



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana

W. Ricart* y J.M. Fernández-Real

Servicio de Diabetis, Endocrinología i Nutrició, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Centro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Girona, España

Recibido el 15 de marzo de 2010; aceptado el 10 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Resistencia a la insulina;
Diabetes mellitus;
Obesidad;
Microbiota;
Evolución

Resumen

La aplicación reciente de conceptos de la evolución sobre la patología humana está siendo útil para comprender ciertos mecanismos fisiopatológicos de diferentes entidades, que abarcan alteraciones genómicas, de la inmunidad, del funcionalismo respiratorio, hormonal y de los sistemas circulatorio y neuronal. Pero donde ha habido un mayor esfuerzo ha sido en conocer y en explicar las claves de la adaptación que han definido el metabolismo humano y, desde principios de la década de 1960 del siglo anterior, han ido apareciendo distintas teorías. En este artículo se pretende revisar algunas de las hipótesis planteadas durante los últimos años en relación con el potencial beneficio de la resistencia a la insulina y exponer cuál es el conocimiento más reciente. Con los conocimientos actuales queda definitivamente superado el concepto del gen ahorrador. El paradigma actual describe una interacción entre los sistemas metabólico e inmunológico, resultado de una coevolución de los dos sistemas, promovida por las presiones evolutivas desencadenadas por el ayuno, la infección y el tipo de ingesta. Su activación y su regulación de forma integrada e interdependiente definen la resistencia a la insulina como una estrategia de supervivencia en situaciones de ayuno y, especialmente, de infección. Precisamente, su relación con algunos componentes de la dieta y muy especialmente con la flora simbiótica, la microflora intestinal, apunta hacia nuevos paradigmas en la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Insulin resistance as a mechanism of adaptation during human evolution

KEY WORDS

Insulin resistance;
Diabetes mellitus;

Abstract

The recent application of concepts of evolution to human disease is proving useful to understand certain pathophysiological mechanisms of different entities that span genomic

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wricart.girona.ics@gencat.cat (W. Ricart).

Obesity;
Microbiota;
Evolution

alterations of immunity, respiratory and hormone function, and the circulatory and neural systems. However, effort has concentrated on explaining the keys to adaptation that define human metabolism and, since the early 1960s, several theories have been developed. This article reviews some of the hypotheses postulated in recent years on the potential benefit of insulin resistance and discusses the most recent knowledge. The concept of the thrifty gene seems to have been definitively refuted by current knowledge. The current paradigm describes an interaction between the metabolic and the immune systems resulting from their coevolution, promoted by evolutionary pressures triggered by fasting, infection and intake of different foods. The activation and regulation of these ancient mechanisms in integrated and interdependent areas defines insulin resistance as a survival strategy that is critical during fasting and in the fight against infection. The relationship with some components of the diet and, particularly, with the symbiotic intestinal microflora points to new paradigms in understanding the pathophysiology of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La aplicación más o menos reciente de conceptos de la evolución sobre la patología humana está siendo útil para comprender ciertos mecanismos fisiopatológicos de diferentes entidades, que abarcan alteraciones genómicas, de la inmunidad, del funcionalismo respiratorio, hormonal y de los sistemas circulatorio y neuronal¹⁻²². Pero quizás, como se irá relatando a lo largo de esta revisión, donde ha habido un mayor esfuerzo ha sido en conocer y en explicar las claves de la adaptación que han definido el metabolismo humano y, desde principios de la década de 1960 del siglo anterior, han ido apareciendo distintas teorías. El síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son entidades estrechamente interrelacionadas que desembocan en la aparición de la enfermedad cardiovascular y, desde hace décadas, se conoce cómo la resistencia a la insulina forma parte de su mecanismo biológico. Estas entidades presentan desde hace años un aumento espectacular de su incidencia, de tal manera que se han definido como la pandemia del siglo XXI²³⁻²⁹. 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 una gran parte de la población mundial sin entender que sus causas estén vinculadas a través de una adaptación evolutiva a una situación que ya no existe o que ha cambiado^{30,31}. Esta certeza evolutiva conduce al planteamiento de una interesante paradoja: la resistencia a la insulina se define como un mecanismo adaptativo que favorece la supervivencia y el éxito reproductivo de nuestra especie, a pesar de que los estudios epidemiológicos confirman su relación con una gran morbilidad y mortalidad.

El ser humano ha ido evolucionando en un contexto caracterizado durante milenios por ser un cazador-carroñero y recolector. La aparición del fuego, posteriormente el neolítico y más recientemente la revolución industrial han ido transformando las estrategias de supervivencia del ser humano. El cambio en el tipo de comida y su estabilización fue causa de una modificación radical en los procesos alimentarios y de estilo de vida que dio lugar a un gran éxito en la supervivencia de la especie humana. Este éxito 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 resistencia a la insulina, la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2³². Con todo, el

conocimiento actual acerca de los mecanismos evolutivos de estos procesos es escaso y controvertido. Las diferentes teorías planteadas son en gran parte especulativas, basadas en diferentes hallazgos, y no han sido suficientemente contrastadas. No obstante, es científicamente lícito plantear estas explicaciones, siempre y cuando se asuman y se expongan las limitaciones ocasionadas por la falta de evidencia. En este artículo se pretende revisar algunas de las hipótesis planteadas durante los últimos años en relación con el potencial beneficio de la resistencia a la insulina y exponer cuál es el conocimiento más reciente, que con seguridad están cambiando los paradigmas clásicos y que son causa de nuevos y excitantes retos científicos.

Hipótesis basadas en el ayuno como motor evolutivo

Las primeras hipótesis evolutivas planteadas son en general aproximaciones simplificadoras de diferentes escenarios adaptativos, que tienen en común la capacidad de ahorro energético como respuesta a las situaciones de hambruna y que se han seleccionado por ser ventajosas evolutivamente. En su mayoría se fundamentan en la hipótesis del gen y el fenotipo ahorrador propuesta por James Neel en 1962³³. Esta hipótesis defiende cómo la evolución ha seleccionado la minimización de la carencia energética y/o la facilitación de la eficiencia energética. Con el cambio del entorno actual (dieta o estilo de vida) el mismo genotipo-fenotipo no resulta favorable, hecho que se traduce en la aparición de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Como prueba a favor de la hipótesis del gen ahorrador destaca la experiencia observada de cómo los recién nacidos de bajo peso presentan un mayor riesgo de desarrollo de estas complicaciones durante la vida adulta³⁴. Se plantea el déficit nutricional intrauterino como causa de una selección o una impregnación de genes fetales que provocarán una disminución definitiva del gasto energético y consecuentemente se promoverá el acúmulo de grasa. Es decir, se favorecen aquellos metabolismos más eficientes desde el punto de vista energético. A pesar de estas observaciones, existen numerosas pruebas que desmontan la hipótesis del gen ahorrador tal y como fue planteada. Es justo reconocer que en el momento en que fue ideada se desconocía

prácticamente todo el sistema de la señalización de la insulina. A pesar de ello, la adaptación al ayuno favorecida por la resistencia a la insulina como presión selectiva puede ser interpretada como una hipótesis correcta, pero no se sostiene el concepto de que el gen ahorrador tiene como función promover el acúmulo de grasa.

En una línea de pensamiento semejante, más recientemente se ha descrito la termogénesis adaptativa como explicación de la selección de un metabolismo más eficiente^{35,36}. Explicaría la relación clínica y epidemiológica encontrada entre la presencia de alteraciones en el peso corporal durante las primeras etapas de la vida, en especial la recuperación de peso excesivo en neonatos de bajo peso, y el riesgo de desarrollo posterior de resistencia a la insulina, obesidad abdominal, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular³⁷⁻⁴¹. Estudios realizados con animales han dado luz a los mecanismos celulares que conducen a esta situación. En concreto, tras someter a los animales a restricción calórica y posterior realimentación, se ha descrito una interdependencia entre la reducción de la actividad muscular esquelética de las quinasas fosfatidilinositol-3 y la proteína activada AMP y la disminución de la termogénesis. Estos animales presentaron una aceleración en la recuperación de la grasa corporal al normalizarse el aporte calórico, característica que no se observó en los controles⁴². En el caso que se confirmara en humanos, esta hipótesis resultaría muy interesante en el manejo de la obesidad. Permitiría reconocer aquellos sujetos con termogénesis adaptativa, más vulnerables al desarrollo de obesidad, y poder realizar estrategias terapéuticas individualizadas basadas en el aumento del gasto calórico (ejercicio) y menos en la realización de una dieta restrictiva⁴³.

También en una línea afín a la del gen ahorrador, Speakman et al intentan explicar la aparición de la obesidad mediante la hipótesis de selección estable entre dos riesgos que son contrarios. Por un lado, el riesgo del ayuno, que promueve la acumulación de grasa y consecuentemente individuos pesados y, en un sentido contrario, el riesgo de ser comido (depredación), que promueve sujetos ágiles y, por lo tanto, la delgadez⁴⁴. Esta doble presión evolutiva es defendida como el origen del lipostato⁴⁵. La aparición del fuego y la tecnología comportó un cambio radical en la conducta social y se redujo dramáticamente el riesgo de depredación. Al no existir esta presión evolutiva, la evolución se desplazó hacia la defensa del déficit energético⁴⁶. Pero este cambio no fue homogéneo en los diferentes grupos humanos, lo que indujo una gran diversidad de fenotipos con lipostatos diferentes. Como prueba de esta hipótesis se alega que en aquellas poblaciones donde no existen depredadores naturales del ser humano debe existir una mayor prevalencia de obesidad. Este hecho se cumple en las poblaciones del Pacífico⁴⁷⁻⁴⁹.

Sin embargo, al igual que la del gen ahorrador, las hipótesis del lipostato y la de la termogénesis adaptativa tampoco son capaces de explicar de una manera completa y convincente la relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y la enfermedad arterioesclerótica. Posiblemente, la razón se encuentre en que estas hipótesis se han basado casi exclusivamente en el ayuno (hambre) como motor evolutivo. Efectivamente han existido otras presiones evolutivas que

han tenido una gran responsabilidad en la evolución humana. Entre estas fuerzas destacan el traumatismo y, muy especialmente, la infección como causas de muerte en la vida prerreproductiva y reproductiva, sin descartar la más que probable existencia de otras que todavía no han sido descritas.

La resistencia a la insulina como parte de la respuesta inflamatoria

Durante los últimos años, posteriormente al planteamiento de la hipótesis del gen ahorrador, se ha ido adquiriendo 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 resistencia a la insulina como parte esencial de la respuesta inflamatoria, que resulta primordial en la reparación de los tejidos y en la destrucción de los patógenos invasores. Además, la inflamación, mediante la resistencia a la insulina, intenta mantener el flujo del sustrato energético hacia los órganos fundamentales para la supervivencia de la especie (cerebro, placenta, glándula mamaria, sistema de defensa, etc.). Los órganos y los tejidos dependientes de la insulina (hígado, musculatura, tejido graso, etc.) en situación de resistencia a la insulina no solo disminuyen el gasto energético, sino que favorecen la producción de glucosa y ácidos grasos libres. De esta manera, durante la inflamación se intentan cubrir las necesidades energéticas de estos órganos fundamentales cuyo metabolismo no depende de la insulina periférica^{32,50}. Todos estos hechos sirven de base en el desarrollo de diferentes hipótesis, entre las que destacan la hipótesis socioecológica, basada en el papel que tiene la insulina como potenciador del desarrollo cerebral y de la función neuronal, y la hipótesis de la inflamación metabólica, que se basa en la lucha contra la infección.

Hipótesis basadas en el rol de la insulina sobre el desarrollo cerebral y la función neuronal. La hipótesis socioecológica

Recientemente, Watve y Yajnik han presentado una original explicación evolutiva sobre la resistencia a la insulina. De manera resumida, se interpreta como una adaptación socioecológica y sociocultural, que comporta cambios en la conducta y en las estrategias reproductivas⁵¹. En una aproximación poblacional muy elemental, las fuerzas evolutivas operan en dos direcciones diferentes, el modelo «r» y el modelo «K», que dependen de la probabilidad de supervivencia de los individuos y se relacionan con los recursos energéticos disponibles. El modelo «r», o de expansión fácil, se caracteriza por tener numerosos descendientes, pero cada uno de ellos con una probabilidad de supervivencia baja. Este modelo precisa de grandes recursos que se reparten entre el gran número de individuos, y el éxito de la especie depende del conjunto poblacional y no del futuro de un pequeño número de individuos. Por el contrario, en el modelo «K» existen pocos individuos, pero

tienen una mayor posibilidad de supervivencia. Esta población es, por lo tanto, vulnerable a la suerte de un pequeño número de individuos⁵². El modelo «K» puede ser la mejor estrategia en situación de recursos reducidos. Es precisamente en este escenario donde se presenta una presión evolutiva que favorece la resistencia a la insulina y que puede explicar la selección de este modelo poblacional. La resistencia a la insulina, como se ha comentado previamente, asegura el aporte de glucosa a aquellos órganos y tejidos no dependientes de la insulina, entre los que destaca la placenta durante la gestación. La resistencia a la insulina favorece, por lo tanto, la nutrición fetal (mayor supervivencia fetal) y, si se añade el hecho de que el hiperinsulinismo inhibe la ovulación (disminución de la fertilidad), se favorece todavía más el modelo poblacional definido como «K». Además, se mantiene de manera prioritaria el sustrato energético hacia el cerebro a expensas de los órganos periféricos, lo que mejora la condición cerebral fetal, aunque perjudica el desarrollo muscular^{53,54}. En el modelo «K», la menor concentración de individuos aumenta la posibilidad de ingesta y también disminuye la necesidad de competir, por lo que la musculatura no es tan necesaria. Todos estos datos han llevado a la hipótesis de que, dependiendo del sustrato energético existente, se desarrollará la estrategia muscular o del soldado (propio del modelo «r») o la estrategia cerebral o del diplomático (contexto modelo «K»)⁵⁵⁻⁵⁷. Esta hipótesis define la presencia de la resistencia a la insulina como una estrategia claramente adaptativa.

Existen evidencias que apoyan esta hipótesis, entre las que destacan la relación que existe entre la función cerebral y la insulina. Se han identificado receptores de insulina en diferentes áreas cerebrales específicas. La concentración de insulina y sus receptores se asocian con el desarrollo cerebral y con las funciones cognitivas, en especial la memoria⁵⁸⁻⁶³. En modelos animales, la actividad cerebral intensa aumenta la concentración de insulina y el número de sus receptores en el sistema nervioso central, lo que podría provocar la existencia de hipoglucemias si no fuera por el aumento paralelo de la resistencia a la insulina periférica, que evita el consumo periférico de glucosa y favorece su flujo hacia el cerebro⁶⁴. Es cierto que la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se han relacionado a largo plazo no solo con la aparición de diabetes y de enfermedad cardiovascular, sino también con la existencia de demencia^{65,66}. Pero este hecho no es un argumento en contra de lo propuesto. Es importante recordar que los efectos negativos de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico solo aparecen en edad postreproductiva, por lo que no existe presión evolutiva en contra. Las consecuencias a largo plazo pueden ser nocivas, pero sin impacto en la selección. En cambio, las acciones de la insulina que se producen en edades más jóvenes sobre la función neuronal favorecen el desarrollo cerebral y, por lo tanto, su selección⁶³. Con estos argumentos podría entenderse la resistencia a la insulina como una necesidad para compensar el gran consumo energético producido por la actividad cerebral, seleccionada en población sedentaria y con un estilo de vida basado en la actividad cerebral⁵¹. Citando nuevamente a Watve y Yajnik, si esta hipótesis resulta certera, los recién nacidos de bajo peso deberían dedicarse a la diplomacia más que a ser soldados⁵¹.

Si se sigue la misma línea de razonamiento, debe destacarse que el tejido celular subcutáneo forma parte del sistema inmunológico innato. Es una importante barrera para las infecciones, producidas frecuentemente en una vida de soldado. Sin embargo, en una vida sedentaria y rica en ingesta, el contacto repetido y continuado con productos bacterianos se debe sobre todo a la propia ingesta a través del tubo digestivo, por lo que sería comprensible un cambio de estrategia adaptativa que implicara una migración del tejido adiposo de la región subcutánea a la perivisceral digestiva⁵¹. Hoy es un hecho demostrado que el exceso del acúmulo de grasa visceral se relaciona con la inflamación y el síndrome metabólico. ¿Podría entenderse como el resultado del paso de soldado a diplomático o simplemente como resultado del ambiente bacteriano interno a partir de la ingesta excesiva?⁶⁷.

A pesar de los interesantes y provocadores hallazgos que suponen estas hipótesis, siguen sin explicar adecuadamente la relación entre la resistencia a la insulina, la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Por ello, hace falta un enfoque diferente.

Hipótesis basadas en la relación entre la resistencia a la insulina y el sistema inmunológico. La metainflamación y la lucha contra la infección

Durante los últimos años se ha demostrado cómo la resistencia a la insulina, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 están relacionadas con una activación de los marcadores del sistema inmunológico y de la inflamación, tanto en las células del sistema inmunológico como en el tejido adiposo^{50,68-72}. Por su característica de bajo grado se ha definido esta inflamación como metainflamación (inflamación metabólica) para diferenciarla de la inflamación aguda⁶⁸. Cabe destacar que esta inflamación crónica de bajo grado se ha interpretado por parte de algunos autores como una anomalía patológica del sistema inmunológico que trae como consecuencia el desarrollo de obesidad, diabetes y arterioesclerosis⁶⁹⁻⁷⁰. No obstante, si se analiza el conocimiento actual con una perspectiva evolutiva, la aparición de la resistencia a la insulina puede interpretarse como un hecho adaptativo a diferentes presiones evolutivas, especialmente la infección^{32,50,68,71,72}. 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 un codesarrollo evolutivo de estas capacidades.

El sistema inmunológico reconoce a través de receptores codificados en la línea germinal un grupo limitado de componentes de las bacterias, los parásitos, los hongos o los virus. Son los «*pathogen-associated molecular proteins*» (PAMP). Los receptores a estos componentes son los denominados «*pathogen recognition receptors*» (PRR). Los PRR reconocen diversos PAMP, como lípidos, lipopolisacáridos (LPS), lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos. Este reconocimiento activa la respuesta inflamatoria en un intento de eliminar el agente infeccioso^{73,74}. Los sistemas metabólicos están totalmente integrados en el sistema de reconocimiento de productos bacterianos y la respuesta inmunológica de defensa a nivel funcional y molecular. Hay

que destacar que la entrada de patógenos más importante en condiciones normales ocurre durante la ingesta y que además algunos nutrientes pueden actuar como PAMP^{68,75}. En este contexto es comprensible un desarrollo evolutivo común de la eficiencia energética, el almacenamiento energético y la respuesta inmunológica. Incluso la sabiduría popular reconoce la relación entre el estado nutricional y la funcionalidad del sistema inmunológico. Actualmente existen evidencias científicas que nos demuestran el mencionado codesarrollo. Animales menos complejos, como algunos insectos (*Drosophila*), tienen un único órgano que hace de tejido adiposo, hígado y sistema de defensa inmunológico⁷⁶. En especies más complejas, como en los mamíferos, se ha evolucionado hacia la especialización, diferenciándose el hígado, el tejido adiposo y el sistema reticuloendotelial como órganos/tejidos específicos⁷⁶. Sin embargo, las células que participan en la respuesta metabólica (los adipocitos) e inmunitaria (los macrófagos) están coordinadas y mantienen rasgos comunes. Secretan citoquinas, al activarse diferentes PRR por componentes asociados a patógenos (PAMP), como el LPS o los ácidos grasos saturados, y ambas tienen capacidad de fagocitar⁷⁷. Una prueba sólida de que están genéticamente relacionadas es que los preadipocitos pueden diferenciarse en macrófagos^{78,79}. Se comprende entonces que, cuando existen condiciones extremas, sobrenutrición o malnutrición, al reactivarse la capacidad ancestral del tejido adiposo de inflamarse, se produce una respuesta inflamatoria que puede ser crónica^{68,80}. Es precisamente esta inflamación la que deteriora la señal de la insulina, produciéndose la resistencia al activarse diferentes quinasas (JNK, MAPK e IKKB) y fosforilar el sustrato tipo 1 del receptor de la insulina 1, a través de las citoquinas, diferentes nutrientes y otras señales de estrés⁸¹.

Los PRR pueden ser secretados, encontrarse en la superficie celular o hallarse intracelularmente. Entre los secretados destacan los componentes de la familia de las lectinas (p. ej. *mannan-binding lectin*), las pentraxinas (p. ej. proteína C reactiva), las proteínas transferidoras de lípidos (p. ej. *LPS-binding protein*), los compuestos ricos en leucina (p. ej. CD14 soluble) y las proteínas de la familia de la transferrina (p. ej. lactoferrina). Entre los PRR que pueden encontrarse en la superficie celular se han descrito las proteínas reconocedoras de compuestos ricos en leucina (p. ej. CD14), las lectinas (p. ej. receptores de manosa de los macrófagos) y los receptores reconocedores de dominios ricos en cisteína (p. ej. *macrophage scavenger receptor*). Los receptores de superficie celular más importantes en el reconocimiento de diferentes estructuras bacterianas y de la dieta, precipitando la respuesta inflamatoria, son los receptores de la familia *Toll-like* (TLR)⁸². Su activación mediante lípidos (lipoproteínas y glicolípidos), ácido ribonucleico (ARN), LPS y ácido desoxirribonucleico bacterianos promueve la respuesta inmunitaria contra la infección, pero también se ha demostrado su activación por lípidos nutricionales y, por lo tanto, relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad⁸³⁻⁸⁵. Los TLR se expresan en macrófagos y en adipocitos. Además, en la obesidad existe una sobreexpresión TLR4 y TLR2 en el tejido adiposo, y los animales deficientes en TLR4 están protegidos de la inflamación e IR inducida por la obesidad⁸⁵⁻⁸⁹. Finalmente,

entre los PRR intracelulares destacan los que reconocen los dominios dsARN o dominios protein-quinasa (p. ej. *double-stranded RNA-activated protein kinase* o PKR) y los que reconocen estructuras ricas en leucina, dominios nucleótidos o dominios *caspase-recruitment domain* (p. ej. la familia de receptores *nucleotide-binding oligomerization domain-like*)⁹⁰⁻⁹². Todos ellos tienen en común que regulan la respuesta inflamatoria a través de diferentes mecanismos que van desde la activación del complemento, opsonización, estimulación de la fagocitosis, activación del sistema NF- κ B y las quinasas *mitogen activated protein*, apoptosis, etc.

Pero el hallazgo que ha cambiado el paradigma existente es que, además de estas funciones relacionadas con la defensa a la infección, la mayoría de estas moléculas se han relacionado con la homeostasis de la glucosa y/o de los lípidos^{71,75,93-112}. Las activaciones de las diferentes vías descritas convergen en diferentes niveles celulares que coordinan la respuesta a la ingesta y la respuesta inmunológica para mantener la homeostasis bajo diferentes condiciones metabólicas e inmunológicas⁷⁵. Destaca la activación de determinadas organelas celulares, especialmente el sistema reticular endoplásmico, que se ha reconocido como la estructura clave del estrés celular¹¹³. Su respuesta está íntimamente unida a la nutrición celular y es el lugar donde se activa la respuesta celular a patógenos. Otro punto clave en esta encrucijada es la vía del mTOR, que podría estar en el centro de la respuesta metabólica, el ciclo celular y la respuesta inflamatoria¹¹⁴. Asimismo, es importante destacar la necesidad que tienen los ácidos grasos de interactuar con las chaperonas lipídicas, o *fatty acid binding proteins*, para introducirse intracelularmente. Se expresan en adipocitos y en macrófagos, regulan el metabolismo y son mediadores del síndrome metabólico en ratones, interactuando con receptores nucleares, como los de la familia PPAR¹¹⁵⁻¹¹⁸. En un sentido contrario existe la vía reguladora, conocida como *six-transmembrane protein of prostate*, que protege las células contra la lesión inflamatoria causada por las fluctuaciones de nutrientes. La inflamación postingesta está contrarregulada por una respuesta protectora antiinflamatoria a través de la estimulación *six-transmembrane protein of prostate 2* posprandial en los adipocitos, y su pérdida provoca una gestión anómala de la nutrición con una inflamación exagerada a nivel del tejido adiposo visceral que, en modelos experimentales, genera un síndrome metabólico, incluso en ausencia de obesidad¹¹⁹.

En relación con esta hipótesis es interesante destacar cómo la restricción calórica aumenta la longevidad en diferentes organismos, que se ha relacionado con un aumento de la resistencia al estrés oxidativo, una disminución de la concentración de la glucosa y de la insulina basal, un aumento de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la respuesta inflamatoria¹²⁰. Todo ello se ha relacionado con diferentes señales celulares, especialmente de la vía insulina/factor de crecimiento insulínico tipo 1. No obstante, como mecanismo paralelo, no parece muy especulativo plantear que la disminución de la ingesta calórica también se acompaña de una disminución de la entrada de patógenos y de PAMP. Esta disminución reduciría la respuesta inflamatoria con todas sus secuelas y mejoraría las expectativas de supervivencia.

El (pen-) último paradigma: la microflora intestinal y la dieta como reguladores de la respuesta inflamatoria-metabólica

La estrecha relación existente entre la 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?¹²¹⁻¹²⁵. Asimismo, si se analiza 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 4.000 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?¹²⁶. En el intestino, la microflora está en contacto permanente y en interacción recíproca con las células del huésped y los nutrientes, formando en su conjunto un ecosistema complejo y muy regulado. Este ecosistema se ha demostrado esencial no solo en la función intestinal, sino también en la salud del huésped. Al impedir la colonización de otros agentes, ejerce una función protectora, 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 proceso del neolítico y, posteriormente, con la industrialización. Estos cambios se han relacionado con la prevención o la asociación a enfermedades intestinales y metabólicas. La disrupción de la mucosa intestinal provoca una exposición a múltiples ligandos TLR, dando lugar a una respuesta inflamatoria que, como se ha comentado, tendrá un efecto sobre la homeostasis metabólica¹²⁷. En este sentido, cabe destacar cómo en la obesidad existe una flora intestinal específica y diferente de la que se encuentra en la situación de normopeso^{129,130}. Profundizando en la relación fisiopatológica existente entre la microflora y la obesidad, en modelos experimentales se ha demostrado cómo 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 cómo esta característica es transmisible¹²⁸⁻¹³³.

Pero no solo los gérmenes tienen la capacidad de estimular estos mecanismos que activan la respuesta inflamatoria. Ciertos componentes de la dieta pueden actuar como PAMP y activar la inflamación. Entre ellos destacan los ácidos grasos saturados, que desde hace tiempo se han relacionado con la aparición de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y arterioesclerosis^{85,134-136}. Con la aparición del neolítico surgen las poblaciones agrarias, caracterizadas por una dieta muy rica en semillas, especialmente cereales¹³⁷. Los cereales son muy ricos en lectinas, moléculas con capacidad PRR reconocedoras de azúcares animales, hongos y bacterias. Una vez ingeridas se unen a la superficie del epitelio, son transportadas a la circulación periférica y se ligan a todo tipo de estructuras glicosiladas, como el receptor de insulina, el receptor de la leptina, el factor de crecimiento epidérmico, el receptor de la interleuquina tipo 2, la célula beta-pancreática y la célula muscular lisa, y puede desencadenarse autoinmunidad, alergia e inflamación crónica¹³⁸⁻¹⁴². Dado que el receptor de la leptina está glicosilado, se ha especulado con que la resistencia a la

leptina y secundariamente la aparición de la obesidad esté relacionada con la falta de adaptación a la ingesta rica en cereales en aquellos grupos humanos que no han pasado por un proceso neolítico hace más de 100 generaciones y, por lo tanto, no ha transcurrido suficiente tiempo para que se produzca una selección de genotipos adaptados¹⁴³. En estudios animales experimentales, la dieta sin cereales consigue mejorar importantes aspectos del síndrome metabólico y disminuir la inflamación en la obesidad, pero los resultados en humanos, si bien se han interpretado como demostrativos de esta hipótesis, su lectura minuciosa demuestra que no son concluyentes¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Conclusión

Con los conocimientos actuales queda definitivamente superado el concepto del gen ahorrador. El paradigma actual describe una interacción entre los sistemas metabólico e inmunológico, resultado de una coevolución de los dos sistemas, promovida por las presiones evolutivas desencadenadas por el ayuno, la infección y el tipo de ingesta. Su activación y su regulación de forma integrada e interdependiente definen la resistencia a la insulina como una estrategia de supervivencia en situaciones de ayuno y, especialmente, de infección. Precisamente, es su relación con algunos componentes de la dieta y muy especialmente con la flora simbiótica, la microflora intestinal, la que apunta hacia nuevos paradigmas en la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Garruto RM. A commentary on neuronal degeneration and cell death in Guam ALS and PD: An evolutionary process of understanding. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3:397-401.
2. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science.* 2006;313:1922-7.
3. Mingomataj EC, Rudzeviciene O. From latent incubation launched into hostile symptomatic pathology: A probable survival strategy for common respiratory infectious agents. *Med Hypotheses.* 2007;68:397-400.
4. Wasserzug O, Blum S, Klement E, Lejbkowitz F, Miller-Lotan R, Levy AP. Haptoglobin 1-1 genotype and the risk of life-threatening *Streptococcus* infection: Evolutionary implications. *J Infect.* 2007;54:410.
5. Gleicher N, Barad D. An evolutionary concept of polycystic ovarian disease: Does evolution favour reproductive success over survival? *Reprod Biomed Online.* 2006;12:587-9.
6. Ayuk PT. Hypertensive disorders of pregnancy are an evolutionary adaptation to mitigate the reproductive consequences of the human physique. *Med Hypotheses.* 2006;67:796-801.
7. Mackay IR. The etiopathogenesis of autoimmunity. *Semin Liver Dis.* 2005;25:239-50.
8. Vernier P, Moret F, Callier S, Snapyan M, Wersinger C, Sidhu A. The degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease: Insights from embryology and evolution of the mesostriato-cortical system. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1035:231-49.

9. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB J*. 2003;17:2176–83.
10. Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: Evolutionary 'flaw' or consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci*. 2002;323:130–9.
11. Sapolsky RM, Finch CE. Alzheimer's disease and some speculations about the evolution of its modifiers. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;924:99–103.
12. Connor A, Weiss KM, Weeks SC. Evolutionary models of quantitative disease risk factors. *Hum Biol*. 1993;65:917–40.
13. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. Fetal-maternal conflict, trophoblast invasion, preeclampsia, and the red queen. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27:183–96.
14. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: Physiological and clinical implications. *Thyroid*. 2008;18:157–65.
15. Armanini D, Fiore C. Some considerations about evolution of idiopathic primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:623–5.
16. Dierssen M, Herault Y, Estivill X. Aneuploidy: From a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev*. 2009;89:887–920.
17. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis-evolutionary and other perspectives. *Muscle Nerve*. 2009;40:297–304.
18. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: Implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16:300–17.
19. Tan CS, Bodenmiller B, Pasculescu A, Jovanovic M, Hengartner MO, Jørgensen C, et al. Comparative analysis reveals conserved protein phosphorylation networks implicated in multiple diseases. *Sci Signal*. 2009;2:ra39.
20. Hilaire G, Dutschmann M. Foreword: Respiratory rhythmogenesis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;168:1–3.
21. Preston BT, Capellini I, McNamara P, Barton RA, Nunn CL. Parasite resistance and the adaptive significance of sleep. *BMC Evol Biol*. 2009;9:7.
22. Wander K, Shell-Duncan B, McDade TW. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: An evolutionary medicine perspective. *Am J Hum Biol*. 2009;21:172–9.
23. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the global Epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
24. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:S120–6.
25. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas (e-Atlas); 2008. [consultado 15/2/2010]. Disponible en: <http://www.eatlas.idf.org/index2983.html>.
26. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
27. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes-a worldwide epidemic. *Br J Nutr*. 2000;83:S5–8.
28. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431–7.
29. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
30. Dawkins R. The extended Phenotype: The Long Reach of the Gene. Oxford: Oxford University Press. p. xiii. ISBN 0-19-288051-9.
31. Bennet DC. La peligrosa idea de Darwin: evolución y significados de la vida. 1999. Círculo de Lectores. Galaxia Gutenberg, Barcelona.
32. 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.
33. Neel JV. Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353–62.
34. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019–22.
35. Dullloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:155–71.
36. Dullloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: A thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res*. 2006;65:90–7.
37. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004;350:865–75.
38. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1802–9.
39. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2153–8.
40. Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Valls C, De Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:925–8.
41. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *JAMA*. 2008;300:2886–97.
42. 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;22:774–85.
43. Major GC, Doucet E, Trayhurn P, Astrup A, Tremblay A. Clinical significance of adaptive thermogenesis. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:204–12.
44. Speakman JR. Obesity: The integrated roles of environment and genetics. *J Nutr*. 2004;134:2090S–105S.
45. Mercer JG, Speakman JR. Hypothalamic neuropeptide mechanisms for regulating energy balance: From rodent models to human obesity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25:101–16.
46. Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res*. 2001;9:263S–70S.
47. Ni Mhurchu C, Parag V, Nakamura M, Patel A, Rodgers A, Lam TH; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15:127–33.
48. Kumanyika SK. Obesity in minority populations: An epidemiologic assessment. *Obes Res*. 1994;2:166–82.
49. Okihiro M, Harrigan R. An overview of obesity and diabetes in the diverse populations of the Pacific. *Ethn Dis*. 2005;15:S71–80.
50. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278–301.
51. Watve MG, Yajnik CS. Evolutionary origins of insulin resistance: A behavioral switch hypothesis. *BMC Evol Biol*. 2007;7:61.
52. Sinervo B, Svensson E, Comendant T. Density cycles and an offspring quantity and quality game driven by natural selection. *Nature*. 2000;406:985–8.
53. Winick M, Rosso P, Waterlow JC. Cellular growth of cerebrum, cerebellum and brain stem in normal and merasmic children. *Exp Neurol*. 1970;26:393–400.

54. Winick M. Malnutrition and brain development. *J Pediatr*. 1969;74:667–79.
55. Watve MG, Shejval V, Sonawane C, Rahalkar M, Matapurkar A, Shouche Y, et al. The 'K' selected oligophilic bacteria: A key to uncultured diversity? *Cur Sci*. 2000;78:1535–42.
56. Cranston I, Marsden P, Matyka K, Evans M, Lomas J, Sonksen P, et al. Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: The effect of insulin. *J of Cerebral Blood Flow & Metab*. 1998;18:130–40.
57. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. Role of neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *PNAS*. 2004;101:3100–5.
58. Zhao W-Q, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol and Cell Endocrinol*. 2001;177:125–34.
59. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham heart study. *Psychosomatic Med*. 2005;67:24–30.
60. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661–6.
61. Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: Review and hypothesis. *J Gerontol*. 2004;59A:178–83.
62. Shiiki T, Ohtsuki S, Kurihara A, Naganuma H, Nishimura K, Tachikawa M, et al. Brain insulin impairs Amyloid- β (1–40) clearance from the brain. *J Neurosci*. 2004;24:9632–7.
63. Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:308–15.
64. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon M, et al. Brain insulin receptors and spatial memory. *J Biol Chem*. 1999;274:34893–902.
65. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009;42:475–81.
66. S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:432–43.
67. Li H, Lelliott C, Håkansson P, Ploj K, Tuneld A, Verolin-Johansson M, et al. Intestinal, adipose, and liver inflammation in diet-induced obese mice. *Metabolism*. 2008;57:1704–10.
68. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–7.
69. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241–8.
70. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:813–23.
71. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: An evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24:16–31.
72. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:10–6.
73. Janeway Jr CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992;13:11–6.
74. Murphy TJ, Paterson HM, Mannick JA, Lederer JA. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J Leukoc Biol*. 2004;75:400–7.
75. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:923–34.
76. Søndergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet*. 1993;9:193.
77. Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kennedy A, Boysen Sandberg M, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology*. 2006;147:5340–51.
78. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278:9850–5.
79. Khazen W, M'bika JP, Tomkiewicz C, Benelli C, Chany C, Achour A, et al. Expression of macrophage-selective markers in human and rodent adipocytes. *FEBS Lett*. 2005;579:5631–4.
80. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428–35.
81. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: Insights into Medzhitov R Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:135–45.
82. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015–25.
83. Davis JE, Gabler NK, Walker-Daniels J, Spurlock ME. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1248–55.
84. Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonja TT, Kirkland JL, McDonnell ME, Apovian CM, et al. Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:932–7.
85. Suganami T, Mieda T, Itoh M, Shimoda Y, Kamei Y, Ogawa Y. Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354:45–9.
86. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care*. 2003;26:1362–8.
87. 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.
88. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:85–96.
89. Rasmussen SB, Reinert LS, Paludan SR. Innate recognition of intracellular pathogens: Detection and activation of the first line of defense. *APMIS*. 2009;117:323–37.
90. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signalling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:240–73.
91. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009;21:317–37.
92. Mathews RJ, Sprakes MB, McDermott MF. NOD-like receptors and inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:228.
93. Megia A, Gallart L, Fernández-Real JM, Vendrell J, Simón I, Gutierrez C, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5081–7.
94. Fernández-Real JM, Straczowski M, Vendrell J, Soriguer F, Pérez del Pulgar S, Gallart L, et al. Protection from inflammatory disease in insulin resistance: The role of mannan-binding lectin. *Diabetologia*. 2006;49:2402–11.
95. Manco M, Fernández-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:483–90.
96. Ibernón M, Moreso F, Moreno JM, Bestard O, Cruzado JM, Grinyó JM, et al. Low serum mannose-binding lectin as a risk factor for new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 2009;88:272–8.
97. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3171–82.

98. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:182–9.
99. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernández Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells following a high fat high carbohydrate meal: Implications for insulin resistance. *Diabetes Care.* 2010 En prensa.
100. 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.
101. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Castro A, Broch M, Peñarroja G, Vendrell J, et al. Opposite relationship between circulating soluble CD14 concentration and endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Thromb Haemost.* 2005;94:615–9.
102. Fernández-Real JM, Broch M, Richart C, Vendrell J, López-Bermejo A, Ricart W. CD14 monocyte receptor, involved in the inflammatory cascade, and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1780–4.
103. Chacón MR, Fernández-Real JM, Richart C, Megía A, Gómez JM, Miranda M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. *Insulin sensitivity study. Obesity (Silver Spring).* 2007;15:664–72.
104. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Circulating soluble CD14 monocyte receptor is associated with increased alanine aminotransferase. *Clin Chem.* 2004;50:1456–8.
105. Fernández-Real JM, García-Fuentes E, Moreno-Navarrete JM, Murri-Pierri M, Garrido-Sánchez L, Ricart W, et al. Fat overload induces changes in circulating lactoferrin that are associated with postprandial lipemia and oxidative stress in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010 En prensa.
106. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Ricart W, Fernández-Real JM. Lactoferrin increases (172Thr) AMPK phosphorylation and insulin-induced (p473Ser) AKT while impairing adipocyte differentiation. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:991–1000.
107. 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.
108. Fernández-Real JM, Moreno JM, Ricart W. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes.* 2008;57:1918–25.
109. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, Castro A, Ricart W, Fernández-Real JM. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem.* 2008;54:301–9.
110. Rasouli N, Yao-Borengasser A, Varma V, Spencer HJ, McGehee Jr RE, Peterson CA, et al. Association of scavenger receptors in adipose tissue with insulin resistance in nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1328–35.
111. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103:1057–63.
112. Ortega Martínez de Victoria E, Xu X, Koska J, Francisco AM, Scalise M, Ferrante Jr AW, et al. Macrophage content in subcutaneous adipose tissue: Associations with adiposity, age, inflammatory markers, and whole-body insulin action in healthy Pima Indians. *Diabetes.* 2009;58:385–93.
113. Todd DJ, Lee AH, Glimcher LH. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nature Rev Immunol.* 2008;8:663–74.
114. Reiling JH, Sabatini DM. Stress and mTOR signaling. *Oncogene.* 2006;25:6373–83.
115. Erbay E, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:222–9.
116. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities. *J Biol Chem.* 2005;280:12888–95.
117. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins-the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr.* 2004;134:2464S–8S.
118. Furuhashi M, Fucho R, Görgün CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest.* 2008;118:2640–50.
119. Chandra RK. Immune response in overnutrition. *Cancer Res.* 1981;41:3795–6.
120. Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: From dwarf model systems to healthy centenarians? *Science.* 2003;299:1342–6.
121. 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.
122. Fernández-Real JM, Ferri MJ, Vendrell J, Ricart W. Burden of infection and fat mass in healthy middle-aged men. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:245–52.
123. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: The Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:25.
124. Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:779–82.
125. Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Gislason T, Jögi R, Janson C. Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:381–6.
126. Xu J, Gordon JI. Inaugural article: Honor thy symbionts. *PNAS.* 2003;100:10452–9.
127. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Ann Rev Immunology.* 2002;20:495–549.
128. 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.
129. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022–3.
130. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS.* 2004;101:15718–23.
131. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS.* 2005;102:11070–5.
132. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS.* 2007;104:979–84.
133. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449:804–10.
134. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: Implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009;29:359–70.

135. Davis JE, Gabler NK, Walker-Daniels J, Spurlock ME. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16:1248–55.
136. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015–25.
137. Kuhn SL, Stiner MC. The Antiquity of Hunter-gatherers. En: Panter-Brick C, Rowley-Conwy P, Layton R, editores. *Hunter-gatherers: An interdisciplinary perspective*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001 p. 99–142.
138. Freed DLJ. Lectins in food: Their importance in health and disease. *J Nutr Med*. 1991;2:45–65.
139. Wang Q, Yu LG, Campbell BJ, Milton JD, Rhodes JM. Identification of intact peanut lectin in peripheral venous blood. *Lancet*. 1998;352:1831–2.
140. Cordain L, Toohy L, Smith MJ, Hickey MS. Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*. 2000;83:207–17.
141. Gabor F, Klausegger U, Wirth M. The interaction between wheat germ agglutinin and other plant lectins with prostate cancer cells Du-145. *Int J Pharm*. 2001;221:35–47.
142. Davis HR, Glagov S. Lectin binding to distinguish cell types in fixed atherosclerotic arteries. *Atherosclerosis*. 1986;61:193–203.
143. Jönsson T, Olsson S, Åhrén B, Bøg-Hansen TC, Dole A, Lindeberg S. Agrarian diet and diseases of affluence-do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance? *BMC Endocr Disord*. 2005;5:10.
144. Jönsson T, Åhrén B, Pacini G, Sundler F, Wierup N, Steen S, et al. A Paleolithic diet confers higher insulin sensitivity, lower C-reactive protein and lower blood pressure than a cereal-based diet in domestic pigs. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:39.
145. Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y, Borgstrand E, Soffman J, Sjöström K, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 2007;50:1795–807.
146. Jönsson T, Granfeldt Y, Åhrén B, Branell UC, Pålsson G, Hansson A, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:35.