de la expresión de genes vinculados al metabolismo del tejido adiposo marrón conferiría una ventaja adaptativa a climas fríos.

Esto sugeriría que la selección de ciertas variantes genéticas que aumenten la expresión de genes vinculados con la termogénesis podría explicar que los asiáticos del este y un gran número de caucásicos sean poco propensos a la obesidad e incluso al sobrepeso. Por el contrario, variantes que dificultan el sobrecalentamiento, la insolación y la deshidratación han resultado seleccionadas en los antepasados de los pobladores de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, como África, India, el sudeste de Asia y gran parte de América Central, donde existe mayor tendencia al sobrepeso y la obesidad.

Hace unos 60.000 años, un grupo de humanos en los que la evolución fue seleccionando variaciones genéticas de adaptación al frío habrían llegado al Asia central. En dicho proceso ese grupo habría adquirido capacidad de incrementar sus tasas metabólicas de reposo y, por tanto, resistencia a la obesidad. Por su parte, otro grupo de inmigrantes se dirigió al noroeste europeo, también se adaptó al frío y desplazó allí a los neandertales afincados en la región. Un tercer grupo emigró al sur, hacia Australia por el sudeste de Asia, y mantuvo caracteres de adaptación al calor. Sus descendientes, los aborígenes australianos modernos, muestran hoy bajas tasas metabólicas en reposo y una mayor propensión a la obesidad y a la diabetes tipo 2.

Asimismo, un grupo de asiáticos nororientales cruzó el estrecho de Bering unos 20.000 años atrás y entró

en Alaska. Algunos de sus descendientes aún habitan en el Ártico canadiense y son muy resistentes al frío, con excepcionalmente altas tasas de metabolismo en reposo. Otros mongoloides migraron hacia el sur por la costa del Pacífico de América del Norte y llegaron a México, donde se encontraron con climas más cálidos. Ese cambio de hábitat generó una presión de selección que impulsó adaptaciones al calor, las que pueden notarse en grupos como los pima, que viven en el sudoeste de los Estados Unidos y en áreas vecinas de México, y padecen una de las tasas más elevadas de obesidad y de enfermedades cardiovasculares en el mundo. Sus primos evolutivos, el pueblo yagán de Tierra del Fuego, cuyos antepasados formaron parte de esa corriente y continuaron migrando hacia el extremo sur de América, se caracterizan en cambio por altas tasas de metabolismo en reposo y mayores niveles de grasa parda, lo que evidencia un proceso de reversión en su trayectoria evolutiva.

Más allá de nuestra especie

Los antepasados de los humanos modernos (*Homo sapiens*) y de los neandertales (*Homo neanderthalensis*) se separaron de una población ancestral común hace entre 800.000 y 400.000 años. El hombre de Neandertal es una especie extinguida del mismo género que nosotros, que habitó en Europa y en partes del Asia occidental desde hace unos 230.000 años hasta hace unos 30.000. Era una especie bien adaptada al frío extremo propio

de la cuarta y última glaciación. Durante mucho tiempo se supuso que la migración más exitosa de los humanos modernos fuera de África se remonta a hace unos 70.000 años, según lo deducido de registros arqueológicos y genéticos. Sin embargo, actualmente se cree que hubo oleadas hace más de 100.000 años, que poblaron Oceanía y algunas regiones de América, aunque los que llegaron a América se habrían extinguido y no serían ancestros de poblaciones actuales. Los humanos modernos se extendieron velozmente a todos los continentes y coexistieron con neandertales en Europa y Asia central durante miles de años.

Existe evidencia de que fragmentos del genoma neandertal persisten en seres humanos contemporáneos, lo que demuestra que hubo cruzamientos entre ambas especies. Los estudios comparativos del genoma nuclear de restos de ambas especies indican, en efecto, que poblaciones humanas actuales asentadas fuera del África subsahariana contienen regiones genómicas muy similares a las del neandertal. En cada individuo, esas regiones representan entre 1 y 4% del total del genoma. Resulta llamativo que, si bien esta frecuencia es aproximadamente constante en todas las poblaciones que hoy viven fuera de África, la proporción de genoma neandertal se triplica en las poblaciones de ascendencia europea en los genes relacionados con el catabolismo de los lípidos. Podría decirse, entonces, que las variantes genéticas que evolucionaron en los neandertales habrían dado una ventaja selectiva a los seres humanos modernos que se asentaron en las mismas áreas geográficas.

Evolución: tiempo y selección

En síntesis, la información albergada en nuestros genes fue seleccionada a lo largo de la evolución por la interacción de factores genéticos, ambientales y culturales, de los que resultó la respuesta adaptativa de los seres humanos a su entorno. Las condiciones de vida de la humanidad han cambiado abruptamente en los últimos tiempos, en especial en los últimos cincuenta años. Esos cambios, profundos y drásticos, son únicos en la historia de la vida, ya que la evolución genética supone tiempos muchos más largos que los cambios culturales. Esto implica que las poblaciones actuales son portadoras de un genoma seleccionado en condiciones muy distintas de las presentes, presentando un desafío para nuestra especie. El primer paso para enfrentarlo es entender la complejidad del problema, del cual la obesidad solo constituye la punta del iceberg. ¿Podemos intervenir en estos procesos? ¿Cuánto tiempo es necesario para que se aprecien los resultados de la evolución? ¿Existe acaso un punto final del proceso evolutivo o simplemente se trata de un continuo dinamismo? ¿Será la obesidad un resultado de ese dinamismo o se trata de un factor más sujeto a selección? Si bien no hay una única respuesta a estos interrogantes, abren el debate de la obesidad en términos de un proceso, en lugar de un suceso. Lo hacen en el marco conceptual de la evolución, la que proporciona la base del entendimiento necesario para resolver uno de los principales problemas sanitarios que preocupan hoy a la humanidad. **UH**

LECTURAS SUGERIDAS

BERBESQUE JC *et al.*, 2014, 'Hunter-gatherers have less famine than agriculturalists', *Biology Letters*, 10, 1:20130853.

EKATERINA E *et al.*, 2014, 'Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans', *Nature Communications*, 5:3584.

NEEL JV, 1962, 'Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress?', *Bull World Health Organ*, 1999, 77: 694-703.

RUBINSTEIN M, 2014, 'Tiempo de desborde', *CIENCIA HOY*, 139: 44-52, junio-julio.

SELLAYAH D, CAGAMPANG FR & COX RD, 2014, 'On the evolutionary origins of obesity: A new hypothesis', *Endocrinology*, 155, 5:1573-1588.

SPEAKMAN JR, 2008, 'Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the drift gene hypothesis', *International Journal of Obesity*, 32:1611-1617.



Alberto Penas Steinhardt

Doctor en genética, FFYB, UBA.
Profesional asistente del Conicet.
Auxiliar docente, FFYB, UBA.
pufetin@gmail.com



Fiorella Belforte

Doctora en genética y biología molecular, FFYB, UBA.
Becaria posdoctoral del Conicet.
Auxiliar docente, FFYB, UBA.
fiorellabelforte@gmail.com