



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



CARTAS AL EDITOR

Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad

Struggle to survive, diabetes type 2 and obesity

Sr. Editor:

Recientemente José Manuel Fernández Real ha publicado un artículo especial: «Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad»¹, en el que resume la hipótesis, basada en las numerosas publicaciones de su grupo, según la cual los genes que predisponen al desarrollo de la RI podrían haber sido ventajosos desde el punto de vista evolutivo en el contexto de una respuesta aumentada del sistema inmune. La medicina evolutiva (*evolutionary medicine*) ha supuesto una nueva manera de aproximarnos a la complejidad creciente de muchos de los problemas de nuestro tiempo². Con la hipótesis del *Trifthy Genotype* de Neel³ se intentó explicar el incremento de la prevalencia de la obesidad, la DM2 y la enfermedad arteriosclerótica a partir de la selección natural de aquellos mecanismos biológicos que permitieron a los humanos sobrevivir en épocas de escasez energética. Los numerosos estudios de los últimos años, sobre las estrechas relaciones entre la insulinoresistencia y el sistema inmune, entre los mecanismos de regulación de la glucemia y la respuesta a los diferentes estresores, entre ellos los agentes infecciosos, así como el conocimiento creciente del papel de la biota intestinal, soportan la sospecha de un mecanismo coevolutivo de ambos sistemas biológicos. Esta nueva mirada abre nuevos horizontes que están en el haber del grupo de J.M. Fernández Real. Su trabajo me estimula, también, a hacer algunas precisiones.

1. Ya desde el título, el trabajo de Fernández Real habla de la lucha por sobrevivir. Es esta una visión tradicional de la evolución que corresponde más a una visión épica del destino humano que a la naturaleza misma de la evolución. Como es bien sabido, la evolución no atiende a fines ni a medios. Simplemente es. Pero si algo comenzamos a conocer hoy de la evolución es que no ha sido solo la lucha agónica por la supervivencia lo que nos ha traído hasta aquí, sino los numerosos ejemplos de parasitismo, de saprofitismo o de simbiosis, de lo que es precisamente un buen ejemplo la biota intestinal. Una cuestión que no es solo semántica sino que constituye otra manera de

ver la evolución, de relevantes consecuencias. Solo la competitividad y la lucha agónica hubiera acabado, probablemente, antes o después con todas las formas de vida.

2. En segundo lugar, el término homeostasis, repetidamente empleado, quizás resulte insuficiente para explicar la ruptura de un equilibrio que termina conduciendo a la enfermedad, en este caso a enfermedades crónicas como las 3 citadas. Walter Cannon elaboró el concepto de homeostasis a partir de las investigaciones llevadas a cabo por Claude Bernard. Cannon denominó homeostasis al conjunto coordinado de procesos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio interno, regulando las influencias del ambiente y las correspondientes respuestas del organismo, para conseguir lo que los antiguos llamaban la *restitutio ad integrum*. Pero una de las características del mantenimiento de la homeostasis en caso de agresión (p. ej., en una sepsis) es su altísimo coste energético. Todo lo contrario de lo que ocurre con esta otra agresión de bajo grado en la que los mecanismos de autorregulación o su fracaso consumen muy poca energía, entre otras cosas porque lo que los define es un cambio de escala en la señal de respuesta, un desplazamiento secundario a la presencia crónica de estresores que mediante este mecanismo adaptativo se autoperpetúan condicionando la cronificación. Un estado que se explica mejor con la idea de alostasis (conseguir la estabilidad a través del cambio) y de carga alostática, que con la de homeostasis⁴.
3. En tercer lugar, siendo, ciertamente, la «inflamación metabólica» un nuevo paradigma, la perspectiva alostática, entre otras, abre las puertas a la interacción entre diferentes estresores, de los que no son los menos singulares pero sí los que aún necesitan de alguien «que les escriba», los estresores sociales, psicológicos, ambientales y culturales. El concepto de alostasis implica cambios cognitivos, emocionales, vivenciales, inmunológicos y endocrinos que no suponen solo la vuelta al equilibrio anterior, como en la homeostasis, sino la aparición de un nuevo equilibrio a partir de nuevas experiencias que quedan registradas y que hoy comienzan a conocerse a través de los estudios epigenéticos.
4. Por último, un comentario en forma de pregunta: ¿quién dijo alguna vez que el ser humano moderno había escapado a las leyes de la evolución? Los trabajos de Fernández Real, entre otros, ponen de manifiesto que estamos tan sujetos a ella como lo estuvieron aquellos

pinzones que despertaron la imaginación de Darwin a bordo del *Beagle*. La única diferencia es que nosotros, los humanos, vivimos en el sueño de que la biología no es un destino sino un campo de posibilidades.

Bibliografía

1. Fernández Real JM. Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad. *Av Diabetolol.* 2012;28:55–8.
2. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian Medicine. *Q Rev Biol.* 1991;66:1–22.
3. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353–62.
4. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338:171–9.

Federico Soriguer

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España
 Correo electrónico: miesteva@wanadoo.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2012.07.003>

Lucha por sobrevivir, diabetes tipo 2 y obesidad. Respuesta del autor

Fight for survival: type 2 diabetes and obesity. Author's reply

Sr. Editor:

La medicina y la biología evolutiva constituyen campos científicos inmensos que abarcan multitud de enfoques para diversos problemas. La medicina evolutiva no es una nueva especialidad, un nuevo método o una disciplina que critique la medicina clásica. Es una forma de buscar lugares de encuentro en los que el punto de vista evolutivo brinde nuevas formas de pensar y de ver la enfermedad en su contexto. Incluso existen autores, como Randolph Nesse, que promueven que la medicina evolutiva sea enseñada en las facultades de medicina como una disciplina más¹.

Se agradece al Dr. Soriguer su profundo interés por este tema. Como bien dice, está muy arraigada la idea de que los organismos son como máquinas cuyo diseño ha sido optimizado por «un equipo de ingenieros de la naturaleza». Los organismos son, en cambio, un conjunto de compromisos moldeados por la selección natural para maximizar la reproducción, no la salud. La lucha por sobrevivir no es una visión épica del destino humano. Es un hecho real en el que un organismo compite con otros organismos para su supervivencia, ya sea con otros de la misma especie o con los microorganismos de su medio ambiente. El organismo exitoso es el que sobrevive en esta competición, muchas veces eligiendo una estrategia de colaboración con sus congéneres (el grupo) o con otros organismos (simbiosis). Pero el resultado es que el organismo o el grupo luchan con el entorno, y que solo unos cuantos sobreviven. La selección natural está llena de compensaciones inevitables y de limitaciones.

El Dr. Soriguer enfatiza el papel de los estresores sociales, psicológicos, ambientales y culturales. Dado que la evolución biológica es mucho más lenta que el cambio cultural, surgen enfermedades por la falta de adaptación de los organismos al medio ambiente moderno. La idea de que las enfermedades hereditarias comunes son causadas por unos pocos genes defectuosos suele ser incorrecta. El punto de vista evolutivo sugiere que muchas variantes genéticas interactúan con los entornos y con otros genes durante el desarrollo. Por otro lado, los agentes patógenos evolucionan

mucho más rápido que los organismos complejos, así que la infección es inevitable. El resultado de todas estas interacciones influye en los fenotipos de la enfermedad y ayuda a explicar por qué la enfermedad es tan frecuente y difícil de prevenir¹.

Incluso los mecanismos que generan y modulan la evolución están siendo sujetos a una profunda revisión. Un artículo reciente en *Nature* sugiere que la evolución necesita ser re-escrita y que los cambios filogenéticos basados en la genética clásica podrían experimentar una profunda revisión si se tiene en cuenta el papel de unas moléculas minúsculas denominadas microARN². Por ejemplo, los perfiles de microARN observados durante el desarrollo neuronal, así como de sus genes diana, muestran las tasas de cambio evolutivo más rápidas, y estos cambios son específicos de humanos en comparación con otros primates³.

Muchos de estos conceptos no se han desarrollado en el artículo publicado. Cabe decir que el artículo constituye un texto resumen de la actividad científica desarrollada por el investigador para su valoración por parte del tribunal del premio «José Luis Rodríguez de Miñón» de la Sociedad Española de Diabetes. Parece ser que este hecho no ha quedado reflejado a la hora de la publicación del artículo. Como tal texto resumen, no se valoró incluir el concepto de alostasis y tantos otros porque no formaban parte de la actividad investigadora previa. Por supuesto que el concepto de alostasis, de conseguir la estabilidad a través del cambio en interacción con el entorno, es importante. Aun así, tanto la homeostasis como la alostasis solo esquematizan una parte de la fisiología.

Así como Ptolomeo propugnaba que la Tierra se hallaba en el centro, y el Sol y los planetas giraban a su alrededor, el estudio de la fisiología y de la fisiopatología humanas siempre ha sido antropocentrista y analítico, descomponiendo el problema en cada una de sus partes, dando pie a las especialidades médicas. La medicina oriental ha sido clásicamente más integradora y sistémica, como lo pueda ser actualmente la medicina interna y la endocrinología. No obstante, cabe una revolución copernicana. La fisiología humana gira alrededor de un sol exterior, está en constante intercambio con seres vivos (microbioma) y otros elementos (virioma). El estudio de estas interacciones apasionantes pueden vislumbrar nuevas vías para conocer el papel que la lucha evolutiva ha tenido en el mantenimiento de la salud/aparición de la enfermedad (tanto desde el punto de vista global como