

ÁREAS DE DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA: IMPACTO DE LA EVOLUCIÓN EN EL CONJUNTO DE LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS

- *Medicina Evolutiva* -

La medicina darwiniana de las enfermedades de la opulencia

José Enrique Campillo Álvarez¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura. Avda. de Elvas s/n 06071, Badajoz.

El mono obeso

El ser humano es un animal muy graso. Estamos a la cabeza de la lista de «los más gordos» del reino animal y ostentamos el record absoluto entre el resto de primates: somos el mono obeso.

El ser humano ha adquirido a lo largo de su evolución el equipamiento genético que le permite una gran eficiencia en la acumulación de grasa en los periodos de bonanza alimenticia (gran facilidad para engordar) y gran eficacia en el ahorro de estos depósitos en periodos de escasez (dificultad para adelgazar). Ello permitió a nuestros ancestros sobrevivir en las condiciones de vida en las que evolucionó nuestra especie: la escasez crónica de alimentos y el enorme esfuerzo físico necesario para conseguirlos. Pero cuando estas características genéticas se desarrollan en la abundancia constante de alimentos y en la ausencia de esfuerzo físico para conseguir la comida, que caracterizan las sociedades opulentas actuales, el resultado es la obesidad crónica y sus consecuencias negativas para la salud.

Las enfermedades de la opulencia

El exceso de grasa corporal es la causa fundamental de numerosos padecimientos. Es de especial importancia la relación que existe entre la obesidad central y la mortalidad cardiovascular, la principal causa de muerte en las sociedades desarrolladas.

La obesidad central, es decir la acumulación excesiva de grasa entre las vísceras abdominales, forma parte del grupo de las llamadas enfermedades de la opulencia junto con la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión, la dislipemia y la aterosclerosis. El destino final de estos padecimientos, que suelen darse



agrupados y que por ello se les ha englobado en el llamado Síndrome Metabólico, es la enfermedad cardiovascular.

Los hijos del hambre

Las enfermedades de la opulencia, del bienestar, son prácticamente desconocidas en aquellas sociedades que llevan una forma de vida tradicional con elevado esfuerzo físico y alimentación ajustada a las necesidades. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la hiperalimentación (o como se suele decir hoy día, disalimentación) y la ausencia de ejercicio físico (el sedentarismo) son los factores fundamentales que ocasionan el incremento epidémico de obesidad y de Síndrome Metabólico que se está produciendo en el mundo.

Según todos los datos paleoantropológicos, nuestros antecesores nunca han sido gente fuerte. No hemos tenido garras, ni colmillos, ni hemos poseído mucha potencia muscular, ni hemos corrido a mucha velocidad. Con estas condiciones físicas y la pobreza en recursos de casi todos los escenarios en donde transcurrió nuestra evolución, el conseguir alimento debería de ser una labor incierta, que incluía largos periodos de hambrunas y que requería un gran esfuerzo físico.

En estas condiciones, a lo largo de los millones de años de evolución, los supervivientes lograron adaptarse a estos ambientes difíciles acumulando mutaciones ventajosas. Fueron desarrollando un genotipo que les permitía las adaptaciones musculares y metabólicas precisas para sobrevivir en estas condiciones extremas que las variaciones climáticas y geológicas les imponían. A esta especial condición genética adquirida a lo largo de la evolución de la especie humana y que permitió a nuestros ancestros sobrevivir a la escasez crónica de alimentos se le ha denominado “Genotipo ahorrador o *thrifty genotype*”. El término fue propuesto por primera vez por Neel en 1966.

Los genes ahorradores

El modelo del genotipo ahorrador implica que a lo largo de la evolución de nuestra especie hemos adquirido la capacidad de disponer de mecanismos genéticos ahorradores. Los genes que conforman el genotipo ahorrador son mutaciones genéticas que aumentan la eficacia en la extracción de energía y su almacenamiento a partir de fuentes dietéticas, de tal forma que favorecen el almacenamiento de grasa en épocas de abundancia de alimentos. Y, por otra parte, durante los periodos de escasez de alimentos, los individuos con genes ahorradores tendrían ventaja de supervivencia y de reproducción al poder recurrir a la energía extra almacenada previamente en sus depósitos grasos.

El problema viene de que en los últimos 100.000 años prácticamente nuestro genoma apenas se ha modificado, pero los seres humanos hemos alterado dramáticamente las circunstancias ecológicas y ambientales en las que nos desenvolvemos. Así numerosos alelos, que conferían ventajas durante las circunstancias ambientales más difíciles de nuestra evolución, podrían hoy favorecer el desarrollo de enfermedad.

¿Cuáles son los componentes del genotipo ahorrador?



Figura 1. Algunas mutaciones de un solo nucleótido en genes que controlan el metabolismo energético y que conforman parte del llamado «Genotipo Ahorrador». Según Kagawa y col. (2002).

Diversos estudios han identificado algunas SNPs (*single nucleotide polymorphisms*; el resultado de una mutación en una sola base, sustituyendo un nucleótido por otro) que constituyen el fundamento del Genotipo Ahorrador. La mayor parte de estas SNPs afectan a genes que controlan el metabolismo energético a diferentes niveles y la ingestión de alimentos (**Fig. 1**). Entre ellos destacan las mutaciones del gen de la proteína que favorece la absorción intestinal de las grasas (FABP2, *protein binding fatty acids*); varios genes que controlan el gasto energético como son las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCPs, *uncoupling proteins*) o los receptores adrenérgicos (β -3 *adrenergic receptor*). Dos genes tienen que ver con la insulino resistencia, que es elemento fundamental en el desarrollo de la mayor parte de las enfermedades

de la opulencia y del llamado síndrome metabólico (IRS1 y PPAR γ 2). Finalmente hay mutaciones que afectan al apetito, como las mutaciones de los receptores de la leptina y que inducen leptinorresistencia (LEPR).

El genotipo motor

La actividad física (o su ausencia, el sedentarismo) no pueden separarse de la alimentación, ya que ambos forman parte del mismo proceso: la nutrición. En el reino animal, alimentación y movimiento siempre van unidos: ningún animal puede conseguir alimento sin moverse. Existe una ley universal en biología que establece que todo animal ha de pagar un precio de trabajo muscular para conseguir incorporar a su organismo la energía de los alimentos. Ya sea un escarabajo, un pez, una oveja o un leopardo, ha de gastar más o menos kilocalorías como actividad física para conseguir las kilocalorías de los alimentos. Y la supervivencia de cualquier animal depende, fundamentalmente, de la llamada «eficiencia de subsistencia», que expresa la cantidad de energía en forma de alimentos que cada especie puede adquirir para una cantidad dada de actividad física realizada, en un determinado entorno. Este balance está finamente ajustado en la naturaleza: la delgadez o el sobrepeso, no son situaciones recomendables para sobrevivir en la vida salvaje, salvo excepciones y especializaciones concretas.

Hoy el ser humano que habita los países desarrollados se ha convertido en el único animal capaz de ingerir enormes cantidades de kilocalorías en forma de alimentos, sin gastar ni una sola kilocaloría muscular para conseguir las. Desde la visión de la medicina evolucionista, el ejercicio que algunas personas hacen cada tarde en el gimnasio o trotando por las calles es la forma diferida de saldar la deuda energética muscular contraída por los alimentos ingeridos a lo largo del día.

Los genes sobre los que actúa el sedentarismo

La evolución ha favorecido la aparición de determinados alelos que generan un fenotipo que proporciona una gran flexibilidad en los flujos metabólicos para permitir una eficaz contracción muscular incluso bajo las peores condiciones nutricionales (**Fig. 2**). La supervivencia de nuestros ancestros exigía la posibilidad de contracciones musculares eficientes durante deficientes situaciones metabólicas. Un músculo capaz de trabajar en condiciones de penuria energética era más eficaz para encontrar el alimento necesario. Por eso nuestros ancestros tuvieron que acumular una serie de mutaciones que promovían estas proezas y que permitían una forma de vida con un elevado y constante nivel de actividad física. Algunos de estos alelos favorecen el tamaño muscular controlando el número de miofibrillas (gen de la

actina α) o son promotores de hipertrofia muscular (calcineurina). Otros favorecen el aporte de substratos energéticos para permitir una contracción eficiente, bien favoreciendo la entrada de glucosa al músculo (GLUT 4) o su metabolismo (hexoquinasa). Y finalmente genes que adaptan la contracción muscular en periodos de escasez de combustibles como los reguladores (AMP kinasa y P70s6K). Otros alelos también se han detectado.

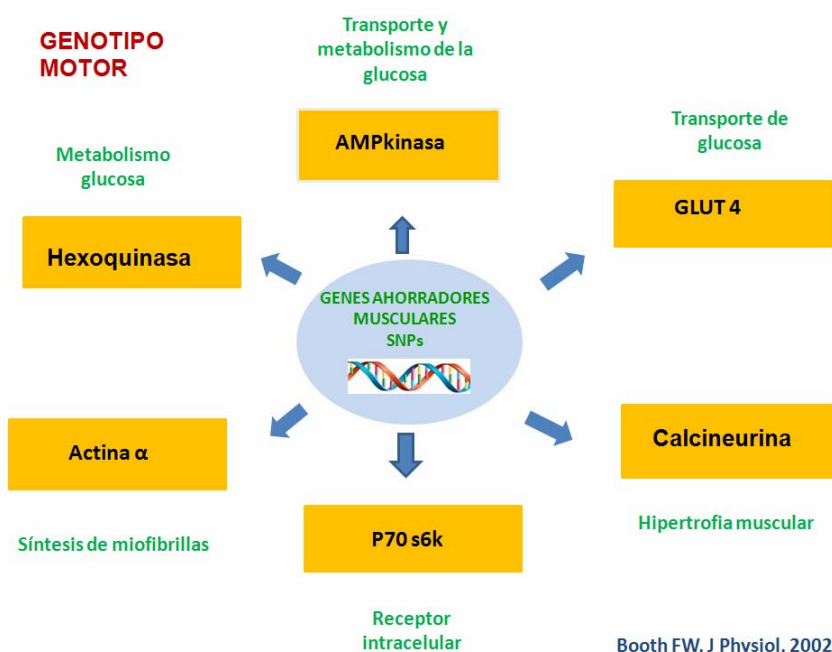


Figura 2. Algunas mutaciones de un solo nucleótido que controlan diversos aspectos de la fisiología muscular y que se mal expresan por el sedentarismo, según Booth y col. (2002).

Es posible que los seres humanos tengamos el requerimiento de superar un cierto umbral de actividad física para mantener el normal funcionamiento de nuestros sistemas homeostáticos. Neel denomina a este proceso «síndromes por fallo de homeostasis genética», los periodos de inactividad física crónicos, impedirían la expresión de determinados genes y apagarían algunos elementos del balance homeostático de la energía, que ocasionaría una disfunción fisiológica primero y que a la larga podría conducir a la enfermedad.

Conclusiones

Los datos existentes permiten suponer que hasta el desarrollo sistemático de la agricultura y la ganadería, la prevalencia del genotipo ahorrador afectaba a la mayor parte de los individuos, confiriéndoles ventajas de supervivencia en entornos con escasez de alimentos y requerimientos de elevada actividad física. Con la agricultura y la ganadería el genotipo ahorrador dejó de ser esencial para



sobrevivir y, en consecuencia, se diluyó en la población hasta alcanzar el 30% de prevalencia en las sociedades desarrolladas actuales. Sólo aquellas comunidades que persistieron como cazadores recolectores y además gozaron de aislamiento genético, como sucede por ejemplo con los indios Pima o con los nauruanos, mantuvieron elevadas prevalencias del genotipo ahorrador.

Nuestra vida sedentaria actual, junto a la constante provisión de alimentos de elevada densidad calórica, ocasiona una discordancia en las interacciones de los genes ahorradores con ese ambiente opulento. Cuando estos alelos, que evolucionaron para permitir la adaptación a entornos que requerían de grandes esfuerzos físicos para sobrevivir en un entorno escaso en alimentos, se enfrentan al sedentarismo y a la abundancia del ser humano moderno, ocasionan una función incorrecta de las rutas metabólicas, que promueven una alteración de los mecanismos que controlan la ingestión de alimentos y una deficiencia de las propiedades contráctiles de los músculos, y todo este conjunto de expresiones genéticas incorrectas es lo que ocasiona la obesidad y el resto de enfermedades asociadas.

En los individuos portadores del genotipo ahorrador que viven en condiciones naturales con elevada actividad física y una alimentación natural y precisa, la expresión correcta de su genotipo les confiere ventajas de salud y de supervivencia. Los individuos portadores del genotipo ahorrador que viven en condiciones opulentas con hiperalimentación y sedentarismo sufren una errónea expresión de sus genes y ello les ocasiona la obesidad, el Síndrome Metabólico y la mortalidad cardiovascular.

¿Qué es lo que debemos hacer? La recomendación es sencilla de entender, pero difícil de practicar: debemos intentar ajustar, lo más que podamos, nuestros genes de la Edad de Piedra a nuestra forma de vida de la Era Espacial; sólo así lograremos una expresión correcta de nuestros genes ahorradores y reduciremos (o aplazaremos) la aparición de la obesidad y de sus consecuencias negativas para nuestra salud.

Bibliografía

- Booth, F.W., Chakravarthy, M.V., Spangenburg, E.E. (2002) Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *The Journal of Physiology* 543: 399-411.
- Campillo, J.E. (2004) *El Mono Obeso*. Editorial Crítica, Barcelona.
- Chakravarthy, M.V., Booth, F.W. (2004) Eating, exercise and thrifty genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *Journal of Applied Physiology* 96: 3-106.
- Kagawa, Y. y col. (2002) Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent

obesity related diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 295: 207-22.

- Neel, J.V. (1999) The thrifty genotype in 1998. *Nutrition Reviews* 51: 52-59.
- Torres, M.D., Tormo M.A., Campillo, C., Carmona, M.I., Torres, M., Reymundo, M., García, P., Campillo, J.E. (2008) Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y los niveles plasmáticos de adipocitoquinas. *Revista Española de Cardiología*, vol. 61 (nº 9).



José Enrique Campillo Álvarez, natural de Cáceres (España), nació en 1948. Es Doctor en Medicina por la Universidad de Granada. Completó su formación en las universidades de Lieja (Bélgica) y Oxford (Gran Bretaña). Desde el año 1981 es catedrático de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura. Su labor investigadora se ha desarrollado en la diabetes, la nutrición humana y el ejercicio físico.

Su producción científica se ve reflejada en numerosos artículos en revistas especializadas, capítulos en libros y libros completos relacionados con su especialidad. Es miembro de numerosas sociedades científicas españolas e internacionales, como la *European Association for the Study of Diabetes*. En 1989 se le concedió el Premio Nacional de Investigación de la Sociedad Española de Diabetes. En la actualidad, su dedicación científica se centra en diversos aspectos relacionados con la Medicina darwiniana o evolucionista, tanto a nivel de las aulas como a través de numerosas conferencias y la publicación de libros. Sus últimos libros publicados sobre estos temas, son: *El Mono Obeso* (Editorial Crítica, 2004) y *La Cadera de Eva* (Editorial Crítica, 2005).