

Diabetes, obesidad y alteradores endocrinos

Juan Pedro Arrebola Moreno

Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada
jparrebola@ugr.es

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre debido a la disminución de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, y, por lo general, comienza en la edad adulta. Existen factores de riesgo conocidos para la diabetes, como la obesidad, sedentarismo, dieta, historial familiar, raza/etnia, edad, hipertensión, nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles elevados de triglicéridos¹. La prevalencia mundial de diabetes tipo 2 fue del 2,8 % en el año 2000, y se estima que para el 2030 alcanzará el 4,4 %², y esta tendencia creciente ha sido atribuida a la conjunción de factores genéticos y ambientales³. Sin embargo, se estima que sólo el 6 % de la diabetes tipo 2 podría explicarse por factores hereditarios⁴ y que, por tanto, los factores ambientales tienen un papel de gran importancia en el desarrollo de esta enfermedad⁵.

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) son productos químicos altamente lipofílicos que tienden a acumularse y biomagnificarse en la cadena trófica⁶. Los COP incluyen a los plaguicidas organoclorados, que han sido ampliamente utilizados en agricultura y en salud pública como agentes de control de plagas altamente eficaces, así como los policlorobifenilos (PCB), utilizados en todo el mundo en numerosas aplicaciones industriales y comerciales. A pesar de que la producción y uso de la gran mayoría de COP se encuentra restringido en la mayor parte de países del mundo, su presencia en el medioambiente y alimentos (especialmente los de alto contenido en grasa) ha sido demostrada en numerosos trabajos de investigación, siendo la dieta la principal vía de exposición para el ser humano⁷. De hecho, se estima que la práctica totalidad de la población mundial presenta niveles detectables de COP en su organismo⁸.

Recientemente, estudios científicos han advertido sobre los posibles efectos adversos sobre la salud humana derivados de la exposición continua a niveles bajos de COP, incluyendo un mayor riesgo de diabetes tipo 2⁹. Además, se han descrito posibles modificadores de la asociación entre COP y diabetes tipo 2, tales como el género o el grado de obesidad¹⁰. Existen evidencias científicas de que algunos COP pueden afectar a la función de las células beta pancreáticas¹¹, cuya apoptosis está implicada en el desarrollo de la diabetes, probablemente a través de una inhibición del receptor de insulina¹². Sin embargo, todavía no existen resultados concluyentes y

se necesita más investigación en este tema. Además, el hecho de que el ser humano está expuesto a mezclas complejas de COP, en las que sus efectos individuales pueden verse afectados por interacciones sinérgicas y antagónicas, dificulta en gran medida la investigación de los efectos en la salud humana derivados de la exposición a COP individuales¹³.

En el panorama científico actual existe un creciente interés por el uso de biomarcadores que tengan en cuenta el efecto global de la exposición a mezclas de contaminantes. En este sentido, nuestro grupo puso a punto y validó el biomarcador Carga Estrogénica Total Efectiva (TEXB), que mide el efecto estrogénico derivado de mezclas de xenoestrógenos en el organismo. Estudios epidemiológicos han evidenciado asociaciones entre los niveles de TEXB con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, malformaciones urogenitales, y bajo peso corporal en el nacimiento¹⁴⁻¹⁷.

Nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente los resultados de un estudio transversal en el que se investigó la asociación entre las concentraciones de una selección de COP en tejido adiposo, así como los niveles de TEXB, y el riesgo de padecer diabetes tipo 2, en una muestra de 386 adultos reclutada en la provincia de Granada¹⁸. Para investigar la asociación se utilizaron modelos de regresión logística multivariante, a diferentes niveles de ajuste, con los niveles de COP o TEXB como variables independientes y, como variable dependiente, la presencia o no de diabetes tipo 2, diagnosticada a partir de los niveles de glucemia basal. En los modelos ajustados por edad, índice de masa corporal, sexo y origen del tejido adiposo, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de *p,p'*-diclorodifenildicloroetileno (*p,p'*-DDE, el principal metabolito del plaguicida organoclorado DDT) y el riesgo de diabetes tipo 2, de manera que las personas con mayor exposición (tercer tercil de exposición), mostraron un riesgo 4 veces mayor de diabetes en comparación con las menos expuestas (primer tercil). Además, se encontró que el IMC era un modificador importante de las asociaciones, de manera que el riesgo de diabetes tipo II aumentaba con las concentraciones de COP de forma lineal en individuos no obesos (IMC < 30 Kg/m²), pero no en los obesos (IMC > 30 Kg/m²), en los que la asociación mostraba un patrón de "U invertida". Estos hallazgos en tejido adiposo corroboran los de

estudios previos que encontraron asociaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles séricos de COP con el riesgo de diabetes¹⁹⁻²².

Se estima que el tejido adiposo juega un papel muy importante en la génesis de la diabetes, debido a que las personas obesas suelen presentar un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2²³. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que los COP almacenados en el tejido adiposo podrían ser los verdaderos promotores de la enfermedad, ya que se ha observado un riesgo disminuido de diabetes tipo 2 en personas con bajas concentraciones de COP, independientemente de su IMC^{9,24}. Además, se ha descrito que los COP podrían tener un efecto obesógeno²⁵, es decir, que pueden inducir estados de obesidad en el ser humano. Por lo tanto, las concentraciones de COP podrían estar actuando como factores confusores en la asociación tradicional entre obesidad y diabetes.

Se ha sugerido que la exposición crónica a bajas dosis de contaminantes del medio ambiente podría ser una de las causas de la creciente incidencia de diabetes en un contexto de disminución mundial de los niveles de COP ambientales. Los mecanismos involucrados podrían incluir un sinergismo entre el tejido adiposo y COP, cambios epigenéticos y un "efecto cóctel" de las mezclas de los COP y otros productos químicos en uso actualmente^{26,27}. De hecho, se ha sugerido que mezclas de bajas concentraciones de COP, que individualmente carecerían de efecto biológico, podrían ejercer un efecto alterador endocrino en los seres humanos²⁸. Prácticamente todas las poblaciones humanas contienen niveles detectables de al menos un COP, por lo tanto, incluso unos efectos mínimos sobre el riesgo de diabetes podría tener un impacto importante en la población general⁹.

Entre otros, se ha sugerido que el desencadenamiento de la diabetes podría estar mediado por un efecto inmunotóxico derivado de la unión de los COP a los receptores estrogénicos²⁹. Este mecanismo sería capaz de inducir un proceso inflamatorio leve, que provocaría una disminución de la función mitocondrial, la oxidación de los ácidos grasos y una lipólisis aumentada, factores que se relacionan con el síndrome de resistencia a la insulina³⁰. Además, existen estudios previos que describen una asociación entre los niveles de COP y la alteración del patrón de oxidación de los sustratos, baja oxidación de la glucosa y mayor oxidación lipídica³¹. Es necesaria una investigación en profundidad sobre los mecanismos subyacentes de la toxicidad de los COP en relación a los diferentes receptores estrogénicos, dado que determinadas poblaciones humanas presentan una

sobreexpresión de los mismos, por ejemplo, los pacientes con ciertos tipos de cáncer.

REFERENCIAS

1. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S40-S45.
2. 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.
3. Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 2010;26:459-73.
4. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53.
5. Patel CJ, Bhattacharya J, Butte AJ. An Environment-Wide Association Study (EWAS) on type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2010;5:e10746.
6. UNEP. Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances. Mediterranean Regional Report. 2003.
7. Brauner EV, Raaschou-Nielsen O, Gaudreau E *et al.* Predictors of Polychlorinated Biphenyl Concentrations in Adipose Tissue in a General Danish Population. *Environ Sci Technol* 2011;45:679-85.
8. Porta M, Puigdomenech E, Ballester F *et al.* Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: The international experience. *Environ Int* 2008;34:546-61.
9. Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet* 2006;368:558-9.
10. Lee DH, Lee IK, Song K *et al.* A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1638-44.
11. Hectors TL, Vanparys C, van d, V *et al.* Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011;54:1273-90.
12. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005;307:380-4.
13. Kortenkamp A. Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *Int J Androl* 2006;29:193-8.
14. Ibarluzea JJ, Fernandez MF, Santa-Marina L *et al.* Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004;15:591-600.
15. Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano F *et al.* Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal Bioanal Chem* 2004;379:163-70.

16. Fernandez MF, Santa-Marina L, Ibarluzea JM *et al.* Analysis of population characteristics related to the total effective xenoestrogen burden: A biomarker of xenoestrogen exposure in breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1290-9.
17. Vilahur N, Molina-Molina JM, Bustamante M *et al.* Male specific association between xenoestrogen levels in placenta and birthweight. *Environ Int* 2013;51:174-81.
18. Arrebola JP, Pumarega J, Gasull M *et al.* Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ Res* 2013;122:31-7.
19. Lee DH, Lee IK, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Extended analyses of the association between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1596-8.
20. Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson JG, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care* 2011;34:1972-9.
21. Everett CJ, Matheson EM. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ Int* 2010;36:398-401.
22. Gasull M, Pumarega J, Tellez-Plaza M *et al.* Blood concentrations of persistent organic pollutants and prediabetes and diabetes in the general population of catalonia. *Environ Sci Technol* 2012;46:7799-810.
23. Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA. Obesity: An emerging disease. *Niger J Clin Pract* 2011;14:390-4.
24. Lee DH, Jacobs DR, Jr., Porta M. Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *J Epidemiol Community Health* 2006;60:1006-8.
25. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED *et al.* Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009;117:122-6.
26. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van BB, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care* 2011;34:1778-84.
27. Porta M, Gasull M, Pumarega J. Commentary: A step towards more comprehensive analyses of life course effects of mixtures of environmental factors. *Int J Epidemiol* 2012.
28. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environ Health Perspect* 2002;110:917-21.
29. Wang F, Roberts SM, Butfiloski EJ, Morel L, Sobel ES. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides: a comparison of splenic B-cell effects of chlordecone and estradiol in (NZBxNZW) F1 mice. *Toxicol Sci* 2007;99:141-52.
30. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:367-77.
31. Faerch K, Hojlund K, Vind BF *et al.* Increased Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants among Prediabetic Individuals: Potential Role of Altered Substrate Oxidation Patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1705-E1713.