

As causas e as causas das causas da obesidade

The causes and the causes of the causes of obesity

Álvaro M. Dias¹; César Ornelas², Henrique T. Akiba³

¹Pesquisador Pós-doc do Laboratório de Neuroimagem – FMUSP e Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); ²Mestre Universidade de São Paulo; ³Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Resumo O presente artigo discute as causas da atual epidemia de obesidade à luz de variáveis evolucionárias e epigênicas. Sob esta perspectiva, a hipótese mais influente do campo denomina-se ‘hipótese da frugalidade’ e aponta a importância central de genes que aumentam a conservação energética, por força de sua importância no passado evolucionário da espécie. Em face desta perspectiva, o artigo destaca também a importância de fatores epigênicos e apresenta as principais implicações desta interação genética-epigênica para o desenvolvimento de melhores políticas de saúde pública.

Palavras-chave Obesidade; Epidemiologia; Evolução Biológica.

Abstract The current article discusses the causes of the current epidemics of obesity in terms of evolutionary and epigenetic variables. Under this perspective, the most influent hypothesis of the field is called ‘thrifty genotype hypothesis’. It suggests a core role for genes that increase energetic conservation, in accordance with their importance in the adaptive environment of the species. In face of that perspective, this article also highlights the importance of epigenetic variables, and presents the main consequences of this genetic-epigenesis interaction for the improvement of public health policies.

Keywords Obesity; Epidemiology; Biological Evolution.

Introdução

Malthus (1784-1834) não poderia imaginar, mas, contrariamente às suas previsões sobre um mundo sem disponibilidade de alimentos na proporção do crescimento demográfico, o que se verifica hoje é que o sobrepeso e a obesidade representam um problema de saúde pública um tanto mais expressivo que a fome, tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento: em todo o mundo, oitocentos milhões de pessoas estão abaixo do peso, enquanto um bilhão de pessoas está acima e trezentos milhões podem ser considerados clinicamente obesos¹.

Há mais de meia década, a obesidade representa a segunda maior causa de óbitos e um dos principais problemas de saúde pública nos Estados Unidos². Na Europa, um estudo de 2008, baseado em uma revisão sistemática de dados recentes (publicados pela Organização Mundial da Saúde), revelou que a prevalência de obesidade para o continente varia entre 4.0% e 28.3% para os homens e 6.2% e 36.5% para as mulheres³. Dados de 2005 indicam ainda que os índices de mortes por obesidade variam entre 5.8% (França) e 8.7% (Inglaterra), o que corresponde a 274000 mortes por ano⁴; e estes números continuam crescendo.

Em países como México, Egito e África do Sul, mais da metade dos adultos são obesos e mesmo em países muito pobres como Nigéria e Uganda, a obesidade está se tornando um problema de saúde pública com todo o corolário de conseqüências como

diabetes, hipertensão, câncer e problemas cardíacos⁵.

Paralelamente, a obesidade e o sobrepeso vêm se intensificando também entre jovens de idades diversas, em todo o mundo industrializado. Por exemplo, em um estudo célebre de 1997, Ogden e colaboradores registraram um aumento de peso em crianças de 4-5 anos (de cerca de 15%), mas não nas mais novas⁶; já na virada da década, estas crianças mais novas apresentaram aumento de peso entre 13-16% para meninos e em torno de 18% para meninas⁷.

Os fatores que levam a obesidade são amplamente reconhecidos: predisposições biológicas e balanço calórico positivo. Esta perspectiva se confirma atualmente através de estudos, os quais demonstram a existência de fatores de risco genético, que influenciam o metabolismo e favorecem o ganho de peso, desde que o indivíduo (ou a população) seja exposto a um balanço calórico positivo; para achados recentes, derivados de meta-análise ou estudos genéticos de largo escopo consultar⁸⁻¹³.

Mormente, esta perspectiva também se relaciona a evidências antigas sobre a associação entre obesidade e várias síndromes genéticas, como a de Prader-Willi, Lawrence-Moon-Biedl, síndrome de Cohen, Carpenter e Borjesson-Forsman-Lehman, as quais levam a um ganho excessivo de peso motivado por distúrbios do metabolismo, que determinam balanços positivos mesmo em face de dietas frugais.

Dito isto, é de se ter em vista que, a despeito da costumeira

relação entre obesidade e dietas hipercalóricas, existem pessoas (sobretudo de origem caucasiana) que não se tornam obesas ao serem submetidas a dietas desta natureza, enquanto estudos populacionais demonstram que indivíduos que se deslocam de sociedades mais tradicionais (majoritariamente não-caucasianas) para os centros industrializados se tornam especialmente vulneráveis, sobretudo quando passam a ocupar patamares econômicos inferiores, assim se expondo a uma alimentação ao mesmo tempo abundante e de baixa qualidade. Isto é, há um padrão de suscetibilidade populacional específico à obesidade. Corroborando esta perspectiva, estudos feitos nos EUA com jovens descendentes de latino-americanos mostraram prevalência de obesidade aumentada em relação a brancos e negros¹⁴, destacando que a obesidade entre eles é maior do que a da população latino-americana (no caso, mexicana) que não deixou seu país de origem, onde a dieta é tanto menos industrializada e tanto mais historicamente adaptada. Conforme estes dados sugerem que a suscetibilidade à obesidade se relacione a vetores da genética populacional¹⁵⁻¹⁷, mediados pela exposição a uma dieta hipercalórica para a qual estes grupos não estavam preparados, impõem a questão acerca das origens destas variações nos padrões de suscetibilidade. Em outras palavras: impõe-se saber por que estes migrantes são mais suscetíveis do que a população local, previamente instalada nos centros urbanos ocidentais.

Frente a esta questão, uma tendência predominante nos estudos de inspiração evolucionária¹⁸ é o apontamento do papel decisivo das grandes migrações pré-históricas, sobretudo àquela que deu origem à 'colonização do novo mundo', há cerca de dez mil anos, para a consolidação de tais diferenças. Segundo esta perspectiva¹⁸, inicialmente migrantes e não-migrantes compartilhavam fatores genéticos associados ao favorecimento do acúmulo de gorduras; subseqüentemente, os grupos que participaram das grandes migrações glaciais passaram a sofrer (ao longo destes últimos dez mil anos) maiores pressões para conseguir alimentos do que seus pares caucasianos, os quais compõem o maior contingente dos grandes centros urbanos ocidentais e neles impuseram um padrão alimentar que é particularmente prejudicial às populações étnicas.

Sob este mote, e tendo em vista a peculiar suscetibilidade de cada população e a relação disto com seu passado adaptativo, o presente artigo propõe uma concepção capaz de integrar de maneira significativa e original os níveis causais da atual epidemia de obesidade. Por fim, perspectivas objetivas, oriundas desta concepção, são endereçadas ao manejo do problema de saúde pública representado pelo distúrbio.

1. Causas Últimas da Obesidade: Do desejo de Comer à Tendência a Engordar

O famoso biólogo evolucionário Ernst Mayr propôs uma conceituação para explicar a causa de fenômenos biológicos que se faz especialmente propícia ao entendimento da epidemia de obesidade. Segundo ele, as causas de um fenômeno biológico podem ser divididas em 'causas proximais' e 'causas distais'¹⁹. Entre as primeiras se encontram todos os elos causais que podem ser encontrados no âmbito do fenômeno biológico

(genes, funcionamento orgânico, fatores ambientais); entre as segundas se encontram as pressões evolucionárias que levaram à seleção do traço em questão e que, portanto, não podem ser diretamente inferidas do mesmo.

Neste sentido, pode-se levantar a hipótese de que a atual epidemia de obesidade na população humana relacione-se tanto a 'causas proximais' (como a oferta de alimentos hiper-calóricos), quanto a 'causas distais', representadas pelos fatores de seleção envolvidos na fixação no repertório da espécie, de uma predisposição ao acúmulo de gordura.

Uma razão para se supor a importância da compreensão das causas distais é dada pelo fato de que a obesidade não apenas aumenta agudamente o risco de morte (a proporção quadril/cintura talvez seja a medida antropométrica mais fortemente correlacionada à suscetibilidade a derrames cerebrais, enfartes do miocárdio, anginas peitorais, entre outros)²⁰, como também a obesidade se correlaciona a distúrbios reprodutivos²¹. Juntos, estes fatores diminuem a adaptabilidade do portador de obesidade, ao que se soma a perspectiva de que tampouco se faz conhecida alguma outra característica que, na atualidade, acompanhe a obesidade produzindo um contrabalanceamento este seu custo adaptativo, como muitas vezes se supõe para várias patologias que igualmente se relacionam a suscetibilidades potencialmente desadaptativas. Um clássico exemplo se faz representado pela suscetibilidade aumentada à anemia falciforme entre alguns povos africanos, a qual traz como contrapartida benéfica, a maior resistência à malária, tornando o padrão vantajoso.

Disto desponha que as vicissitudes do 'ambiente de adaptação evolutiva da espécie' (AAE), em grande medida representado pelas savanas africanas (ambiente semi-árido, presença de grandes mamíferos, árvores relativamente baixas), tenham determinado as condições através das quais nossos ancestrais enfrentaram os mais diferentes desafios, como a conquista de parceiros, luta contra predadores e a busca por alimentos, devendo assim lançar alguma luz sobre este caráter²².

Em suma, é de se considerar que grande parte das tendências intencionais e não intencionais dos fenótipos da atualidade estejam de sobremaneira adaptadas aos desafios propostos no AAE e não aos da atualidade. E, particularmente, que a tendência para a realização de balanços energéticos positivos tenha sido vantajosa em uma longa época, em que representava a contrapartida possível às ameaças de um ambiente hostil.

Devemos ter em mente a espécie *Homo sapiens* apareceu há aproximadamente 122 mil anos, ao passo que a sociedade humana começou a transformar seu modo de vida há no máximo quinze mil anos, quando surgem os primeiros indícios de atividade agrícola²³ e a sociedade industrializada tem cerca de três séculos, tempo insuficiente para o acúmulo de alterações nos padrões alinhavados²⁴. Do que decorre o problema de se definir com precisão qual seria esta tendência ancestralmente selecionada. Muitos estudos sugerem que, durante a maior parte da existência da nossa espécie, os alimentos eram de disponibilidade inconstante²⁵, ou seja, o acúmulo de gordura entre hominídeos era menos comum. Grandes animais, ricos em proteínas e gordura, eram difíceis de serem capturados e, quando abatidos

ou encontrados mortos, tornavam-se alvo de cobiça de outros tantos carnívoros, os quais competiam pelas reservas calóricas disponibilizadas.

Dando escopo à seleção inicial de fenótipos congruentes a este paradigma eminentemente caracterizado pela baixa disponibilidade de calorias, é de se notar que a espécie foi favorecida pela seleção de dispositivos reforçadores do comportamento alimentar característico da busca por alimentos hipercalóricos. Por exemplo, as papilas gustativas com a função de reconhecer alimentos nutritivos já iniciam a transmissão de mensagens dotadas de valência e o mesmo se dá em relação ao aroma, que ativa o córtex entorrinal, também chamado de orbito-frontal e não por acaso modernamente relacionado a processos de tomadas de decisão e à intuição²⁶.

Paradigmaticamente, o sistema de prospecção e captação de alimentos dos seres humanos é francamente ajustado ao reforço da prospecção e consumo de alimentos com doses altas de açúcares e gorduras, o que, por sua vez, pode relacionar diretamente ao fato de que, na atualidade, efetiva perda de peso depende da integração de vários tipos de esforços que tem seus efeitos facilmente revertidos. Ao passo que soluções aparentemente simples, como a ingestão de drogas inibidoras do apetite, além de freqüentemente não atingirem os resultados esperados, podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis. Durante a maior parte de sua história, a humanidade viveu em savanas, especificamente no leste africano, onde sobrevivia de forma nômade em um sistema caçador-coletor; assim, é de se aventar que, em nível distal, os dispositivos endógenos tenham sido selecionados em sentido à regulação do comportamento alimentar e ao aproveitamento calórico, por exemplo, através da maximização energética ao nível celular, após dietas de restrição calórica²⁷. Porém, sendo assim, porque não nos tornamos todos indiscriminadamente obesos? É sobre a solução desta questão que se debate o campo na atualidade.

2. A Hipótese da Frugalidade

A obesidade pode ser secundária a vários distúrbios endocrinológicos, seja através de maus funcionamentos do hipotálamo, tiróide, ovários e outros; 54% dos pacientes portadores de hipotireoidismo (que diminui o metabolismo basal) apresentam obesidade, o que se relaciona primariamente com o fato de que a hipofunção tiroideana acarreta acúmulo de ácido hialurônico dérmico, redução do peristaltismo intestinal, com deposição de glicoproteínas nas paredes do intestino, fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular diminuídas, com retenção de líquidos aumentada, ao longo dos depósitos hidrofílicos teciduais²⁸; tal como o hipotireoidismo, muitas outras condições específicas podem ser alinhavadas.

Porém, não há indícios de que algum fator exógeno tenha mudado e que estes distúrbios endocrinológicos representem variações importantes no âmbito do surto atual de obesidade, sugerindo uma primeira aproximação pelo detalhamento da estrutura subjacente ao comportamento alimentar e não às vicissitudes das patologias que provocam obesidade em casos isolados. Considerando as causas distais do fenômeno, Neel²⁹ propôs a 'hipótese da frugalidade genética' (*thrifty genotypes*),

a qual sugere que a obesidade, a diabetes mellitus e a hipertensão sejam fruto de uma só inclinação genética, associada às vantagens evolucionárias propiciadas pela capacidade de armazenar energia, em face das pressões exercidas por um ambiente de escassez alimentar. Em linhas gerais, a idéia é a de que padrões que favorecem a busca de alimentos e o acúmulo de reservas foram valiosos no passado evolucionário, tanto em seu primeiro estágio (nas savanas africanas), quanto subsequentemente, através das primeiras migrações, que levaram nossos antepassados a ocupar parte da atual Europa²². Como podemos subsumir, a hipótese de Neel sugere a participação de trechos ancestrais do genoma na patofísica da obesidade, invertendo o raciocínio convencional, que se guia pela busca de mutações deletérias. Isto é, sua idéia vai contra a famosa relação exceção genética-exceção fenotípica, a qual representa a concepção tradicional de 'etiologia genética' (ver as síndromes genéticas citadas na Introdução), a qual se faz presente em todos os manuais de genética disponíveis.

Sob a hipótese de Neel, podemos igualmente aventar que a busca das causas e focos de terapias genéticas para a obesidade se altere, conforme medidas da excepcionalidade devam ser preteridas pela busca das mutações protetivas a esta tendência disseminada ao longo do AAE. Paralelamente, a perspectiva aponta para o fato de que as diferenças interpopulacionais se relacionem às taxas de conservação destes genes.

Compartilhando a assunção de que a tendência à obesidade se expressa em amplos extratos da população mundial por ter sido selecionada ao longo da evolução hominídea, porém, em termos pontuais, negando o viés unidirecional (gene-traço) subsumido sob a perspectiva de Neel, Hales e Barker³⁰ propuseram que a acumulação de gordura obedece a um modelo *thrifty*, porém de tipo fenotípico (*thrifty phenotype*), em face da qual, o derradeiro fator de seleção foi assumido como a capacidade de responder sinergicamente à disponibilidade alimentar, ao longo do desenvolvimento fetal e das primeiras fases da infância, de modo a preparar seu fenótipo à disponibilidade alimentar que se insinua da disponibilidade calorífica primária. Trata-se de um acréscimo que, longe de contradizer o modelo inicial, expandiu-o.

Considerando o papel proeminente da mãe para a definição deste padrão, foi proposto²³ que o mecanismo se relacione menos às eventuais vantagens que possa trazer aos sujeitos dotados do mesmo e mais às vantagens acarretadas à progenitora e aos irmãos, conforme a disposição intrinsecamente sinérgica de cada um dos filhos permite a melhor distribuição dos alimentos a cada um dos outros filhos e a si mesma, ainda que, em níveis extremos, a ativação dos genes *thrifty* possa ter apresentado ao longo do tempo, alguns resultados disfuncionais.

Ainda sob esta perspectiva, levantou-se a hipótese de que os genes *thrifty* teriam sido selecionados sob pressões para a maximização responsiva aos recursos energéticos disponíveis para a mãe, que serviriam como prenúncio das condições que se imporiam ao próprio sujeito, dado o compartilhamento do mesmo nicho. Neste sentido, o indivíduo imerso em um contexto de baixas provisões se tornaria propenso a desenvolver uma subsequente hiper-responsividade às mesmas. Como é de se

considerar, tal mecanismo se alinha ao aumento no dispêndio energético de origem homeostática a espécie, dado o aumento do metabolismo do sistema nervoso, sobretudo por força do aumento do tamanho relativo do cérebro.

Um aspecto interessante sobre a convergência genotípica/fenotípica de tipo *thrifty* é a sua adequabilidade para elucidar a intrigante relação entre desnutrição fetal e infantil e risco aumentado para a obesidade na adolescência e vida adulta, bem como para algumas de suas eventuais associações, como diabetes, hipertensão e doenças cardíacas³¹⁻³² e que pode ser categorizada junto a outras associações de cunho epigênico, como a que se dá entre fumo na gravidez e disfunções fetais ou infantis³³, menarca e adolescência prematuras³⁴, complicações obstétricas e risco aumentado para psicoses, além de muitas outras.

Em termos proximais, a tendência aumentada à obesidade após desnutrição fetal e infantil relaciona-se, entre outros aspectos, à diminuição no número de células beta do pâncreas, as quais produzem a insulina³⁵, ao que se acrescenta o fato de que uma elevada taxa de hipertensão se expressa entre adolescentes que foram crianças desnutridas. Paralelamente, a má nutrição fetal aumenta a probabilidade de más formações renais³⁶, favorecendo o desenvolvimento de rins com quantidade diminuída de nefrons e menor eficiência.

Em São Paulo Sawaia e Martins³⁵ encontraram que 22% de adolescentes hipertensos foram desnutridas durante a infância, contra 7% que tiveram nutrição normal. Esta alteração na pressão ocorre por lesões que reduzem a elasticidade dos vasos sanguíneos e por más formações dos rins, correlacionando-se à obesidade. Nestas crianças o colesterol LDL, que integra a membrana das células, reage com radicais livres, danificando as células dos vasos sanguíneos e assim facilitando a formação de placas de gorduras que diminuem a elasticidade celular, aspecto elementar da regulação barométrica.

Faz-se assim sugestivo que a mencionada dificuldade de obesos em manter perdas de peso induzidas e sua aventada associação aos mecanismos que regulam a maximização calórica subsequente às dietas de restrição calórica, possa ter entre seus principais propulsores, tendências e ativações de tipo *thrifty* prematuros, que podem envolver, em nível molecular primário, a regulação da produção leptinogênica (vicissitude a qual levou diversos autores à proposição de que genes os ligados à expressão da leptina sejam o derradeiro locus do efeito *thrifty*). Contrariamente, Siffert e colaboradores³⁷ propuseram que o polimorfismo 825T do gene GNB3, relacionado à codificação da proteína G, presente em quantidades diversas em populações diferentemente suscetíveis à obesidade, seja o derradeiro gene *thrifty*, enquanto outros autores³⁸ propuseram que o gene que codifica o receptor tirosina-cinase que participa da regulação da quantidade de insulina circulante, seja o gene alvo.

Mais alinhado à perspectiva etiológica apontada pelo estudo seminal de Neel há também autores a ressaltar o suposto efeito protetivo de mutações na expressão do gene codificador do receptor opioide MOR, em ratos submetidos a dietas hiper-calóricas. Tal como demonstrado³⁹, *knock outs* deste gene

relacionado ao paracionamento das reservas energéticas (paradigmático do sistema de regulação opioide) produzem animais que tendem a queimar primariamente reservas de gordura.

Por fim, uma perspectiva significativa derivada dos modelos *thrifty*, é a de que populações especificamente suscetíveis à obesidade e distúrbios associados possam representar justamente aquelas em que a tendência à preservação dos genes *thrifty* tenha predominado, tal como pode ter sido o caso para os ameríndios que atravessaram os glaciais nórdicos e colonizaram a América –ao contrário do que pode ter se dado em relação aos caucasianos que podem ter sofrido menores pressões em sentido à preservação desta característica ao longo dos últimos cem séculos⁴⁰. Esta vicissitude lança luz sobre o dado fornecido na introdução, de que os migrantes possuidores de maior componente indígena têm maior tendência à obesidade do que a média da população americana, mesmo quando padronizados por estratificação social.

3. Achados Controversos sob a Hipótese da Frugalidade

Dois categorias de aspectos devem ser consideradas para a avaliação da factibilidade da hipótese da frugalidade: 1. Achados genéticos e relação entre subnutrição fetal, obesidade e suas associações; 2. Padrão alimentar no AAE condizente à perspectiva *thrifty*.

Em termos dos primeiros, é de se notar que vários achados foram positivamente correlacionados à obesidade e que todos estes achados positivos *per se*, não são nem favoráveis nem contrários à hipótese *thrifty*, mas assumem algum viés conforme apontam para o efeito de mutações. Contrariamente à perspectiva de Neel, naquele que talvez tenha sido o estudo mais célebre já publicado no assunto⁴¹, foi demonstrado que uma mutação homozigótica no gene que regula a conformação do receptor de leptina (um domínio transmembranar da família das citosinas) produz animais obesos (mórbidos) e com alteração na homeostase da glicose, ao passo que vários estudos sugeriram a associação entre mutações recessivas do gene MCR-4, relativo à formação do receptor para melancortina e associado ao comportamento alimentar e obesidade⁴². A haploinsuficiência (SM-1) que, tal como as mutações recessivas MCR-4 se associa a fenótipos hiporresponsivos à melancortina, produz hiporresponsividade oxitocínica, no núcleo paraventricular do hipotálamo, aumentando a incidência do comportamento alimentar⁴³, relacionando-se à perspectiva há tempos conhecida, de que estimulações endógenas da liberação de oxitocina, diminuem o comportamento alimentar, induzindo a anorexia⁴⁴; mais estudos são necessários para definir se também se correlacionam ao tamanho das porções ingeridas a cada refeição.

Fortes associações entre a expressão do neuropeptídeo Y, no núcleo arqueado do hipotálamo e a regulação do comportamento alimentar foram propostas⁴⁴, em relação às quais, os autores aventam a perspectiva de mutações deletérias associadas. Mutações autossômicas recessivas, respectivamente nos cromossomos 7 ('*FAT*') e 8 ('*TUB*'), foram associadas ao aumento da incidência de obesidade⁴⁵⁻⁴⁶, além de

outros efeitos do metabolismo deficiente de carboidratos. Por fim, um achado intrigante⁴⁷, demonstrado através de um estudo de *knock down* genético foi o de que a menor presença de receptores para insulina (IRS-2), apesar de produzir animais com maior tendência a ganhar peso nas primeiras fases do desenvolvimento, torna-os menos afetados a sofrerem os efeitos maléficos da oxidação (queima) dos carboidratos, produzindo uma sobrevivência de cerca de 18%.

Considerando a ancestralidade do patrimônio genético *thrifty*, em relação ao qual despontaram sugestões da relação entre os genes rs1421085-C, rs17817449-G e rs9939609-A e índices de massa magra mais reduzidos em indivíduos europeus, estudos independentes sugeriram que esta relação não se sustentaria entre os nativos da Oceania (melanésios, micronésios e polinésios)⁴⁸.

Por fim, desponta o fato de que os achados genéticos positivamente correlacionados ao risco de desenvolver obesidade se distribuem por vários trechos do genoma, o que representa um indício de baixa correlação. Isto é, é possível que reflitam pressões evolucionárias e incorporações de mutações de maneira diversa e relativamente independentes de um leit motiv do tipo *thrifty*.

Em relação aos estudos com não-europeus, diversos autores apontam, direta ou indiretamente, que a maior suscetibilidade destas populações não-européias a apresentarem efeitos *thrifty* não é uma regra; por exemplo: considerando diferenças na prevalência de diabetes entre nativos (austronésios) e migrantes (não-austronésios) da Oceania, Tanaka e colaboradores⁴⁹ cruzaram estes dados com o perfil leptinogênico sérico, não obtendo indícios de relação positiva.

Considerações Finais: da relação genes/ambientes à importância de um foco específico sobre o controle de peso entre as mulheres com alto risco de engravidar

A obesidade é uma condição multifatorial em relação a qual, genes específicos atuam, sobretudo através da regulação de complexas cascatas de eventos que, em nível superior, envolvem circuitos hipotalâmicos, tanto de controle do comportamento de ingestão de calorias (em dois níveis: quantidade e tamanho de porções), quanto pelo binômio acúmulo/gasto metabólico. A perspectiva de um modelo evolucionário é, pois, imperiosa e, muito provavelmente, deve se relacionar à expressão de mecanismos selecionados no AAE para o aproveitamento energético e regulação do comportamento alimentar; a hipótese *thrifty* parece se adequar precisamente a este paradigma, sobretudo quando se assume que, a despeito da obesidade que se expressa mais cedo e mais severamente poder ter uma relação significativa com o paradigma teórico original, o verdadeiro modelo evolucionário não é o de seleção de um traço, mas sim de uma tendência à sinergia familiar (isto é, de interação com a disponibilidade de recursos familiares, sobretudo maternos); neste sentido, considerando que a obesidade pode ser relacionada a síndromes genéticas (como vimos na introdução), um ou poucos genes, ou padrão poligênico, parece-nos claro que é, sobretudo, a obesidade de avanço gradual e estrutura genética notoriamente poligênica, a

mais adequada a este viés fenotípico (*thrifty phenotype*). Ao seu favor estão diversos estudos populacionais, relações entre desnutrição prematura e risco aumentado para o distúrbio, estudos genéticos sobre mutações que produzem resistência à obesidade, dados paleontológicos e antropológicos sobre comportamento e estrutura do sistema alimentar, bem como dados sobre a estrutura do ambiente no AAE.

Porém, contrários à mesma, postam-se dados que apontam para a ausência ou fraqueza das correlações populacionais de padrão tipicamente *thrifty*; reduzido número de mutações protetivas; e, destacadamente, alto número de mutações que pontualmente aumentam o risco para a obesidade, caracterizando diversos micro-universos de fatores de risco independentes ao longo do genoma, os quais não estão alinhados à patofísica do efeito 'rebote' caracterizado entre desnutrição fetal e infantil e obesidade.

No nosso entender, ao contrário do modo como comumente se procede, esta disputa não deve caminhar para uma decisão, mas para a compreensão da associação, ao longo da história evolutiva, dos efeitos relativos à conformação de um endofenótipo tão complexo em suas causas proximais quanto últimas, em relação ao qual, algumas das cascatas moleculares podem ter sido instauradas por força de fatores de seleção do tipo *thrifty*, enquanto outras tantas mutações independentes podem ter adentrado o repertório genômico da espécie, favorecendo a manifestação da obesidade por razões contingentes, não tendo sido eliminadas, simplesmente por falta de pressões suficientes para tanto.

Neste sentido, por 'história evolutiva' entendemos não só o período paleolítico, mas fases muito mais recentes: não devemos nunca desconsiderar o fato de que, ao longo do genoma como um todo, muitas mutações que atualmente se encontram relacionadas a vários distúrbios, podem não representar isoladamente foco de seleção, o que é de se entender dado que a seleção não é teleológica, refletindo, pois, a intervenção de resultados competitivos sobre os frutos do acaso. É injustificado se associar automaticamente achados genéticos relacionados à expressão de condições disfuncionais com a perspectiva de que devem representar ou ter representado algum tipo de vantagem que justifique a sua manutenção.

Ainda mais amplamente, um aspecto digno de nota, é o de que tal vicissitude pode se relacionar à suscetibilidade geral a efeitos epigênicos, determinada pela semi-seletividade placentária, alinhando-se aos altos índices de ocorrências obstétricas indiretas, como se dá em relação ao tabagismo materno e risco aumentado de más formações fetais, ou seja, a determinações de origem ontogenética, ativadas durante a formação do feto. Isto sugere que o problema de saúde pública representado pela obesidade precisa ser visto como um problema instituído em linhagens, mas que de maneira alguma deva ser assumido como um efeito preponderante de genes ou de genes sendo expressos por força de conjunturas ambientais específicas, como convencionalmente se dissemina.

Um dado extremamente significativo, que converge a uma possível ruptura com o tradicional modelo genética+hábitos alimentares, é o fato de que a obesidade materna produz um

aumento nas taxas de obesidade da prole (em ratos), a qual justamente pode ser reduzida por suplementação pró-metilizante. Este achado concorda com a sugestão de que, entre humanos, o risco de obesidade também se correlacione à obesidade materna, através de adaptações da prole ao ambiente intra-uterino: filhos nascidos antes de uma cirurgia bariátrica materna têm maior chance de desenvolver obesidade, do que se nascidos depois da cirurgia⁵⁰.

Destaca-se assim a importância de termos em vista uma concepção mais maleável de etiologia, a qual incorpore a uma perspectiva de associação de variáveis implementadas através de janelas causais cada vez mais breves. Especificamente: enquanto a subnutrição infantil aumenta a chance de obesidade adulta, através de uma cascata de eventos que toma forma durante alguns anos, os nove meses de gravidez são cruciais para a definição da chance do indivíduo se tornar obeso. Sendo que, interessantemente, a primeira versa sobre escassez de recursos energéticos e a segunda sobre abundância.

Desponta assim a necessidade de uma mudança no foco das políticas públicas voltadas ao controle da obesidade: para além da importância de se conscientizar a população para evitar o consumo excessivo de alimentos muito calóricos, deveria se desenvolver uma iniciativa de conscientização diretamente focada na importância do controle da obesidade entre as mulheres com altas chances de engravidarem, como meio reduzir o aparecimento da obesidade nas gerações seguintes, aliadas ao controle total da subnutrição infantil (sob o princípio igualmente fundamental de evitação da sobrealimentação).

No curto prazo, é importante que se desenvolva uma consciência coletiva relativa ao fato de que o controle do peso pode ter conseqüências extensivas para além do âmbito da saúde pessoal e da autoimagem, tal como se disseminou em relação ao controle do consumo de tabaco e álcool na gravidez.

Uma vez que as políticas públicas voltadas ao controle da epidemia de obesidade intensifiquem seu foco sobre a gravidez e as primeiras fases da infância, o problema se tornará menor e, possivelmente, contaremos com um maior número de indivíduos pouco propensos a se tornarem obesos em função de alimentação hiper-calórica.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. World's Facts: obesity. Geneve: WHO; 2009.
2. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282(16):1530-8.
3. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian C, Sharma A, Willich S. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8(1):200.
4. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):201-8.
5. Popkin BM. Worldwide trends in obesity. *J Nutr Biochem* 1998;9(9):487-8.
6. Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM,

Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics* 1997;99(4):E1.

7. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1728-32.

8. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40(6):768-75.

9. Andreasen CH, Mogensen MS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A, Lauritzen T, Almind K, et al. Studies of CTNBL1 and FDFT1 variants and measures of obesity: analyses of quantitative traits and case-control studies in 18,014 Danes. *BMC Med Genet* 2009;10:17.

10. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(9):2096-106.

11. Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand SS, Yusuf S, et al. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Med Genet* 2007;8:80.

12. Malhotra A, Elbein SC, Ng MC, Duggirala R, Arya R, Imperatore G, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of quantitative lipid traits in families ascertained for type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(3):890-6.

13. Rasche A, Al-Hasani H, Herwig R. Meta-analysis approach identifies candidate genes and associated molecular networks for type-2 diabetes mellitus. *BMC Genomics* 2008;9:310.

14. Wofford LJ. Systematic review of childhood obesity prevention. *J Pediatr Nurs* 2008;23(1):5-19.

15. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):951-9.

16. Holst-Schumacher I, Nunez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaria M. Components of the metabolic syndrome among a sample of overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull* 2009;30(2):161-70.

17. Nakayama K, Lkhagvasuren M, Yanagisawa Y, Utsumi N, Kumada M, Gotoh T, et al. Comparative study of polymorphisms on genes associated with lifestyle related diseases in Asian and Pacific populations. *Asia Pac J Public Health* 2008;20(Suppl):173-9.

18. Bellisari A. Evolutionary origins of obesity. *Obes Rev* 2008;9(2):165-80.

19. Mayr E. Origin and history of some terms in systematic and evolutionary biology. *Syst Zool* 1978:83-8.

20. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322(13):882-9.

21. Bray G. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997;12(Suppl 1):26-32.

22. Crawford C, Krebs D. Handbook of evolutionary

psychology. New York: Lawrence Erlbaum; 1998.

23. Tartertall I, Schwartz JH. Extinct humans. Colorado: Westview; 2000.
24. Thornton P. The emergence of agriculture: Bruce D. Smith. Scientific American Library, distributed by W. H. Freeman & Co. Ltd, New York and Oxford, 1995. 231 pp. Price: £19.95, US\$ 32.95 (hardback). ISBN 0 7167 5055 4. *Agric Syst* 1996;51(4):496-7.
25. Leonard WR. Alimentos e a evolução humana. *Sci Am Brasil* 2003;2(8):42-9.
26. Rolls ET. Brain mechanisms of emotion and decision-making. *International Congress Series* 2006(1291):3-13.
27. Summermatter S, Mainieri D, Russell AP, Seydoux J, Montani JP, Buchala A, 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 J* 2008;22(3):774-85.
28. Weaver JU. Classical endocrine diseases causing obesity. *Front Horm Res* 2008;36:212-28.
29. Neels JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
30. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *Br Med Bull* 2001;60(1):5-20.
31. Candib LM. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes. *Ann Fam Med* 2007;5(6):547-56.
32. Stöger R. The thrifty epigenotype: An acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *BioEssays* 2008;30(2):156-66.
33. Ong KK, Dunger DB. Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 6):1419-24.
34. Biro Fm, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 2006;29(1):272-7.
35. Martins PA, Sawaya AL. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br J Nutr* 2006;95(5):996-1001.
36. Abrass CK. Overview: obesity: what does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2768-72.
37. Siffert W. Molecular genetics of G proteins and atherosclerosis risk. *Basic Res Cardiol* 2001;96(6):606-11.
38. Shafrir E, Ziv E. Cellular mechanism of nutritionally induced insulin resistance: the desert rodent *Psammomys obesus* and other animals in which insulin resistance leads to detrimental outcome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9(2-4):347-85.
39. Tabarin A, Diz-Chaves Y, Carmona MdC, Catargi B, Zorrilla EP, Roberts AJ, et al. Resistance to diet-induced obesity in mu-opioid receptor-deficient mice: evidence for a "thrifty gene". *Diabetes* 2005;54(12):3510-6.
40. Wendorf M. Diabetes, the ice free corridor, and the Paleoindian settlement of North America. *Am J Phys Anthropol* 1989;79(4):503-20.
41. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392(6674):398-401.
42. Farooqi IS. The severely obese patient - a genetic work-up. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(3):172-7.
43. Kublaoui BM, Gemelli T, Tolson KP, Wang Y, Zinn AR. Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Mol Endocrinol* 2008;22(7):1723-34.
44. Olson BR, Drutarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin-releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991;260(2 Pt2):R448-52.
45. Coleman DL, Eicher EM. Fat (fat) and tubby (tubby): two autosomal recessive mutations causing obesity syndromes in the mouse. *J Hered* 1990;81(6):424-7.
46. Wang Y, Seburn K, Bechtel L, Lee BY, Szatkiewicz JP, Nishina PM, et al. Defective carbohydrate metabolism in mice homozygous for the tubby mutation. *Physiol Genomics* 2006;27(2):131-40.
47. Taguchi A, Wartschow LM, White MF. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science* 2007;317(5836):369-72.
48. Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, et al. FTO polymorphisms in oceanic populations. *J Hum Genetics* 2007;52(12):1031-5.
49. Tanaka M, Umezaki M, Natsuhara K, Yamauchi T, Inaoka T, Hongo T, et al. No difference in serum leptin concentrations between urban-dwelling Austronesians and Non-Austronesians in Papua New Guinea. *Am J Hum Biol* 2005;17(6):696-703.
50. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes* 2008;32(9):1373-9.

Correspondência:

Álvaro Machado Dias

Departamento de Neurociências e Comportamento

Av. Prof. Mello Moraes, 1721

Caixa Postal 66261 – Cidade Universitária

São Paulo – SP
