



## CARTA AL EDITOR

# A más de sesenta años de la hipótesis del genotipo ahorrador

*More than sixty years after the thrifty genotype hypothesis*

Sergio V. Flores<sup>a</sup>, Ángel Roco-Videla<sup>b</sup>✉.

<sup>a</sup> Universidad Arturo Prat, Chile.

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Magíster en Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### **Historia del Artículo:**

Recibido: 18 12 2023

Aceptado: 17 05 2024

#### **Key words:**

Thrifty Genotype; Famine;  
Diabetes; Obesity.

#### **Palabras clave:**

Genotipo Ahorrador;  
Hambruna; Diabetes,  
Obesidad.

Sr Editor:

Cuando revisábamos la publicación de Carrasco y Carrasco<sup>1</sup> en donde se analiza la relación entre la identificación del fenotipo ahorrador y la forma en que se pueden establecer estrategias preventivas y terapias personalizadas para el control del exceso de peso y su prevención, recordamos que la hipótesis del genotipo ahorrador ya tiene más de sesenta años y aún sigue siendo tema de discusión entre la comunidad científica. James Neel<sup>2</sup> en el año 1962 propuso la hipótesis del “genotipo ahorrador” ante la pregunta: ¿por qué ciertas poblaciones son propensas a la diabetes mellitus? Nos gustaría ahora plantear algunas consideraciones que creemos relevantes en cuanto al avance en la discusión dentro de esta línea de investigación.

La hipótesis del genotipo ahorrador postula que los genes que predisponen a la diabetes eran ventajosos para las poblaciones de cazadores-recolectores, permitiendo procesar los alimentos de forma eficiente, favoreciendo la deposición de grasa durante los períodos de abundancia de alimentos y dejándola disponible durante los períodos de escasez<sup>1,2</sup>. En la actualidad, este genotipo prepararía eficazmente a los individuos para una hambruna que nunca llega, dada la abundancia y continuidad del acceso a los alimentos. El resultado de este desajuste sería la obesidad crónica y los problemas metabólicos relacionados como lo es la diabetes tipo 2<sup>2</sup>.

Esta hipótesis se ha utilizado para explicar los elevados aumentos de los niveles de obesidad y diabetes en poblaciones que han introducido recientemente dietas “occidentales”, como los isleños del Pacífico Sur, los africanos subsaharianos<sup>3</sup>, los nativos americanos del suroeste de Estados Unidos<sup>1,2</sup> entre muchos otros grupos, donde las poblaciones latinoamericanas serían candidatas a las condiciones predichas por la hipótesis en cuestión, aunque pocos estudios se han centrado en esta perspectiva.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: angelroco@postgrado.ubo.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.05.011>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640 © 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Según esta hipótesis, los cazadores-recolectores modernos deberían aumentar sus reservas de grasa en los períodos entre hambrunas, predicción que ha sido refutada en algunos estudios<sup>4</sup>, probablemente porque no se ha incorporado el análisis del gasto energético.

En la actualidad la epigenética ha aportado nuevos antecedentes y perspectivas al análisis de esta hipótesis. Tsatsoulis et al.<sup>4</sup> señalan que la adaptación para la adquisición, carga y uso de la energía es un rasgo antiguo y complejo, que está codificado por una red de genes que responden al entorno como resultado de variaciones epigenéticas, es decir, el entorno cumple un rol fundamental en el desarrollo del sobrepeso, además de los factores genéticos propios del individuo. Esto amplía lo propuesto por Flier<sup>5</sup>, en donde se plantean dos enfoques principales: i) el aumento contemporáneo de la obesidad según el “modelo carbohidratos-insulina”, basado en el conocido sistema de funcionamiento de la insulina frente al aumento de carbohidratos; y ii) un sistema de mayor complejidad manejado y controlado por el sistema nervioso central a nivel hormonal, conocido como el “modelo de balance energético”.

Aunque la hipótesis del gen ahorrador ha sido atractiva, ha habido muy pocos candidatos para este gen. Esto ha llevado a hipótesis alternativas, como la hipótesis del “gen a la deriva”, que sugiere que nuestra capacidad para evitar la depredación en el último millón de años ha permitido que la obesidad se desarrolle en nuestra sociedad<sup>6</sup>. Johnson et al., proponen que la pérdida de la actividad enzimática de la uricasa (o enzima urato oxidasa) cumple con los criterios de un genotipo ahorrador ya que mutaciones en el gen, al elevar los niveles de ácido úrico en suero e intracelular, habría ayudado a la supervivencia de nuestros antepasados durante períodos prolongados de hambruna estacional. Sin embargo, hoy en día este mismo gen aumentaría nuestra susceptibilidad a la obesidad y la diabetes en respuesta a una dieta occidental<sup>6</sup>.

Recientemente, Pontzer<sup>7</sup> concluyó que la propensión al sobrepeso y la obesidad no es exclusiva de nuestra especie. Esta observación desafía la hipótesis del genotipo ahorrador, abriendo el camino a nuevas explicaciones, centradas en tendencias macro evolutivas.

Dimensiones como la tasa de cambio evolutivo y el papel del microbioma aún no se han integrado en este paradigma, por lo que la hipótesis del gen ahorrador sigue aún en desarrollo. La incorporación de conocimientos contemporáneos de disciplinas como la epigenética, la microbiología, la teoría evolutiva y la bioantropología nos abre toda una nueva línea de trabajo que proyecta el estudio del “gen ahorrador” a toda una nueva etapa.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernando CN, Gabriela CN. Identificación del fenotipo ahorrador para la personalización del manejo del sobrepeso y la obesidad. [Identification of the thrifty phenotype for the personalization of overweight and obesity management] Rev Med Clin Condes 2022; 33(2):154-162. doi: 10.1016/j.rmclc.2022.03.006
2. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? Am J Hum Genet. 1962;14(4):353-362.
3. Connor S. Scientists link obesity to “thrifty gene” of our ancestors. The (London) Independent 2003; 02-07. Available on: <https://www.independent.co.uk/news/science/scientists-link-obesity-to-thrifty-gene-of-our-ancestors-118206.html>
4. Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. Metab. 2013; 62(5):622-633. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004
5. Flier JS. Moderating “the great debate”: The carbohydrate-insulin vs. the energy balance models of obesity. Cell Metab. 2023;35(5):737-741. doi: 10.1016/j.cmet.2023.03.020
6. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Rodriguez-Iturbe B, Tolan D, Gaucher EA, et al. Do thrifty genes exist? Revisiting uricase. Obesity (Silver Spring). 2022;30(10):1917-1926. doi: 10.1002/oby.23540
7. Pontzer H. The provisioned primate: patterns of obesity across lemurs, monkeys, apes and humans. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2023;378(1888):20220218. doi: 10.1098/rstb.2022.0218