

# “Buscamos **dianas terapéuticas** para **prevenir** la diabetes tipo 2 o mejorar su control”

ENTREVISTA A LOS DOCTORES **JUAN F. ASCASO** Y **JOSÉ T. REAL**, DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN SOBRE RIESGO CARDIOMETABÓLICO DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

Por **MANEL TORREJÓN**

“**E**studiamos la prediabetes, la diabetes y el riesgo cardiovascular”, así resumen los doctores Juan F. Ascaso y José T. Real la actividad del grupo de investigación sobre riesgo cardiometabólico del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Desde los años 90, han puesto el foco en dos

grandes ámbitos: la prediabetes y los mecanismos que conducen a la diabetes tipo 2, y la prevención de la enfermedad cardiovascular. Este equipo de investigación, dirigido por el doctor Ascaso, presta atención a marcadores genéticos de la diabetes y la obesidad, e investiga el impacto de la dieta sobre



## EXPERTOS EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El doctor Juan F. Ascaso es jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Ascaso es catedrático de Medicina, en el departamento de Medicina de la Universidad de Valencia.

El doctor José T. Real es jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Es profesor Titular de Medicina, en el departamento de Medicina de la Universidad de Valencia.

variables clave, como el estrés oxidativo, la inflamación y la insulinoresistencia en la fase postprandial.

### ¿Con qué vocación nació su equipo de investigación?

Nuestro grupo ha centrado buena parte de su trabajo en la diabetes tipo 2, que es la que afecta a un 95% del colectivo de personas con diabetes. Prestamos atención a la prediabetes y al proceso por el cual la persona desarrolla la diabetes tipo 2.

En el estado de prediabetes, ya se manifiesta la insulinoresistencia. Nuestro equipo ha participado, con datos de

España, en la definición de los cuadros de insulinoresistencia consensuados a nivel internacional. Es decir, hemos facilitado información sobre los umbrales de presencia de insulina y glucosa, a partir de los cuales hablamos de resistencia a la insulina.

### ¿En qué están trabajando ahora?

Buscamos dianas terapéuticas para prevenir la diabetes tipo 2 o mejorar su control. Nos fijamos en los mecanismos inflamatorios que llevan al desarrollo de la diabetes tipo 2 y a la enfermedad cardiovascular relacionada. De este conocimiento, pueden surgir nuevos fármacos en el futuro.

Asimismo, también trabajamos en los factores y marcadores genéticos. Por una parte, tenemos los marcadores genéticos relacionados con la alteración del funcionamiento del páncreas y, por otra parte, tenemos en cuenta marcadores de resistencia a la insulina, relacionados con la obesidad y con la diabetes.





**¿QUÉ ES EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO?**

El riesgo cardiometabólico alude a las probabilidades de una persona de daño al corazón o a los vasos sanguíneos cuando presenta uno o más factores de riesgo. Los factores de riesgo son: obesidad, colesterol malo (LDL) elevado, colesterol bueno (HDL) bajo, exceso de grasa (triglicéridos) en sangre, presión arterial alta, resistencia a la insulina (el organismo no puede usar la insulina como es debido). La resistencia a la insulina puede afectar a personas que no son obesas, y ello incrementa el riesgo cardiometabólico de la misma manera.

La combinación de estos factores aumenta de forma significativa el riesgo de enfermedades cardíacas y de derrame cerebral.

Las personas con sobrepeso o bien obesas, presentan un mayor riesgo de enfermedades del corazón y diabetes tipo 2. Recordemos que el peso influye en la manera en que la insulina actúa en el cuerpo. Un aumento de kilos puede hacer que la insulina sea menos eficaz. Y cuando eso pasa, se acumula más glucosa en la sangre. La denominada resistencia a la insulina puede desembocar en diabetes. Por otro lado, la presión arterial alta es más común en personas que tienen resistencia a la insulina.

muy novedosos, que se vinculan a la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes.

**¿Ejes inflamatorios?**

Estudiamos cómo las proteínas relacionadas con la inflamación se activan y reaccionan de forma no deseada en los tejidos de los pacientes, facilitando la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes. Nuestros objetivos son cortar esta activación de proteínas perjudiciales, para evitar el desarrollo de estas complicaciones.

Queremos conocer los mecanismos que hacen y que explican que una persona con obesidad –un factor de riesgo– acabe desarrollando diabetes.

Gracias a estos marcadores, sabremos qué personas tienen más riesgo de desarrollar diabetes y obesidad.

**¿Qué han averiguado en esa búsqueda de respuestas en los genes?**

Hemos identificado varios genes relacionados con obesidad y con resistencia a la insulina. También otros genes que regulan ejes inflamatorios, algunos

**“Hemos identificado varios marcadores genéticos de obesidad y de resistencia a la insulina, así como ejes inflamatorios muy novedosos que se vinculan a la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes”**

**“Queremos conocer los mecanismos que hacen y que explican que una persona con obesidad –un factor de riesgo– acabe desarrollando diabetes”**

**¿Por qué es importante saber más sobre la lipemia postprandial?**

Por qué en esta fase se produce el aumento de los lípidos en sangre y su interacción con la pared vascular, base de la arteriosclerosis. En el futuro, se podría ayudar en la definición de dietas y en la creación de nuevos fármacos.

Lo que hemos demostrado con nuestro trabajo es que, si mantienes esas grasas saludables en tus comidas, tu situación metabólica y cardiovascular tras la comida mejora. Nuestra investigación apoya la bondad de la dieta mediterránea: frutos secos, pescado, vegetales, y grasas monoinsaturadas. ●

En resumen, investigan sobre dianas terapéuticas para la diabetes tipo 2 y acerca de marcadores genéticos de la enfermedad y de la resistencia a la insulina. ¿Qué otras líneas de investigación tienen?

Otra línea importante investiga sobre la lipemia postprandial, el aumento de lípidos –colesterol, triglicéridos– que tiene lugar justo después de una comida. De hecho, los seres humanos estamos casi todo el día en situación de lipemia postprandial.

Sabemos que una persona con prediabetes tiene lipemia postprandial alargada de hasta seis a ocho horas, cuando en una persona sin diabetes la duración es de aproximadamente unas cuatro horas. Hemos averiguado que el consumo de grasas saludables, como el aceite de oliva, rico en grasas monoinsaturadas, reduce el estrés oxidativo, la inflamación en sangre y la insulinoresistencia, en relación a los niveles previos a la ingesta. En el caso de las personas que no tienen diabetes, la mejora es menor. Por otro lado, la comida con grasas saturadas aumenta el estrés oxidativo, la inflamación y la insulinoresistencia.

**Ya se habían realizado estudios sobre la contribución del aceite de oliva a la salud. ¿Qué aporta de nuevo su trabajo?**

Se habían realizado investigaciones a partir del estudio de personas en ayunas. Nosotros proporcionamos datos tras una comida. Son investigaciones que hacemos a partir de grupos reducidos, de entre 20 y 30 personas.

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÓMICOS RELACIONADOS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA O DIABETES**

Esta línea de investigación, que se desarrolla en colaboración con la Unidad de Genotipado y Diagnóstico Genético, se centra en estudiar, conocer y evaluar el papel de marcadores genéticos relacionados con la resistencia a la insulina (RI) o diabetes en la obesidad mórbida (OM). En concreto, pretende conocer y analizar “el papel del patrón de metilación del ADN de los tejidos adiposo, hepático y en sangre periférica (linfomonocitos) en relación con la resistencia a la insulina o diabetes”.

De esta forma, se persigue identificar qué genes pueden estar regulados de forma diferente a nivel de tejidos, según la presencia o no de resistencia a la insulina y diabetes. También se busca conocer qué genes, clusters (grupos) de genes o vías metabólicas pueden estar implicados en la respuesta a la cirugía bariátrica en estos pacientes.

Para ello, desde 2012 se realiza un registro de pacientes con obesidad mórbida que han sido intervenidos con cirugía bariátrica laparoscópica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. “Actualmente”, explica el doctor Juan Ascaso, “hay 130 pacientes correctamente fenotipados con muestras de los tejidos y de sangre periférica disponibles en nuestro biobanco. Al menos 100 de ellos ya han sido seguidos prospectivamente durante 2 años”.

