

Aspectos darwinianos de la obesidad infantil

José Enrique Campillo Álvarez

Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz

Resumen:

La obesidad infantil está aumentando en España como en el resto de países desarrollados. Su prevención es difícil y su tratamiento a largo plazo es poco eficaz a causa de la dificultad de aplicar los cambios en el estilo de vida necesarios (dieta, ejercicio físico) y la carencia de fármacos eficaces. En la presente conferencia se aborda la problemática de la obesidad infantil, su prevención y su tratamiento desde el punto de vista de la medicina darwiniana o evolucionista.

Summary:

Childhood obesity is increasing in Spain as in other developed countries. Its prevention is difficult and long-term treatment is ineffective because of the difficulty of implementing changes in lifestyle requirements (diet, exercise) and the lack of safe and effective drugs. This conference tackles the problem of childhood obesity, its prevention and treatment from the standpoint of Darwinian or evolutionary medicine.

Introducción

Todos los estudios realizados en España en los últimos años coinciden en señalar que un 30% de los niños españoles tiene sobrepeso y, de ellos, aproximadamente un 10% puede ser diagnosticados de obesidad^(1,2,3). Muchos de estos niños obesos presentan alteraciones metabólicas (aumento de trigliceridemia, reducción de los niveles plasmáticos de HDL colesterol o intolerancia a la

glucosa) y cardiocirculatorias (aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la presión arterial sistólica y diastólica) que suponen un grave riesgo para la salud presente y futura de estos niños y ocasionan que problemas como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico en general se estén diagnosticando cada vez con más frecuencia en la población infantil^(1,4,5).

Son numerosos los factores que contribuyen a la obesidad en el niño: genéticos, congénitos, ambientales, metabólicos, endocrinológicos y psicológicos. Desde un punto de vista médico nos interesa conocer por qué algunos niños tienen esa gran tendencia a engordar y cuáles serían las estrategias más eficaces para la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil y de sus consecuencias perjudiciales. Para analizar todos estos aspectos, que se nos ofrecen confusos y difíciles de resolver, vamos a recurrir a una novedosa rama de la medicina, la medicina darwiniana o evolucionista.

La medicina darwiniana

La medicina darwiniana o evolucionista es una rama de la ciencia médica que aborda el estudio de todos los aspectos relacionados con la enfermedad en el contexto de la evolución biológica. Invita a pensar en la enfermedad desde una perspectiva diferente, inusual entre los profesionales de la salud y ello repercute en la novedad con la que enfoca las causas de la propia enfermedad, su prevención y su tratamiento.

Es a partir de los años 50 del siglo pasado cuando comienzan a publicarse artículos y monografías en Inglaterra y Estados Unidos, que exploran experimentalmente los orígenes evolutivos de las enfermedades. Podemos destacar el artículo publicado por el genetista norteamericano James Neel

Correspondencia:

José Enrique Campillo.
Apartado de Correos 688.
Badajoz 06080. España.
campillo@unex.es

en 1962⁽⁶⁾ donde propone que la diabetes mellitus puede estar provocada por un conjunto de genes prehistóricos, que denomina "genotipo ahorrador o *thrifty genotype*" que se convierten en perjudiciales a causa del progreso y de las condiciones de vida opulenta, de los países desarrollados. Pero es a partir del año 1985 cuando se produce un fuerte incremento en las publicaciones sobre medicina darwiniana. La pujanza y buena salud de la medicina darwiniana se refleja en las más de 600 publicaciones que aparecen recogidas por *PubMed* en el año 2010.

La medicina darwiniana preconiza que gran parte de las enfermedades que hoy nos afligen surgen a causa de la discrepancia entre el diseño evolutivo de nuestro organismo y el uso al que lo sometemos en las opulentas condiciones de vida actuales^(7,8). Vamos a aplicar estos principios al análisis de la obesidad infantil.

La evolución del cerebro humano

Durante los últimos cuatro millones de años, la evolución del cerebro (desde los 400 cc de un *Australopithecus afarensis* hasta los 1.400 cc del *Homo sapiens sapiens*) ha requerido numerosas adaptaciones fisiológicas y metabólicas, cuyas consecuencias las estamos sufriendo en el mundo opulento actual. Una de estas consecuencias es la obesidad en general y la obesidad infantil en particular. Tres circunstancias de nuestro cerebro tuvieron que ser resueltas mediante la selección natural: su gran tamaño, su elevado consumo de energía y su limitación para usar glucosa como único combustible en condiciones normales. A lo largo de millones de años, la evolución tuvo que encontrar los mecanismos para resolver esos tres requerimientos⁽¹⁰⁾.

El tamaño del cerebro

En primer lugar se tuvo que resolver cómo parir un cerebro tan grande a través de una pelvis angulada por la bipedestación. Esto se logró recurriendo a un truco ingenioso: parir las criaturas con un cerebro a medio desarrollar, es decir, el parto humano a término es un parto prematuro a escala zoológica⁽¹¹⁾. El precio de este logro fue la larga y dependiente infancia que tenemos que sufrir los seres humanos. Nuestros niños precisan años de cuidados de sus padres (y de sus pediatras) para sobrevivir.

El elevado consumo energético del cerebro

El cerebro humano es un órgano que consume mucha energía, aproximadamente consume el 20% del metabolismo basal en el individuo adulto y cerca del 60% en un recién nacido. Por eso la evolución tuvo que resolver cómo garantizar el aporte de la gran cantidad de combustible que precisa el cerebro humano en primer lugar para completar su desarrollo extrauterino en los primeros años de

vida, y en segundo lugar para mantener su funcionamiento durante el resto de la existencia del individuo. Y, además, estas adaptaciones tuvieron que ajustarse a la hambruna y a la escasez de alimentos que, según todos los datos paleoantropológicos, fueron la constante que presidió toda nuestra evolución. El genetista Oppenheimer proclama a este respecto que somos hijos del hambre⁽¹²⁾.

Esto se logró gracias a la aparición de algunas mutaciones de un solo nucleótido (SNPs; *single nucleotide polymorphisms* que es el resultado de una mutación en una sola base, sustituyendo un nucleótido por otro) que influenciaban diversos aspectos del metabolismo y la nutrición y que se conocen con el término de «genotipo ahorrador». Diversos estudios han identificado algunas SNPs⁽¹³⁾ como se muestra en la Figura 1. Se han identificado 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 ahorradores tienen que ver con la insulino resistencia (IRS1 y PPAR γ 2). Finalmente hay algunas mutaciones que afectan al apetito como las mutaciones de los receptores de la leptina y que inducen resistencia a la leptina (LEPR) y la consiguiente hiperfagia.

Nuestros ancestros paleolíticos nacían con la mayor parte del repertorio de genes ahorradores en su genoma lo que les confería ventajas de supervivencia y de reproducción. Un recién nacido tiene una masa grasa del 60%, muy superior a la

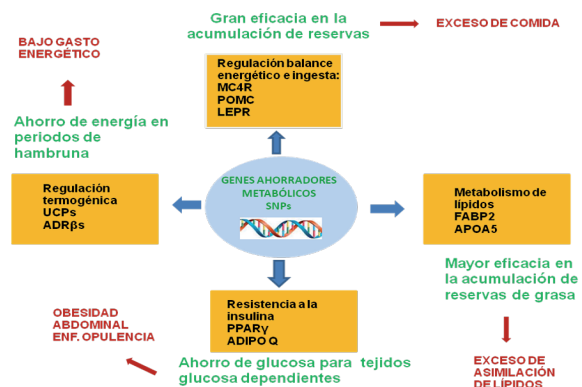


Figura 1. Los genes ahorradores metabólicos. Se han agrupado a estos genes dentro de un recuadro en relación a la función metabólica que determinan y se indica qué ventaja metabólica proporcionan cuando el sujeto que los porta vive en condiciones de vida similares a las que se dieron en el paleolítico⁽¹³⁾.

de cualquier otro mamífero, incluidos los marinos, como las focas. También en la edad adulta el ser humano, en especial la mujer, está entre los animales más grasos que existen ⁽¹⁴⁾.

Cuando hace 15.000 años comenzó la agricultura y la ganadería y los alimentos fueron más abundantes y constantes, ya no era tan crucial poseer en el genoma todos los genes ahorradores y estos se fueron diluyendo entre la población. Hoy día hay grupos de población (nauruanos, indios pima) que aun portan una elevada representación de genes ahorradores. El resto de la población alberga en su genoma una proporción variada de estos alelos ⁽¹⁵⁾. Las personas que porten en su genoma alguna o varias de estas mutaciones tienen una gran facilidad para desarrollar obesidad y el resto de las enfermedades de la opulencia si no siguen una dieta natural y saludable.

La glucosa y el cerebro

En tercer lugar se tuvo que resolver el problema de la dependencia exclusiva del cerebro de la glucosa. El mecanismo que encontró la evolución para solucionar este asunto fue la llamada resistencia a la insulina. Ésta es una condición metabólica por la cual la insulina encuentra una mayor dificultad para actuar sobre los tejidos que dependen de la hormona para poder asimilar la glucosa, como el músculo, el hígado y el tejido adiposo. La ventaja adaptativa en relación con el cerebro es que esta resistencia a la insulina permite que, si hay escasez de glucosa, ésta no se malgaste por tejidos que pueden consumir otros combustibles y se reserve para el cerebro. La resistencia a la insulina opera a tres niveles con el fin de garantizar el desarrollo y el mantenimiento del cerebro, incluso en las peores condiciones de hambruna.

En primer lugar existe una resistencia fisiológica a la insulina en la mujer embarazada y lactante, lo que garantiza que en situaciones de poco aporte de glucosa alimentaria ésta sea reservada para el cerebro del feto y para la placenta y tras el parto esta resistencia a la insulina permite ahorrar glucosa, necesaria para la síntesis de la lactosa de la leche ⁽¹⁶⁾.

El segundo mecanismo opera a nivel del propio feto; es el llamado fenotipo ahorrador. Cuando se produce una reducción de la llegada de glucosa al feto (desnutrición materna grave, infecciones) y se crean unas condiciones metabólicas intrauterinas adversas, actúan mecanismos epigenéticos, que modifican la programación genética del feto y permiten que desarrolle una resistencia a la insulina adaptativa, lo que permite un menor consumo de glucosa por hígado y músculo y garantiza el aporte de glucosa al cerebro en desarrollo ⁽¹⁷⁾. Estos niños con bajo peso al nacer presentan una resistencia

a la insulina congénita y algunas alteraciones hepáticas y musculares (no les ha llegado suficiente glucosa). Cuando estos niños nacidos con esta adaptación genética a la escasez encuentran un entorno de abundancia de azúcares y grasas y ausencia de ejercicio, la resistencia a la insulina les promueve la obesidad y sus consecuencias ⁽¹⁸⁾.

En tercer lugar en la vida adulta. Nuestros ancestros que sobrevivieron durante millones de años con una alimentación pobre en hidratos de carbono y rica en proteínas y grasa desarrollaron la resistencia a la insulina como única solución para preservar la poca glucosa que ingerían, para ser utilizada por el cerebro. Todos los carnívoros actuales (león o el gato) son resistentes a la insulina ⁽¹⁹⁾.

Cuando nuestra forma de vida va en contra del diseño evolutivo

Todas estas adaptaciones se desarrollaron a lo largo de millones de años para permitir a la especie humana sobrevivir, con un cerebro que requería grandes aportes de energía en forma de glucosa, en unas condiciones ambientales (sequías, glaciaciones) muy difíciles en las que nos tocó vivir la mayor parte de la evolución, al menos en los últimos cinco millones de años ⁽¹⁸⁾.

Hoy día cuando vivimos en sociedades desarrolladas y opulentas, con un aporte continuo de alimentos, una ingestión diaria de glucosa (dulces y bebidas), un exceso continuado de calorías y sin necesidad de consumir energía muscular para cazar o recolectar el alimento, esas ventajas evolutivas se vuelven en contra de nuestra salud y el resultado es la obesidad y el síndrome metabólico ⁽²⁰⁾.

¿Qué se debe hacer?

Según la medicina darwiniana, la prevención y el tratamiento de las enfermedades pasa por intentar compatibilizar nuestros genes de la Edad de Piedra, con nuestra forma de vida de la Era Espacial. Esto, la mayor parte de las veces, no es tarea sencilla.

1. La obesidad infantil comienza a prevenirse con una buena alimentación de la mujer gestante para evitar que su hijo desarrolle un fenotipo ahorrador. En el caso que nazca un niño con bajo peso al nacer hay que nutrirlo hasta que recupere el peso que le corresponda con su edad y a partir de entonces hay que poner un especial cuidado en su alimentación (ajuste calórico estricto y supresión de los alimentos de elevado índice glucémico) y promover la actividad física ^(21, 22). Se trata de evitar que su condición de insulinoresistencia congénita desencadene obesidad y síndrome metabólico. Podría ser de utilidad el evaluar precozmente el grado de resistencia a la insulina mediante un test HOMA.

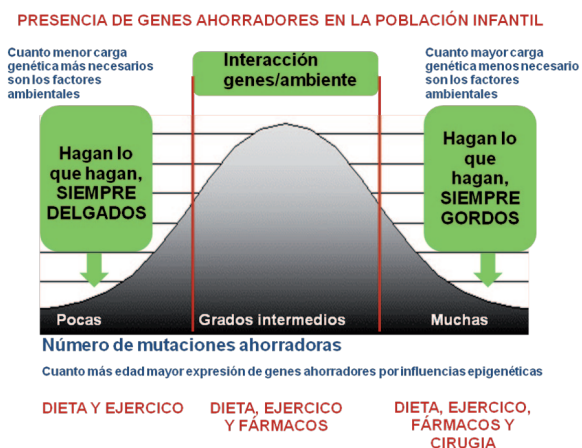


Figura 2. Distribución de los genes ahorradores en la población y sus consecuencias en relación a la obesidad y su tratamiento ⁽⁶⁾.

2. Como se muestra en la Figura 2 la presencia de alelos del genotipo ahorrador en la población en general muestra una curva de Gauss (Mono). Por el momento no parece de mucha utilidad práctica el realizar a los niños con antecedentes (ni a los adultos) un análisis genético para determinar cuántos genes ahorradores están presentes en su genoma (estos análisis se anuncian en algunas emisoras de radio, por alguna empresa de diagnóstico médico). Podría ser útil evaluar indirectamente el grado de resistencia a la insulina de los niños obesos mediante el test HOMA y valorar la presencia de alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico mediante las determinaciones de colesterol total y colesterol HDL, triglicéridos, glucemia (basal y dos horas tras el desayuno) y medir la presión arterial. Pueden darse tres situaciones diferentes según el número de genes ahorradores que hayan heredado.

- Unos pocos niños apenas han heredado algún alelo ahorrador. En ellos es muy difícil que se produzca obesidad y si ocurre (por ejemplo, por inmovilidad por fractura) el adelgazamiento es fácil con dieta y ejercicio.
- Un numeroso grupo intermedio poseen en su genoma cantidades variables de alelos ahorradores que van de unos pocos a muchos. Esto explica la enorme heterogeneidad de la obesidad y las grandes diferencias de respuesta al tratamiento. En estos niños hay que intentar las intervenciones de cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio físico ⁽²²⁾.
- En el tercer grupo están aquellos niños que portan en su genoma una gran cantidad de alelos ahorradores. Estos niños están siempre gordos, hagan lo que hagan y en ellos es muy difícil el tratamiento sólo con medidas de cambio de estilo de vida. Hay que recurrir a la escasa far-

macología de que disponemos como el orlistat y la metformina. La metformina no está autorizada para el tratamiento de la obesidad, excepto si se asocia con diabetes tipo 2, pero algunos metaanálisis muestran resultados positivos respecto al efecto de la metformina para el tratamiento de la obesidad infantil cuando se asocia a medidas de cambios de estilo de vida ⁽²⁴⁾. En algunos casos de obesidad infantil extrema, acompañada de diabetes, hipertensión y/o dislipemia, se está considerando recurrir a la cirugía bariátrica infantil ⁽²⁵⁾.

Bibliografía

- Torres MD, Tormo MA, Campillo C, Carmona MI, Torres M, Reymundo M, García P, Campillo JE. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y las concentraciones plasmáticas de adipocitocinas. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:923-9.
- Pérez S, Rodríguez-Martín A, Novalbos JP, Martínez JM, Lechuga JL. Habits and lifestyles modifiable in children with overweight and obesity. *Nutr Hosp*. 2010; 25:823-31.
- Zurriaga O, Pérez-Panadés J, Quiles J, Gil M, Anes Y, Quiñones C, Margolles M, Lopez-Maside A, Vega-Alonso AT, Miralles MT, OBICE Research Group. Factors associated with childhood obesity in Spain. The OBICE study: a case-control study based on sentinel networks. *Public Health Nutr*. 2011; 7:1-9.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22:345-54.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009; 119:628-47.
- Neel JV. The thrifty genotype in 1998. *Nutritional Rev*. 1999; 51: 52-59.
- Trevathan WR. Evolutionary Medicine. *Ann. Rev. Anthropol*. 2007; 36: 139-154.
- Campillo J.E. El Mono Obeso. Edición revisada. Barcelona, *Editorial Crítica*, 2010.

9. Peters A. The selfish brain: Competition for energy resources. *Am J Hum Biol.* 2011; 23:29-34.
10. Aiello LC, Wells JCK. Energetics and the evolution of the genus Homo. *Ann Rev Anthropol.* 2002. 31:323-38.
11. DeSilva JM, Lesnik JJ. Brain size at birth throughout human evolution: a new method for estimating neonatal brain size in hominids. *J Hum Evol.* 2008. 55:1064-74.
12. Oppenheimer S. Los senderos del Edén. Barcelona, *Editorial Crítica*, 2004.
13. Kagawa Y. *et al.* Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity related diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295:207-22.
14. C. W. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Yearbook Phys Anthropol.* 1998. 41: 177-209.
15. P. Zimmet P. Globalization, Cocacolonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted?. *J Inter Med.* 2000. 247: 301-310.
16. Fraser RB, Ford FA. Insulin sensitivity in third trimester pregnancy. A randomized study of dietary effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Mar;95(3):223-9. Lawrence GF.
17. Wells JC. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol.* 2011; 23:65-75.
18. Rajaleid K, Janszky I, Hallqvist J. Small birth size, adult overweight, and risk of acute myocardial infarction. *Epidemiology.* 2011; 22:138-47.
19. Colagiuri S, Brand Miller J. The "carnivore connection": evolutionary aspects of insulin resistance. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 Suppl 1:S30-5.
20. Zimmet P, Thomas CR. Genotype, obesity and cardiovascular disease: has technical and social advancement outstripped evolution? *J Int Med.* 2003; 254: 114-125.
21. Booth FW, Chakravarty MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol.* 2002; 543:399-411.
22. Gardner DS, Rhodes P. Developmental origins of obesity: programming of food intake or physical activity? *Adv Exp Med Biol.* 2009;646:83-93.
23. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin PJ, Montori VM. Treatment of Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4600-4605.
24. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009; 32:1743-5.
25. Keidar A, Hecht L, Weiss R. Bariatric surgery in obese adolescents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 24. (Publicación en PubMed previa a su impresión).