

Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo ahorrador y la incorporación de los diabetogénes al genoma humano desde la Antropología Biológica

Human predisposition to obesity, Metabolic syndrome and diabetes: saving genotype and the incorporation to diabetes genes to human genome

Maricarmen Chacín¹, Joselyn Rojas¹, Carlos Pineda¹, Dalia Rodríguez¹, Maryluz Núñez Pacheco², María Márquez Gómez², Nilka Leal¹, Roberto Añez¹, Alexandra Toledo¹, Valmore Bermúdez Pirela¹

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.

²Universidad Bolivariana de Venezuela, Sede Zulia

Recibido: 30/03/2011

Aceptado: 16/05/2011

Resumen Abstract

El comportamiento epidemiológico de la Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y el Síndrome Metabólico han ido en ascenso radical desde la última mitad del siglo pasado. Varias teorías se han descrito para explicar es anomalía, y una de ellas es la teoría del Genotipo Ahorrador. Esta hipótesis fue propuesta en 1962 por Neel, y ha provocado la aparición de planteamientos subsiguientes a favor y en contra de la misma. El concepto de un rearrreglo génico adaptado para los factores ambientales y antropológicos del Paleolítico aún activo en el Homo sapiens sapiens es una idea innovadora e interesante la cual intenta explicar todas las características metabólicas observadas en las poblaciones afectadas. En la siguiente revisión se analizará el genotipo ahorrador, el fenotipo ahorrador, teorías en contraposición e influencia de los factores nutricionales y de estilo de vida actuales sobre el perfil genometabólico del Hombre moderno.

Palabras clave: genotipo ahorrador, fenotipo ahorrador, Paleolítico, dieta occidental, actividad física

The epidemiological behaviour of Obesity, type 2 Diabetes Mellitus y Metabolic Syndrome has gone in ascending trail since the last half of the 20th Century. Several theories have been described to explain the anomaly, and one of those is the Thrifty Genotype theory. It was proposed by Neel in 1962 and it's responsible for the turmoil of following theories to approve and discard it. The concept of a prearranged genome adapted to environmental and anthropological Paleolithic factors is still active in a very modern Homo sapiens sapiens is a rather innovator and interesting idea, which tries to explain the metabolic traits observed in the affected population. In this review, the thrifty genotype, the thrifty phenotype, opposing theories and influencing factors – such as nutrition and life style – will be analyzed in the context of the current genometabolic program of modern Man.

Key words: thrifty genotype, thrifty phenotype, Paleolithic, Westernized diet, physical activity.

Introducción

La dieta ancestral de la época del Paleolítico o Edad de Piedra ha sido motivo de ardua discusión e investigación por más de 45 años, no sólo por motivos antropológicos, sino también para dar entendimiento y extensión a una de las teorías más famosas de la ciencia, la teoría del Genotipo Ahorrador propuesta por Neel en 1962¹. En dicha publicación, Neel propone que el genotipo diabético depende de una carga genética materna diabetógena acompañado de gran peso al nacer, sugiriendo que éstos pacientes susceptibles son más eficientes para almacenar nutrientes. Además hace alusión a la baja tasa de obesidad en grupos étnicos aislados aborígenes, sugiriendo entonces que la Obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad moderna, incluso llegando a discutir sobre la eugénica de los humanos modernos, y como no se debe tomar como canon que la predisposición genética a la diabetes es per se deletérea, al contrario, Neel sugiere que si existiera un escenario de exterminio masivo, aquellos con este genotipo serían los más aptos para sobrevivir, e incluso mantener la reproductividad de la especie.

A pesar de ésta nueva visión "protectora" de la obesidad, es bien sabido que la se ha convertido en el flagelo del siglo XX y XXI², especialmente en la población pediátrica³. Si bien mucho se ha hablado sobre la definición antropométrica de la obesidad, Ulijaszek⁴ hace una revisión proponiendo 7 modelos de obesidad, los cuales se resumen en lo siguiente: a) un ambiente obesogénico, en el cual la falta de actividad física se asocia a un alto riesgo de obesidad, b) el genotipo ahorrador, el cual es responsable de una homeostasis defectuosa en síndromes asociados a estilos de vida, c) la transición nutricional, observada específicamente en la occidentalización de los grupos étnicos menores y la inseguridad alimentaria, d) el comportamiento obesogénico, en el cual factores cognitivos e innatos coordinan los mecanismos de búsqueda de comida, e) factores culturales, en donde la alimentación social emerge como estructura y patrón del comportamiento humano, f) políticas económicas, en donde los vegetales y frutas son menos accesibles que comidas ricas en caloría y azúcares simples, y g) la perspectiva biocultural, en la cual se engloban las costumbres ancestrales y como su selección a través de la historia han mostrado ventajas evolutivas asociadas a características con tendencias a la adiposidad. Ahora bien, si analizamos cada uno de los modelos, observamos que Ulijaszek trae a colación todos los aspectos que se ha investigado sobre el genotipo ahorrador, inclusive su participación en la neuromodulación del apetito, pero los ha clasificado por grupos de acción. Este tipo de enfoque permite un análisis más amplio de la situación, y permite una aproximación antropológica del impacto.

En la actualidad, numerosos grupos poblacionales a nivel mundial han presentado un incremento progresivo e imponente de obesidad, DM2 y Síndrome Metabólico (SM), estando relacionado principalmente con el proceso de modernización e industrialización, el cual ha tenido mayor auge a partir de los siglos XIX y XX⁵⁻⁷. Estas "nuevas enfermedades de la occidentalización" han sido observadas en grupos aborígenes con conductas alimentarias específicas, como los cazadores/recolectores de Australia y Latinoamérica⁸⁻¹⁰ y los agrícolas como los Indios Pima y los Isleños Pacífico¹¹⁻¹³, los cuales debido a la pérdida de costumbres ancestrales, se han visto afectados por la prevalencia de sobrepeso y obesidad y enfermedades cardiovasculares. Este fenómeno se expande incluso hasta poblaciones con baja prevalencia de DM2 como los Japoneses y los Chinos al adquirir un estilo de vida occidental^{5,14}. De hecho, la lista de poblaciones en las cuales el cambio de hábitos de vida se acompaña con un incremento en los casos de obesidad y DM2 es cada día mayor, sugiriéndose que las poblaciones de origen Europeo podrían ser el único grupo cultural relativamente resistente al impacto diabetogénico del estilo de vida occidental¹⁴.

GENÉTICA vs. AMBIENTE

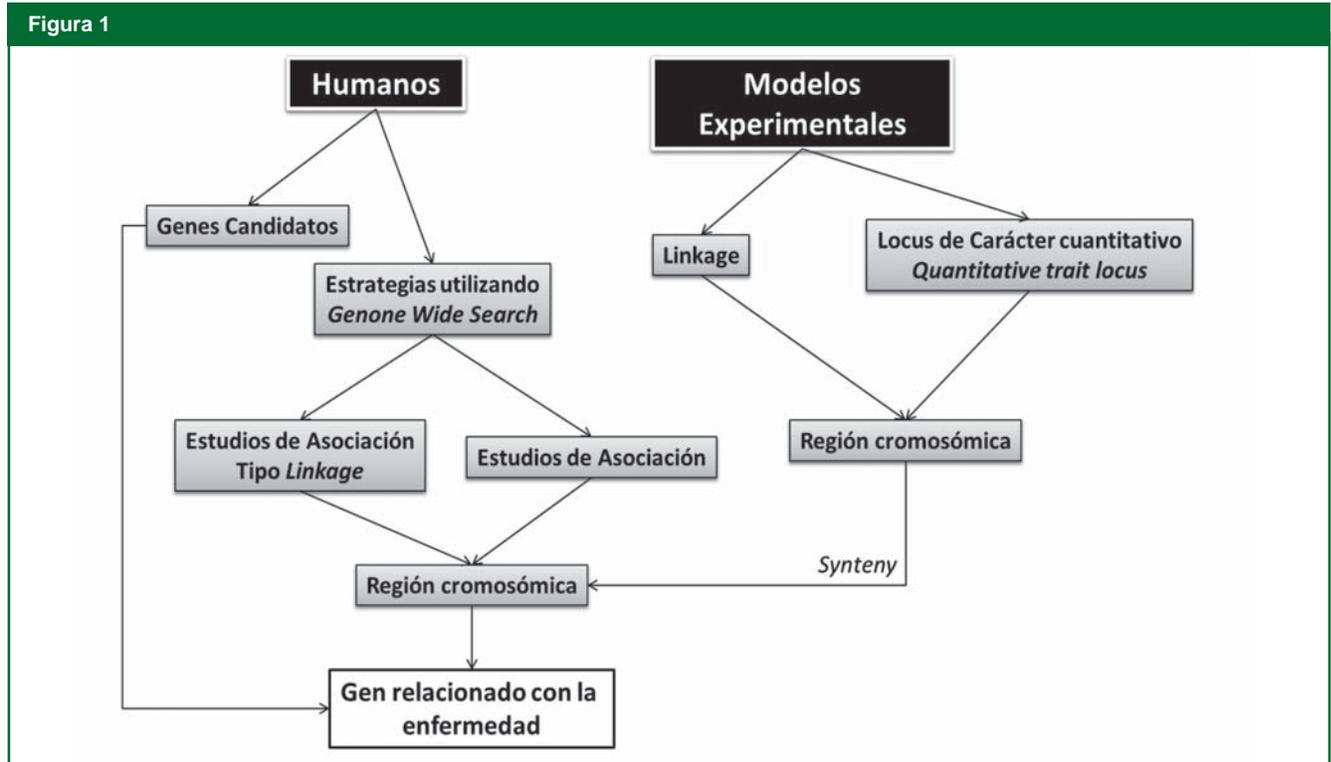
Mecanismos génicos

El estudio de la genética de la obesidad y DM2 ha sido trabajoso y en cierta forma infructuosa. En un principio se pensaba en un gen diabético elusivo¹⁵, el cual actuaría como cualquier gen responsable de enfermedades comunes, sin embargo fue una sorpresa y una estocada cuando los estudios de análisis ampliado de genoma (GenomeWide Association Analysis) mostraban cada vez más que varias regiones de cromosomas ofrecían riesgo para diabetes¹⁶⁻¹⁸, y estudios más profundos comenzaron a analizar los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y su influencia en la aparición de la enfermedad (ver Figura 1). Si bien, el componente genético es fundamental, la agregación de los mismos²⁰⁻²¹ y la dilución genética²² de las poblaciones susceptibles.

Los SNPs se han convertido en el caballo de batalla de los genetistas para poder desenmascarar cuales genes susceptibles se asocian a obesidad y DM2. Dentro de los más estudiados tenemos al FTO (fatmass and obesity) localizado en el cromosoma 16q12.2, el cual se ha comprobado codifica para una proteína con homología a oxigenasas Fe(II)- y 2-oxoglutarato-dependientes, las cuales catalizan la desmetilación de 3-metilmetilamina en ADN²³. Varios SNPs han sido asociados a índices de masa corporal (IMC) elevados y obesidad en poblaciones Europeas como el rs8550136²⁴, el rs1421085-C, rs17817449-G y el rs9939609-A²⁵. El FTO fue uno de los primeros loci planteados como genes ahorradores, teniendo una fuerte asociación en poblaciones Europeas²⁶⁻²⁷ más no en poblaciones del Polinesias²⁸. Los Indios Pima de Estados Unidos han sido sujeto de varios estudios genómicos en búsqueda de genes para DM2, debido a la alta tasa de

obesidad y su caracterización como la población con mayor incidencia de DM2 en el mundo²⁹. Se han caracterizado varios SNPs en diferentes loci incluyendo variantes de PPAR- γ ³⁰, Factor de activación de transcripción 6³¹, y receptores del Peptido YY³²; sin embargo, se ha observado que polimorfismos comunes en la adiponectina no se asocian con DM2 en este grupo racial³³. Otros SNPs pueden verse en Tabla 1.

Aún más allá de la herencia convencional, debemos discutir el papel de la epigenética en la DM2 y obesidad. El término epigenética fue acuñado por Waddington, en su concepto de 1942⁴¹: "la epigenética es una rama de la biología la cual estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos para llevar el fenotipo hacia el ser". Este concepto a cambia a través de los años, y actualmente se considera que la epigenética es el puente



Procedimiento para buscar genes asociados a enfermedad¹⁹. El procedimiento de búsqueda es arduo e incluye varios procedimientos. Si el gen candidato se asocia a una enfermedad monogénica la asociación es directa. Si no, se inicia la búsqueda general con los Genome Wide Search, y las regiones seleccionadas se investigan mediante *linkage* y asociación ubicando una región cromosómica afectada. EL modelo experimental es semejante, sin embargo, una vez localizada la región cromosómica, se debe hacer Synteny (colocización de un loci dentro del mismo cromosoma entre la misma o distintas especies), para así determinar la banda afectada y asociarla a la enfermedad.

Tabla 1. Polimorfismos de nucléotido sencillo (SNP) asociado a Genotipo Ahorrador.

Gen	Nombre	Función	Asociación	Ref
CAPN10 2q37.3	Calpaína 10	Proteasa de cisteína no lisosomal	Indios Pima: UCSNP-43 G/G relacionado con baja tasa de oxidación de glucólisis.	34
PPARG2 3p25	Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma-2	Factor de transcripción nuclear	Polimorfismo P12A asociado a Diabetes tipo 2.	35
LEPR 1p31	Receptor de Leptina	Receptor de membrana para Leptina	Polimorfismo Q223R en Pacíficos Isleños asociado Obesidad.	36
FABP2 4q28-q31	Proteína de unión a ácidos grass	Proteína que participa en la captura, metabolismo intracelular y transporte de ácidos grasos de cadena larga.	El polimorfismo A54T se asocia a diabetes en población Chilena.	37
UCP3 11q13	Proteína desacoplante 3	Canal de hidrogeniones en membrana interna mitocondrial.	La variante -55 c @ t se asocia en linkage con obesidad en mujeres de origen Europeo y Asiático.	38
ADRB3 8p12-p11.2	Receptor adrenérgico β 3	Receptor de catecolaminas	Polimorfismo iG16 resulta en ganancia temprana de peso e hipertensión.	39
GYS1 19q.13.3	Glucógeno sintasa muscular	Síntesis de glucógeno mediante la adición de enlaces glucosídicos α -1-4.	EL alelo <i>Xba</i> I A2 se asocia a disminución del metabolismo de la glucosa.	40

entre el genotipo y el fenotipo, a incluye cambios en el resultado final de un locus sin cambiar la secuencia de nucleótidos⁴²⁻⁴³. Estas modificaciones incluyen metilación del ADN mediado por las Metiladas de ADN (DNMT), variaciones de cromatina y metilación de histonas controladas por las proteínas polycomb y el grupo Trithorax, y la participación de los microARN.

Quizá uno de los primeros estudios que relaciona epigenética con los efectos de la nutrición sobre el crecimiento transgeneracional⁴⁴, En el 2004, Wren y Gardner⁴⁵ publican su análisis utilizando minería de datos, reportando que las modificaciones epigenéticas son parte fundamental de la patogénesis de la DM2, justificando en esto los diferentes fenotipos observados en este grupo de pacientes. Al año siguiente, Gallou-Kabani y Junien⁴⁶ publican una revisión sobre la epigenética del SM dándole fundamental importancia al imprinting genético durante la etapa prenatal y postnatal temprana, el cual actuaría como un reóstato que media la adaptación a las condiciones ambientales, mediante el silenciamiento o inducción monoalélica. Estos fenómenos han sido observados tanto en placenta como en los productos de embarazos normales y amenazados, especialmente en aquellos con desnutrición trans-gestacional.

La relación entre bajo peso al nacer y enfermedades del adulto (incluyendo diabetes y enfermedad cardiovascular) es bien conocida desde hace más de 20 años. Barker y Hales⁴⁷ propone que los adultos que nacieron con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes, caracterizado por un inicio temprano de los mismos, de hecho, luego propone una línea del tiempo relacionando el momento de la desnutrición intra-uterina y la causa de muerte más probable de acuerdo al imprinting que ocurre durante el período fetal, llamado Fenotipo ahorrador⁴⁸; ver Figura 2. De forma clásica se ha reconocido que el fenotipo ahorrador incluye fenómenos de brain-sparing intrauterinos, bajo número de células betas fetales, crecimiento compensatorio postnatal y secreción inadecuada de insulina. Varios mecanismos epigenéticos se han relacionado con la reprogramación intrauterina, incluyendo metilación de PPAR- α , p53 y receptor de angiotensina II tipo 1b⁴⁹, defectos en el cableado neuronal que controlará el apetito y la saciedad⁵⁰, e inclusive inducción de

un programa adipogénico versus una miogénesis esquelética lo cual se traduce en un número reducido de fibras oxidativas las cuales se encargarían de modular el consumo de glucosa y es esencial en la insulinoresistencia de la adultez⁵¹. Uno de los mecanismos epigenéticos más recientes del fenotipo ahorrador incluye la desacetilación del promotor proximal de Pxd1 durante la fase fetal y la metilación resultante en silenciamiento final durante la adultez⁵²; éste es factor de transcripción clave para la ontogenia de las células beta, lo que determina el número y la adquisición de la diferenciación funcional final de la misma.

Antropología Los Primeros Cazadores Recolectores

Varias revisiones han sido publicadas⁵³⁻⁵⁴ para analizar la evolución de los proto-humanos y el estilo de vida cambiante a medida que pasaba el tiempo, sin embargo analizaremos los elementos esenciales. Se acepta que los dos hitos más importantes en los hallazgos del origen de los seres humanos fueron:

1. Las diferencias generacionales del Australopithecus (hace 3 millones de años) y el Homo habilis (hace 2 millones de años), siendo el primero asociado con las más antiguas herramientas del mundo, dando evidencia del desarrollo del pensamiento, con marcadas implicaciones culturales y sociales.
2. La aparición de los hombres anatómicamente modernos, tales como el Homo sapiens sapiens antepasado directo del Hombre de Cro-Magnon, que apareció en Europa hace 35.000 años que demuestran sus habilidades estéticas y religiosas a través de pinturas rupestre, esculturas y adornos, que desaparecieron bruscamente hace 10.000 coincidentemente con el fin de la última glaciación.

Figura 2

Trimestre del Embarazo <i>Desnutrición Fetal</i>	Peso al Nacer	Proporciones Corporales	Peso al Año	Vida Adulta	Muerte
Primero <i>Reducción del crecimiento.</i>	Reducido	Pequeño pero Proporcional	Reducido	Presión arterial elevada	ECV hemorrágico
Segundo <i>Defecto en la interfase Fetoplacentaria asociado a déficit o resistencia a la insulina.</i>	Reducido	Delgado	Normal	Presión arterial elevada, diabetes no insulino dependiente	Enfermedad coronaria
Tercero <i>Crecimiento cerebral sostenido a costa del crecimiento trunca (brain sparing) asociado a deficiencia o resistencia a hormona del crecimiento.</i>	Normal	Corto de estatura	Reducido	Presión arterial elevada, colesterol elevado, incremento de fibrinógeno	Enfermedad Coronaria ECV trombótico

Tabla de predicción de muerte de acuerdo con el grado y tiempo de injuria prenatal planteado por el fenotipo ahorrador. Los mecanismos de supervivencia fetal median que el cerebro crezca y se desarrolle a toda costa, sacrificando tamaño hepático, desarrollo de islotes pancreáticos, innervación cardíaca y desarrollo final intestinal. EVC: enfermedad cerebrovascular.

Así, desde una perspectiva histórica, la mayor parte de la existencia de nuestra especie ha transcurrido como una sociedad de cazadores/recolectores, con patrones de alimentación derivados de plantas silvestres y animales salvajes. Sabiendo que nuestra constitución genética ha cambiado poco desde entonces (últimos 40.000 años) parece ser una proposición razonable que los requerimientos de nutrientes del humano contemporáneo se establecieron durante esta época, y que tal como han sugerido Eaton y Konner⁵⁵, la dieta paleolítica representa la nutrición para la cual el ser humano está programado genéticamente. La evidencia sugiere que la dieta estaba compuesta⁵⁶ por 35% de grasas (saturadas 7,5%, poliinsaturadas elevadas, y colesterol 480 mg/día), 35% de carbohidratos (pudiendo llegar a 50%), 30% de proteínas, fibra 100 g/día, vitaminas y fitoquímicos 1.5 veces más que en la actualidad.

Desde el punto de vista biológico, todos los animales son fuente potencial de nutrientes (Mamíferos, aves, peces, insectos, reptiles) y generalmente la totalidad del animal es utilizado como alimento (músculo, grasa, médula ósea y órganos internos). Es importante señalar que los animales salvajes tienen una cantidad baja de grasa visceral, a diferencia de los animales domésticos como la vaca, oveja y cerdo, los cuales poseen grandes depósitos de grasa bajo la piel, abdomen y entre las fibras musculares. Además, tienen depósitos discretos de grasa en el abdomen, en especial alrededor de las gónadas, riñones e intestinos, fluctuando su volumen durante momentos específicos del año⁵⁷. El volumen de la masa muscular es generalmente constante durante todo el año y es de naturaleza magra, con poca grasa interfibra y una baja proporción de grasa estructural, es decir, como parte de las membranas de las células musculares y relativamente rica en ácidos grasos ω -6 y ω -3. Algunos órganos como el hígado y el cerebro también son muy apreciados, representando una fuente importante de colesterol y ácidos grasos ω -6 y ω -3⁵⁸. Otra fuente de alimentos de origen animal en las sociedades cazadoras/recolectoras la proveen los insectos. Se ha documentado que muchas culturas antiguas e incluso grupos humanos en la actualidad de América central y del sur, Asia y Oceanía incluyen frecuentemente dentro de su dieta el consumo de insectos⁵⁸. En el caso de los aborígenes australianos las larvas de insectos y ciertos tipos de hormigas y termitas representan una fuente importante de proteínas de alta calidad biológica con una muy baja cantidad de grasa asociada.

Un punto clave de estas poblaciones es la actividad física que éstos realizaban. El arte de cazar implica seguir a la presa, estudiar sus movimientos hasta alcanzar al momento de cazar y matar. Virtualmente todos los integrantes de la comunidad eran físicamente activos, caso contrario a las poblaciones Occidentales actuales las cuales disfrutaban de abundante comida al mínimo esfuerzo con gran cantidad calóricos⁵⁹; a tal punto es la importancia

de la falta de actividad física en las poblaciones actuales que se predice que para el 2230 todos los ciudadanos de Estados Unidos serán obesos. La movilización de los grupos humanos no sólo dependía de la búsqueda de alimentos (llamada "movilización utilitaria"), sino también dependía de la creación de lazos inter-clanes llamados "movilización informativa" o social⁶⁰.

Los Cazadores Recolectores Actuales

A pesar que hay una gran variación en la dieta y los estilos de vida entre las diferentes sociedades cazadoras/recolectoras que han sobrevivido al siglo XX, afortunadamente se puede apreciar que existe un buen número de similitudes significativas con los cazadores/recolectores per se. Los aborígenes Australianos y algunos grupos indígenas en Latinoamérica⁶¹⁻⁶² son un buen ejemplo de cazadores/recolectores contemporáneos que han sobrevivido al siglo XX y que están predispuestos a obesidad y DM2 cuando experimentan la transición al estilo de vida occidental⁶¹⁻⁶². Para algunas comunidades aborígenes en áreas remotas de Australia y Venezuela el proceso de occidentalización ha transcurrido lentamente, ya que los ancianos intentan conservar los conocimientos y las habilidades para sobrevivir como cazadores/recolectores⁶³. Investigaciones realizadas en los pueblos ancestrales, ha permitido documentar el impacto de la transición alimentaria sobre el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como la enfermedad coronaria por aterosclerosis y la DM2⁶⁴⁻⁶⁵.

Aborígenes Norteamericanos

Durante la década de los 80 y 90, varios grupos de científicos a nivel mundial se han encargado de realizar estudios a gran escala para la determinación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aplicados a las poblaciones indígenas norteamericanas. Uno de éstos fue el estudio Strong Heart⁶⁶, el cual tuvo como objetivo determinar la tasa y prevalencia de factores de riesgo para Enfermedad Cardiovascular en 13 poblaciones indígenas de los Estados Unidos: los Pima-Maricopa-Papago de Arizona Central, los Apaches-Caddo-Comanche-Delaware, Fort Sill Apache-Wichita del Sur de Oklahoma, los Spirit Lake de Dakota del Norte, y los Oglala-Cheyenne River Sioux de Dakota del Sur (en total 4.549 individuos entre 45-74 años). Los resultados arrojados por este estudio concluyeron que la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus tuvieron una alta prevalencia en estos pueblos indígenas, presentándose en mayor proporción en la comunidad indígena Pima. El pueblo indígena Pima se ha considerado como el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en el mundo⁶⁷⁻⁶⁸, ya que >50% de la población adulta es obesa y más del 60% del total de la población adulta es diabética. El aumento de peso de estos individuos inicia desde los seis meses de edad⁶⁹ por lo que al llegar a la adolescencia el proceso es virtualmente indetenible.

Aborígenes Latinoamericanos

Los Aymaras están asentados en las zonas montañosas del norte de Chile, en quienes se ha descrito una prevalencia relativamente elevada de obesidad, especialmente en las mujeres (23,5%), cuando son comparados con otros grupos Amerindios⁷⁰. Esta situación podría ser explicada debido a que estos últimos están expuestos y por tanto adoptan estilos de vida propios de los países occidentales mientras que los Aymaras por su ubicación geográfica, aún se ven forzados a realizar actividad física lo que conlleva a bajas concentraciones de insulina plasmática, lo cual sería responsable en parte de la baja prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en esta población⁷⁰. Otros estudios en estas dos comunidades han sido realizados comparando el efecto del cambio del entorno rural al medio urbano, concluyéndose que la prevalencia en el grupo que habita en el medio urbano es mayor que la de su contraparte que habita en el medio rural, lo cual afianza aún más el efecto que tienen las costumbres y estilos de vida modernos sobre el desarrollo de obesidad⁷¹.

Los Mapuches, una de estas poblaciones, son residentes de zonas rurales del país en quienes la prevalencia de obesidad se ha visto incrementada en los últimos 15 años, presentándose en la actualidad en un 40% para los hombres y en un 60% para las mujeres, lo cual va de la mano con el incremento en la prevalencia de diabetes para dicha comunidad⁷². Este aumento en el número de casos sugiere el rol importante que cumplen los cambios del estilo de vida a los que han sido expuestos los habitantes de esta comunidad en los últimos años.

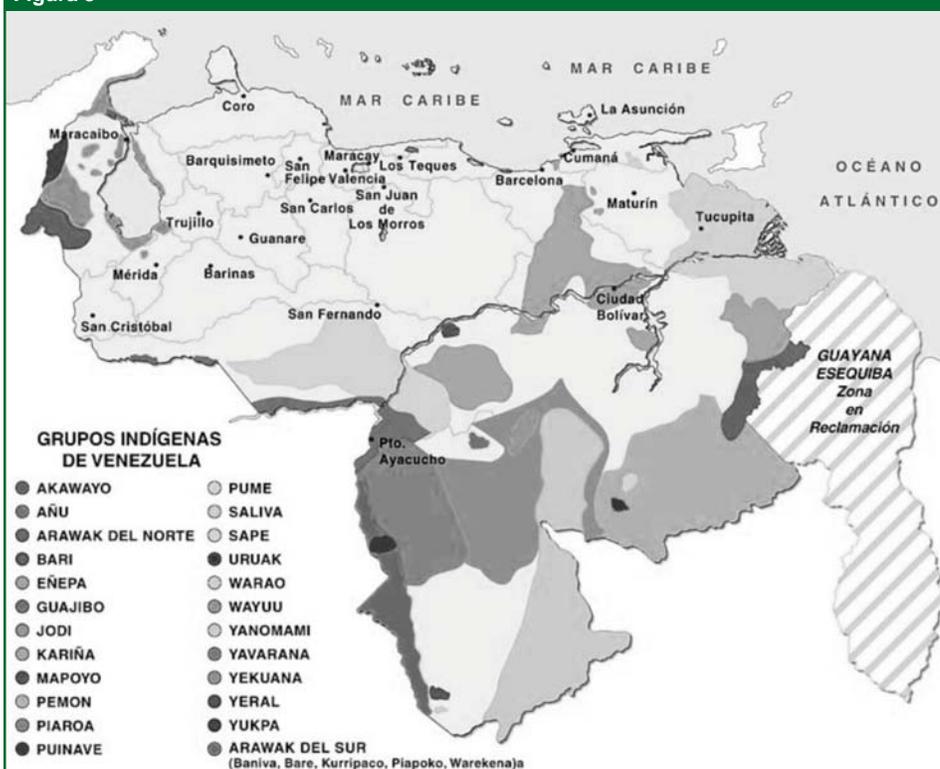
Venezuela posee una vasta riqueza étnica distribuida por todo el territorio. En este sentido, el Estado Zulia posee cinco pueblos indígenas principales: Wayuú, Añú, Yukpa, Barí y Japería, siendo los dos primeros quienes constituyen la mayoría de ellos⁷³⁻⁷⁴. Aunque los Wayuú y Añú tienen un origen en común, se diferencian por su localización geográfica y sus costumbres sociales y religioso-espirituales (ver Figura 3). Así por ejemplo, los Añú⁷³⁻⁷⁴ se encuentran concentrados en el noroeste del Estado Zulia, principalmente en viviendas tipo palafitos o también en tierra firme; mientras que los Wayuú se encuentran dispersos en todo el Estado Zulia, incluso en la costa oriental y sur del Lago de Maracaibo; sin embargo, la mayor concentración de ellos

es en el Municipio Maracaibo. Los Wayuú⁷³⁻⁷⁴, siempre asentados sobre tierra firme, se caracterizan por su estilo de vida "nómada" en el cual las fronteras entre la Guajira Colombo-Venezolana no existen, a diferencia del Añú. Por otro lado, la fuente de trabajo principal del Añú es la pesca para la venta más que para el consumo propio, mientras que para el Wayuú es el comercio.

Si bien estas diferencias están presentes, ambos grupos tienen en común que han sido objeto de la occidentalización, la cual ha introducido alimentos industrializados y medios de transporte entre otros elementos, lo cual unido al alto índice de analfabetismo y a la carga genética que estos pueblos probablemente poseen, se mezclan sirviendo como desencadenante para el desarrollo de diferentes enfermedades, entre ellas la obesidad⁷⁵. En contraposición a estos hallazgos y reforzando más aún el efecto que la ola de occidentalización ha provocado en muchos pueblos indígenas, está el caso del estudio INTERSALT⁷⁶ realizado en la comunidad Yanomami en Venezuela, la cual se conoce como una sociedad cerrada, en la cual no se registró ningún caso de obesidad o hipertensión arterial.

Entre las pocas referencias de nuestros indígenas venezolanos, se comenta que entre los pueblos Eñepa de Guaníamo, es la cacería uno de sus principales actividades de subsistencia, además que le consideran parte de sus estrategias de reproducción y particularmente en sus preferencias por las aves, sin embargo estas características culturales y geográficas se ven seriamente afectadas por otras actividades económicas como la minería⁶³. Este he-

Figura 3



Mapa de Venezuela mostrando la distribución de los grupos indígenas actuales.

cho abre el compás para discutir las transformaciones en los patrones de consumo a partir de la incorporación de otras actividades económicas en la región que transforman de forma violenta las condiciones socio-económicas de la comunidad, como ha pasado en muchos pueblos con prácticas culturales tradicionales y que se han visto influenciados por la occidentalización¹¹.

Aborígenes Polinesios

Los Polinesios (población indígena presente en Hawaii y demás islas)⁷⁷ por su parte, también presentan una creciente oleada de obesidad especialmente en la población pediátrica, iniciándose esta incluso in utero, debido a la alta incidencia de diabetes gestacional y de recién nacidos macrosómicos. Se ha reconocido que las mujeres del Pacífico Isleño tienden a tener mayor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino, y macrosomía fetal⁷⁸. Este grupo racial presenta IMCs elevados con una incidencia de DM2 el doble que la de DM1, especialmente en pacientes adolescentes⁷⁹, y esto se asocia a hiperleptinemia e hiperinsulinemia de cordón umbilical en aquellos bebés de madres diabéticas gestacionales o con DM2⁸⁰.

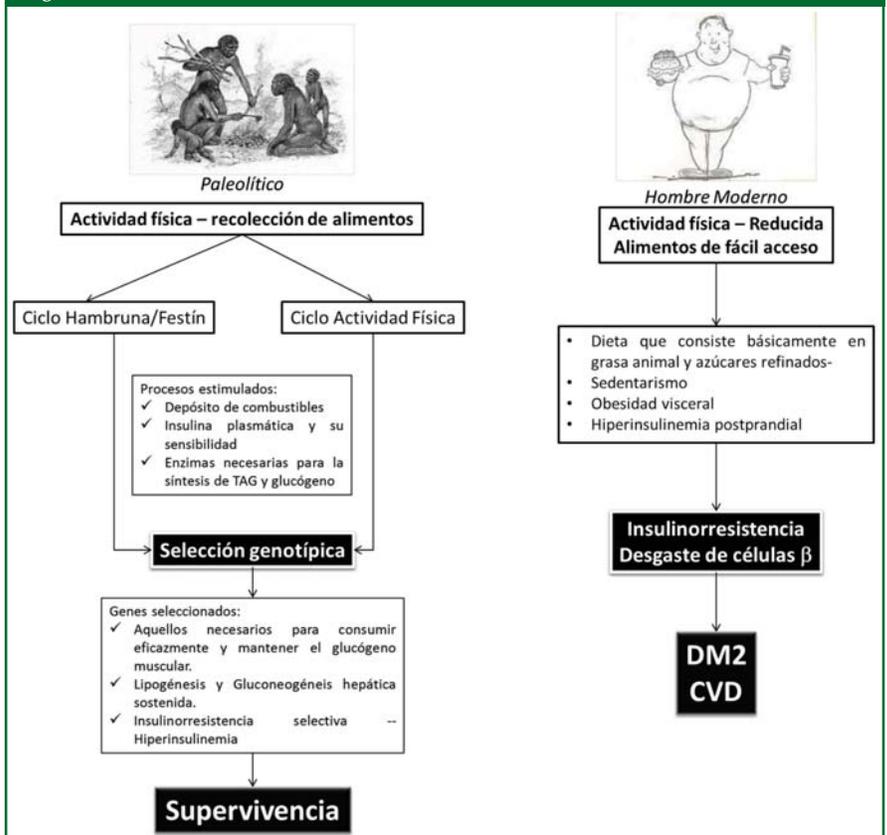
Expresión genometabólica del genotipo ahorrador

El genotipo ahorrador propuesto por Neel asume que la fuerza impulsadora de la selección natural y evolución es la hambruna. Este fenómeno se define como la escasez absoluta de alimento el cual se aplica a cualquier especie, y se caracteriza por varias fases que incluyen malnutrición, emaciación y muerte. La respuesta humana ante la hambruna fue investigada por Ancel Keys en 1944, reclutando 34 voluntarios sanos para ser sometidos a condiciones de malnutrición y emaciación, para así obtener información sobre la rehabilitación nutricional que se esperaba aplicar al finalizar la Segunda Guerra Mundial⁸¹. El trabajo de Keys se ha convertido en el punto de referencia para detallar la respuesta humana ante la hambruna y el impacto de la misma sobre el metabolismo, reproducción y comportamiento⁸².

Prentice por su parte ha sido uno de los pioneros en el estudio de la hambruna y genética de poblaciones. Su trabajo ha sido enfocado en demostrar que la teoría ahorradora es en realidad una hipótesis la cual no tiene basamento confluyente. En su revisión del 2005, el investigador plantea que la teoría del genotipo ahorrador presenta varios defectos, dentro de los cuales incluye el número de hambrunas necesarias para inducir a

la selección de genes ahorradores⁸³. Se ha determinado que han ocurrido entre 600 a 5.000 hambrunas a lo largo de la historia humana, sin embargo, los modelos de penetración génica planteados por Speakman han estimado que para que un gen ventajoso fuese seleccionado se requieren ~950 episodios de hambruna, por lo que se asume que todos lo humanos actuales tienen genes ahorradores en su genoma⁸⁴. La clave está en los polimorfismos heredados y la mezcla de factores ambientales que permiten la expresión del genotipo. Un año después, Prentice⁸⁵ propone que la ola de obesidad y DM2 en los países en desarrollo se debe más bien a la aparición un fenotipo ahorrador, el cual se acentúa debido a ciertos factores como: a) aparición de comidas altas en grasa y endulzadas, ciertamente comunes en población de bajo estatus socioeconómico, b) reducción de actividad física, c) incremento de transporte motorizado, y d) mecanización de las actividades del hogar. En este mismo orden de ideas, se plantea que la ausencia de obesidad en períodos inter-hambruna en las poblaciones cazadoras-recolectoras actuales, prueba que la teoría no tiene fundamento⁸⁶. Speakman⁸⁷ propone que la obesidad no es una característica ventajosa escogida por selección natural, de hecho, considera que este es un escenario no adaptativo, donde el drift genético explica porque algunos individuos pueden mantener su IMC dentro de los rangos normales. Este investigador plantea que el drift era impul-

Figura 4



Descripción del Genotipo ahorrador en comparación a los factores del mundo moderno. Para mayor información ver texto.

CVD: enfermedad cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TAG: triacilglicéridos.

sado por la amenaza predatoria, donde se seleccionaría individuos con adiposidad estable sobre los obesos, los cuales no sobrevivirían en un ataque por predadores. Sin embargo, hace 2 millones de años los grandes carnívoros fueron removidos, dejando la selección de genes a mutaciones y drift, más que a un efecto “cuello de botella”.

Finalmente, Bouchard⁸⁸ presenta 5 modelos de ahorro basado en genes asociados a la teoría: a) el genotipo ahorrador, en el cual hay una tasa metabólica baja y termogénesis insuficiente; b) el genotipo hiperfágico, caracterizado por regulación defectuosa del hambre y saciedad con propensión a sobrealimentación; c) genotipo sedentario, donde el individuo es propenso al sedentarismo; d) genotipo asociado a baja tasa de oxidación lipídica, y e) el genotipo adipogénico en el cual existe la habilidad de almacenar de forma eficiente la grasa. Ahora, si bien las teorías de herencia no soportan por completo la teoría del genotipo ahorrador, este hecho no ha detenido la búsqueda de genes ahorradores ni tratar de explicar la fisiología de este ahorro energético.

Actividad física

Si bien se ha reconocido a la actividad física como un mecanismo de consumo de energía “sobrante”, el músculo esquelético tiene otras propiedades las cuales son fundamentales durante la hambruna. Se ha propuesto que la actividad física modula expresión de genes asociados al ahorro energético, especialmente aquellos involucrados en el mantenimiento de los almacenes de glucógeno y triglicéridos (TAG) (ver Figura 4). Durante la caza, el glucógeno muscular provee energía para los primeros 6-8 horas de actividad, sin embargo, mientras se alargaba la cacería los TAG almacenados proveían la energía. Una vez finalizada la actividad y comenzado el festín, los depósitos eran rellenados y el ciclo iniciaba de nuevo⁸⁹. Dentro de los cambios citológicos observados es la aparición de pool intramiocelulares de TAG (IMTG), los cuales ofertan ácidos grasos para β -oxidación durante la actividad física. Este fenómeno es observado en los atletas de competencia, los cuales comparten ciertas características cinéticas con los cazadores-recolectores⁹⁰.

La modulación génica inducida por el ejercicio es un proceso complejo y preciso, el cual se ha mantenido a lo largo de los años, e incluye la inducción de la expresión de Interleucina 6, piruvato deshidrogenasa cinasa, hexocinasa y proteína de choque térmico 72, GLUT4 y AMPK⁸⁹. Quizá la pregunta clave sea que es más ventajoso oxidar durante actividad física: ¿ácidos grasos o glucosa? Desde un punto de vista energético, es más ahorrativo oxidar glucosa el cual genera 5.05 kcal en comparación a ácidos grasos el cual genera 4.69 kcal. Por lo tanto se ha especulado que los genes ahorradores en músculo generan un sistema de consumo energético donde se consumen primero la grasa mientras se inducen los genes ahorradores que median la mantención de los depósitos de glucógeno muscular⁹¹.

Los IMTG en los cazadores recolectores ofrecían una fuente directa de ATP para la β -oxidación durante la caza, sin embargo, se mantenía la insulino sensibilidad sistémica ya que existe traslocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática independiente de la señalización de insulina; recordemos que el consumidor principal de glucosa plasmática es el músculo estriado esquelético. Además, se reconoce que los adipocitos estaban eficientemente preparados para almacenar grasas en forma de TAG, aun así se encontrase en ayuno⁹²⁻⁹³. Este escenario complicado se le ha llamado “insulinorresistencia selectiva”, donde el hepatocito era resistente a la inhibición de la gluconeogénesis por parte de la insulina, generando glucosa mucho después de haberse detenido el ayuno y la actividad física, permitiendo así llenar los depósitos de glucógeno muscular. No es difícil entonces transpolar estas características fisiológicas desde un ambiente altamente activo, como en el Paleolítico, hacia un homínido moderno el cual es cada vez más sedentario. Los mecanismos genometabólicos seleccionados para sobrevivir entre hambrunas y festines, son deletéreos en la actualidad. Y más allá, la comprobación de dichas presunciones se observa en los mecanismos de supervivencia fetal durante la desnutrición intrauterina⁹⁴.

Respuesta ante el Ayuno

La única causa natural de insulinorresistencia en un sujeto sano es el ayuno prolongado y hambruna⁸¹. Estudios en sujetos sanos sometidos a ayuno de 15-24 hrs, muestran que la captura de glucosa mediada por insulina disminuye mientras progresa el ayuno, asociándose a incremento de ácidos grasos libres plasmáticos (AGLP) y movilización de IMTG. Se han propuesto varios sensores para el ayuno, como la síntesis de ceramida intracelular y Malonil~CoA⁹⁵. Además, la disminución progresiva de ATP (radio AMP/ATP), activa a AMPK, el cual fosforila a la Acetil~CoA Carboxilasa, lo cual inhibe la síntesis de Malonil~CoA, revirtiendo la inhibición de Carnitin-Palmitoil transferasa-1 (CPT-1), lo cual activa la β -oxidación. El subsecuente acúmulo de Acetil~CoA incrementa la Piruvato Deshidrogenasa Cinasa, inhibiendo el complejo de la Piruvato Cinasa, enlenteciendo la oxidación de la glucosa.

Fenotipo ahorrador de crecimiento compensatorio

Mucho más allá de censar la falta de alimentos, compensar la falta de ATP, y maniobrar la partición de las macromoléculas, se le ha dado énfasis a la fase de recuperación luego del ayuno prolongado o hambruna. Este cuadro se le ha denominado “thrifty catch-up fatphenotype”, y relaciona el desarrollo de insulinorresistencia con la supresión adipoespecífica de termogénesis muscular⁹⁶. Este patrón no es solamente observado en pacientes sometidos a ayuno, sino también en pacientes en fase de recuperación de tuberculosis, sobrevivientes de campos de concentración, recién nacidos con bajo y muy bajo peso al nacer, pacientes con anorexia en fase de recuperación de peso, pacientes con cáncer, pacientes con

HIV en nutrición parenteral y en aquellos pacientes con septicemia en la unidad de cuidados intensivos⁹⁷. El modelo propone que durante el crecimiento compensatorio y fase de rehabilitación nutricional, existe un ciclo infructuoso de sustratos entre la síntesis de novo de ácidos grasos y oxidación de lípidos, el cual se traduce en insulinoresistencia muscular e hiperrespuesta del tejido adiposo, el cual no está relacionado con un exceso de sustrato, sino más bien con supresión de termogénesis muscular⁹⁶⁻⁹⁹. La termogénesis esquelética está bajo el control de AMPK y fosfatidil-inositol 3-cinasa (PI3K), vías que se ven alteradas por la deficiencia de mitocondria subsarcolemal preparadas para la generación de calor. A pesar que este ciclo muestra una naturaleza adaptadora a la hambruna y al festín, este fenómeno es fatal cuando se asocia a un estilo de vida sedentario con una dieta rica en grasas y carbohidratos refinados, las características de una dieta Occidental.

Las dietas occidentales

Las dietas altas en grasa facilitan la deposición de las mismas es a través de varias vías. En primer lugar estas dietas tienen una alta densidad energética particularmente si estas son bajas en fibras dietéticas, como usualmente es el caso. Un importante número de estudios sugieren que la densidad energética de la dieta es un modulador importante de la ingesta dietética especialmente cuando las diferencias en la densidad energética se deben fundamentalmente a diferentes proporciones en el contenido graso¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Los estudios de corta y larga duración realizados en individuos delgados y saludables indican que la ingesta energética es menor durante una dieta baja en grasas que en una alta en grasas¹⁰¹ estimaron la ingesta de alimentos y el peso corporal en voluntarios sanos a los que se les dio libre acceso bien sea a dietas bajas en grasas (del 20 al 25 % de energía derivadas de grasas) o una dieta control (del 35-40 % de la energía derivada de la grasa por un periodo de once semanas los sujetos consumieron significativamente menos energía durante la dieta bajas en grasa lo que se reflejó en una pérdida de peso significativa¹⁰¹. Estos datos indican que hubo una adaptación incompleta de la ingesta energética hacia la densidad energética reducida de la dieta baja en grasas que fue sostenida durante las once semanas de duración del estudio¹⁰¹.

Existen datos que sugieren que los pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso responden de forma similar a dietas con diferente densidad energética, por ejemplo el grupo de O'Dea y colaboradores examinaron el efecto de las dietas isocalóricas sobre el control de individuos de diabetes mellitus tipo 2 con diferentes proporciones de carbohidratos, grasa y fibras¹⁰². Los resultados confirmaron la importancia de una dieta alta en fibra y baja en grasas en la mejora del metabolismo de carbohidratos y lípidos en estos pacientes un objetivo importante de este estudio fue examinar el impacto de las composiciones de la dieta sobre condiciones de ingesta energética contraste,

sin embargo, los autores opinan que dado que los pacientes se les permitió consumir alimentos de forma libre pudieron haber consumido una menor cuantía de carbohidratos simples, más fibra y menos grasas que en la dieta rica en grasas.

En adición a la posibilidad de que la ingesta energética espontánea puede estar reducida en una dieta baja en grasa existe también evidencia de que se requiere más energía para el mantenimiento del peso corporal en una dieta baja en grasa¹⁰³ y que la acumulación de grasa corporal se logra mucho más fácilmente cuando el exceso de energía se provee en forma de grasa que cuando es provista como carbohidratos¹⁰⁴. En relación al mantenimiento del peso corporal, Prewitt col.¹⁰³ reportaron resultados de un estudio en el cual midieron el peso y la composición corporal en mujeres pre-menopáusicas antes y durante una dieta baja en grasas en 20 semanas. A pesar de ajustes en la ingesta energética en un intento de mantener el peso a través del estudio, los sujetos exhibieron un 2.8% de pérdida de peso corporal y un 11.3% de disminución en la grasa corporal así como un 2% de incremento en la masa magra. Cambios similares se observaron en las mujeres obesas y en las no obesas de tal forma que para el final del periodo de las 20 semanas de dieta la ingesta energética se incrementó un 19 % por encima de la del periodo control. Estos resultados podrían no ser explicados por cambios en la actividad física diaria y son consistentes con la posibilidad de que los macronutrientes tienen influencias sobre los requerimientos energéticos para el mantenimiento del peso. Sims y col.¹⁰⁴ alimentaron prisioneros con cantidades excesivas de grasa o carbohidratos demostró que los hombres a los que se les administró dietas altas en grasas ganaron más peso que aquella con dietas altas en carbohidratos más aun la ganancia de peso de los hombres que consumieron dietas altas en grasa se mantuvo a pesar que la ingesta energética total era la misma de aquellos que se alimentaron con carbohidratos. En contraste, los hombres que se alimentaron con carbohidratos no solo tenían dificultad para ganar peso sino que también incrementaron su ingesta calórica un 50% para mantener la ganancia de peso¹⁰⁴.

Un número de explicaciones se pueden ofrecer para explicar este fenómeno. Algunos investigadores han calculado que el costo energético de síntesis de grasas a partir de los carbohidratos y depositarlas en el tejido adiposo es mucho mayor que el costo de transportar la grasa al tejido adiposo y almacenarlas¹⁰⁵. Más aún existe poca evidencia de que haya una conversión significativa de carbohidratos a grasas en seres humanos sobre su almacenamiento en glucógeno en hígado o en músculo en condiciones de un gasto energético normal¹⁰⁶ otra posible explicación se relaciona con la incapacidad de que un exceso de la ingesta de grasa promueva un incremento en la oxidación de las mismas en contraste en lo que sucede con los carbohidratos los cuales al ser con-

sumido en exceso en un incremento en su oxidación¹⁰⁶ esto podría teóricamente ser la vía mediante la cual una excesiva ingesta de energía en forma de grasas podría facilitar la deposición de grasa y la ganancia de peso. También existe evidencia derivada de estudios en animales que el tipo de grasa también puede influenciar la ganancia de peso Schutzly col.¹⁰⁷ reportaron que las ratas acumulan más grasa corporal cuando son alimentadas con grasa derivadas de la leche que cuando lo hacen con grasas derivada de la semilla del girasol. Consistente con estas observaciones en ratas Jones reportaron que la oxidación de las grasas fue mayor en hombres alimentados con una dieta con una relación elevada de ácidos grasos poli insaturados a saturados (P/S=1.65) que cuando fueron alimentados con una dieta con un relación baja (P/S=0.25). Esos datos sugieren que las grasas poli insaturadas se oxidan preferencialmente sobre la grasas saturadas de forma inversa las grasas saturadas parecen ser preferencialmente depositadas en el tejido adiposo. Datos como estos hacen concluir que las intervenciones nutricionales capaces de producir pérdida de peso serán más exitosas si se dirigen a limitar la cantidad de grasa ingerida y particularmente las de tipo saturada¹⁰⁷.

AHORRADORES, ¿PARA QUÉ?

Como hemos visto a lo largo de esta revisión, la teoría de Neel si bien trata de explicar la epidemia de obesidad y SM a nivel mundial, tiene ciertas fallas las cuales debilitan esta teoría. Propone que la obesidad actual se debe a sobreoferta de alimentos, sin embargo, los mecanismos que conectan la obesidad y el síndrome metabólico desde un punto de vista ventajoso (selección natural) aún no están claros, si tomamos en cuenta los puntos de vista de Speakman y Prentice. Se supone que el acúmulo de grasa ventajoso debería estar distribuido entre visceral y subcutáneo, sin embargo, como ya es bien conocido es la grasa visceral la responsable principal de las características metabólicas observadas en estos pacientes¹⁰⁸. Se reconoce además que el cuerpo es capaz de sobrevivir a un ambiente hostil intrauterino mediante la activación de un fenotipo ahorrador, mostrando que un modelo ancestral génico absoluto no encaja con la evidencia actual. Por último, la hipótesis plantea que la única fuerza evolutiva fue la hambruna, sin embargo se propone un nuevo escenario: la encefalización del Homo erectus. La transición de H. erectushacia H. sapiens sapiens requirió de un incremento cúbico cerebral de ~850 cm³ a ~1.400 cm³, lo que incrementó los requerimientos energéticos totales y específico de ácidos grasos poliinsaturados, aminoácidos y oligoelementos esenciales para tal desarrollo. Este incremento energético se vio surtido por varios mecanismos incluyendo el incremento de la efectividad energética de la marcha, disminución del gasto a nivel intestinal, cambios en la composición del consumo alimentario, variaciones energéticas relacionados con la reproducción y crecimiento¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. El resultado final es la adquisición de una mayor cantidad de masa adiposa.

La relación entre tamaño cerebral y tipo de alimento es un poco más compleja de lo que se observa. Una vez que los humanoides comenzaron a adquirir cerebros más grandes, inicia la ganancia de propiedades cognitivas, incluyendo caminata erguida y trote¹¹⁰. El consumo de ácidos grasos ω -3 están íntimamente involucrados con el desarrollo de las neuronas piramidales, sin embargo el ser humano no es un productor eficiente de dichos ácidos grasos¹¹¹. De hecho, la clave de la encefalización radica en el inicio de consumo de pescados¹¹¹.

Kuzawa reporte en 1998¹¹², que de hecho el recién nacido humano es el mamífero con mayor grasa corporal (~15% tejido adiposo blanco), en comparación con animales como oveja (~3%), cerdo (~2%), venado (~4%), león marino (~5%) y conejillo de Indias(~11%). Se ha propuesto que el incremento del tamaño cerebral se acompañó de la pérdida del pelaje (hairlessness), compensando la pérdida de esta capa termomoduladora con la adquisición de una mayor capa de grasa¹⁰⁹. Esto lleva a otro dilema en el cual, el infante se enfrenta a una necesidad energética apabullante pero depende de su madre para suplirlo. Imaginen ahora un recién nacido de bajo peso al nacer, el cual sufrió desnutrición intrauterina, el cerebro de alimentará a cualquier costo, incluso a costa de la homeostasis endocrina (fenotipo ahorrador).

Modelo ahorrador en bacterias

Escasez de alimento no es un fenómeno exclusivo del reino Animalia, al contrario, todos los miembros de los restantes reinos tienen mecanismos de compensación que les permita sobrevivir ante dicha situación hostil. En las Arqueobacterias y Bacterias existe un grupo selecto de factores de Transcripción encargados de censar la falta de alimento y modular la expresión génica de ciertos genes que les permita sobrevivir. El sistema de proteínas involucradas ha sido denominado FeastFamineRegulatoryProtein (FFRP – Proteínas Reguladoras de Festín y Hambruna), el cual incluye los sistemas prototipo tipo Proteína Reguladora de respuesta a Leucina (Lrp), y Asparagina Sintasa C (AsnC)¹¹³⁻¹¹⁴. Las señales de activación provienen de aminoácidos, como por ejemplo el sistema de LrpA, donde un ambiente alto en leucina induce absorción de nutrientes, aceleración de replicación, e inducción de patogenicidad de la bacteria¹¹⁵⁻¹¹⁶. LrpA es capaz de ligar Leu e His, mientras que AsnC fija Asn, Phe, Leu y Trp¹¹⁷. Se han descrito otros sistemas, como el YbaO y LrpB¹¹⁷. En eucariotas existen otros sistemas un poco más complejos y cascada arriba que median el manejo de la situación cuando hay deficiencia de ATP, el cual incluye Leptina, AMPK y PI3K.

En el trabajo de Song y col.¹¹⁸ se reporta el descubrimiento del papel del coactivador 3 del factor de transcripción regulado CREB (proteína de unión al Elemento de respuesta as AMPc) (CRTC3). En modelos animales con el gen nativo, se observa una promoción de la obesidad asociado a la inducción de Rgs2 (regulador de señal-

zación de proteína G 2, factor de transcripción Helix-Loop-Helix básico), el cual se asocia a disminución del metabolismo basal. En vista de las propiedades de esta proteína sobre el metabolismo, los investigadores analizaron modelos knock-out y variantes de la misma. En el modelo knock-out se observó que las ratas eran más insulino-sensibles y resistentes a la obesidad cuando eran sometidas a una dieta alta en grasa. El polimorfismo S72N se evaluó en un grupo de Mexicanos-Americanos, observándose una frecuencia de 34% y se asoció a índices antropométricos de adiposidad, incluyendo IMC, peso y circunferencia de cadera. Este grupo de investigadores concluye que el *Crtc3* es un gen íntimamente asociado a la obesidad, y se postula como el gen thrifty prototipo. No es descabellado pensar que si los procariotas tienen un sistema transcripcional que permita controlar el perfil celular con respecto a las características nutricionales del medio, las eucariotas también deben contar con un sistema semejante, lo suficientemente específico y eficiente como para controlar a nivel nuclear la respuesta ante la falta de nutrientes.

En un principio se pensó que era el AMPK debido a su papel de sensor energético¹¹⁸, pero como se evidenció en la publicación y en otras anteriores¹¹⁹⁻¹²⁰, el AMPK es capaz de fosforilar a CREB mediando silenciamiento; por ende, el papel de *Crtc3* es cascada abajo a nivel nuclear.

EN LA TIERRA DE LA LECHE Y MIEL: ¿Una buena estrategia de supervivencia que en la actualidad nos perjudica?

Desde comienzos de la historia de la humanidad hasta épocas más recientes, las poblaciones humanas han sufrido escasez de alimentos. Los cazadores y recolectores han experimentado muchas fluctuaciones en la ingesta de comida, de igual manera los agricultores han sufrido gran número de fallas a la hora de cosechar, debido a desastres naturales. En el pasado, la escasez de alimentos era inevitable, y se seleccionaron individuos con ventaja en este aspecto, ya que estaban metabólicamente adaptados para sobrevivir en tales condiciones nutricionales de estrés.

Dada esta historia, los dos procesos vitales en el suministro de alimentos eran, primero, asegurarse constantemente de la disponibilidad y abundancia de comida, y segundo, incrementar la disponibilidad de comida con alta cantidad de energía. Nuestros ancestros aplicaron estos principios en los inicios de la agricultura en la búsqueda de “la tierra prometida” y “la tierra de la leche y la miel”. Desde la revolución industrial, este principio ha sido aplicado fundamentalmente por la industria de la comida. En nuestra “tierra prometida” se encuentra fácilmente disponible los lípidos y la sacarosa en una gama cada vez más apetitosa, sabrosa y de manera ocultas. No obstante, se tienen limitaciones naturales provocadas por el estilo de vida en donde se ha aumentado el apetito hacia las grasas y a los dulces. Además, se asegura la supervivencia a corto plazo, garantizando un su-

plento abundante de comida. Los avances tecnológicos han hecho que las personas perteneciente a sociedades afluentes tengan cada vez menos necesidad de participar o practicar actividad física para poder sobrevivir. El haber superado una de las mayores amenazas a la supervivencia de los seres humanos en el pasado, trae como resultado que las sociedades occidentales se enfrenten ahora a situaciones desfavorables que son consecuencia a largo plazo de “la tierra de la leche y la miel”.

¿Existen soluciones para este problema? ¿Es posible que las ventajas del mundo moderno ayuden a minimizar los problemas de salud a largo plazo? Se podrían desarrollar dos posibles estrategias para cambiar comportamientos inadecuados y cambiar también el suplemento de comidas. Cuando se habla de cambios en el comportamiento, existe la necesidad de saber cuál es la tendencia instintiva para salir a buscar y consumir en exceso comida con alto contenido calórico. Sin embargo, como se menciona en la anterior descripción del estilo de vida de cazadores recolectores, no fue solo la composición de la dieta (en particular, la de bajo contenido calórico) el factor relevante en la prevención de la obesidad, sino también el estilo de vida, el cual se caracterizaba por un alto gasto energético. De esta manera, para crear programas para prevenir la obesidad no solo necesitarían realizar cambios en la dieta, sino también incorporar actividad física al estilo de vida de las personas. Es importante desarrollar estrategias que incorporen la práctica de actividad física en la rutina diaria (caminatas, manejar bicicletas, subir escaleras, etc.), así como también entrenamiento físico y participación en actividades deportivas. Hay pruebas que indican que estos tipos de cambios ya están teniendo lugar. La obesidad es menos frecuente entre poblaciones de alto nivel socioeconómico, mejor educadas, y en sociedades del oeste en donde los mensajes que promueven la salud generalmente tienen más impacto que en grupos sociales menos aventajados. Este tipo de cambio de comportamiento puede considerarse como una respuesta racional de adaptación a las nuevas circunstancias, pero solamente puede tener éxito limitado.

Este segundo enfoque, cambiar la composición del suplemento de comidas. Complementaría y facilitaría el cambio de comportamiento. En la manera que esto ocurre, habrá la necesidad de hacer cambios radicales en la filosofía y dirección en todos los sectores de la industria de comida hacia la producción de alimentos con menos contenido calórico. Uno de los ejemplos ya encaminados de la industria primaria de los países desarrollados, es la producción de animales ágiles utilizados para la obtención de carnes, y la producción de leches con bajo contenido de grasa a través de selección genética y la modificación de la práctica del trabajo. Esto podría tener como consecuencia la reducción de la cantidad de grasa total (en particular la grasa saturada) que forma parte de suministro de comida. En la industria manufacturera de comida y los sectores de servicio de comida, existen

muchas posibilidades que permiten modificar la composición de las comidas procesadas, para poder desarrollar la elaboración de nuevos productos (por ejemplo, con menos grasas, sal, y carbohidratos refinados, y con más fibra), y para modificar los métodos de preparación de comidas, para así poder lograr cambios significativos en la composición de los alimentos.

Referencias

1. Neel J. "Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'?" *Am J Hum Genet* 1962;14: 353-362.
2. Caballero B. "The global epidemic of Obesity: an overview". *Epidemiol Rev* 2007;29(1):1-5.
3. Sokol RJ. "The chronic disease of childhood obesity: the sleeping giant has awakened". *J Pediatr* 2000;136(6):711-13.
4. Ulijaszek SJ. "Seven model of population obesity". *Angiology* 2008;59(Suppl 2):345-385.
5. Esparza J, Fox C, Harper IT, et al. "Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity". *International Journal of Obesity* 2000; 24:55-59.
6. Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Bennet PH. "Diabetes mellitus in Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis". *Diabetes/Metab Rev* 1990;6:1-27.
7. Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Charles MA, et al. "Obesity in the Pima Indians; its magnitude and relationship with diabetes". *Am J Clin-Nutr* 1991;53:1543S-1551S.
8. Ritenbaugh C, Goody CS. "Beyond the Thrifty gene: metabolic implications of prehistoric migration into the New World". *Med Anthropol* 1989;11:227-236.
9. Wise PH, Edwards FM, Thomas DW, Elliott RB, Hatcher L, Craug R. "Diabetes and associated variables in South Australian Aboriginal". *Aust NZ J Med* 1976;6:191-196.
10. Maher HM, Keen H. "The Southall Diabetes Survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans". *Br Med J* 1985;291:1081-1084.
11. O'Dea K. "Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines". *Med J Aus* 1991;155:258-264.
12. Stern MP, Haffner SM. "Type II Diabetes and its complications in Mexican Americans". *Diabetes/Metab Rev* 1990;6:607-625.
13. Fujimoto Wt, Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonmatti DL. "Nature and nature in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Japanese Americans". *Diabetes/Metab Rev* 1989;5:607-625.
14. Stern MP: Kelly West Lecture. "Primary prevention of type II diabetes mellitus". *Diabetes Care* 1991;14:399-410.
15. Bonadonna RC, DeFronzo RA. "Glucose metabolism in obesity and Type 2 diabetes". *Diabetes & Metabolisme (Paris)* 1991;17:112-135.
16. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. "Genome wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24". *Am J Human Genetics* 2000;67:1470-80.
17. Mori Y, Otabel S, Dina C, et al. "Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, 20q, and identifies a new candidate loci on 7p and 11p". *Diabetes* 2002;51:1247-55.
18. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, et al. "A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes". *Nature* 2007;445:881-85.
19. Köner A, Kiess W, Stumvoll M, Kovac P. "Polygenic contribution to obesity: genome-wide strategies reveal new targets". *Horm Res Basel Karger* 2008;36:12-36.
20. Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, et al. "Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes". *Diabetes* 2001;50:861-66.
21. Arfa I, Abid A, Malouche D, et al. "Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia". *Postgrad Med J* 2007;83:348-51.
22. Tulp OL, Weng M. "Effect of genetic dilution on development of diabetes, impaired glucose tolerance and in vitro glucose oxidation in LAN/N-cp x SHR/N-cp F1 hybrid rats". *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 1992;101:403-8.
23. Gerken T, Girard CA, Tung Y-CL, et al. "The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase". *Science* 2007;318:1469-72.
24. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. "Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes". *Science* 2007;316:1336-41.
25. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, et al. "Variation in FTO contributes to childhood Obesity and severe adult Obesity". *Nat Genet* 2007;39:724-26.
26. Hubacek JA, Bohuslavova R, Kuthanova L, Kubinova R, et al. "The FTO gene and obesity in a large Eastern European population sample: the HAPIEE Study". *Obesity* 2008;16:2764-66.
27. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dalingville J, et al. "Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European Adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study". *Int J Obes* 2011;35:66-71.
28. Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, et al. "FTO polymorphisms in oceanic populations". *J Hum Genet* 2007;52:1031-35.
29. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. "Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes". *Am J Epidemiol* 1981;113:144-56.
30. Muller YL, Bogardus C, Beamer BA, Shuldiner AR, Baier LJ. "A functional variant in the peroxisome proliferator-activator receptor g2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 Diabetes in Pima Indians". *Diabetes* 2003;52:1864-71.
31. Thameem F, Farook VS, Bogardus C, Prochazka M. "Association of amino acid variants in the activation transcription factor 6 gene (ATF6) on 1q21-q23 with type 2 Diabetes in Pima Indians". *Diabetes* 2006;55:839-42.
32. Ma L, Tataranni PA, Hanson RL, Infante AM, et al. "Variations in Peptide YY and Y2 receptor genes are associated with severe obesity in Pima Indian Men". *Diabetes* 2005;54:1598-1602.
33. Vozarova de Courten B, Hanson RL, Funahashi T, et al. "Common polymorphisms in the Adiponectine gene ACDC are not associated with diabetes in Pima Indians". *Diabetes* 2005;54:1284-89.
34. Baier LJ, Permana PA, Yang X, et al. "A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance". *JCI* 2000;106:R69-R73.
35. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, et al. "The association between the peroxisome proliferator-activated receptor g-2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and Type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis". *Am J Epidemiol* 2010;171:645-55.
36. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, et al. "The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders". *Human Genet* 2009;127:287-94.

37. Lera L, Liberman C, Sanches H, et al. "FABP2 Ala54Thr polymorphism and diabetes in Chilean elders". *Diabetes Res Clin Practice* 2007;77:245-50.
38. Cassel OG, Saker PJ, Huxtable SJ, Kousta E, et al. "Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian Origin". *Diabetologia* 2000;43:1558-64.
39. Masuo K, Katsuya T, Fu X, et al. " β 2- and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years". *Circulation* 2005;111:3429-34.
40. Schalin-Jantti C, Nikula-Ijäs P, Huang X, et al. "Polymorphism of the glycogen synthase gene in hypertensive and normotensive subjects". *Hypertension* 1996;27:67-71.
41. Waddington CH. "The epigenotype". *Endeavour* 1942;1:18-20.
42. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. "Epigenetics: a landscape takes shape". *Cell* 2007;128:635-38.
43. Zeisel SH. "Epigenetic mechanisms of nutrition determinants of later health outcomes". *Am J Clin Nutr* 2009;89:1488S-93S.
44. Pembrey ME. "Time to take epigenetic inheritance seriously". *Eur J Human Genet* 2002;10:669-71.
45. Wren JD, Garner HR. "Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes". *J Biomed Biotech* 2005;2:104-112.
46. Gallou-Kabani C, Junien C. "Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic". *Diabetes* 2005;54:1899-1906.
47. Hales CN, Barker DJP. "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis". *Diabetologia* 1992;35:595-601.
48. Barker DJP, Clark PM. "Fetal undernutrition and disease in later life". *Rev Reproduction* 1997;2:105-12.
49. Gluckman PD, Hanson MA, Phil D, Cooper C, Thornburg KL. "Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease". *NEJM* 2008;359:61-73.
50. Plagemann A. "Fetal programming and functional teratogenesis: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risk". *J Perinatol Med* 2004;32:297-305.
51. Du M, Yan X, Tong JF, Zhao J, Zhu MJ. "Maternal obesity, inflammation and fetal skeletal muscle development". *Biol Reproduct* 2010;82:4-12.
52. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. "Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive silencing of Pdx1". *JCI* 2008;118:2316-24.
53. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, et al. "Origen étnico y enfermedad cardiovascular". *AVFT* 2008;27:40-57.
54. Trinkaus E. "Early modern humans". *Annu Rev Anthropol* 2005;34:207-30.
55. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *NEngl J Med*. 31;312(5):283-9. 1985
56. Eaton SB. "The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition?". *Proceedings Nutr Soc* 2006;65:1-6.
57. Brand, J.C., Rae, C., McDonell, J., Lee, A., Cherikoff, V. y Truswell, A.S. "The nutritional composition of Australian Aboriginal bushfoods". *Food Technol Aust* 1983;35: 293-298.
58. Naughton JM, O'Dea K, Sinclair AJ. "Animal foods in traditional Australian aboriginal diets: polyunsaturated and low in fat". *Lipids* 1986;21(11):684-90.
59. Walker ARP, Walker BF, Adam F. "Nutrition, diet, physical activity, smoking, and longevity: from primitive hunter-gatherer to present passive consumer – how far can we go?". *Nutrition* 2003;19:169-73.
60. Grove M. "Hunter-gatherer movement patterns: causes and constraints". *J Anthropol Archaeology* 2009;28:222-33.
61. Wise PH, Edwards FM, Thomas DW, Elliott RB, Hatcher L, Craug R. "Diabetes and associated variables in South Australian Aboriginal". *Aust NZ J Med* 1976;6:191-196.
62. Maher HM, Keen H. "The Southall Diabetes Survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans". *Br Med J* 1985;291:1081-1084.
63. Reik W, Dean W, Walter J. "Epigenetic reprogramming in mammalian development". *Science* 2001;293:1089-1093.
64. O'Dea, K. "Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle". *Diabetes* 1984;33, 596-603.
65. O'Dea K, White NG, Sinclair AJ. "An investigation of nutrition-related risk factors in an isolated Aboriginal community in northern Australia: advantages of a traditionally-orientated life-style". *Med J Aust* 1988;15;148(4):177-80.
66. Welty T, Lee E, Yeh J, et al. "Cardiovascular risk factors among American Indians. The Strong Heart Study". *Am J Epidemiol* 1995;142(3): 269-287.
67. Diabetes in American Indians and Alaska Natives. NIDDK [en línea] 2001. [fecha de acceso 11 de agosto de 2006]; URL disponible en: www.niddk.nih.gov
68. Burrows N, Geiss L, et al. "Prevalence of diabetes among native Americans and Alaska natives, 1990-1997". *Diabetes Care* 2000;23:1786-1790.
69. Lindsay R, Cook V, et al. "Early excess weight gain of children in the Pima Indian population". *Pediatrics* 2002;109:e33
70. Santos JL, Perez-Bravo F, et al. "Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile". *Nutrition*. 2001;17(4):305-9.
71. Carrasco EP, Perez FB, et al. "Prevalence of type 2 diabetes and obesity in two Chilean aboriginal populations living in urban zones". *Rev Med Chil* 2004;132(10):1189-97.
72. Perez-Bravo F, Carrasco E, et al. "Prevalence of type 2 diabetes and obesity in rural Mapuche population from Chile". *Nutrition* 2001;17(3):236-8
73. Jahn A. "Los Aborígenes del Occidente de Venezuela: su historia, etnología y afinidades lingüísticas". Caracas: Lit. y Tip. Del Comercio; 1927.
74. Fundación La Salle de Ciencias Naturales. Instituto Caribe de Antropología y Sociología. Los Aborígenes de Venezuela. Vol. II. Etnología Contemporánea I. Edit. General: Cappens W. Edit. Asistente: Escalante B. Caracas; 1983.
75. Drewnowski A, Specter SE. "Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs". *Am J Clin Nutr* 2004;79:6-16.
76. Mancilha-Carvalho Jde J, Souza e Silva NA. "The Yanomami Indians in the INTERSALT Study". *Arq Bras Cardiol* 2003;80(3):289-300.
77. Hall P. "Ironies and bittersweets". *CMAJ* 1999;160(9):1315-1316.
78. Rao A, Daniels K, El-Sayed YY, et al. "Perinatal outcomes among Asian American and Pacific Islander women". *J Obstet Gynecol* 2006;195:834-38.
79. Liu LL, Yi JP, Beyer J, et al. "Type 1 and type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander US Youth. The SEARCH for Diabetes in Youth Study". *Diabetes Care* 2009;32:S122-S140.
80. Westgate JA, Lidsay RS, Beattie J, Pattison NS, et al. "Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus in New Zealand". *Diabetes Care* 2006;29:1345-50.
81. Keys A. Recollections of pioneers in nutrition: from starvation to cholesterol". *J Am Coll Nutr* 1990;9:288-91.
82. Kalm LM, Semba RD. "They starved so that other be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment". *J Nutr* 2005;135:1347-52.

83. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. "Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes". *Proceedings Nutrition Soc* 2005;64:153-61.
84. Speakman JR. "Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search?". *DiabVasc Dis Res* 2006;3(1):7-11.
85. Prentice AM. "The emerging epidemic of obesity in developing countries". *Int J Epidemiol* 2006;35:93-99.
86. Campbell B, O'Rourke MT, Lipson SF. "Salivary testosterone and body composition among Ariaal males". *Am J Hum Biol* 2003;15:697-708.
87. Speakman JR. "A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the "predation release" hypothesis". *Cell Metabolism* 2007;6:5-12.
88. Bouchard C. "The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario". *Int J Obesity* 2007;31:1337-39.
89. Chakravarthy MV, Booth FW. "Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases". *J Appl Physiol* 2004;96:3-10.
90. Zehnder M, Christ ER, Ith M, Acheson KJ, et al. "Intramyocellular lipid stores increased markedly in athletes after 1.5 days lipid supplementation and are utilized during exercise in proportion to their content". *Eur J Appl Physiol* 2006;98:341-54.
91. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. "Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity". *J Physiol* 2002;543:399-411.
92. Stannard SR, Johnson NA. "Insulin resistance and elevated triglyceride in muscle: more important for survival than "thrifty genes"?". *J Physiol* 2003;554:595-607.
93. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. "Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes". *Endocrine Rev* 2002;23:201-29.
94. McCance DR, Pettitta DJ, Hansona RL, Jacobsson LTH, et al. "Borth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype?". *BMJ* 1994;308:942.
95. Ravussin E. "Cellular sensors of feast and famine". *JCI* 2002;109:1537-40.
96. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani J-P. "The thrifty "catch-up fat" phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome". *Int J Obesity* 2006;30:S23-S35.
97. Dulloo AG. "Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity". *Hormone Res* 2006;65:90-97.
98. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. "Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women". *Am J Clin Nutr* 2005;81:16-24.
99. Summermatter S, Mainieri D, Russell AP, Seydoux J, et al. "Thrifty metabolism that favors fat storage after caloric restriction: a role for skeletal muscle phosphatidylinositol-3-kinase activity and AMP-activated protein kinase". *FASEB* 2008;22:774-85.
100. Pi-Sunyer, F.X. "Effect of the composition of the diet on energy intake". *Nutr Rev* 1990;48: 94-105.
101. Kendall A, Levitsky DA, Strupp BJ, Lissner L. "Weight loss on a low-fat diet: consequence of the imprecision of the control of food intake in humans". *Am J Clin Nutr*. 1991;53(5):1124-9.
102. O'Dea K, Traianedes K, Ireland P, Niall M, Sadler J, Hopper J & DeLuise M. "The effects of diet differing in fat, carbohydrate, and fiber on carbohydrate and lipid metabolism in type II diabetes". *J Am Diet Assoc* 1989;89:1076-1086.
103. Prewitt TE, Schmeisser D, Bowen PE, Aye P, et al. "Changes in body weight, body composition, and energy intake in women fed high- and low-fat diets". *Am J Clin Nutr* 1991;54(2):304-10.
104. Sims EA, Danforth E, Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. "Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man". *Rec Prog Horm Res* 197; 29:457-496.
105. Flatt JP. "The biochemistry of energy expenditure. In *Recent Advances in Obesity Research (Proceedings of the 2nd International Congress on Obesity)*, Bray GA, Ed. Technomic Publishing, Westport, CT, 1978, pp 211-228.
106. Acheson KJ, Flatt JP, Jequier E. "Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man". *Metabolism* 1982;31:1234-1340.
107. Schutz Y, Flatt JP, Jéquier E. "Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favouring the development of obesity". *Am J Clin Nutr* 1989;50:307-314.
108. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. "Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III criteria for the Metabolic Syndrome". *Diabetes* 2004;33:2087-94.
109. Wells JC. "The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach". *Biol Rev* 2006;81:183-205.
110. Gibbons A. "Paleoanthropology Food for thought". *Science* 2007;316:1558-60.
111. Crawford MA, et al. "Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain". *Lipids* 1999;34:39-47.
112. Kuzawa CW. "Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective". *Yearbook Physic Anthropol* 1998;41:177-209.
113. Brinkman AB, Ettema TJG, de Vos WM, van der Oost J. "The Lrp family of transcriptional regulators". *Mol Microbiol* 2003;48:287-94.
114. Peeters E, Charlier D. "The Lrp family of transcription regulators in Archaea". *Archaea* 2010;doi:10.1155/2010/750457.
115. Calvo JM, Matthews RG. "The leucine-responsive regulatory protein, a global regulator of metabolism in *Escherichia coli*". *Microbiol Rev* 1994;58:466-90.
116. Tani TH, Khodursky A, Blumenthal RM, et al. "Adaptation to famine: a family of stationary-phase genes revealed by microarray analysis". *PNAS* 2002;99:13471-476.
117. Shrivastava T, Ramachandran R. "Mechanistic insights from the crystal structures of a feast/famine regulatory protein from *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*". *Nucleic Acids Res* 2007;35:7324-35.
118. Xue B, Kahn BB. "AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues". *J Physiol* 2006;574.1:73-83.
119. Katoh Y, Takemori H, Lin XZ, et al. "Silencing the constitutive active transcription factor CREB by the LKB1-SIK signaling cascade". *FEBS J* 2006;273:2730-48.
120. Thompson DM, Herway ST, Fillmore N, et al. "AMP-activated protein kinase phosphorylates transcription factors of the CREB family". *J Appl Physiol* 2008;104:429-38.