

Obesidad y Evolución: *from fitness to illness*

Esther Rebato¹, María Eugenia Ibáñez-Zamacona², Aline Jelenkovic¹

¹Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

²Departamento de Farmacia y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Corresponding Author: esther.rebato@ehu.eus

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por una acumulación excesiva de grasa corporal que conlleva múltiples comorbilidades, y que afecta actualmente a gran parte de las sociedades humanas. Diversos investigadores han analizado el origen de la presente pandemia de obesidad y han formulado distintas hipótesis que tratan de explicar sus posibles antecedentes evolutivos. La primera hipótesis propuesta fue la del “genotipo ahorrador”, basada en la selección de genes diabetogénicos en nuestros ancestros, que favorecían una rápida y eficiente acumulación de grasa para poder utilizarla en los periodos de escasez, pero que en el medio actual serían perjudiciales. Por su parte, la hipótesis del “fenotipo ahorrador” considera que la principal causa de obesidad estaría relacionada con una escasa ingesta alimentaria materna que provocaría malnutrición fetal, y una serie de adaptaciones metabólicas en el feto que aumentarían su riesgo de enfermedad en la vida adulta. La llamada hipótesis “predatoria” (“gen a la deriva”) propone que la ausencia de depredación provocó un cambio en la distribución poblacional de la grasa corporal debido a mutaciones aleatorias y a la deriva genética, y a una relajación de la selección respecto al límite superior del componente graso del cuerpo. Puesto que la obesidad se considera como un estado metainflamatorio, también se ha sugerido una “coevolución de los sistemas metabólico e inmunitario” a lo largo de la evolución humana, debido a la presión no solo del ayuno sino también de las infecciones. Aunque las diferentes hipótesis tienen aspectos a favor y en contra, pueden explicar parcialmente los fundamentos evolutivos de la obesidad y su variabilidad individual y poblacional.

ABSTRACT

Obesity is a chronic multifactorial disease characterised by an excessive accumulation of body fat, associated with multiple comorbidities and currently affecting a large part of human societies. Several researchers have analysed the origin of the current obesity pandemic and have formulated different hypotheses that attempt to explain its possible evolutionary antecedents. The first hypothesis proposed was the “thrifty genotype”, based on the selection of diabetogenic genes in our ancestors, which favoured a rapid and efficient accumulation of fat to be used in periods of scarcity, but which in the current environment would be detrimental. The “thrifty phenotype” hypothesis considers that the main cause of obesity could be related to a low maternal dietary intake that would lead to foetal malnutrition and metabolic adaptations in the foetus, which would increase the risk of suffering from various diseases in adulthood in some individuals. The so-called “predatory” (“gene drift”) hypothesis proposes that the absence of predation caused a shift in the population distribution of body fat due to random mutations and genetic drift, and a relaxation of selection on the upper limit of the body fat component. As obesity is considered to be a meta-inflammatory state, a “co-evolution of the metabolic and immune systems” has also been suggested throughout human evolution, due to pressure not only from fasting but also from infections. Although the different hypotheses have both pros and cons, they may partially explain the evolutionary underpinnings of obesity and its individual and population variability.

Palabras claves:

Obesidad
Hipótesis evolutivas
Genes ahorradores
Programación Fetal
Predación
Inmunidad
Resistencia a la insulina

Recibido: 19-06-2023

Aceptado: 17-07-2023

Keywords:

Obesity
Evolutionary hypotheses
Thrifty genes
Fetal programming
Predation
Immunity
Insulin resistance.

Introducción

Muchos aspectos de nuestra salud están influidos por las variantes que contiene nuestro genoma, producto de nuestra historia evolutiva. Los patrones geográficos de la variabilidad tanto normal como patológica que se observan en los humanos modernos son fruto de dicha historia, breve en la escala temporal, ya que nuestra especie, *Homo sapiens*, es relativamente joven, aunque desde el Neolítico (≈ 10.000 años a.C.) experimentó una rápida dispersión seguida de un gran crecimiento poblacional, y de unas mezclas relativamente recientes debido a las migraciones intercontinentales. La consecuencia de esta reciente historia es una baja diversidad genética, el predominio de mutaciones “jóvenes”, y una limitada diferenciación poblacional entre grupos. Sin embargo, y a diferencia de los grandes primates, los humanos se han movido en un enorme rango de ambientes, con diferentes condiciones climáticas y geográficas, distintas fuentes de alimentos y de patógenos, por lo que las presiones selectivas han sido muy diversas y han provocado diversas adaptaciones fenotípicas (Jobling, Hurles, Tyler-Smit, 2004). Los bioantropólogos abordan el estudio de la variabilidad poblacional de los fenotipos complejos, como la obesidad, teniendo en cuenta las condiciones evolutivas en las que se desarrolló nuestra especie o, dicho de otra forma, en términos de adaptación y del conocimiento de la interacción entre la biología y la cultura que caracteriza al *Homo sapiens*.

Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica determinada por un excesivo almacenamiento de grasa en el cuerpo, que afecta negativamente a la calidad de vida de las personas que la padecen por un aumento del riesgo de morbimortalidad (Upadhyay et al., 2018). La definición de obesidad es aparentemente sencilla, pero su etiología es de naturaleza multifactorial por la intervención de factores genéticos, epigenéticos, fisiológicos, conductuales, socioculturales y ambientales, entre otros (Bray et al., 2016; Diels, Vanden Berghe, Van Hul, 2020). Su prevalencia ha aumentado mucho en las últimas décadas, tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de

desarrollo en los que convive junto con la desnutrición, debido principalmente a los cambios producidos en el modo de vida (Mozaffarian et al., 2011). Sin soslayar las bases genéticas, numerosos estudios sobre la obesidad señalan que la causa de su elevada frecuencia poblacional es fundamentalmente ambiental, pues es poco probable que los genes hayan cambiado lo suficiente en una pocas generaciones como para originar esta epidemia (OMS, 2000).

El mapa genético de la obesidad involucra actualmente a más de 1.100 loci independientes, marcadores y regiones cromosómicas (Loos y Yeo, 2022), con presencia de posibles loci relacionados con un fenotipo obeso en todos los cromosomas excepto en el Y (Rankinen et al., 2006). Con independencia de algunos síndromes de herencia mendeliana que cursan con obesidad en sus manifestaciones clínicas, como el de Prader-Willi o el de Bardet-Biedl (Thaker, 2107), y de las obesidades monogénicas que suponen entre un 2 y un 4% de los casos de obesidad humana (Martos-Moreno et al., 2017), la mayoría de los casos de obesidad son de origen poligénico o multifactorial (Macho, Martí, Martínez, 2000). Los genes que codifican proteínas relacionadas con el gasto energético, la adipogénesis, la resistencia a la insulina (RI) o el apetito, entre otros, se consideran genes candidatos aunque, como ya se ha señalado, la influencia del ambiente en el desarrollo de la obesidad (dieta y modo de vida) es fundamental, así como la compleja interacción entre ambos tipos de factores (Reddon, Guéant, Meyre, 2016).

Bosquejo histórico sobre la obesidad humana

La obesidad es bien conocida desde la antigüedad. Los artefactos paleolíticos encontrados a lo largo de Europa, desde el sudoeste de Francia hasta el norte del Mar Negro en Rusia, con unos 2.000 km de extensión y producidos según las pruebas de ^{14}C entre los 26.000-14.000 años a.C. (aunque existe una figura en Alemania, la Venus de Hohle Fels, datada entre los 40.000-31.000 años), dan cuenta de formas femeninas redondeadas, deidades que reflejan la generosidad de la tierra, la abundancia y la fertilidad: son las denominadas “Venus paleolíticas”. Para algunos autores, estas figuras de entre 6 y 11 cm, realizadas en distintos materiales, prueban la existencia de obesidad durante el Paleolítico y posiblemente expresan los ideales estéticos de este período (caderas y senos

pronunciados), si bien pudieran también interpretarse como deidades religiosas de la sexualidad y/o fertilidad, esperanza en la supervivencia, representaciones de los antepasados, e incluso mujeres postmenopáusicas. Estas interpretaciones siguen aún en discusión pues no todas las figurillas presentan la misma tipología “obesa” (Dixon y Dixon, 2011).

Un reciente estudio (Johnson, Lanaspa, Fox, 2021) ha señalado que estas “Venus” estarían relacionadas con las hambrunas producidas durante el cambio climático de la Europa Paleolítica, ya que muchos de los ejemplares fueron tallados durante la última Gran Glaciación cuando las temperaturas se desplomaron en todo el planeta, y es posible que su aspecto robusto fuera el resultado de una respuesta al frío progresivo. Según estos autores “...las figurillas son menos obesas a medida que aumenta la distancia a los glaciares; específicamente, las proporciones de tamaño corporal fueron mayores cuando los glaciares avanzaban, mientras que la obesidad disminuyó cuando el clima se calentó y los glaciares retrocedieron”. En consecuencia, estas figuras serían un símbolo de supervivencia frente a un invierno implacable y periodos de hambruna prolongados. Nuestros ancestros habrían establecido como virtudes deseables para las mujeres estar bien alimentadas, con cuerpos más grandes y nutridos, en tanto que podían sobrellevar mejor las duras condiciones climáticas (Johnson, Lanaspa, Fox, 2021), si bien parece improbable que la obesidad fuera la “norma” en las sociedades paleolíticas.

Durante el Neolítico, caracterizado por la introducción de la agricultura y el establecimiento de los primeros asentamientos humanos, así como en el Calcolítico (3.000-1.700 años a.C.), también aparecen diversas figuras femeninas o maternas, principalmente en la península de Anatolia (p.ej., la figura hallada en el asentamiento de Catal Hüyük), caracterizadas por grandes pechos y extensas áreas glúteo-abdominales (esteatopígia), tal y como se observa en las mujeres de algunos grupos cazadores-recolectores actuales del Kalahari. La similitud de las figuras a lo largo del tiempo y del espacio, dan cuenta de los contactos entre los diferentes grupos humanos en el transcurso del tiempo (Beller, 1977), de cierta continuidad cultural, y de la capacidad de supervivencia de nuestra especie mediante la adaptación a diferentes tipos de dieta

(Ulijaszek, Mann, Elton, 2012). Esto sugiere que en algún momento de nuestra historia pudo haber algún tipo de selección para favorecer el almacenamiento de energía en forma de grasa, como se discutirá más adelante.

Los estudios sobre las tradiciones médicas desarrolladas en diferentes culturas hasta el 1.500 d.C. demuestran que la obesidad estaba presente y era conocida en regiones geográficas tan alejadas entre sí y en diferentes periodos de la historia como Mesopotamia, Egipto, China, el Tíbet, la India, Mesoamérica, Grecia, Roma o Arabia (Bray y Bouchard, 2004). Prueba de ello son las figuras representativas de la obesidad y enfermedades relacionadas, el uso de técnicas como la acupuntura y la organoterapia para remediar la impotencia y la obesidad, o los diversos tratados sobre la obesidad en relación con la apnea del sueño que aparecen en las distintas culturas. Los conocimientos sobre la obesidad se extienden y perfeccionan en el período de la llamada “medicina científica”, es decir, desde el 1.500 d.C. hasta la actualidad, iniciándose con las disecciones anatómicas de personas obesas en el siglo XVI y con la aparición de monografías dedicadas a la obesidad; las posteriores observaciones al microscopio permitieron la aparición del concepto de “célula” como unidad anatómica y funcional (siglo XIX, aunque la primera descripción la hizo Robert Hooke el siglo XVII), y el análisis detallado de las células grasas (adipocitos) contribuyó a la elaboración del concepto de “obesidad hiperplástica” (o hiperplásica en la nomenclatura actual). Durante los siglos XVIII al XX progresan los estudios fisiológicos relacionados con la obesidad (balance entre la ingesta dietética y el gasto energético) y los análisis sobre el tracto gastrointestinal y de la digestión. En la actualidad el conocimiento sobre la obesidad ha avanzado de forma espectacular, y su análisis se realiza de forma multidisciplinar mediante estudios básicos, clínicos y aplicados, que ofrecen aspectos de tipo bioquímico, fisiológico, genético, molecular, metabólico, nutricional, psicológico y epidemiológico sobre dicha enfermedad y sus comorbilidades asociadas (González-González, San-Álvarez, García Bernardo, 2008).

Este trabajo tiene como principal objetivo exponer de forma sintética algunas de las principales hipótesis sobre los condicionantes evolutivos de la

obesidad, destacando tanto los aspectos clave como los puntos a favor y en contra de dichas hipótesis. Se trata de analizar algunas de las posibles causas que subyacen en la actual pandemia de obesidad, en particular su relación con la resistencia a la insulina desde los inicios del linaje humano.

La obesidad en perspectiva evolutiva

No es fácil saber cuándo pudo producirse la aparición de individuos obesos en las sociedades humanas, al menos antes de que se tuviera un registro escrito o conocimientos médicos. Sin embargo, se pueden hacer inferencias a través del conocimiento del registro fósil, que puede indicarnos cómo ha ido variando la alimentación y el modo de vida de nuestra especie, *Homo sapiens*, surgida en el Paleolítico hace al menos 150.000 años, así como de otras especies que nos precedieron y que forman parte de nuestro árbol evolutivo (línea Hominina). Se describen a continuación, de forma breve, algunos hitos relacionados con los cambios en la dieta de los homínidos.

Las dietas ancestrales

Hace unos 5-6 millones de años, los primeros homínidos debían subsistir a base de vegetales y frutas. Posteriormente, algunos de ellos (como los australopitecinos y sobre todo los parántropos) incorporaron otros alimentos caracterizados por su consistencia dura, como frutos secos, semillas y raíces que obtenían en los bosques y en la sabana africana. Dichos homínidos se caracterizaban por cráneos muy robustos, mandíbulas grandes y potentes que albergaban una vasta dentición (especialmente a nivel de los molares), y por el desarrollo de diversas técnicas para abrir las cáscaras de los frutos (Mateos y Rodríguez, 2010). Entre los 2-2,5 millones de años hubo una importante modificación en el clima debido a un aumento de la temperatura, lo que redujo notablemente la cantidad de alimentos vegetales que se encontraban en los bosques, selvas y sabana (que se iba imponiendo en el Este africano como ecosistema), y obligó a las distintas especies homínidas a modificar el modo y tipo de alimentación para poder sobrevivir. Esta situación hizo que la dieta dejara de ser

básicamente vegetariana para pasar a otra en la que se incluyeron algunos alimentos de origen animal, especialmente aquellos que tenían un pequeño tamaño como las hormigas, termitas, larvas y gusanos (muy similar a la alimentación actual de los chimpancés), o que se consumieran los restos de animales que habían dejado otros depredadores (Hernán, 2005). Estos cambios en las conductas de nuestros antepasados (p.ej., *Homo habilis*, *Homo rudolfensis*), que se convirtieron gradualmente en carroñeros oportunistas, les permitió obtener energía procedente de fuentes distintas a las de las frutas y vegetales; las primeras herramientas de piedra posibilitaron eviscerar las carcasas de animales, triturar los huesos y acceder a su contenido en grasas y proteínas lo que a su vez condujo a importantes cambios fisiológicos y anatómicos (Baquedano, 2016).

Hace 1,8-1,6 millones de años, ya bien establecido el género *Homo* (en particular las especies *Homo ergaster* y *Homo erectus* y las que surgieron posteriormente), era necesaria una elevada ingesta calórica que lograra cubrir el gran gasto de energía que suponía la caza y una forma de vida en continuo desplazamiento (modo de vida cazador-recolector), así como un cerebro cada vez mayor, aunque la energía requerida no siempre se obtenía, ya fuera por una caza fallida o por una ingesta insuficiente (Mateos, 2012). Los homínidos comenzaron a trabajar conjuntamente en grupos con el fin de aumentar las probabilidades de éxito y permitirse cazar animales de mayor tamaño, por lo que la ingesta de carne supuso hasta el 50% de la dieta. Estos homínidos, miles de años después de su aparición, desarrollaron ciertas habilidades que les permitieron defenderse de las posibles amenazas, como el riesgo de ser depredados, y aprendieron a obtener el fuego y a controlarlo (entre hace 1,2 millones y 800.000 años), aunque su uso para cocinar data de unos 400.000 años, lo que se considera un acontecimiento transformador en la evolución humana (Copeland y Hardy, 2018). Precisamente, el aumento de las tasas de digestión oral del almidón, debido a la evolución de la variación del número de copias del gen *AMY1*, se solapa con la adopción del fuego para cocinar por parte de nuestros ancestros (Hardy et al., 2015). Sin embargo, todavía existe un gran debate sobre las adaptaciones alimentarias de los homínidos, sobre todo durante los primeros estadios evolutivos, y no siempre hay concordancia entre las interpretaciones dietéticas

basadas en datos isotópicos, como los del ^{13}C , que indican un consumo de vegetales en entornos abiertos, y los datos de textura y desgaste oclusal que apuntan hacia el consumo de dietas más blandas y no tan coriáceas como se pensaba, por ejemplo, para el género *Paranthropus* (Martínez et al., 2016).

Como ya se ha indicado, no parece que en el Paleolítico hubiera muchas personas con obesidad, salvo quizá algunas mujeres reflejadas en las tallas paleolíticas y posteriores, cuya interpretación aún es dudosa. El modo de vida y los tipos de dieta no parece que favorecieran la obesidad en estas etapas evolutivas, pero sí es posible que se desarrollara bajo determinadas circunstancias una rápida capacidad de acumular grasa (Johnson, Lanaspa, Fox, 2021). Hasta ese momento, los humanos no tenían la capacidad de producir los alimentos por sí mismos y almacenarlos para poder disponer de ellos, hecho que cambió gracias al desarrollo de la agricultura y la ganadería, que se inició durante el periodo Neolítico. A partir de esta etapa, las diferentes poblaciones humanas fueron capaces de cultivar plantas, así como criar y domesticar distintos animales, y se produjo en ellas un importante cambio en su consumo diario. La principal fuente de alimentos volvió a ser de origen vegetal, adquiriendo una gran importancia los cereales que llegaron a formar una gran parte de la dieta (en torno al 50-90%, dependiendo de las poblaciones geográficas) (Haile, Neme, Belachew, 2017). La ingesta de proteínas animales quedó en un segundo plano, suponiendo tan solo un 10% del consumo diario, aunque se introdujo progresivamente el consumo de leche al que se adaptaron genéticamente muchos grupos ganaderos. Dicha adaptación se ha relacionado con la presión por la escasez de alimentos o por las consecuencias de una mayor exposición a agentes patógenos (en relación con animales, cultivos, o por vivir en proximidad con otros individuos sin un saneamiento adecuado) (Evershed et al., 2022).

El patrón alimentario neolítico fomentó una ingesta de proteínas y grasas insuficiente, se redujo la esperanza de vida aproximadamente 5 años y disminuyó la estatura media debido a una nutrición reducida y/o una mayor carga de enfermedades infecciosas (Marciniak et al., 2022); es posible que a lo largo de este periodo pudieran presentarse ya casos de sobrepeso y obesidad, o al menos de RI, como consecuencia del excesivo consumo de carbohidratos

(Hernán, 2005; Martínez, 2009). Además, durante el Neolítico se produjo un incremento incipiente del sedentarismo, aunque no como el que se conoce en la actualidad, pues la agricultura implicaba un importante gasto energético, hecho que se extendería prácticamente hasta el inicio de la primera Revolución Industrial de finales del siglo XVIII y mediados del XIX, iniciada en Inglaterra. Durante el siglo XIX este proceso histórico de transformaciones socioeconómicas se fue extendiendo a otros países de Europa occidental, así como a los EE.UU y a Japón. Cabe destacar que los desplazamientos se fueron mecanizando principalmente por la aparición de la bicicleta, la motocicleta, los carromatos tirados por caballos y los vehículos a motor (Lieberman, 2011). Además, las máquinas fueron capaces de producir alimentos a gran escala para el consumo de la población a precios bajos y asequibles (“revolución agrícola”), y tras las dos guerras mundiales aumentó notablemente el consumo de alimentos que no habían tenido un gran protagonismo en las épocas anteriores, como los azúcares simples y los aceites vegetales. Todos estos cambios tuvieron lugar inicialmente en las sociedades occidentales, introduciéndose en otros grupos humanos posteriormente, aunque existen aún muchas sociedades en transición demográfica, epidemiológica y nutricional.

En la actualidad, una de las principales causas que está modificando la cultura alimentaria de las sociedades humanas es el consumo cada vez mayor de alimentos procesados, caracterizados por tener una elevada cantidad de grasas saturadas, grasas trans, sal y azúcares (Vizmanos, Hunot, Capdevila, 2006), lo que está produciendo importantes desequilibrios en la dieta y un incremento del sobrepeso y la obesidad (Aguirre, 2016). Otro de los principales motivos del incremento de peso es la gran reducción de la actividad física debido a la urbanización, con un acceso de la población cada vez mayor al transporte, la creación de nuevas tecnologías y la realización de actividades muy sedentarias, como ver la televisión, jugar a videojuegos y trabajar con el ordenador (López de Blanco y Carmona, 2005; Gaesser y Angadi, 2021). El cambio de hábitos no sólo se ha producido por una modificación en el patrón de la alimentación, sino por un conjunto de modificaciones a nivel socioeconómico, cultural, en el modo de vida y muchos

comportamientos individuales, parte de los cuales están implicados en el creciente aumento de la obesidad. Por ello, existe un consenso bastante generalizado sobre que la elevada prevalencia actual de obesidad no ha sido generada tanto por una modificación en los genes (mutaciones en sentido estricto), como ya se ha señalado anteriormente, sino por cambios en el estilo de vida de las poblaciones (Bray et al., 2016; Reddon, Guéant, Meyre, 2016) que han interactuado con nuestros genes por diferentes vías (incluidas las epigenéticas), y que han conducido a una respuesta en forma de acumulación excesiva de la grasa, a numerosas enfermedades de tipo crónico y a un aumento de la morbimortalidad (Kivimäki et al., 2022).

Hipótesis sobre los antecedentes evolutivos de la obesidad

Desde un punto de vista evolutivo, han sido varios los autores (principalmente desde el ámbito de la medicina, la antropología y la biología) que se han interesado por el llamado “desajuste evolutivo” de nuestro organismo a nivel morfofisiológico y metabólico y han propuesto diversas explicaciones en forma de hipótesis (p.ej., Neel, 1962; Hales y Barker, 1992; Fernández-Real y Ricart, 1999; Gluckman, Hanson, Spencer, 2005; Speakman, 2007, 2008; Stöger, 2008). Según Lieberman (2011) “...*este desajuste se puede aplicar a las interacciones cambiantes entre genes y ambiente, de forma que todos los humanos hemos heredado miles de genes (alelos) que han ido interactuando con su ambiente, y se han seleccionado diversas variantes genéticas a lo largo de las generaciones porque mejoraban la capacidad de nuestros antepasados para sobrevivir y reproducirse bajo determinadas condiciones ambientales*”. Sin embargo, debido al continuo y rápido cambio del ambiente de las últimas décadas se ha podido producir una “mala respuesta” de nuestros genes ante dichos cambios provocando enfermedades, como la obesidad y sus comorbilidades asociadas (p.ej., hipertensión, DM2, enfermedad coronaria, tumores, etc.). A continuación, se describen algunas de las principales hipótesis sobre los posibles antecedentes evolutivos de la obesidad; casi todas ellas tienen como factor común la resistencia a la insulina (RI).

El genotipo ahorrador (o eficiente)

En 1962 Neel sugirió que la DM2 era el resultado de un “genotipo ahorrador” o “eficiente” que se había vuelto perjudicial debido al progreso (Neel, 1962). La hipótesis señalaba en que la rápida descarga de insulina, en respuesta a la hiperglucemia posterior a la ingesta de alimentos (similar a lo que ocurre en los carnívoros), fue ventajosa para nuestros ancestros, permitiéndoles acumular grasa con el objeto de utilizar la energía sobrante durante los periodos de escasez de alimentos, probablemente habituales en diversas fases de nuestra evolución. Sin embargo, en un ambiente de comida abundante como el actual, esta respuesta resultaría nociva, ya que un exceso de producción de insulina conduciría a la RI y a la diabetes. Esta hipótesis se ha usado para explicar la alta incidencia de DM2 en poblaciones “aculturadas”, como los indios Pima (especialmente en los asentados en EE.UU.), los aborígenes australianos, los Inuit, los habitantes de las islas del Pacífico (Micronesia, Melanesia, etc., como los Nauru) y algunos grupos subsaharianos, entre otros, donde hay elevadas frecuencias de DM2 (p.ej., más del 30% en individuos mayores de 15 años en Micronesia; Zimmet, 2011). Se supone que estas poblaciones se asentaron en estas zonas en pequeños grupos, y que vivían en circunstancias ambientales difíciles, lo que favoreció la persistencia (o la aparición) de variantes genéticas ahorradoras o “diabetogénicas” (Chacín et al., 2011). Por otra parte está documentado que, a pesar de la agricultura, las poblaciones neolíticas y otras más recientes sufrieron periodos de hambruna recurrentes (Prentice, 2005) y que, como ya se ha señalado, los primeros agricultores tenían una dieta menos adecuada que los cazadores-recolectores, por lo que el “genotipo ahorrador” pudo ser favorable hasta tiempos relativamente recientes. En definitiva, esta hipótesis se basa en que el desarrollo actual de la obesidad es consecuencia de genes heredados de nuestros antepasados, que ahora responden ante el exceso de energía, provocando una gran acumulación de grasa y numerosas patologías concomitantes.

No obstante, la hipótesis de Neel ha sufrido diversas críticas. La principal es debida a que la misma presupone la existencia de periodos de hambruna lo suficientemente severos como para seleccionar estos “genes ahorradores” durante los 2,5 millones de años

de duración del Paleolítico, lo cual ha sido rechazado por algunos autores (Speakman, 2007; Prentice, Hennig, Fulford, 2008). Además, muchas de las poblaciones que han desarrollado altas tasas de obesidad y diabetes, como los habitantes de las islas del Pacífico, no parece que hayan tenido una historia de hambrunas y carencias alimentarias (Baschetti, 1998). Existen también evidencias de que en los indios Pima, los individuos más sensibles a la insulina (no resistentes) son los que tienen una mayor tendencia a ganar peso, si bien la hiperinsulinemia que acompaña a la RI podría contrarrestar el aumento de peso mediante un incremento de la termogénesis (Carrasco y Galgani, 2012). Por el contrario, las poblaciones de origen europeo no tienen unas tasas tan elevadas de diabetes, lo que podría explicarse por una adaptación a algunos alimentos diabetogénicos, para los que el resto de seres humanos no está equipado genéticamente, ya que habrían empezado a ingerirlos más recientemente, como es el caso del azúcar (Eaton y Konner 1985; Eaton, Konner, Shostak, 1988). Finalmente, según la hipótesis de Neel, los actuales cazadores-recolectores y los agricultores de subsistencia deberían acumular reservas grasas y desarrollar sobrepeso u obesidad entre los periodos de escasez de alimentos, lo cual no ha sido comprobado; de hecho, mantienen índices de masa corporal (IMC) medios con valores de 19 kg/m² (Speakman, 2007).

En respuesta a estas y otras críticas se han propuesto diversas alternativas para explicar las bases evolutivas de la obesidad y enfermedades relacionadas (ver siguientes hipótesis), y el propio Neel revisó posteriormente su hipótesis original (Neel, 1992, 1999), señalando que la diabetes causada por genes adaptados específicamente a la inanición intermitente, era parte de una teoría más compleja de diversas patologías relacionadas entre sí (obesidad, DM2 e hipertensión), que tendrían lugar en organismos fisiológicamente adaptados a entornos alejados de la modernidad y llevados a sus límites debido a los recientes cambios ambientales.

El fenotipo ahorrador

La hipótesis del “fenotipo ahorrador” se refiere a la asociación que existe entre el bajo peso al nacimiento y el aumento del riesgo de desarrollar

enfermedades cardiometabólicas en la vida adulta. Este término fue acuñado inicialmente por Hales y Barker (1992) que basaron su hipótesis en el papel que jugaba la malnutrición materna en las primeras etapas de la vida fetal y neonatal (ver Wilson, 1999). En 2001, estos autores actualizaron la hipótesis postulando que el fenotipo ahorrador podía ser una adaptación metabólica y fisiológica: dicho fenotipo respondería a la malnutrición fetal preservando selectivamente los órganos más vitales del cuerpo, como el cerebro, preparando al feto para un entorno postnatal en el que los recursos serían escasos. Hipotéticamente, el entorno nutricional fetal adapta al embrión para sobrevivir a largo plazo en un entorno postnatal de similares características. La hipótesis afirma que los cambios permanentes en el metabolismo de la insulina-glucosa durante las primeras etapas de la vida ayudan a la supervivencia del organismo (Hales y Barker, 2001), al seleccionar una trayectoria adecuada de crecimiento en respuesta a las señales ambientales. Así, en condiciones de un suministro anormal de macro y sobre todo de micronutrientes, el feto se volvería nutricionalmente ahorrador, lo que conllevaría una disminución de su crecimiento, diversas adaptaciones metabólicas y hormonales, y una alteración en el crecimiento y funcionalidad de las células β del páncreas, responsables de la secreción de insulina. La posterior transición del individuo hacia una nutrición normal (o a una sobre-nutrición) provocaría que las adaptaciones que le permitieron sobrevivir en condiciones adversas fueran ahora desventajosas, aumentando el riesgo de desarrollar DM2, bien por una reducida secreción de insulina o por una resistencia a la misma.

Aunque los mecanismos de estas adaptaciones no están totalmente claros, las modificaciones epigenéticas de la expresión génica parecen desempeñar un papel importante. Así, Gluckman Hanson y Spencer (2005) señalaron en su “Predictive Adaptive Response Hypothesis”, que un feto que se desarrolla en un entorno nutricional adverso se adapta metabólicamente (programación o *imprinting* metabólico) de tal modo que, en el futuro, en condiciones de exceso de aporte energético, emergen la obesidad y el síndrome metabólico como consecuencia de una inadecuación con el entorno nutricional existente (Rickard y Lummaa, 2007). Los neonatos de bajo peso representan por tanto “fenotipos de supervivencia” con una serie de

características que aumentan su probabilidad de supervivencia inmediata después de una experiencia nutricional deficiente en el útero. Stöger (2008) propuso la “hipótesis epigenómica ahorradora” o del “epigenotipo ahorrativo”, que señala la existencia de una herencia epigenética del riesgo de enfermedad. Esta hipótesis postula la existencia de un antiguo sistema fisiológico canalizado para ser ahorrador y codificado genéticamente (aproximándose a la hipótesis de Neel), y sostiene que el riesgo de enfermedad de cada individuo está determinado por eventos epigenéticos (secundando la del fenotipo ahorrador). Así, pequeñas modificaciones epigenéticas en muchos *loci* genómicos (redes de regulación genética) podrían alterar la forma de los distintos canales como respuesta a las influencias ambientales y de ese modo establecer una predisposición a enfermedades complejas, tales como el síndrome metabólico (ligado a la obesidad y a la RI). En definitiva, la susceptibilidad a la enfermedad vendría determinada por variaciones epigenéticas y los epigenotipos correspondientes tendrían el potencial de heredarse de generación en generación, siendo el gen de la leptina candidato para la adquisición de un epigenotipo ahorrador (Stöger, 2008).

Estas hipótesis “ahorradoras” parecen probables, ya que es conocido que las alteraciones nutricionales durante el embarazo desencadenan respuestas adaptativas que pueden llevar a la pérdida de células (nefronas, cardiomiocitos, células pancreáticas, células de músculo esquelético, etc.) en diferentes órganos, a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos, como el cerebro. Estos cambios son necesarios para la supervivencia del feto en un ambiente nutricional adverso, pero condicionan o “programan” en los individuos una menor capacidad metabólica funcional para su vida adulta cuando se exponen a un ambiente nutricional desfavorable (alimentación rica en carbohidratos y grasas saturadas) y a la falta de ejercicio (Aguilera Méndez, 2020). Los cambios ambientales durante el desarrollo temprano pueden hacer que la trayectoria seleccionada se vuelva inadecuada, con los consiguientes efectos adversos para la salud. Esta paradoja genera dudas sobre si el fenotipo ahorrador es adaptativo para la descendencia humana (Wells, 2007; Vaag et al., 2012). Hay que considerar también que el bajo peso al nacer por sí solo

no significa necesariamente una manifestación del fenotipo ahorrador, pues hay evidencias de que otros factores influyen en la relación bajo peso al nacer-enfermedad. Factores como la edad de la madre, la insuficiencia placentaria, el estrés, el tabaquismo o el consumo de diversas drogas y alcohol también aumentan la probabilidad de bajos pesos al nacimiento (Martínez et al., 2017).

La hipótesis predatoria o del gen a la deriva

Una hipótesis alternativa a la del genotipo ahorrador es la denominada “predatoria” o del “gen a la deriva” (Speakman, 2007, 2008), basada en los patrones actuales de distribución de la obesidad, que indican que la acumulación de grasa no ha sido objeto de una fuerte selección positiva ni durante un período de tiempo tan prolongado como propone Neel. Según esta hipótesis, la obesidad se debería a la fijación al azar de una serie de genes que durante la evolución humana controlaban el límite superior de la grasa corporal. Inicialmente, se trataría de un escenario evolutivo en el que el organismo tenía unos límites inferior y superior de grasa, que estarían bajo el efecto de una doble selección: el límite inferior se habría establecido (como en otros animales) por el riesgo de morir por hambre y el superior por el riesgo de depredación, al ser individuos más pesados y lentos. El riesgo de ayuno promovería la acumulación de grasa y, en consecuencia, individuos masivos, y el riesgo de ser depredado promovería individuos ágiles y delgados (Speakman, 2007).

En los últimos 2 millones de años la selección contra el límite superior se habría relajado debido a la caza cooperativa, al uso de las armas y del fuego, es decir, se habría ido eliminando el riesgo que suponían los depredadores, y los genes que controlaban dicho límite podrían haber mutado aleatoriamente y experimentado deriva genética. También podría decirse que al desaparecer progresivamente la presión de la depredación, la evolución se habría desplazado hacia la defensa del déficit energético (Speakman, 2014; Castillo, Orlando, Garver, 2017). Según esta hipótesis en las poblaciones en las que no hay depredadores naturales habría mayores tasas de obesidad, como puede ser en los grupos del Pacífico. Todo lo anterior, junto con el desarrollo y perfeccionamiento de la

marcha bípeda y un mayor cerebro que permitía anticiparse a los acontecimientos y tener un buen conocimiento de su hábitat, hizo que ya no fuera tan necesario mantener una buena condición física (que nuestros ancestros paleolíticos tendrían mayoritariamente), por lo que el almacenamiento de grasa en el cuerpo aumentó, aunque también se consumía en sus actividades diarias (Speakman, 2007, 2008).

Este escenario se complementa con la idea de que los seres humanos nunca estuvieron expuestos a elevados consumos de grasa durante su evolución. Las mutaciones que afectaron a la función de los genes que regulan la oxidación de las grasas pudieron estar sometidas igualmente a la deriva genética. De hecho, esta capacidad varía entre los individuos, pero no habría consecuencias negativas siempre que los niveles dietéticos de grasa se mantuvieran bajos. Sin embargo, en cuanto aumentaron los niveles de consumo de grasa los portadores de ciertos alelos quedarían expuestos y serían susceptibles a una predisposición a la obesidad (Speakman, 2007, 2008). En resumen, la predisposición genética a desarrollar obesidad no es un aspecto beneficioso obtenido gracias a la selección de variantes genéticas de tipo ahorrador o muy eficaces a la hora de almacenar grasa, sino un efecto sin ninguna ventaja, debido a una alteración genética completamente aleatoria que habría tenido como consecuencia que algunos individuos hubiesen mantenido genes para no aumentar excesivamente su masa corporal y otros hubiesen perdido estas variantes (o hubieran adquirido genes más ahorrativos). Por ello, solo algunas poblaciones presentan obesidad, siendo las prevalencias muy diferentes entre los distintos grupos humanos (Speakman, 2007, 2008).

Coevolución de los sistemas metabólico e inmunitario

Es sabido que la RI es parte esencial de la respuesta inflamatoria, necesaria para la reparación de los tejidos y la destrucción de los patógenos, y que la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad es un importante mecanismo etiológico en la disminución de la señalización de la insulina (Cachofeiro et al., 2006; de Luca y Olefsky, 2008). En este sentido, la inflamación causa resistencia celular autónoma a la insulina en el músculo, el hígado y en las células

adiposas, e intenta mantener el flujo de energía hacia los órganos fundamentales para la supervivencia de la especie como por ejemplo el cerebro, la placenta, la glándula mamaria, sistema de defensa, etc. (Fernández-Real, 2002; Ricart y Fernández-Real, 2010). Es decir, durante la inflamación se intentarían cubrir las necesidades energéticas de los órganos fundamentales cuyo metabolismo no depende de la insulina periférica (Fernández-Real y Ricart, 1999; Ricart y Fernández Real, 2010).

Las hipótesis anteriores se basan principalmente en las hambrunas sufridas a lo largo de la evolución humana y su impacto sobre el metabolismo energético. Sin embargo, algunos autores han señalado el papel de las infecciones como presión evolutiva, y han propuesto una interacción entre los sistemas metabólico e inmunológico, resultado de una coevolución de ambos promovida por las presiones desencadenadas por el ayuno, la infección y el tipo de ingesta (Fernández-Real y Ricart, 1999; Ricart y Fernández-Real, 2010). Uno de los principales promotores de esta hipótesis, basada en la RI como un hecho ventajoso desde un punto de vista evolutivo para luchar contra las infecciones, ha señalado que “Diferentes variantes genéticas que predisponen al desarrollo de RI pueden haber sido históricamente ventajosas en el contexto de una poderosa respuesta inmune innata. De hecho, las enfermedades infecciosas y los traumatismos han constituido las mayores presiones evolutivas en el pasado” (Fernández-Real, 2012). Por tanto, una respuesta inmunitaria incrementada sería beneficiosa en este contexto, pero al reducirse la sensibilidad a la insulina por parte de determinados tejidos se incrementaría el riesgo de desarrollar DM2 en un ambiente modernizado. Un ejemplo que señala el autor para apoyar esta hipótesis sería el de los indios Pima y otras poblaciones nativas americanas, donde algunos individuos fueron seleccionados tras sobrevivir a las infecciones después del contacto con los europeos a partir del siglo XVI. Dichas infecciones se produjeron por la transmisión de patógenos desconocidos hasta el momento y por los traumatismos sufridos durante las contiendas, lo que produjo una gran mortalidad poblacional. Los portadores de variantes genéticas que les hacían resistentes a las infecciones y que desarrollaron RI sobrevivieron, lo que podría explicar las elevadas frecuencias de DM2 observadas

actualmente en estas poblaciones (Fernández-Real, 2012). Como ya habían indicado previamente Fernández-Real y Pickup (2007, 2012), la respuesta inmunitaria podría estar relacionada y regulada tanto por una predisposición genética y/o programación fetal, como por presiones evolutivas causadas por infecciones agudas a nivel poblacional (pandemias), o por una exposición crónica de escasa intensidad a los agentes infecciosos.

Conclusiones

Nuestra especie es fruto de un éxito evolutivo por lo que resulta difícil entender la existencia de algunas patologías, como la obesidad, sin considerar que sus causas están vinculadas a una situación que ya no existe o que está cambiando. La capacidad de supervivencia de *Homo sapiens* es una clara evidencia de que nuestro genoma, tal y como se ha ido conformando, nos ha permitido un excelente nivel de adaptación a distintos ambientes, incluso a los más desfavorables, como los representados por las largas épocas de frío, hambrunas e infecciones que ha sufrido la Humanidad. Las hipótesis de los seres “metabólicamente ahorrativos”, seleccionados a lo largo de la historia, especialmente dotados para sobrevivir en estados de carencia, cobran visos de realidad al observar algunos aspectos de la variabilidad humana en las últimas décadas, en las que estamos asistiendo al crecimiento universal de la obesidad, junto con la RI y la concomitante DM2.

Los recientes cambios en la forma de vida, principalmente a través de las modificaciones en la dieta y el aumento del sedentarismo, subyacen en las elevadas tasas de obesidad observadas en muchas poblaciones; nuestro diseño evolutivo parece que no está siendo capaz de asimilar dichos cambios, lo que está produciendo una serie de desajustes que han desembocado en el desarrollo de numerosas enfermedades de tipo crónico cuya etiología es compleja. Probablemente no hay una única explicación sobre los antecedentes evolutivos de la obesidad, por qué son más habituales en algunos grupos humanos y no en otros, pero las distintas hipótesis expuestas, con sus puntos a favor y en contra, pueden arrojar luz sobre este tema.

Financiación. Este trabajo ha sido apoyado por el Proyecto IT1693-22, 2022/2025 (Grupo Consolidado de Investigación del Gobierno Vasco) y por el Proyecto Food-EQUITY US21/22 (UPV/EHU Empresa-Universidad-Sociedad).

Referencias

- Aguilera Méndez A. (2020). La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos. *CIENCIA Ergo Sum Rev Cient Multidis Univ Auton Estad Mex* 27(3). doi: <https://doi.org/10.30878/ces.v27n3a7>
- Aguirre P. (2016). Alimentación humana: el estudio científico de lo obvio. *Salud colect* 12(4): 463-472. doi: 10.18294/sc.2016.1266.
- Baquedano E. (2016) Homínidos y carnívoros. El debate caza v/s carroñeo a la luz de las técnicas tafonómicas. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)
- Baschetti R. (1998). Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med* 91 (12): 622-625. doi: 10.1177/014107689809101203.
- Beller A.S. (1977). *Fat and Thin. A Natural History of Obesity*. New York (US): Farrar, Straus and Giroux.
- Bray G.A., Bouchard C. (2004). *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*. New York (US): Marcel Dekker.
- Bray G.A., Frühbeck G., Ryan D.H., Wilding, J.P.H. (2016). Management of obesity. *Lancet (British edition)* 387(10031): 1947-1956. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3
- Cachofeiro V., Miana M., Martín-Fernández B., de las Heras N., Lahera V. (2006). Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 4(4): 195-204.
- Carrasco F., Galgani J. (2012). Etiopatogenia de la obesidad. *Rev Med Clin Condes* 23(2): 129-135. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70289-4
- Castillo J.J., Orlando R.A., Garver W.S. (2017). Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. *Genes Nutr* 12(1): 29. doi:10.1186/s12263-017-0581-3
- Chacín MC., Rojas J., Pineda C., Rodríguez D., Núñez Pacheco ML., Márquez Gómez M., Leal N., Añez R., Toledo A., Bermúdez Pirela V. (2011). 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. *Rev Síndrome Metabolico* I(1).

- Copeland L., Hardy K. (2018). Archaeological Starch. *Agronomy* 8: 4. doi:10.3390/agronomy8010004
- de Luca C., Olefsky J.M. (2008). Inflammation and insulin resistance. 2007 Federation of European Biochemical Societies. *FEBS Letters* 582 (2008) 97-105. doi:10.1016/j.febslet.2007.11.057
- Diels S., Vanden Berghe W., Van Hul W. (2020). Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obes Rev* 21 (7). <https://doi.org/10.1111/obr.13019>
- Dixon A.F., Dixon B.J. (2011). Venus figurines of the European Paleolithic: symbols of fertility or attractiveness? *J Anthropol Article ID* 569120. doi:10.1155/2011/569120.
- Eaton S.B., Konner M. (1985). Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 312: 283-289. doi:10.1056/NEJM198501313120505.
- Eaton S.B., Konner M., Shostak M. (1988). Stone agers in the fast lane: Chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 84(4): 739-749. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90113-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90113-1)
- Evershed R.P., Davey Smith, G., Roffet-Salque M., Timpson A., Diekmann Y., Kyon M.S., et al. (2022). Dairying, diseases and the evolution of lactase persistence in Europe. *Nature* 609: E9. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05227-6>
- Fernández-Real J.M. (2012). Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad. *Av Diabetol* 28(2): 55-58. doi:10.1016/j.avdiab.2012.03.002
- Fernández-Real J.M., Pickup J.C. (2007). Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 19 (1): 10-15. doi:10.1016/j.tem.2007.10.004
- Fernández-Real J.M., Pickup J.C. (2012). Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 55: 273-278. doi:10.1007/s00125-011-2387-y
- Fernández-Real J.M., Ricart W. (1999). Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 42: 1367-1374. <https://doi.org/10.1007/s001250051451>
- Gaesser G.A., Angadi, S.S. (2021). Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. *iScience* 24: 102995. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102995>
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Spencer H.G. (2005). Predictive adaptive responses and Human evolution. *Trends Ecol Evol* 20(10): 527-533. doi:10.1016/j.tree.2005.08.001
- González-González J.J., San-Álvarez L., García Bernardo C. (2008). La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp* 84(4): 188-195.
- Haile B., Neme K., Belachew T. (2017). Evolution of human diet and effect of globalization on regional diet with emphasis to the Mediterranean diet. *Nutr Food Sci* 47(6): 869-883. doi: 10.1108/NFS-02-2017-0017
- Hales C.N., Barker D.J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35(7): 595-601. doi:10.1007/BF00400248.
- Hales C.N., Barker D.J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60(1): 5-20. doi:10.1093/bmb/60.1.5.
- Hardy K., Brand Miller J., Brown K.J., Thomas M.G., Copeland L. (2015). The importance of dietary carbohydrate in human evolution. *Q Rev Biol* 90: 251-268. doi: 10.1086/682587.
- Hernán C. (2005). La selección genética programó nuestra alimentación ¿Deberíamos volver a la comida del hombre del Paleolítico? *Rev Argent Cardiol* 73(3): 244-248.
- Jobling M.A., Hurles M.E., Tyler-Smit C. (2004). *Human Evolutionary Genetics. Origins, peoples and disease.* New York (US): Garland Science.
- Johnson R.J., Lanaspa M.A., Fox J.W. (2021). Upper Paleolithic Figurines Showing Women with Obesity may Represent Survival Symbols of Climatic Change. *Obesity* 29(1): 11-15. doi: 10.1002/oby.23028
- Kivimäki M., Strandberg T., Pentti J., Nyberg S., Frank Ph., Jokela M., et al. (2022). Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 253-263. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X
- Lieberman D.E. (2011). *La historia del cuerpo humano. Evolución, salud y enfermedad.* Barcelona: Editorial Pasado y Presente.
- Loos R.J.F., Yeo G.S.H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev* 23: 121-133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
- López de Blanco M., Carmona A. (2005). La transición alimentaria y nutricional: Un reto en el siglo XXI. *An Venez Nutr* 18(1): 90-104.
- Macho T., Martí A., Martínez J.A. (2000). Estudios genéticos de la obesidad en humanos. *Med Clin (Barcelona)* 115: 103-109.
- Marciniak S, Bergey CM, Silva AM, Hałaszkó A, Furmanek M, Veselka B, et al. (2022). An integrative skeletal and paleogenomic analysis of stature variation suggests relatively reduced health for early European farmers.

- Proc Natl Acad Sci USA 119(15): e2106743119. doi: 10.1073/pnas.2106743119.
- Martínez L.M., Estebanaranz-Sánchez F., Galbany J., Pérez-Pérez A. (2016). Testing Dietary Hypotheses of East African Hominines Using Buccal Dental Microwear Data. *PLoS One* 11(11): e0165447. doi:10.1371/journal.pone.0165447
- Martínez R.M., Jiménez A.I., González H., Ortega R.M. (2017). Prevención de la obesidad desde la etapa perinatal. *Nutr Hosp* 34(4): 53-57. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1572>
- Martínez S.M. (2009). La alimentación humana: Una perspectiva biológica y médica. *Medicina (B. Aires)* 69(4): 487-488.
- Martos-Moreno G.A., Serra-Juhé C., Pérez-Jurado L.A., Argente J. (2017). Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 8 (Suppl): 21-32.
- Mateos A. (2012). Los orígenes de la alimentación humana: una perspectiva evolutiva. *CENIEH 2012*. Disponible en: <https://cir.cenieh.es/handle/20.500.12136/2393>
- Mateos A., Rodríguez J. (2010). Los orígenes evolutivos de la alimentación humana: una perspectiva evolutiva. *CENIEH 2010*: 1-63. Disponible en: <http://cir.cenieh.es/handle/20.500.12136/2394>
- Mozaffarian D., Hao T., Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. (2011). Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med* 364(25): 2392-2404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
- Neel J.V. (1962) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14(4): 353-362.
- Neel J.V. (1992). The thrifty gene revisited. En: J. Kobblerlong y R. Tattersall (Eds.). *The Genetics of Diabetes Mellitus*: 283-293. Academic Press. London (UK).
- Neel J.V. (1999). The "Thrifty Genotype" in 1998. *Nutr Rev* 57(5 Pt2): S2-S9. doi: 10.1111/j.1753-4887.1999.tb01782.x.
- OMS (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series; 2000.
- Prentice A.M. (2005). Starvation in humans: Evolutionary background and contemporary implications. *Mech Ageing Dev* 126: 976-981. doi: 10.1016/j.mad.2005.03.018.
- Prentice A.M., Hennig B.J., Fulford A.J. (2008). Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes* 32 (11): 1607-1610. doi: 10.1038/ijo.2008.147.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Argyropoulos G., Walts B., Pérusse L., Bouchard, C. (2006). The Human Obesity Gene Map: The 2005 update. *Obesity* 14(4): 529-644. doi: 10.1038/oby.2006.71.
- Reddon H., Guéant J-L., Meyre D. (2016). The importance of gene-environment interactions in human obesity. *Clin Neurosci Res* 130(18): 1571-1597. doi:10.1042/CS20160221
- Ricart W., Fernández-Real J.M. (2010). La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. *Endocrinol Nutr* 57(8): 381-390. doi: 10.1016/j.endonu.2010.05.003
- Rickard I.J., Lummaa V. (2007). The Predictive Adaptive Response and metabolic syndrome: Challenges for the hypothesis. *Trends Endocrinol Metab* 18(3): 94-99. doi: 10.1016/j.tem.2007.02.004.
- Speakman J.R. (2007). A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the "predation release" hypothesis. *Cell Metab* 6(1): 5-12. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.004.
- Speakman J.R. (2008). Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the "drifty gene" hypothesis. *Int J Obes* 32(11): 1611-1617. doi: 10.1038/ijo.2008.161.
- Speakman J.R. (2014). If body fatness is under physiological regulation, then how come we have an obesity epidemic? *Physiology* 29(2): 88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
- Stöger R. (2008). The thrifty epigenotype: An acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 30(2): 156-166. doi: 10.1002/bies.20700.
- Thaker V.V. (2017). Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 28(2): 379-405.
- Ulijaszek S.J., Mann N., Elton S. (2012). *Evolving Human Nutrition*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., Ghaly W., Mantzoros C. (2018). Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* (1): 13-33. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.
- Vaag A.A., Grunnet L.G., Arora G.P., Brøns C. (2012). "The thrifty phenotype hypothesis revisited". *Diabetologia* 55(8): 2085-2088. doi:10.1007/s00125-012-2589-y.
- Vizmanos B., Hunot C., Capdevila F. (2006). Alimentación y obesidad. *Investigación en salud* 8(2): 79-85.
- Wells J.C. (2007). "The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect". *Biol Rev Camb Philos Soc* 82(1): 143-172. doi:10.1111/j.1469-185X.2006.00007.x.
- Wilson J. (1999). The Barker Hypothesis. An analysis. *Aust NZ J Obstet Ginecol* 39(1): 1-7. doi: 10.1111/j.1479-828x.1999.tb03432.x.
- Zimmet P. (2010). Nauru and Mauritius: Barometers of a Global Diabetes Epidemic. *J Med Sci* 3(2): 78-81.