



# “La malnutrición en las **edades tempranas** puede **desembocar** en diabetes”

Por **MANEL TORREJÓN**



**CARMEN ÁLVAREZ ESCOLÁ**

DIRECTORA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

**E**l día en que entrevistamos a Carmen Álvarez Escolá es de alegría para su equipo: “Hoy nos han anunciado la concesión de una ayuda del ministerio de Economía y Competitividad para estudiar los cambios en la microbiota [el conjunto de bacterias y otros microorganismos que habitan en el tracto intestinal] de animales con predisposición para desarrollar diabetes cuando son adultos”. El grupo que dirige estudia desde hace más de dos décadas la relación entre malnutrición durante la gestación y la lactancia, y las mayores probabilidades de tener diabetes en la edad adulta. Su equipo pertenece a la Universidad Complutense de Madrid y al CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM).

## ¿Lo suyo es vocación por la investigación?

Cuando inicié mis estudios, me atraía mucho el trabajo experimental. Me matriculé en Biología y, al cabo del primer año, decidí cursar también Farmacia, no por llegar a tener una oficina de Farmacia, sino porque, por aquel entonces, la licenciatura de Farmacia era una licenciatura más experimental que la de Biología. Después se acrecentó mi interés por el trabajo de investigación, y por el ejercicio de plantear hipótesis y resolverlas.

**Usted es una investigadora veterana en diabetes. Además, siempre ha puesto el foco sobre el mismo aspecto: la relación entre la malnutrición durante las primeras etapas de la vida, y la diabetes y obesidad en la edad adulta.**

Empecé a investigar en el Instituto de Bioquímica, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad. Complutense de Madrid. Lo que entonces estudiábamos ya era el germen de lo que hacemos ahora: analizábamos, en ratas, las alteraciones adquiridas no genéticas del desarrollo. Concretamente, iniciamos nuestro estudio en el ámbito de la malnutrición, grave problema de salud en países del tercer mundo y también en zonas desfavorecidas de países industrializados.

## ¿En qué momento centró todos sus esfuerzos en la diabetes tipo 2?

En los años 90 se empezó a calificar la diabetes tipo 2 como pandemia. Ya se tenía claro que no sólo la genética tenía que ver con el desarrollo de la patología, sino que también había factores medioambientales involucrados. Los estudios epidemiológicos nos hablaban de una población con más obesidad, con más diabetes tipo 2 y con más presencia del síndrome metabólico. Desde hace más de 20 años, nuestro equipo ha trabajado en este sentido, intentando contribuir a responder a la siguiente pregunta: ¿por qué se da cada vez más una mayor predisposición a desarrollar la diabetes en la edad adulta? Hemos demostrado con animales de laboratorio que un retraso en el crecimiento, dentro del útero y durante el período de lactancia, puede derivar en obesidad y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Es un hecho que sucede cuando el animal que ha experimentado una restricción de la dieta, pasa a ingerir una dieta normal o excesiva. En ese caso, el organismo no podrá afrontar la nueva situación, y se favorecerá la aparición de diabetes tipo 2 y obesidad.

**En el siglo XX, plagada de guerras, y con el más reciente fenómeno de la inmigración, muchas personas han pasado por esa misma experiencia: pasar de una dieta pobre a una dieta normal o demasiado rica en grasas y calorías.**



Así es. Nuestro trabajo en el laboratorio pretende ser un reflejo de lo que sucedió en la sociedad en el siglo pasado, pero también lo que sucede actualmente como consecuencia de la inmigración. Nuestros resultados tratan de explicar en animales la relación causa-efecto de lo que se ha visto en humanos.

## ¿Qué pruebas hacía con las ratas de laboratorio?

Para nuestros estudios, establecimos un modelo experimental en rata de restricción global de proteínas y calorías, caracterizado por su inicio precoz. Se restringe el alimento a la rata madre durante el último tercio de la gestación, y durante la lactancia. Y después se le restringe a las crías de forma directa hasta la edad adulta. En este modelo trabajamos analizando el efecto de la restricción de alimentos sobre los mecanismos moleculares implicados en el crecimiento y funcionalidad de las células Alfa -productoras de glucagón- y Beta -productoras de insulina-, así como los efectos sobre la acción de la insulina. Este modelo resultó ser consecuente con la teoría del fenotipo ahorrador, introducido hace ya más de dos décadas por Hales and Baker.

## ¿Fenotipo ahorrador? ¿En qué consiste?

El fenotipo ahorrador establece la importancia de un buen desarrollo del feto durante la gestación, y cómo factores medioambientales como la obesidad, diabetes gestacional o la malnutrición maternas, pueden alterar la programación metabólica fetal. Cuando se da una malnutrición fetal, como sería nuestro caso, el feto protege el cerebro en detrimento de otros órganos, como páncreas, hígado y riñón. Así, ahorra energía. Se trata de una adaptación con todo el sentido, que puede ser perjudicial cuando la dieta se vuelve normal o sobreabundante. Esas nuevas condiciones pueden conducir a obesidad y a diabetes tipo 2.

## ¿Cómo ha evolucionado su investigación?

En nuestro trabajo nos ha interesado conocer los mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo y muerte de las células Alfa y Beta, y con la resistencia a la insulina. Hemos observado cómo se adaptan las células Beta y Alfa del páncreas a la restricción de la dieta en el período perinatal [gestación y lactancia]. Pues bien, descubrimos que aumenta la masa de células Beta, algo que puede ser perjudicial a largo plazo, y que se

**“Cuando se da una malnutrición fetal, el feto protege el cerebro en detrimento de otros órganos, como páncreas, hígado y riñón. Cuando más tarde se pasa a una dieta normal o excesiva, aumenta el riesgo de diabetes y obesidad”**

reduce la masa de células Alfa. Averiguamos que las secreciones de insulina y glucagón se veían alteradas por la malnutrición fetal, y comprobamos que estábamos frente a un modelo de hipersensibilidad a la insulina –el organismo necesita menos insulina para metabolizar la misma cantidad de glucosa– y de resistencia al glucagón –los receptores del glucagón no funcionan bien, lo que afecta a las vías endógenas [del propio organismo] de producción de glucosa–. Todos estos procesos forman parte de los mecanismos de supervivencia del neonato.

**¿Se mantiene esa hipersensibilidad a la insulina cuando se pasa a una mejor alimentación?**

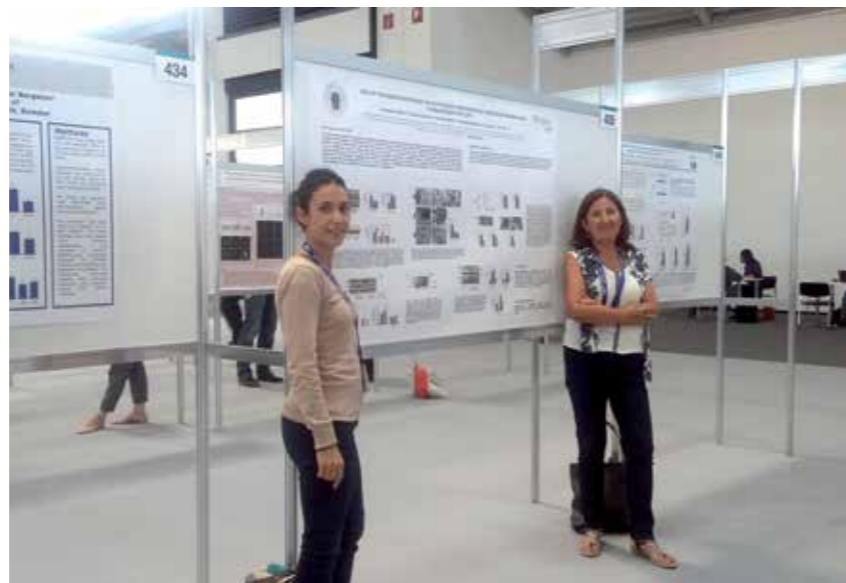
No. Hemos comprobado que las ratas *realimentadas* con dieta alta en grasa se hacen resistentes a la insulina, siendo los efectos más negativos en las hembras que en los machos.

**¿Por qué es tan importante comprender lo que pasa dentro del páncreas de un bebé mal alimentado?**

Dado el carácter de pandemia que ha adquirido la diabetes y los costes económicos que ello supone a nivel mundial, creo que la búsqueda de las estrategias terapéuticas encaminadas a su prevención pueden ser de gran interés. En este sentido, si vemos dónde se produce el daño molecular a causa de la malnutrición, sabremos qué es lo que hay que proteger, y cómo protegerlo.

**Desde 2010, en su equipo los animales que han sufrido bajo peso al nacer y retraso en el crecimiento perinatal, son realimentados con una dieta hipercalórica...**

Hasta ahora habíamos estudiado los cambios moleculares y metabólicos que se producen en el animal como



consecuencia de la falta de nutrientes. Ahora queríamos ir más allá, y confirmar que todos estos cambios aumentaban el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 cuando los animales se realimentaban con una dieta alta en grasas. Estas dietas son empleadas a nivel experimental para inducir el denominado *efecto obesogénico*. En nuestro estudio hemos observado el papel destacado de las incretinas en la evolución hacia la obesidad o la diabetes tipo 2.

**¿Qué son las incretinas?**

Son péptidos intestinales. Cuando son liberadas por el intestino tras la ingesta de alimentos, estimulan la secreción de insulina y contribuyen a la regulación del apetito desde el cerebro.

**¿Qué demostraron con estas investigaciones?**

Los animales no llegaron a ser obesos, pero sí que presentaron marcadores de obesidad: aumento del tejido adiposo blanco, aumento de los triglicéridos, intolerancia a la glucosa, y resistencia a la insulina. Y esas alteraciones se presentaban con más intensidad en las hembras que en los machos. Se vio alterada la función pancreática.

**¿Qué importancia tienen las incretinas en los efectos observados?**

En concreto, hemos observado un aumento de los niveles en sangre de la incretina GIP, la cual estaba directamente relacionada con los efectos anteriores, por lo que se puede considerar como un nuevo marcador de obesidad y diabetes tipo 2.

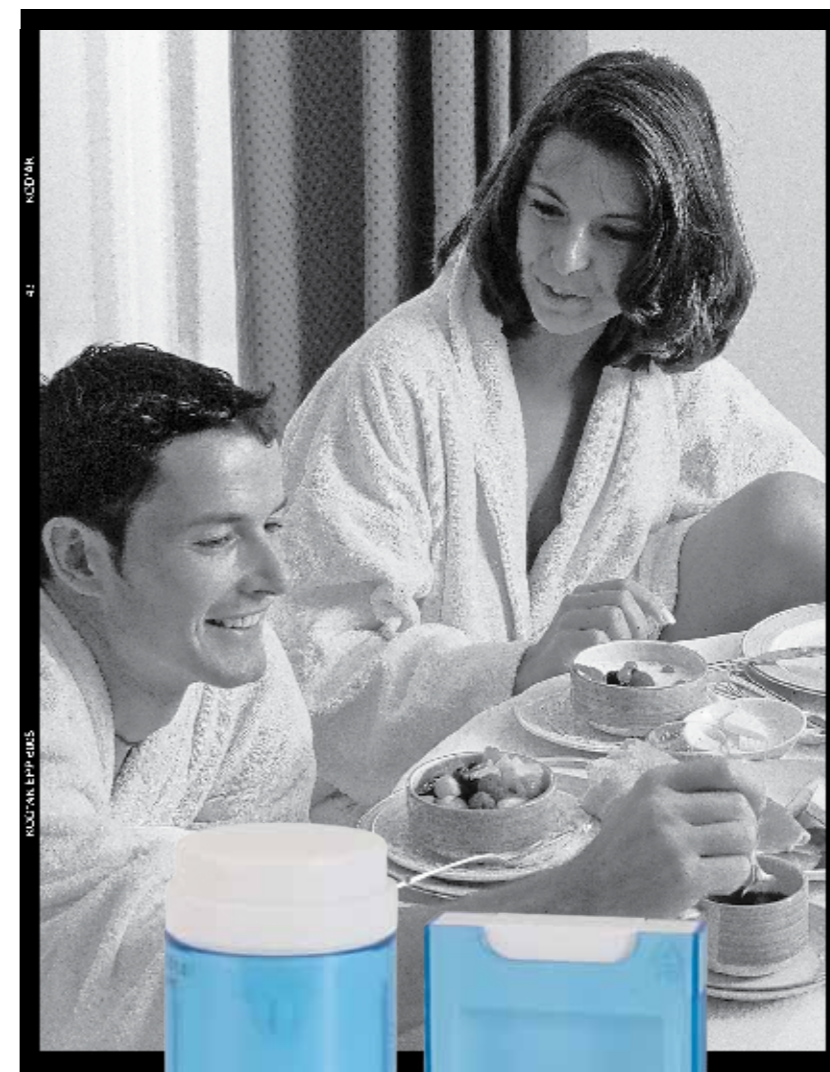
**Ahora también están estudiando la microbiota.**

Dada la estrecha relación que existe entre el tipo nutrición y los cambios en la microbiota intestinal, que en los últimos años ha emergido como un nuevo factor ambiental que puede contribuir al desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2, nos hemos propuesto lo siguiente: investigar la influencia que la restricción nutricional materna tiene sobre la microbiota intestinal de la descendencia, con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares implicados.

**¿Qué otras líneas de investigación tienen abiertas?**

Conviene destacar una línea independiente, llevada en nuestro grupo por María Ángeles Martín Arribas, que estudia la protección de las células Beta pancreáticas en el contexto del estrés oxidativo. Concretamente, está estudiando los potenciales efectos beneficiosos de los flavonoles del cacao sobre las células Beta. ●

**“Si vemos dónde se produce el daño molecular a causa de la malnutrición, sabremos qué es lo que hay que proteger y cómo protegerlo”**



**El placer de lo dulce**

Disfruta del buen sabor. Endulza sin calorías con el sabor exquisito de Hermesetas Original. En cómodos dispensadores.