



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

[www.elsevier.es/avdiabetol](http://www.elsevier.es/avdiabetol)



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad

José Manuel Fernández-Real

Sección de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Hospital de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, España

Recibido el 14 de marzo de 2012; aceptado el 14 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 3 de mayo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Resistencia a la insulina;  
Diabetes tipo 2;  
Inflamación;  
Presión evolutiva

**Resumen** El mantenimiento de la salud metabólica es un compromiso entre las agresiones celulares diarias y la capacidad de repararlas, de contrarrestar estas agresiones. Esta hipótesis de trabajo la extendemos al terreno de la resistencia a la insulina, de la diabetes tipo 2 y de la obesidad. De hecho, existen diferentes mecanismos redundantes que se hallan en la base de la defensa contra la agresión en estrecha interrelación con las vías metabólicas de señalización de insulina. Un alto número de agresiones o una baja capacidad de reparación aumentarían la probabilidad de desarrollar resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas.

Diferentes variantes genéticas que predisponen al desarrollo de resistencia a la insulina 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. Una respuesta inmune incrementada es beneficiosa en este contexto, pero al reducir la sensibilidad a la insulina se incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en un medio ambiente occidentalizado.

Esta hipótesis se ha ido consolidando con el estudio de los genes que codifican  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  receptor-2, interleucina 6, CD14 receptor, *mannose-binding lectin*, *bactericidal and increasing permeating protein* (BPI) y lactoferrina. Las concentraciones circulantes de las proteínas que codifican estos genes también se asocian a diferentes componentes del síndrome metabólico. © 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Insulin resistance;  
Type 2 diabetes;  
Inflammation;  
Evolutionary pressure

### Fight for survival: type 2 diabetes and obesity

**Abstract** The maintenance of metabolic health is a compromise between daily cellular aggressions and the capacity to repair them to counteract these aggressions. This working hypothesis takes us into the territory of insulin resistance, type 2 diabetes, and obesity. In fact, different redundant mechanisms are found based on the defence against aggression in close inter-relationships with the insulin signalling metabolic pathways. A high number of aggressions or a low repair capacity would increase the likelihood of developing resistance to insulin, type 2 diabetes, and their associated complications.

Different genetic variants that predispose the development of insulin resistance may have been historically advantageous in the context of a powerful innate immune response. In fact,

Correo electrónico: [jmfreal@idibgi.org](mailto:jmfreal@idibgi.org)

infectious diseases and traumas have been the major evolutionary pressures in the past. An increase immune response is beneficial in this context, but on reducing sensitivity to insulin there is an increased risk of developing type 2 diabetes in a «westernised» environment.

This hypothesis has been consolidated with the study of the genes that code TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  receptor-2, interleukin 6, CD14 receptor, mannose-binding lectin, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), and lactoferrin. The circulating concentrations of the proteins that are coded by these genes are also associated with different components of metabolic syndrome.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La aplicación de conceptos de la evolución está siendo útil para comprender la fisiopatología humana y, especialmente, para conocer las claves que definen el metabolismo humano. El síndrome metabólico (SM), la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son entidades interrelacionadas que desembocan en la aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV), y desde hace décadas se sabe que la resistencia a la insulina (RI) forma parte de su mecanismo biológico. Estas entidades presentan un aumento tan espectacular de su incidencia que se definen como la pandemia del siglo XXI. No hay duda de que la población actual es fruto de un éxito evolutivo, por lo que es difícil asumir que existan patologías que afecten a una gran parte de la población, a no ser que sus causas estén vinculadas a una adaptación evolutiva, como ocurre, por ejemplo, con la talasemia o la drepanocitosis, que protegen de la malaria.

El ser humano ha ido evolucionando en un contexto caracterizado durante milenios por ser cazador-carroñero y recolector. La aparición del fuego, el Neolítico y la Revolución industrial han ido transformando radicalmente las estrategias de supervivencia. El cambio en el tipo de comida y su estabilización fue causa de una modificación radical en los procesos alimentarios y del estilo de vida, que provocaron un gran éxito en la supervivencia de la especie humana, que ha ido en paralelo a una espectacular progresión cultural y tecnológica. Probablemente estos mismos procesos no son inocentes en los elementos que explican la aparición de la RI, la obesidad, el SM y la DM2<sup>1-6</sup>. Con todo, el conocimiento actual acerca de los mecanismos evolutivos de estos procesos es controvertido.

Las primeras hipótesis evolutivas planteadas son aproximaciones simplificadoras de diferentes escenarios adaptativos, que tienen en común la capacidad de ahorro energético como respuesta a la situación de hambre. En su mayoría se fundamentan en la hipótesis del gen y el fenotipo ahorrador propuesto por James Neel<sup>7</sup>, que postula que la evolución ha seleccionado la minimización de la carencia energética y/o la facilitación de la eficiencia energética. Con el cambio del estilo de vida actual y de la dieta, el mismo genotipo y fenotipo no resultan favorables, hecho que se traduce en la aparición de obesidad, SM y DM2. Como prueba a favor de esta hipótesis destaca la experiencia observada de cómo los recién nacidos de bajo peso presentan un mayor riesgo de desarrollo de estas complicaciones durante la vida adulta. Se plantea el déficit nutricional intrauterino como causa de una impregnación de genes fetales que favorecen un metabolismo energéticamente más eficiente (termogénesis adaptativa).

Sin embargo, las hipótesis del gen ahorrador, de la termogénesis adaptativa y otras más modernas no son capaces

de explicar de una manera completa la relación entre la RI y la obesidad, el SM, la DM2 y la ECV<sup>1-6</sup>. Posiblemente la razón se encuentre en que estas hipótesis se han basado exclusivamente en el ayuno como motor evolutivo. Con seguridad han existido otras presiones evolutivas, con un gran impacto en la evolución del metabolismo humano. Posteriormente al planteamiento de la hipótesis del gen ahorrador, se ha adquirido un creciente entendimiento respecto al rol de la insulina sobre la homeostasis de la glucosa, la diferente sensibilidad a la insulina que tienen los tejidos para captar la glucosa y su relación con la inmunidad, la función cerebral y la reproducción. Estos conocimientos han resultado en nuevos paradigmas que se basan en reconocer la RI como parte esencial de la respuesta inflamatoria, necesaria en la reparación de los tejidos y en la destrucción de los patógenos invasores. Además, la inflamación mediante la RI, que favorece la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la lipólisis, intenta mantener el flujo del sustrato energético hacia los órganos fundamentales para la supervivencia de la especie (cerebro, placenta, glándula mamaria...). Los órganos y tejidos dependientes de la insulina (hígado, músculo, tejido graso...) en situación de RI no solo disminuyen el gasto energético, sino que favorecen la producción de glucosa y ácidos grasos libres. De esta manera, durante la inflamación, se intenta cubrir las necesidades energéticas de estos órganos fundamentales cuyo metabolismo no depende de la insulina periférica<sup>3,4</sup>. Todos estos hechos sirven de base en el desarrollo de diferentes hipótesis, entre las que destaca la socioecológica, basada en el papel de la insulina como potenciador del desarrollo cerebral y en la función neuronal, y la hipótesis de la inflamación metabólica, que se basa en la lucha contra la infección.

De hecho, la vida es una lucha continua que resulta del equilibrio entre las agresiones diarias que se producen sobre las células del organismo y la capacidad de reparar, de contrarrestar estas agresiones. La hipótesis de trabajo que propuso nuestro grupo extiende esta afirmación hacia el campo de la RI, la DM2 y la obesidad: «mecanismos idénticos pueden controlar la defensa contra la agresión y diferentes vías metabólicas». A mayor número de agresiones, y a menor capacidad reparativa, mayor es la probabilidad de desarrollar RI, DM2 y sus complicaciones asociadas.

Nuestro grupo propuso la hipótesis según la cual los genes que predisponen al desarrollo de RI podrían haber sido ventajosos desde un punto de vista evolutivo en el contexto de una respuesta aumentada del sistema inmune innato<sup>4</sup>. De hecho, la principal presión evolutiva para nuestros ancestros recaía probablemente sobre la capacidad de reponerse de una enfermedad infecciosa o de los múltiples traumatismos de la actividad diaria. Los polimorfismos genéticos

que implican una respuesta inmune aumentada podrían ser beneficiosos para la supervivencia en este medio ambiente, pero inducirían RI y aumentarían el riesgo de DM2 en un medio ambiente contemporáneo.

El aumento de prevalencia de DM2 en algunas poblaciones —como la de indios Pima— se podría relacionar con la exposición histórica a determinadas enfermedades infecciosas de estos grupos poblacionales. Después del contacto con poblaciones europeas a partir del siglo XVI, la causa de muerte predominante en las poblaciones americanas nativas fue la infección importada (rubeola, sarampión y parotiditis infecciosa). Esta población nativa sufrió una mengua importantísima, quizás hasta del 95%. Los sujetos portadores de variantes genéticas que proporcionaban protección a las agresiones (infección y traumatismo) sobrevivieron, por lo que se podría especular que el aumento de prevalencia de DM2 en estas poblaciones refleja la selección de los individuos resistentes a las enfermedades infecciosas y que en paralelo han desarrollado una mayor RI<sup>8-13</sup>.

Durante los últimos años se ha demostrado que la RI, la obesidad y la DM2 están relacionadas con la activación del sistema inmunológico y de la inflamación, tanto en el sistema inmunológico como en el tejido adiposo<sup>1-6</sup>. Por su característica de bajo grado se ha definido como metainflamación: inflamación metabólica, para diferenciarla de la inflamación aguda. Cabe destacar que la inflamación crónica de bajo grado se interpretó inicialmente como una anomalía patológica del sistema inmune innato, que trae como consecuencia el desarrollo de obesidad, DM2 y ECV<sup>5,6</sup>. Pero para sobrevivir se precisa eficiencia energética, capacidad de almacenar energía y lucha contra la infección. Si el enfoque adaptativo es cierto, no debería sorprender que haya existido una coevolución de estas capacidades. Animales menos complejos, como los insectos, tienen un único órgano que hace de tejido adiposo, de hígado y de sistema de defensa inmunológico. En especies más complejas, como los mamíferos, se ha evolucionado hacia la especialización, diferenciándose el hígado, el tejido adiposo y el sistema reticuloendotelial como órganos/tejidos específicos.

El sistema inmunológico reconoce, mediante receptores codificados en la línea germinal, componentes de las bacterias, parásitos, hongos o virus. Son los *pathogen-associated molecular proteins*, o PAMP. Los receptores a estos componentes son los denominados *pathogen recognition receptors*, o PRR. Los PRR reconocen diversos PAMP, como los lípidos, los lipopolisacáridos, las lipoproteínas, las proteínas y los ácidos nucleicos. Este reconocimiento activa la respuesta inflamatoria en un intento de eliminar el agente infeccioso. Sin embargo, las células que participan en la respuesta metabólica (los adipocitos) e inmune (los macrófagos) están coordinadas y mantienen rasgos comunes. Secretan citoquinas al activarse diferentes PRR por componentes asociados a patógenos (PAMP), como el lipopolisacárido o ácidos grasos saturados, y ambas tienen capacidad de fagocitar. Una prueba sólida de que están genéticamente relacionadas es que los preadipocitos pueden diferenciarse en macrófagos. Todos los PRR tienen en común que regulan la respuesta inflamatoria mediante diferentes mecanismos que van desde la activación del complemento, la opsonización, la estimulación de la fagocitosis,

la activación del sistema NF- $\kappa$ B, la apoptosis, etc. Pero los hallazgos que han cambiado el paradigma existente es que, además de las funciones relacionadas con la defensa de la infección, estas moléculas se han relacionado con la homeostasis de la glucosa y/o de los lípidos<sup>3,11,13-16</sup>. Se comprende entonces que cuando existe sobrenutrición o malnutrición, al reactivarse la capacidad ancestral del tejido adiposo a inflamarse, se produce una respuesta inflamatoria. Es precisamente esta inflamación la que deteriora la señal de la insulina, produciéndose la resistencia al activarse diferentes quinasas y fosforilar el sustrato del receptor de la insulina, a través de la citoquinas, diferentes nutrientes y otras señales de estrés. La estrecha relación existente entre respuesta a la infección y la homeostasis metabólica lleva a plantear una pregunta trascendental. Si los patógenos pueden afectar la homeostasis metabólica, ¿cabe la posibilidad de una etiología infecciosa para las enfermedades metabólicas?<sup>13,16</sup>.

Si se recuerda que el número de bacterias asociadas con la mucosa de superficie multiplica por 10 el número de células del organismo humano, y el genoma colectivo de las más de 4000 especies que conforman la microflora multiplica por 100 los genes del genoma humano, cabe preguntar: ¿cuál es el papel de los microorganismos que habitan en nuestro organismo? En el intestino, la microflora está en contacto permanente y en interacción con las células del huésped y los nutrientes, formando en su conjunto un ecosistema complejo. Este ecosistema es esencial no solo en la función intestinal sino también en la salud del huésped. Ejerce una función protectora al impedir la colonización de otros agentes, facilita la digestión y la asimilación de los nutrientes, y provee de señales inmunológicas a la mucosa intestinal. La flora intestinal ha formado parte de la microecología humana durante milenios, pero ha cambiado durante el Neolítico y con la industrialización. Estos cambios se han relacionado con la prevención o asociación a enfermedades intestinales y metabólicas. La disrupción de la mucosa intestinal provoca una exposición a múltiples ligandos PRR, dando lugar a una respuesta inflamatoria que, como se ha comentado, tendrá un efecto sobre la homeostasis metabólica. En este sentido cabe destacar que en la obesidad existe una flora intestinal específica y diferente de la que se encuentra en situación de normopeso<sup>17-20</sup>. En modelos experimentales se ha demostrado que la microflora intestinal se relaciona con la obesidad de manera independiente de la ingesta calórica, ya que sus características definen la eficiencia de la dieta, y que esta característica es transmisible (revisado en Esteve et al.<sup>20</sup>). Pero no solo los gérmenes tienen la capacidad de estimular estos mecanismos que activan la respuesta inflamatoria, sino que ciertos componentes de la dieta pueden actuar como PAMP y activar la inflamación. Entre ellos destacan los ácidos grasos saturados, que están relacionados con la aparición de obesidad, DM2 y ECV<sup>3</sup>. A modo de corolario, conviene poner de manifiesto que existen evidencias que definen la RI como estrategia adaptativa en la lucha contra la infección y soporte energético de centros vitales, regulada en parte por la microbiota. La RI favorece la supervivencia y el éxito reproductivo de nuestra especie. Pero si se cronifica, causa una gran morbilidad y mortalidad en la vida post-reproductiva. Lo que parece una paradoja no es más que una inadaptación al estilo de vida actual.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:273–8.
2. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:10–6.
3. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278–301.
4. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia*. 1999;42:1367–74.
5. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241–8.
6. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:813–23.
7. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet*. 1962;14:353–62.
8. Fernández-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández-Castañer M, Vendrell J, et al. The TNF- $\alpha$  gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes*. 1997;46:1468–72.
9. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2000;49:517–20.
10. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1334–9.
11. Gubern C, López-Bermejo A, Biarnés J, Vendrell J, Ricart W, Fernández-Real JM. Natural antibiotics and insulin sensitivity: the role of bactericidal/permeability-increasing protein. *Diabetes*. 2006;55:216–24.
12. Esteve E, Villuendas G, Mallolas J, Vendrell J, López-Bermejo A, Rodríguez M, et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:88–91.
13. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Vendrell J, Ferri MJ, Recasens M, Ricart W. Burden of infection and insulin resistance in healthy middle-aged men. *Diabetes Care*. 2006;29:1058–64.
14. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24:16–31.
15. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, Ricart W, Fernández-Real JM. Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4036–44.
16. Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes: the buffering efficiency hypothesis. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl. 2: S335–41.
17. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:594–9.
18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–31.
19. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480–4.
20. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:483–90.