



Ciencia para
Las Políticas
Públicas

Enfermedades metabólicas:

Las epidemias del siglo XXI

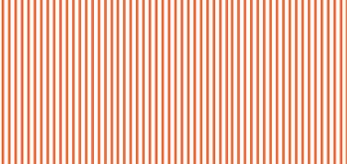
Coordinado por:

**Germán Perdomo Hernández · Marc Liesa Roig · M.ª Ángeles Martín Arribas
Ángela M.ª Martínez Valverde · María Monsalve Pérez · Yolanda Sanz**



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

SCIENCE **4** POLICY



Ciencia para Las Políticas Públicas



Informe de transferencia
de conocimiento



SCIENCE  POLICY

Este es un libro de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional [CC BY 4.0].
Más información sobre esta licencia en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. La editorial, por su parte, solo se hace responsable del interés científico de sus publicaciones.

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:
<https://cpage.mpr.gob.es>

EDITORIAL CSIC: <http://editorial.csic.es> [correo: publ@csic.es]



Departamento de Comunicación

Gabinete de Presidencia
CSIC, Calle Serrano 117
28006 Madrid
Email: comunicacion@csic.es

NIPO: 155-24-154-4

e-NIPO: 155-24-155-X

Depósito Legal: M-14713-2024

Edición no venal

Coordinado por:

Germán Perdomo Hernández
Marc Liesa Roig
M.º Ángeles Martín Arribas
Ángela M.º Martínez Valverde
María Monsalve Pérez
Yolanda Sanz

**Coordinadores de la colección
Ciencia para las Políticas
Públicas:**

Jorge Hernández-Moreno
Cindy Matos Ramos

Edición:

Marta García Gonzalo

Ilustraciones:

Freepress Coop

Diseño y maquetación:

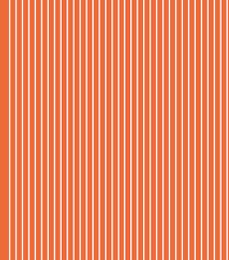
David Pamplona Roche

Impreso en España. *Printed in Spain*

En esta edición se ha utilizado papel ecológico sometido a un proceso de blanqueado ECF, cuya fibra procede de bosques gestionados de forma sostenible.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.



El CSIC tiene entre sus funciones la de informar, asistir y asesorar en materia de ciencia y tecnología a entidades públicas y privadas, según recoge el artículo 5 de su Estatuto. Enmarcado en esta función, el informe *Enfermedades metabólicas: las epidemias del siglo XXI*, de la colección Ciencia para las Políticas Públicas, se presenta como un documento dirigido a las administraciones y a la sociedad en general. Este informe analiza el problema social, sanitario y económico que supone el aumento de la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, agravado por el estilo de vida y la exposición a factores de riesgo ambiental. Además, se abordan las líneas de investigación más destacadas del organismo para resolver los retos actuales de las enfermedades metabólicas, con el objeto de facilitar la transferencia del conocimiento básico y traslacional generado en el CSIC hacia las empresas, el sector público y la sociedad.

ÍNDICE

uno



Las enfermedades metabólicas

- 1.1 Introducción: relevancia social, política y científica
- 1.2 ¿Qué es el metabolismo, para qué sirve y cómo se regula?
- 1.3 ¿Qué es una enfermedad metabólica?
- 1.4. La obesidad
- 1.5. La diabetes tipo 2
- 1.6. Las enfermedades cardiovasculares

dos



La contribución del CSIC en el campo de las enfermedades metabólicas

- 2.1 El problema de la obesidad: descifrando nuevos horizontes de diagnóstico y tratamiento.
- 2.2 La diabetes tipo 2: bases moleculares, celulares y desarrollo de nuevos fármacos.
- 2.3 Las enfermedades cardiovasculares: identificación de los determinantes y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

tres



Conclusiones y recomendaciones

cuatro



Listado de centros

cinco



Para saber más





uno



Las enfermedades metabólicas



EL 74% de las defunciones que tienen lugar en todo el mundo se deben en su mayor parte a cuatro grupos principales de enfermedades: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes. De ellas, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes suponen casi la mitad de las defunciones (alrededor de 20 millones de personas al año). La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Por tanto, las enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares) representan un problema sociosanitario global de gran importancia.



ADOBE STOCK



11

Introducción: relevancia social, política y científica

LAS enfermedades metabólicas son consecuencia de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento. Tres factores de riesgo explican su incremento en los últimos años:

- Comportamientos de riesgo: el consumo de tabaco y alcohol, la inactividad física y la alta ingesta de alimentos poco saludables por su fácil acceso.
- Propensión genética a desarrollar hipertensión arterial, niveles elevados de azúcar y grasa en sangre, sobrepeso y obesidad.
- Factores de riesgo ambientales: principalmente la contaminación atmosférica, la contaminación lumínica, los aditivos alimentarios, así como otros compuestos químicos que llegan a la alimentación cuya contribución a las alteraciones metabólicas que puedan causar obesidad e hiperglicemia no se han evaluado convenientemente.

A estos factores de riesgo hay que sumar deficiencias en las medidas de prevención, en la detección precoz, en el acceso al tratamiento y en la atención a las personas que sufren estas enfermedades. **El objetivo del informe *Enfermedades metabólicas: las epidemias del siglo XXI* es comunicar a la sociedad la investigación que se realiza en el CSIC para prevenir y controlar los factores de riesgo, y comprender el origen de las enfermedades metabólicas.**

Actualmente, se considera que las enfermedades metabólicas son una epidemia con consecuencias devastadoras para las personas, para sus familias y sus comunidades, y constituyen una amenaza para los sistemas de salud por el riesgo de saturación y los costes socioeconómicos. La prevención, la lucha contra los factores de riesgo, la atención a los pacientes y la vigilancia de estas enfermedades son un imperativo primordial para el siglo XXI.



Una de las misiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la de ejercer el liderazgo y facilitar los fundamentos científicos para establecer medidas de vigilancia, prevención y control de las enfermedades metabólicas a nivel internacional. En este sentido, es preciso que los gobiernos actúen, siguiendo las directrices de la OMS, para alcanzar las metas mundiales de disminución de la carga de morbilidad causada por las enfermedades metabólicas. Es recomendable que los países proporcionen los recursos materiales y humanos necesarios para prevenir la aparición de estas enfermedades y revertir el aumento generalizado de defunciones y discapacidades causadas por las mismas. La aplicación de este conjunto de medidas podría ayudar a tomar decisiones basadas en la evidencia científica y a supervisar y evaluar los progresos realizados para combatir las enfermedades metabólicas. En este sentido, incluso **la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible** incluye, como uno de sus objetivos principales, la reducción en un tercio de las muertes por las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2.

Actualmente se pone gran énfasis en reducir los comportamientos de riesgo modificables como la dieta, la falta de ejercicio, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol para prevenir y controlar las enfermedades metabólicas. Con relación a estos factores, es relevante destacar dos informes de 2023 dentro de la colección Ciencia para las Políticas Públicas elaborados por investigadores del CSIC. El informe **Producir alimentos sin agotar el planeta** explica la crisis alimentaria actual de un planeta cambiante en el abastecimiento de alimentos, los factores que la han ocasionado y sus consecuencias. El informe **Nutrición sostenible y saludable** explica el reto de instaurar de forma global una nutrición y un consumo de alimentos responsable, así como la necesidad de mitigar la mala distribución de los recursos, que provoca riesgo de desnutrición en algunas zonas y de sobrealimentación en otras, todo ello agravado por las crisis ambientales y geopolíticas.



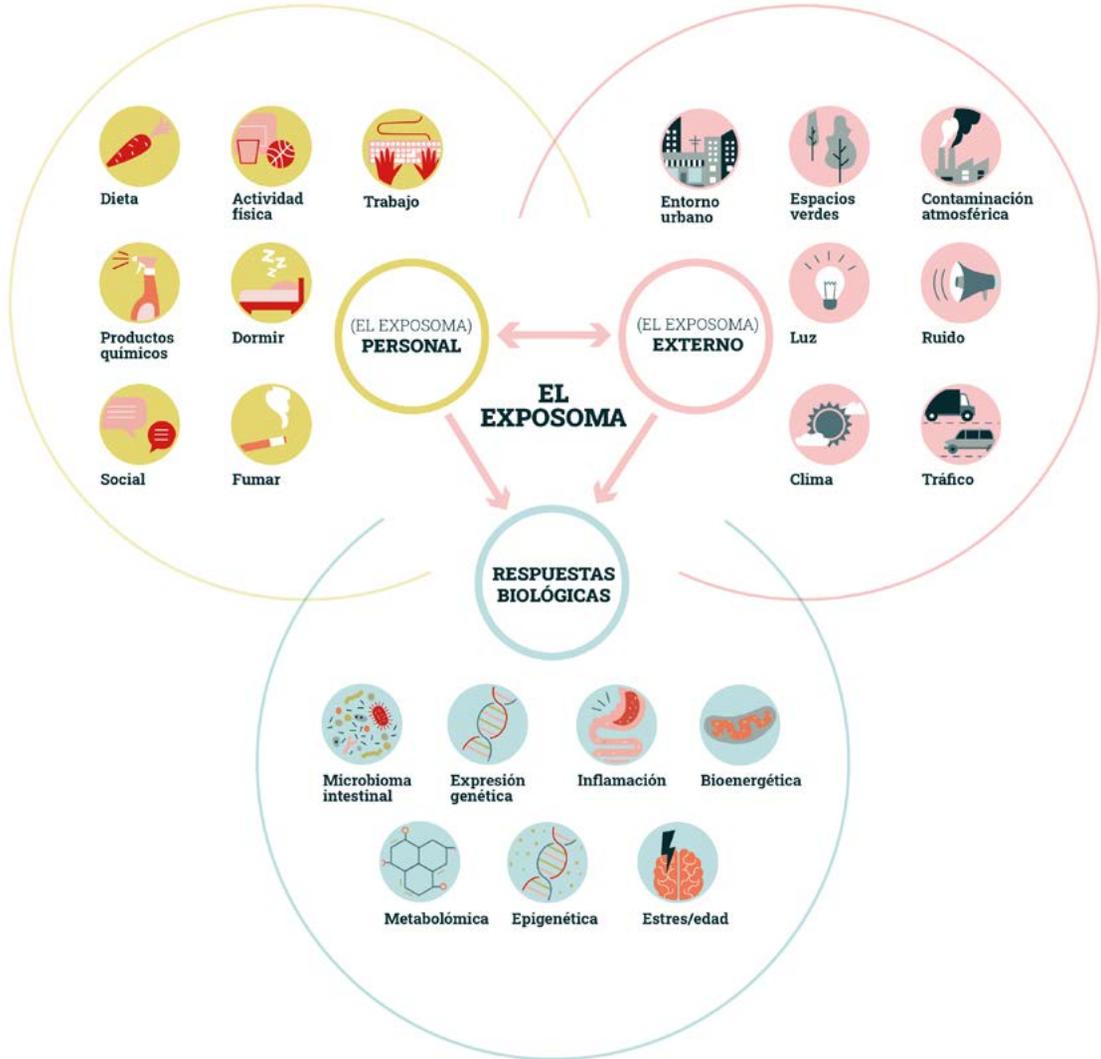
Sin embargo, los componentes ambientales a los que estamos expuestos, conocidos como *exposoma*, también tienen un gran impacto en nuestro metabolismo. El *exposoma* se define como el conjunto de estresores ambientales que amplifican el impacto de los comportamientos de riesgo sobre las enfermedades metabólicas. En 2012, un estudio de la OMS estimó que el 23 % de todas las muertes se podía atribuir al ambiente y señalaba la contaminación ambiental como la causa principal. Este mismo trabajo también identificó la contaminación atmosférica como el tipo de estresor más importante y la correlacionó, junto con la exposición al humo del tabaco, con un riesgo aumentado de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Otro ejemplo de la importancia de los factores ambientales es la exposición a la contaminación lumínica (véase el informe **Contaminación lumínica**, dentro de la colección de 2024 de Ciencia para las Políticas Públicas), que puede perturbar los ritmos circadianos (los parámetros biológicos que varían en función de si es de día o de noche) de los individuos y los ciclos metabólicos normales, aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas.

Igualmente, el informe **Combatir la contaminación por plásticos** (de la colección de informes de 2023) analiza el problema medioambiental y de salud que suponen los microplásticos y expone las estrategias para reducir la contaminación. Algunas de las sustancias químicas presentes en los productos plásticos que usamos a diario pueden alterar nuestro sistema endocrino y conducir al desarrollo de trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2.



Gráfico 1 Efecto del exposoma sobre las respuestas biológicas causantes de las enfermedades metabólicas





12.

¿Qué es el metabolismo, para qué sirve y cómo se regula?

Los seres vivos necesitan energía para mantener funciones básicas como el latido cardiaco, la temperatura corporal, la reparación de los tejidos, la actividad física y mental, entre otras. Nuestro cuerpo tiene la capacidad de obtener energía a partir de los nutrientes que hay en los alimentos. Las calorías son una medida de la energía que se encuentra en los alimentos. De esos nutrientes también obtenemos las moléculas que forman parte de nuestro cuerpo y sustituyen a las desgastadas. Denominamos *metabolismo* al conjunto de procesos que realiza nuestro cuerpo para obtener de los nutrientes, la energía y las moléculas necesarias que nos mantienen en un estado saludable.

Los principales tipos de nutrientes contenidos en los alimentos son los hidratos de carbono (que incluyen los azúcares), los lípidos (grasas) y las proteínas. Tras una ingesta, nuestro cuerpo utiliza los nutrientes que necesita en ese momento y almacena los sobrantes mayoritariamente en forma de grasa y, en menor medida, en forma de glucógeno. En periodos de ayuno o escasez de alimentos, los nutrientes almacenados mantienen nuestras funciones vitales. Una persona adulta de unos 65 kilos de peso necesita alrededor de entre 1800 y 2000 calorías al día. Aproximadamente el 60% de la ingesta de alimentos se utiliza para mantener las estructuras y las funciones del organismo, un 30% para la actividad física y un 10% se gasta en forma de calor y sirve para mantener la temperatura corporal. El cerebro es el órgano que más energía consume y depende de los hidratos de carbono. Después del cerebro, el corazón es el órgano con mayor requerimiento energético, usa principalmente lípidos, aunque también puede usar hidratos de carbono.

Tras ingerir alimentos, estos se descomponen en el aparato digestivo en moléculas individuales, como la glucosa. Esto permite que la glucosa llegue a la sangre y sea detectada por el páncreas, que responde secretando la hormona insulina. La insulina hace que tejidos como el músculo y el tejido adiposo capten la glucosa de la sangre y la utilicen según sus necesidades. El hígado es un órgano que cumple principalmente dos funciones cuando ingerimos alimentos: por una parte, almace-



ADOBE STOCK



na el exceso de glucosa en forma de glucógeno, y, por otra parte, transforma la glucosa en lípidos (grasas) que son transportados y almacenados en el tejido adiposo. También a través de la ingesta obtenemos lípidos, que son transportados y almacenados en el tejido adiposo.

Cuando no ingerimos alimentos (estado de ayuno), el páncreas detecta un descenso en la cantidad de glucosa en sangre, lo que detiene la secreción de insulina. Los bajos niveles de glucosa en sangre activan la secreción en el páncreas de la hormona glucagón. El glucagón tiene dos funciones principales: convertir el glucógeno almacenado en el hígado en moléculas de glucosa que son distribuidas por la sangre a todo nuestro organismo; y activar la liberación a la sangre de los lípidos almacenados en el tejido adiposo para que el hígado los metabolice y se obtenga energía. Esto ilustra la *generosidad* del hígado, que siempre usa los nutrientes en función de las necesidades del organismo. También demuestra que los niveles y actividad de las hormonas pancreáticas (insulina y glucagón) son fundamentales para regular el metabolismo. Finalmente, los propios lípidos liberados por el tejido adiposo pueden ser utilizados por nuestro cuerpo como fuente de energía durante los periodos de ayuno.

Los procesos que regulan el metabolismo de nuestro cuerpo son mucho más complejos de lo descrito en este informe. Por ejemplo, los biorritmos (ciclos de luz y oscuridad) marcan los periodos de ingesta y actividad (durante el día) y los de ayuno e inactividad (durante la noche). De esa forma, los biorritmos regulan el metabolismo de nuestro cuerpo. Si se producen alteraciones en los biorritmos, nuestro metabolismo puede desregularse y esto puede tener consecuencias negativas para nuestra salud. Otro ejemplo de gran importancia para la regulación del metabolismo es nuestro cerebro, que produce hormonas que controlan nuestro apetito y saciedad. Así, factores sociales, psicológicos o el estrés emocional pueden causar trastornos alimentarios como la anorexia o la bulimia.



¿Cómo se obtiene energía de los nutrientes?

Obtener energía a partir de los lípidos almacenados en nuestro cuerpo en forma de grasas es un proceso lento y complejo, pero permite dar repuesta a esfuerzos prolongados en el tiempo. Al contrario, los hidratos de carbono almacenados en forma de glucógeno permiten dar una respuesta rápida a una necesidad energética repentina, por ejemplo, en una carrera rápida o al levantar pesos. Las mitocondrias son unas estructuras celulares encargadas de extraer de los nutrientes la energía necesaria para mantener la vida, consumiendo entre el 80 % y el 90 % del oxígeno que respiramos para realizar esta función. Las mitocondrias se activan fundamentalmente en los periodos de ayuno o cuando las demandas energéticas de nuestro organismo son muy altas. Además de sus funciones bioenergéticas, también participan en las reacciones metabólicas sintetizando muchos de los componentes estructurales y funcionales de nuestro cuerpo, al igual que algunas hormonas. Las mitocondrias también nos protegen del daño causado por todo tipo de agentes, incluidas las infecciones por virus y bacterias. Igualmente, son capaces de integrar las señales que indican que una célula sufre algún tipo de deterioro, poniendo en marcha mecanismos de muerte celular para evitar que se pueda dañar nuestro organismo, como ocurre en el caso de las células cancerosas. Finalmente, el mantenimiento de la función mitocondrial es fundamental para el envejecimiento saludable y para prevenir las enfermedades metabólicas. Actualmente hay un gran interés en comprender cómo funcionan y cómo se reparan las mitocondrias, con el fin de prevenir y tratar las enfermedades metabólicas.



13.

¿Qué es una enfermedad metabólica?

UNA enfermedad metabólica se define como cualquier alteración que afecta al metabolismo del cuerpo y a su capacidad para extraer, utilizar y almacenar los nutrientes. Por tanto, las enfermedades metabólicas cubren un amplio espectro y alcance patológico. Incluyen desde enfermedades genéticas raras, por ejemplo, aquellas que causan fallos en la producción, degradación o excreción de un metabolito, hasta patologías derivadas de una alimentación inadecuada.

Las enfermedades metabólicas están íntimamente asociadas a alteraciones en el balance energético del organismo. En su conjunto, la cantidad de energía disponible en nuestro cuerpo es un balance entre la ingesta y el consumo (gasto) de nutrientes, y es necesario un equilibrio para que nuestro cuerpo se mantenga saludable. Un déficit en la ingesta puede conducir a un estado de desnutrición, mientras que un exceso puede causar sobrepeso y obesidad, dando lugar a la aparición de enfermedades metabólicas. El gasto energético depende de factores como la genética, la edad y la actividad física de la persona.

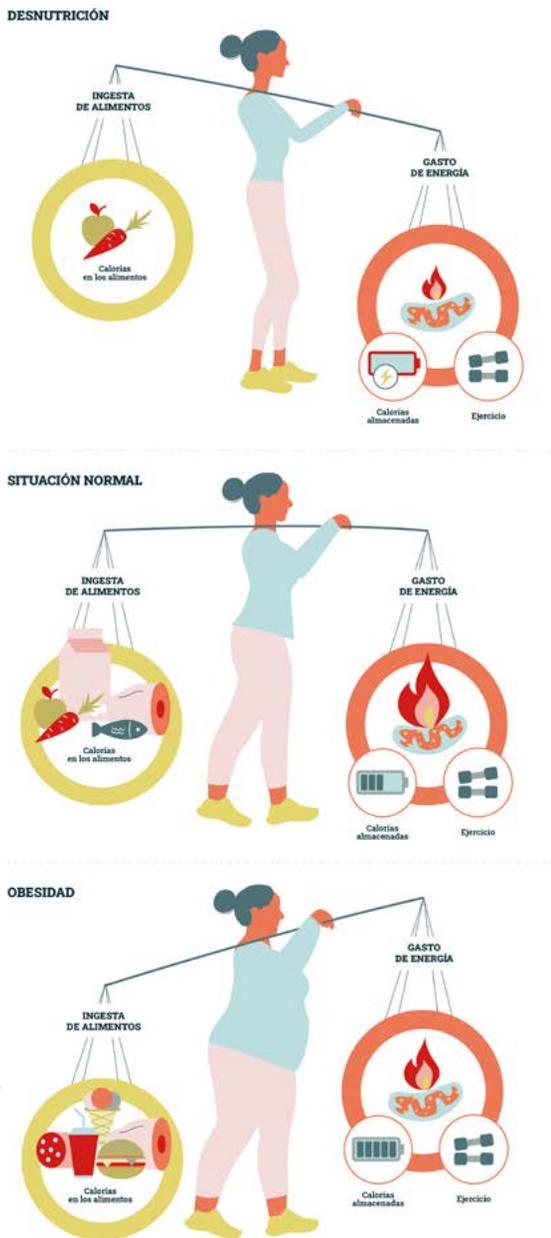


¿Qué son los metabolitos?

Los metabolitos son pequeñas moléculas importantes para las reacciones químicas que producen energía y para regenerar los componentes celulares que se dañan con el tiempo.



Gráfico 2 Ilustración del balance energético en una situación de déficit (desnutrición), normal y de exceso (obesidad)



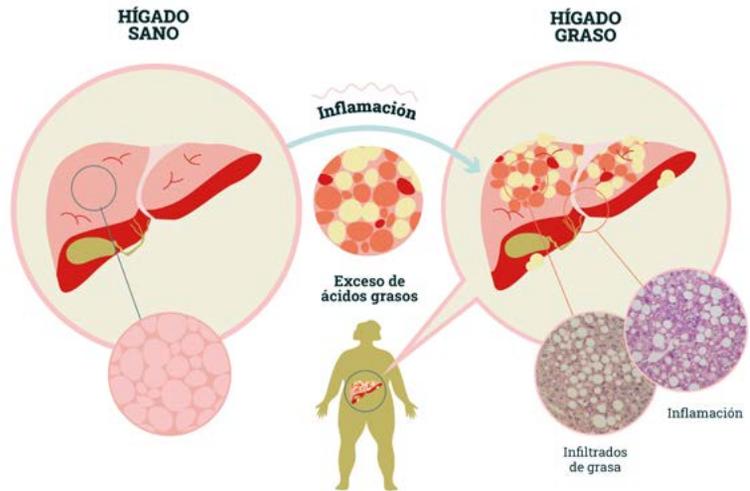
14.

La obesidad

La obesidad se considera hoy en día una enfermedad crónica que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa que es perjudicial para la salud. La obesidad aumenta el riesgo de diabetes, afecciones cardiovasculares y enfermedad hepática asociada al hígado graso.

La enfermedad hepática asociada al hígado graso es una patología que se origina por la acumulación excesiva de lípidos en las células del hígado que inflama el tejido y puede causar fibrosis e, incluso, progresar a cirrosis o cáncer. Actualmente, el método más fiable para el diagnóstico y la estratificación de pacientes con esta enfermedad es la biopsia, una técnica altamente invasiva. El primer tratamiento se acaba de aprobar (en 2024), lo que refleja la gran falta de terapias para esta enfermedad.

Gráfico 3 Ilustración de la progresión y características de un hígado graso



Imágenes de microscopía realizadas en el laboratorio de la Dra. Ángela Martínez Valverde (IIBM, CSIC)



La obesidad también está asociada al desarrollo de tumores, enfermedades autoinmunes, mala respuesta inmunitaria a las infecciones, fallo renal agudo y crónico, pancreatitis, enfermedades biliares, síndrome del ovario poliquístico y enfermedades neurológicas, como el trastorno bipolar. En su conjunto, los trastornos metabólicos asociados a la obesidad suponen aproximadamente un aumento del 50 % del riesgo de muerte prematura.

El diagnóstico del sobrepeso y la obesidad se realiza calculando el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el valor del peso del cuerpo (en kilos) entre la estatura (en metros) al cuadrado. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso, para la población adulta, como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad como un IMC igual o superior a 30. La ganancia de peso está asociada a un aumento del riesgo de muerte prematura en adultos de edad media (entre 21 y 44 años) de ambos sexos, aunque el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares por ganancia de peso aumenta de forma desigual en hombres y mujeres.

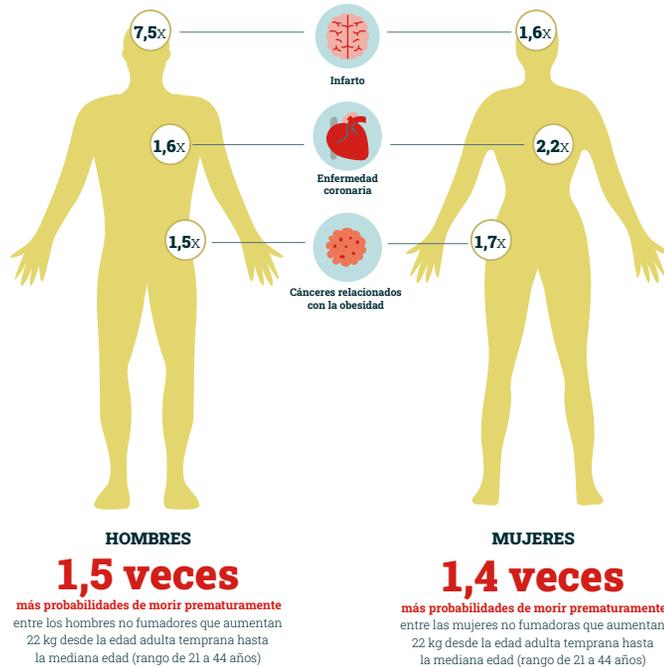
La relación entre obesidad y enfermedad metabólica ha llevado a acuñar el concepto de *síndrome metabólico*, que se define por la presencia de al menos tres de las siguientes alteraciones metabólicas: acumulación de grasa visceral, aumento de colesterol (hipercolesterolemia) y triglicéridos (hiperlipemia) en sangre, aumento de glucosa en sangre (hiperglucemia) y aumento de la presión arterial (hipertensión). El síndrome metabólico es uno de los principales problemas de salud pública, dado que está asociado a un aumento entre dos y tres veces del riesgo de diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la diabetes y a enfermedades cardiovasculares sobrepasan la capacidad de los presupuestos sanitarios de muchos países.



¿Qué diferencias hay entre la grasa subcutánea y la grasa visceral?

La grasa que se acumula debajo de la piel se denomina *tejido adiposo subcutáneo*. La grasa que se acumula en torno a los órganos internos se denomina *tejido adiposo* o *grasa visceral*. La acumulación de *grasa visceral* es patológica debido a que esta secreta sustancia que altera la función de diversos órganos, como el hígado, el páncreas y el corazón, favorece el desarrollo de las enfermedades metabólicas.

Gráfico 4 Riesgo asociado de muerte prematura (hombre/mujer] y el riesgo asociado a enfermedades metabólicas (hombre/mujer]

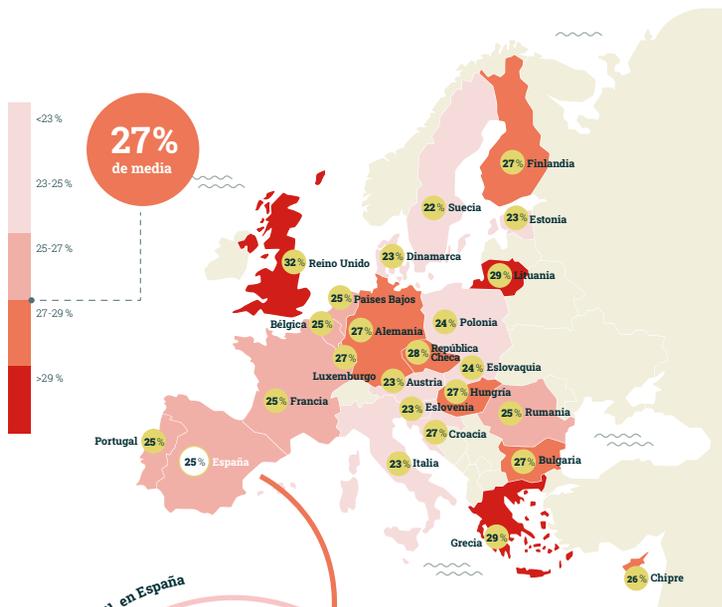


¿Por qué es importante la obesidad?

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente el 43 % de las personas adultas en el mundo tienen sobrepeso y el 16 %, obesidad. Es especialmente preocupante el hecho de que 37 millones de niños en el mundo tengan sobrepeso. En las últimas décadas, la obesidad se ha duplicado entre los adultos de todo el mundo y se ha cuadruplicado entre los adolescentes. A estas cifras debemos añadir los 828 millones de personas que sufren hambre en el mundo. En 2020 en España aproximadamente el 25 % de la población tenía obesidad, y este porcentaje crece cada año un 1,9 % en adultos y un 2,5 % en niños.



Gráfico 5 Prevalencia de sobrepeso y obesidad en Europa y España



Fuente: World Obesity Federation Atlas 2023

Populación infantil en España





La Federación Mundial de la Obesidad estima que el impacto económico global del sobrepeso y la obesidad alcanzará los 4,32 billones de dólares anuales en 2035 si no mejoran las medidas dirigidas a abordar esta epidemia. Esto representa casi un 3 % del producto interior bruto (PIB) a nivel mundial, solamente comparable con el impacto de la COVID-19 en 2020. En España, los costes relacionados con la obesidad y el sobrepeso ascendieron en 2021 a más de 27000 millones de euros y se espera que sigan aumentando hasta el año 2060, cuando alcanzarán el 2,4 % del PIB español.

Factores de riesgo genéticos

En la mayoría de los casos, la obesidad tiene múltiples causas, entre las que figuran los factores psicosociales y la genética. Las variantes genéticas de cada persona pueden modificar las preferencias nutricionales, la frecuencia de la ingesta y la motivación para la actividad física, entre otros muchos factores que pueden favorecer la aparición del sobrepeso, así como el posterior desarrollo de enfermedades metabólicas. Se ha estimado que la contribución de nuestra genética al desarrollo de patologías metabólicas supone en torno al 30 % del riesgo total.

Cabe reseñar que solo un 6 % de los casos de obesidad grave se debe a una enfermedad genética como tal. En el resto de los casos, el riesgo genético de sobrepeso, de obesidad y de desarrollo de enfermedades metabólicas se asocia simplemente a variantes génicas que son perfectamente funcionales (no patológicas), pero que en un determinado contexto aumentan nuestro riesgo metabólico. Esto es, una misma variante génica puede proteger en unas circunstancias y aumentar el riesgo en otras.



Gráfico 6 Factores de riesgo de obesidad



Factores de riesgo no genéticos

El estilo de vida, una dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico son los principales factores de riesgo no genéticos para el desarrollo de obesidad. El estilo de vida actual ha reducido el tiempo dedicado para comprar, cocinar y degustar alimentos sanos. Se ha reducido el consumo de fibra y el de frutas y verduras frescas, mientras que ha aumentado el de azúcares refinados, el de hidratos de carbono simples y el de proteínas, todo ello asociado a los alimentos procesados de manera industrial. Todos estos son factores que contribuyen al desarrollo de obesidad y enfermedad metabólica. En España estamos lejos de cumplir con el objetivo marcado por la estrategia De La Granja a La Mesa de la Unión Europea, que busca «promover el consumo sostenible de los alimentos» para facilitar «la transición a dietas saludables y sostenibles».



Las dietas poco saludables provocan alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, que es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto digestivo, y las funciones de su genoma (microbioma), lo que se conoce como *disbiosis*. Existe una relación entre la disbiosis y el desarrollo de obesidad y las enfermedades metabólicas asociadas. En general, individuos con un peso normal poseen una microbiota intestinal más diversa en especies bacterianas que los individuos con sobrepeso u obesidad.

La microbiota intestinal

Conjunto de microorganismos que habitan en nuestro intestino y que incluye bacterias, hongos y virus. Forman un ecosistema cuya alteración se asocia a situaciones patológicas, como las enfermedades metabólicas.

Las dietas no equilibradas (hipercalóricas y ricas en grasas saturadas e hidratos de carbono simples) reducen la cantidad de bacterias que favorecen nuestra salud y aumentan la de bacterias perjudiciales que contribuyen a la inflamación y alteran la permeabilidad de la barrera intestinal. Estas alteraciones permiten el paso desde el intestino a la sangre de componentes bacterianos, que extenderán la inflamación a distintos órganos. Dichos componentes bacterianos no deberían estar en la sangre

ni en otros órganos, ya que su presencia en esas zonas produce una inflamación general (sistémica) de bajo grado. Esta inflamación reduce la capacidad del tejido adiposo subcutáneo de almacenar grasa y genera una resistencia a las acciones de la insulina que puede ocasionar hiperglicemia y diabetes de tipo 2. Como consecuencia, las intervenciones nutricionales que permiten modular o restaurar la configuración de un microbioma sano, como las dietas ricas en fibra, se están considerando como parte de las estrategias necesarias para la prevención y el tratamiento de las enfermedades metabólicas.



1.5.

La diabetes tipo 2

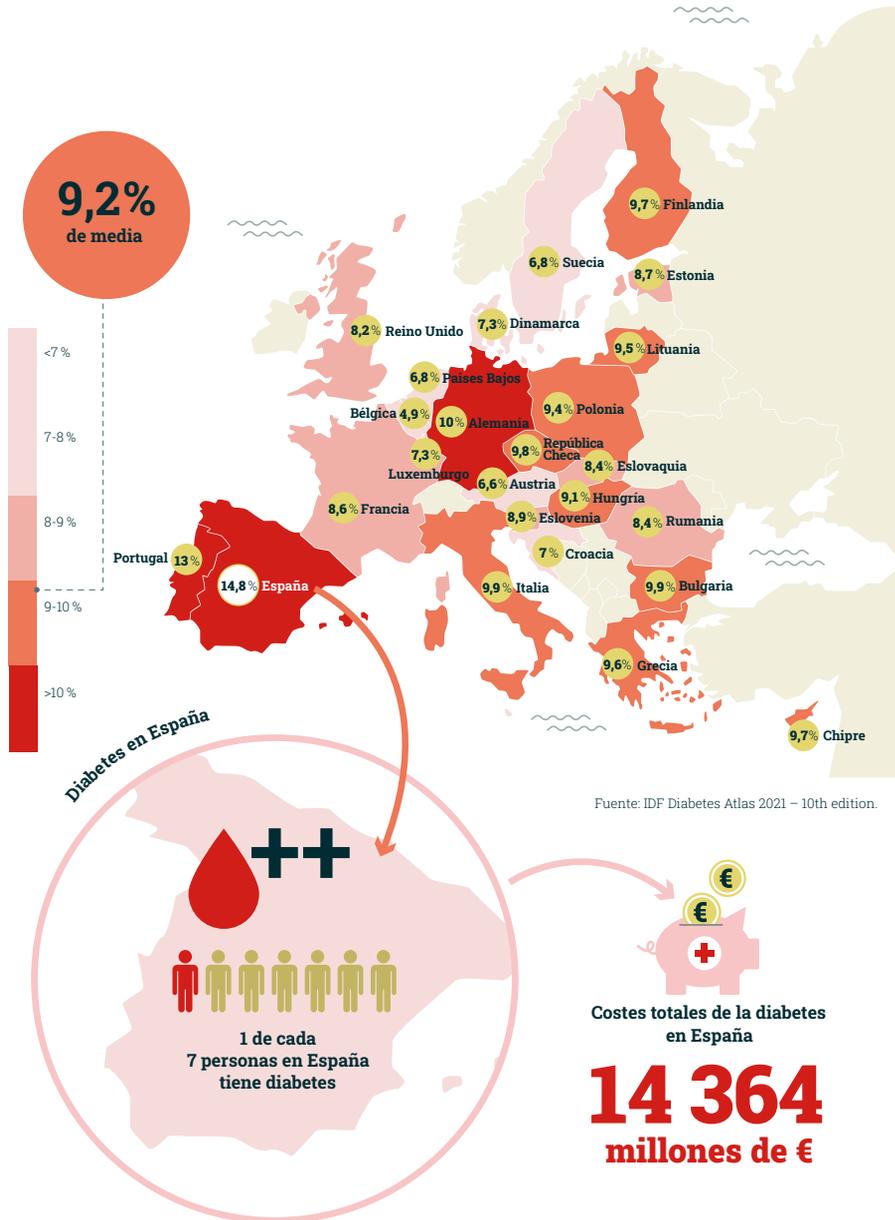
La diabetes es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no secreta suficiente insulina, la hormona que controla los niveles de glucosa en sangre, o cuando el organismo no responde bien a la insulina que produce, lo que se conoce como *resistencia a la insulina*. Cuando esto ocurre se produce una elevación anormal de la glucosa en sangre (hiperglucemia), una condición que daña de forma muy importante los vasos sanguíneos y que, con el tiempo, conduce a la mala función de muchos órganos como la retina, el corazón, el sistema nervioso, el hígado y el riñón, aumentando el riesgo de desarrollar múltiples patologías. Por ello, hablamos de *complicaciones vasculares* de la diabetes para agrupar a todas estas enfermedades. En España entre el 80 % y el 97 % de personas con diabetes desarrollará ceguera (retinopatía); entre el 10 % y el 21 %, insuficiencia renal (nefropatía); y entre el 60 % y el 70 %, pérdida de sensibilidad en las extremidades (neuropatía periférica). Además, las personas con diabetes poseen un riesgo entre dos y cuatro veces superior de infarto cerebral o de miocardio, deterioro cognitivo o demencia de origen vascular, un tipo de alzhéimer, y un riesgo cuatro veces superior de desarrollar enfermedad vascular periférica con posibilidad de amputación de extremidades inferiores.

Actualmente, unos 540 millones de personas en el mundo viven con diabetes, lo que representa aproximadamente el 10,5 % de la población total. La Federación Internacional de Diabetes estima que, en 2045, uno de cada ocho adultos, cerca de 783 millones de personas, vivirá con diabetes. Esto supone un aumento del 46 % respecto a las cifras actuales.

Existen dos tipos de diabetes: la de tipo 1, de carácter autoinmune, en la que se pierde la capacidad de producir insulina; y la de tipo 2, asociada en muchos casos a la obesidad. La diabetes tipo 2 supone el 90 % de todos los casos de diabetes. En la Unión Europea, su prevalencia en adultos es del 9,2 %, y en España es actualmente del 14 %, lo que refleja la especial relevancia de esta patología en nuestro país.



Gráfico 8 Prevalencia de diabetes en Europa y España





¿Por qué es importante la diabetes tipo 2?

Según la Federación Internacional de Diabetes, el gasto total en salud relacionado con la diabetes en adultos a nivel global fue de unos 850 000 millones de euros en 2021, con una tendencia al alza estimada en un 2 % interanual. En España el coste sanitario actual por persona y año es de unos 2800 millones de euros, con una tasa de incremento interanual del 3 %. Según la Sociedad Española de Diabetes, el 15 % de este gasto sanitario se destina a fármacos hipoglucemiantes; el 24 %, a fármacos hipotensivos e hipolipemiantes, y el 61 % restante, a gastos de hospitalización y atención primaria. En su conjunto, el coste global estimado de la diabetes al año supera los 14 000 millones de euros en España. Por ello, un buen control de la diabetes es esencial para prevenir el desarrollo de sus complicaciones. Según la Federación Española de Diabetes, el gasto sanitario de un paciente con buen control glucémico es tres veces menor que el de uno que no lo tiene.

Se estima que en 2020 unos 4,2 millones de adultos fallecieron a causa de la diabetes y sus complicaciones. La diabetes se asocia con el 11,3 % de todos los fallecimientos a nivel global en adultos, y afecta más a mujeres (2,3 millones) que a hombres (1,9 millones). En España en 2021 murieron cerca de 25 000 personas a causa de la diabetes. Además del gasto sanitario, la muerte prematura y la discapacidad causada por la diabetes produce un fuerte impacto económico denominado *coste indirecto de la diabetes*, que supone una cantidad tres veces superior a la del coste sanitario directo. En Estados Unidos se calcula que las muertes prematuras por diabetes generan una pérdida de 19 900 mil millones de dólares al año y se pierden indirectamente un total de 90 000 millones de dólares. España es el segundo país de la Unión Europea en número de pacientes con diabetes, solamente por debajo de Alemania, y, por tanto, con más costes indirectos asociados. Este gasto se relaciona en un 50 % con la pérdida de horas de trabajo y el 50 % restante, con jubilaciones anticipadas y los gastos sociales asociados. La incapacidad permanente se debe principalmente a la pérdida de agudeza visual y a problemas cardiovasculares.



Factores de riesgo

Los principales factores que contribuyen al aumento de la prevalencia global de la diabetes tipo 2 son el sobrepeso, la obesidad, la baja actividad física, los contaminantes y otros estresores ambientales, y el envejecimiento de la población.

Gráfico 9 Factores de riesgo de la diabetes



16.

Las enfermedades cardiovasculares

LAS enfermedades cardiovasculares son un grupo de patologías relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos. Hay tres grupos principales, según se afecten los vasos sanguíneos pequeños, los grandes o el corazón. Cuando se dañan los vasos pequeños se reduce el riego sanguíneo en los tejidos, lo que conduce al desarrollo de enfermedades como la demencia vascular (un tipo de alzhéimer) y la degeneración de la retina, que lleva a la ceguera. Cuando se alteran los vasos de gran calibre, como la arteria aorta, aparecen, por ejemplo, hipertensión y aterosclerosis, y cuando se afecta el corazón se producen, por ejemplo, alteraciones en el ritmo cardiaco (arritmias).

La aterosclerosis es una patología que afecta a las arterias, que presentan engrosamiento y rigidez. En este contexto se desarrolla la llamada *placa de ateroma*, un acúmulo de lípidos oxidados y células inflamatorias en la pared de las arterias, que en fases avanzadas de la patología llega a acumular calcio. Este calcio hace que la placa se endurezca y aumente de tamaño, causando la obstrucción del flujo sanguíneo. Si la placa de ateroma llega a romperse, los fragmentos liberados al torrente sanguíneo pueden causar la formación de trombos. Por todo ello, la aterosclerosis es un elemento fundamental en el infarto de corazón y el ictus cerebral. La aterosclerosis aparece frecuentemente en sujetos con síndrome metabólico. En este contexto, la presencia de niveles elevados de colesterol en sangre, que se acumulan en la placa, así como la inflamación generalizada que surge asociada a la obesidad se convierten en importantes factores de riesgo.

El desarrollo de las enfermedades cardiovasculares está muy vinculado a una función deficiente de las mitocondrias. La obesidad reduce la actividad de estos orgánulos y su papel protector de la función celular. Además, la hiperglucemia y la hiperlipidemia son dañinas para las mitocondrias, que pueden llegar a sufrir un daño irreversible. En el corazón, el daño mitocondrial hace que el músculo cardiaco pierda fuerza y responda mal a los impulsos eléctricos que controlan el latido. En los vasos sanguíneos, la pérdida de actividad mitocondrial hace que fluya mal la sangre, se produzca hipertensión y se formen placas, entre otros efectos.



¿Por qué son importantes Las enfermedades cardiovasculares?

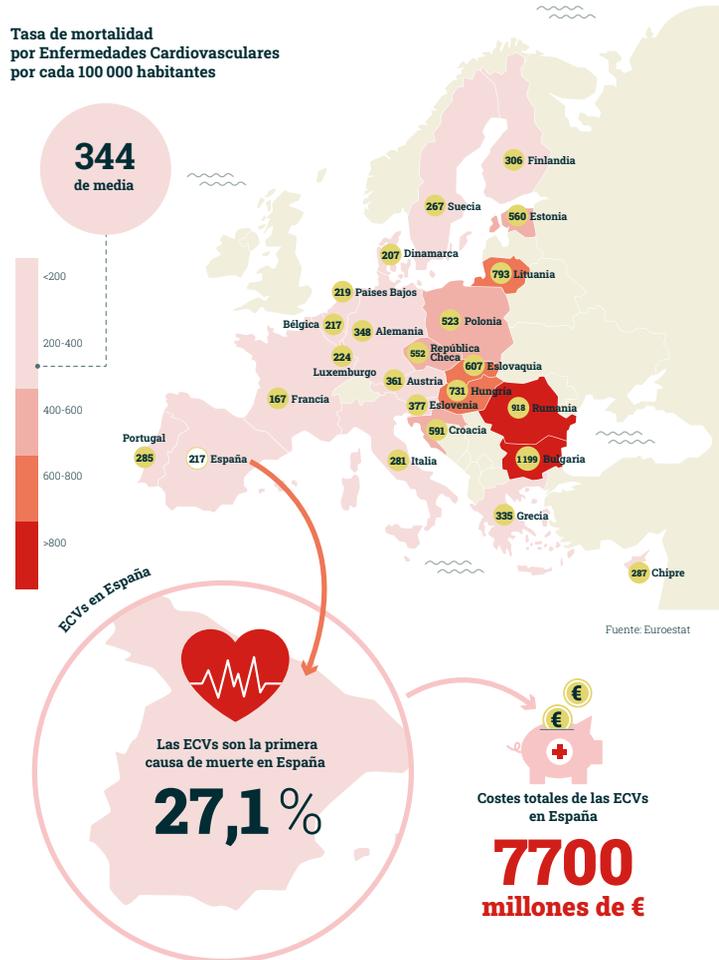
Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel global y son responsables de aproximadamente el 29% de las defunciones totales de las mujeres y el 33% de los hombres. Un tercio de estas muertes afectan a personas con menos de 70 años. En España las enfermedades cardiovasculares tienen una prevalencia próxima al 25% de la población total.

Según la Sociedad Europea de Cardiología, el coste sociosanitario global de las enfermedades cardiovasculares es actualmente de 282 000 millones de euros al año, con un coste sanitario de un 11% del gasto sanitario total. En España, su coste sociosanitario se ha estimado en 5350 millones de euros. Sumando los costes indirectos de estas enfermedades, el coste económico total sería unos 7700 millones de euros al año, con un crecimiento interanual en torno al 3,3%.

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de 10 millones de hospitalizaciones en la Unión Europea al año, 22 por cada 1000 habitantes, 14 en España. El 8% de los cinco millones de ciudadanos de la Unión Europea que viven institucionalizados lo son por causa de una enfermedad cardiovascular. Además, los cuidados sanitarios domiciliarios suponen 1229 horas al año por cada 1000 habitantes. Aproximadamente, el 50% del coste sanitario total corresponde a los cuidados hospitalarios. La medicación supone un 20% del gasto y el cuidado en casa y en instituciones, el 9%. En su conjunto, las enfermedades cardiovasculares representan un coste de 347 euros por ciudadano europeo al año.

En relación al coste social, el número de horas invertidas por familiares y allegados en el cuidado de los enfermos alcanzaría los 7500 millones de horas al año, lo que representa un coste económico estimado de 79 000 millones de euros al año en la UE y 7434 millones en España. Las pérdidas en productividad por fallecimiento se estiman en 2,8 años de trabajo perdidos por cada 1000 habitantes. Además, los días de trabajo perdidos por bajas laborales suponen 1,5 años de trabajo perdidos por cada 1000 habitantes. En definitiva, del coste social total en la Unión Europea,

Gráfico 10 Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España y Europa



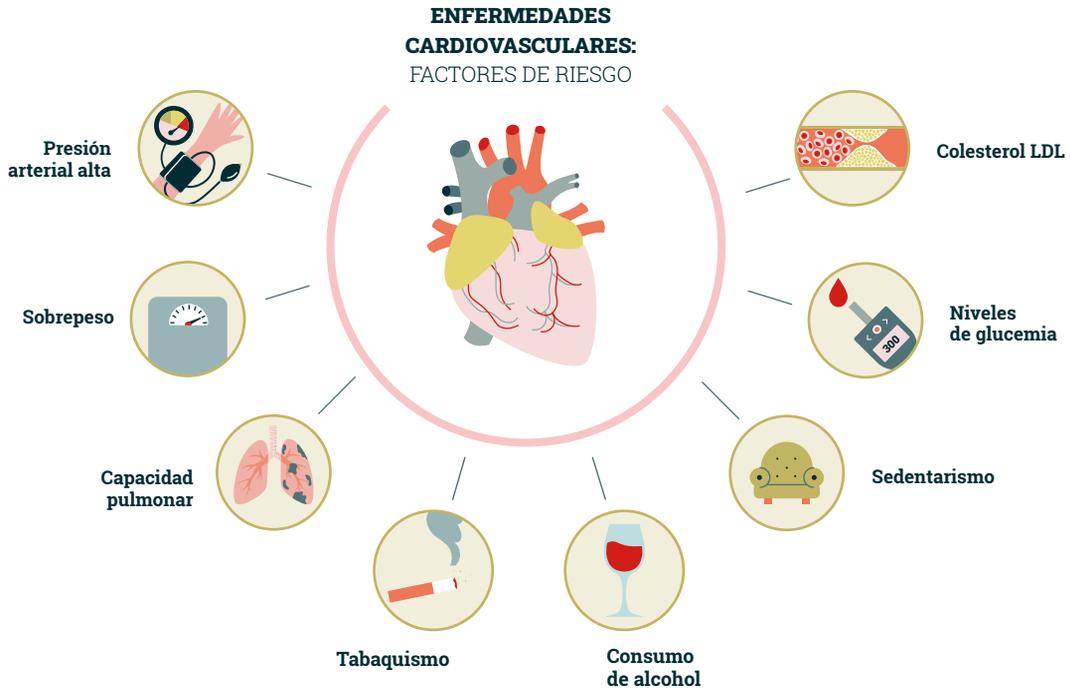
se estima que un 46 % son costes sanitarios; un 9 %, atención socio-sanitaria; un 28 %, deriva del cuidado no remunerado de familiares y allegados de los pacientes; y un 17 %, de las pérdidas productivas. Esto representa un coste de 630 euros por ciudadano europeo al año.



Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para las enfermedades cardíacas y los accidentes cardiovasculares, como el infarto y el ictus, son los relacionados con el estilo de vida: dietas poco saludables, baja actividad física y consumo de tabaco y alcohol, entre otros.

Gráfico 11 Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares



dos



La contribución del CSIC en el campo de las enfermedades metabólicas



21.

El problema de la obesidad: descifrando nuevos horizontes de diagnóstico y tratamiento

El problema de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Actualmente, se necesita una mayor investigación para ampliar las bases moleculares y celulares que determinan el origen y progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. El CSIC investiga para encontrar tanto biomarcadores fiables que permitan un diagnóstico precoz y de progresión de la enfermedad como tratamientos para la misma. Empleando sofisticadas técnicas de lipidómica, investigadores del CSIC intentan descifrar de qué forma los lípidos tóxicos causan inflamación y un aumento en la resistencia a la insulina en el hígado. Estos estudios han determinado que los hepatocitos liberan al espacio extracelular unas pequeñas vesículas que contienen lípidos tóxicos, fomentando el transporte y la diseminación de estos entre las células del hígado. De esta forma, las vesículas secretadas por los hepatocitos que transportan lípidos tóxicos causan inflamación y una disminución en la capacidad de respuesta del hígado a la insulina. La generación de este nuevo conocimiento ha permitido identificar una nueva estrategia para atenuar la inflamación mediada por las vesículas que contienen lípidos tóxicos, lo cual favorecería un aumento en la capacidad de respuesta del hígado a la insulina. Esta estrategia podría servir para el desarrollo de nuevos fármacos. Además, el aislamiento e identificación de estas vesículas también podría ser de utilidad para encontrar biomarcadores de la enfermedad.

Inflamación y obesidad

La obesidad se caracteriza por un aumento excesivo en la cantidad de lípidos almacenados en nuestro cuerpo. El CSIC emplea complejas técnicas de análisis basadas en la espectrometría de masas para identificar y caracterizar el tipo de lípidos presentes en los sujetos con obesidad. La acumulación de algunos lípidos causa inflamación, mientras que otros actúan de forma opuesta, es decir, son antiinflamatorios. Investigaciones en el CSIC han identificado los mecanismos moleculares y celulares por los que los lípidos inflamatorios pueden alterar el metabolismo celular, favoreciendo el desarrollo de diabetes y de enfermedad cardiovascular en los sujetos con obesidad. De igual forma, también investiga cómo los lípidos antiinflamatorios, que promueven un



metabolismo celular sano, ayudan a prevenir o mitigar los efectos de la obesidad en el desarrollo de la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

En la actualidad, el CSIC trabaja intensamente en comprender de qué forma la inflamación que se produce en los sujetos con obesidad puede causar la aparición o agravamiento de la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, con el objetivo de proporcionar el conocimiento necesario para la prevención y tratamiento de estas enfermedades metabólicas.

Descifrando el papel de las mitocondrias en la etiología de la obesidad

El CSIC está aportando información clave para entender los efectos de los estresores ambientales en la gestión energética de la mitocondria en cada órgano en casos de dietas no saludables y de exposición a químicos y aditivos, entre otros factores generadores de estrés. Muchos de estos estresores ambientales pueden acumularse y actuar de manera preferencial en ciertos órganos. Por ello, el daño en las mitocondrias en un solo órgano es suficiente para tener efectos perniciosos en la salud de un individuo y ser suficiente para causar una enfermedad metabólica. Y viceversa, la inducción de un beneficio en las mitocondrias de un órgano se puede transmitir a otros tejidos.

Un mal funcionamiento de las mitocondrias en ciertos órganos también puede derivarse de defectos en el control de calidad de las mitocondrias: el proceso que detecta y marca las mitocondrias que funcionan mal con el fin de repararlas o, si el daño es irreparable, eliminarlas para reemplazarlas por mitocondrias nuevas. El CSIC está investigando activamente si existen defectos en los mecanismos que identifican, separan y eliminan las mitocondrias dañadas y cómo la interacción con otros componentes celulares afectan a este proceso. También se investiga si existe una retención de mitocondrias disfuncionales que transmiten el daño a otras sanas y si ocurren fallos en la maquinaria de eliminación y reciclaje de las mitocondrias dañadas. En este sentido, se están llevando a cabo proyectos muy novedosos para definir los efectos de la acumulación del colesterol mitocondrial en los procesos de separación y eliminación de mitocondrias da-



ñadas. En conjunto, este conocimiento generado en el CSIC permitirá informar de nuevas estrategias para conseguir una función mitocondrial óptima y mejorar la salud de individuos con enfermedades metabólicas.

Compuestos bioactivos naturales como soluciones coadyuvantes para la obesidad

Uno de los abordajes empleados para prevenir o retrasar la aparición de obesidad es introducir cambios en los hábitos dietéticos. Recientemente los compuestos naturales que abundan en semillas, verduras y frutas han despertado un gran interés debido a su inocuidad y su capacidad potencial para actuar como agentes quimiopreventivos contra la obesidad.

El CSIC investiga las propiedades beneficiosas de los flavonoides, unos metabolitos presentes en frutas, verduras y semillas, así como en sus productos derivados, como el cacao, el café, el té, la soja y el vino tinto. Distintos estudios han descubierto que los flavonoides interactúan directamente con proteínas y receptores celulares que forman parte de la maquinaria celular que regula la acción de la insulina, la respuesta antiinflamatoria y la capacidad antioxidante. Todos estos procesos biológicos, cuando son activados, tienen efectos beneficiosos sobre las enfermedades metabólicas.

El CSIC también desarrolla estrategias para optimizar el cultivo de los alimentos así como las condiciones de procesamiento industrial, con el fin de incrementar la concentración y preservar las funciones de los compuestos bioactivos beneficiosos que pueden prevenir y mitigar las enfermedades metabólicas.

La microbiota como herramienta en la prevención y tratamiento de la obesidad y enfermedades metabólicas asociadas

El CSIC está investigando si las características de la microbiota intestinal y sus funciones, junto con el estilo de vida (dieta, actividad física, estrés, etc.), determinan nuestra mayor o menor vulnerabilidad a desarrollar obesidad, lo que puede ayudar a la detección temprana del riesgo y en la prevención. El CSIC tam-



bién evalúa si las características particulares de nuestra microbiota son responsables de la diferente eficacia de las dietas y los fármacos contra la obesidad, con el fin de recomendar las más adecuadas para cada persona y mejorar su eficacia, así como el diseño de fármacos.

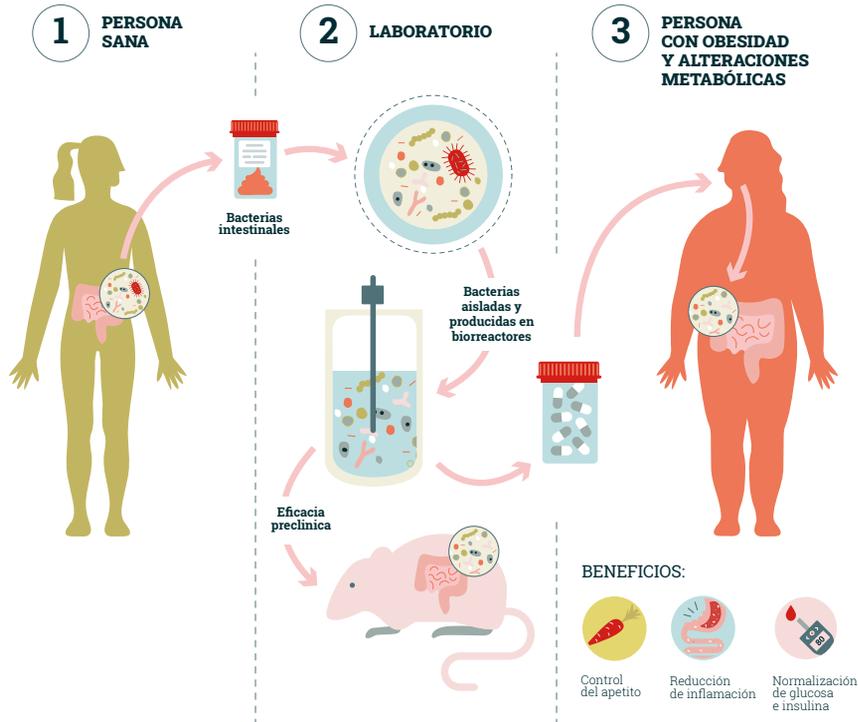
El CSIC también evalúa qué función pueden desempeñar las bacterias intestinales de individuos sanos para combatir los efectos adversos de las dietas hipercalóricas sobre el metabolismo, por sí mismas y en cooperación con otras, y con los componentes de la dieta. En modelos experimentales, el CSIC ha identificado bacterias y metabolitos (ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares o indoles) generados por estas a partir de la dieta (fibras, polifenoles), que pueden atenuar la inflamación asociada a la obesidad, fortalecer la función de la barrera intestinal, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. El CSIC también ha identificado bacterias intestinales y metabolitos que contribuyen a la síntesis de hormonas enteroendocrinas y a la transmisión de sus señales desde el intestino hasta el cerebro, lo que permite controlar la sensación de hambre y saciedad, y el metabolismo energético en órganos periféricos como el hígado.

Los investigadores del CSIC también indagan cómo el patrón temporal (cuándo comemos) y el de alimentación (qué comemos) puede modular la funcionalidad de la microbiota y la generación de las señales de saciedad o hambre, para poder hacer recomendaciones dietéticas más precisas.

El CSIC también evalúa cómo los aditivos y los residuos químicos (disruptores endocrinos) presentes en la dieta podrían dañar la microbiota intestinal y sus funciones sobre nuestra salud y, por otro lado, cómo la actividad metabólica de la microbiota intestinal podría reducir o aumentar la toxicidad de los compuestos químicos.



Gráfico 12 La microbiota como herramienta en la prevención y tratamiento de la obesidad





2.2.

La diabetes tipo 2: bases moleculares, celulares y el desarrollo de nuevos fármacos

DESDE que en 1921 Frederick Banting y sus colaboradores identificaron la insulina como una hormona clave para el tratamiento de la diabetes, la comunidad científica ha puesto el foco en comprender cómo se produce, actúa y se elimina en el cuerpo humano esta hormona.

Uno de los problemas de la diabetes tipo 1 es que desde edades muy tempranas nuestro sistema inmunológico ataca y destruye a las células que producen insulina (células beta-pancreáticas), lo que hace necesario reemplazarlas por nuevas células. Una opción terapéutica para estos pacientes es el trasplante de células beta-pancreáticas, pero la escasez de donantes de órganos constituye una limitación importante para este enfoque. Así, es necesario desarrollar fuentes alternativas de células productoras de insulina. El CSIC investiga cómo conseguir estas células a partir de las células madre. Para ello, se están identificando unas moléculas especializadas (denominadas *factores de transcripción*) que son las encargadas de gobernar los procesos que transforman una célula madre en una célula productora de insulina. En paralelo, se investiga en qué condiciones estos factores transcripcionales son *apagados o encendidos* con la finalidad de elaborar un mapa que nos permita entender la secuencia de eventos que determina la formación de una célula productora de insulina. El objetivo final es obtener en grandes cantidades las células productoras de insulina a partir de células madre.

Con la edad, los sujetos con diabetes tipo 2 producen menos cantidad de insulina, a la par que disminuye su capacidad para regular la glucemia. El CSIC investiga de qué forma se produce y secreta la insulina con el objeto de desarrollar nuevos fármacos que potencien la capacidad de producir esta hormona a medida que envejecemos. Por otro lado, entre el 50 % y el 75 % de la insulina producida es eliminada rápidamente por el hígado antes de que pueda ejercer sus funciones. El CSIC intenta comprender cómo se elimina esta hormona en nuestro cuerpo empleando modelos animales transgénicos, con el fin de poder desarrollar intervenciones farmacológicas que aumenten la disponibilidad de insulina en las personas con diabetes tipo 2. Finalmente, también se investiga de qué forma la insulina actúa sobre las células mediante complejas vías de señalización intracelular que, en última instancia, regulan los procesos de captación y utilización



de glucosa, así como la síntesis de grasas. Estas investigaciones pueden facilitar el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas para aumentar la eficacia de acción de la hormona como alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes.

Descifrando el papel de las mitocondrias en la diabetes tipo 2

Las evidencias demuestran que las mitocondrias están estrechamente relacionadas con el desarrollo de la diabetes tipo 2. El CSIC investiga cómo funcionan y los cambios que se producen en las mitocondrias de las personas con diabetes. Así, las dietas hipercalóricas y la obesidad causan cambios en los componentes mitocondriales de las células productoras de insulina alterando algunas de sus funciones específicas (como la producción de especies reactivas de oxígeno) que pueden aumentar el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Dado que estas alteraciones en las mitocondrias de las células productoras de insulina pueden promover la prediabetes en individuos sanos, estos estudios podrían ser de utilidad en el desarrollo de nuevas estrategias de manipulación de la función mitocondrial para prevenir la enfermedad.

Paradójicamente, las especies reactivas de oxígeno producidas por las mitocondrias pueden jugar un papel beneficioso, ya que son utilizadas como señales que monitorizan la función mitocondrial, activan sistemas de protección y reparación, y promueven la generación de nuevas mitocondrias. Lo que marca la diferencia entre el beneficio y el daño de las especies reactivas de oxígeno es la dosis, dónde y cuándo se generan. El CSIC investiga los efectos beneficiosos o perjudiciales de la administración de suplementos antioxidantes sobre la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales como posibles tratamientos a la diabetes.

Finalmente, las mitocondrias tienen una gran capacidad de moverse dentro de una célula para contactar con otros organelos, así como de fusionarse y fisiónarse. Los contactos físicos de la mitocondria con otros componentes de la célula y los procesos de fusión y fisión mitocondrial son eventos claves para el control de calidad mitocondrial. El CSIC investiga qué efectos puede



tener la manipulación de la fusión y la fisión entre mitocondrias y de los contactos de las mitocondrias con otros organelos en el desarrollo de la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

Búsqueda de nuevos fármacos para evitar y tratar la diabetes tipo 2

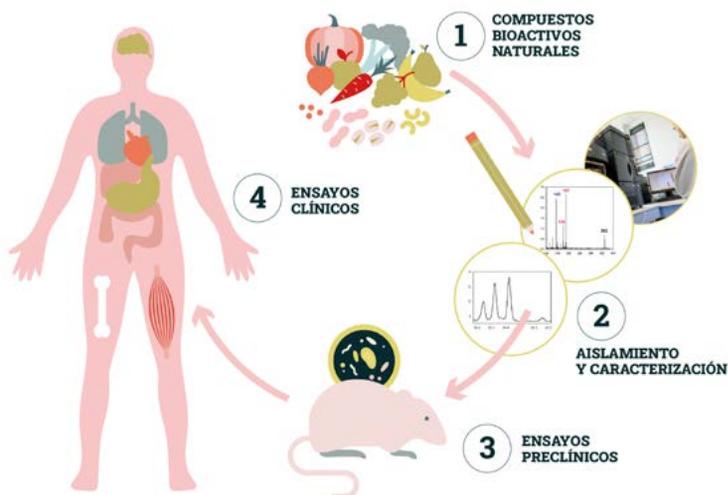
El CSIC busca en compuestos naturales presentes en algas y corales marinos nuevos fármacos que aumenten la producción de insulina (secretagogos) y aquellos que potencien la acción de la hormona (sensibilizadores). La primera fase consiste en el aislamiento, caracterización e identificación de compuestos desconocidos. En la segunda fase, se realiza un cribado para desechar los compuestos tóxicos para las células y se seleccionan aquellos que no presentan toxicidad. En una tercera fase, se identifican los compuestos que tienen una capacidad farmacológica potencial para el tratamiento de la diabetes. Para ello se emplean líneas celulares y cultivos de células procedentes de animales con diabetes. Finalmente, los compuestos más prometedores son ensayados en modelos animales diabéticos. En otras ocasiones, la búsqueda de nuevos fármacos se ha realizado partiendo de un conocimiento previo sobre moléculas que se encuentran en nuestro cuerpo. Así, investigadores del CSIC han sintetizado químicamente una proteína que se produce exclusivamente durante el embarazo y que tiene la capacidad de incrementar la secreción de insulina en modelos preclínicos de diabetes, aliviando la hiperglucemia. Este nuevo conocimiento generado por el CSIC busca conseguir fármacos más seguros, eficaces y económicos.

El CSIC, junto con otras instituciones, ha participado en ensayos clínicos para demostrar el efecto preventivo frente a la diabetes tipo 2 del ácido oleanólico aislado de las hojas del olivo. Estas investigaciones han revelado la utilidad terapéutica de este compuesto como coadyuvante de la metformina, el fármaco de primera línea empleado en el tratamiento de las personas con diabetes.



Finalmente, el CSIC no se limita a la búsqueda de nuevos fármacos antidiabéticos, también se interesa en comprender por qué en los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 en pacientes que reciben tratamiento farmacológico en el contexto de otras enfermedades. Este es el caso de pacientes con esquizofrenia que reciben tratamiento crónico con antipsicóticos de segunda generación (como, por ejemplo, la olanzapina o el aripiprazol), donde el riesgo de desarrollar diabetes puede ser cuatro veces mayor en comparación con el de la población sana. Investigadores del CSIC han esclarecido algunas de las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con éstos antipsicóticos, como son un aumento de peso y disfunción de las células beta-pancreáticas, lo que conduce a una hiperglucemia y un aumento en el riesgo de diabetes. La comprensión de los efectos adversos del tratamiento crónico con antipsicóticos es de suma importancia para prevenir el aumento de diabetes en la población.

Gráfico 13 Algunas de las estrategias desarrolladas en el CSIC para el tratamiento de las enfermedades metabólicas



Gráficas espectrales realizadas en el laboratorio del Dr. Jesús Balsinde (IBGM-CSIC)



2.3.

Las enfermedades cardiovasculares: identificación de los determinantes y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas

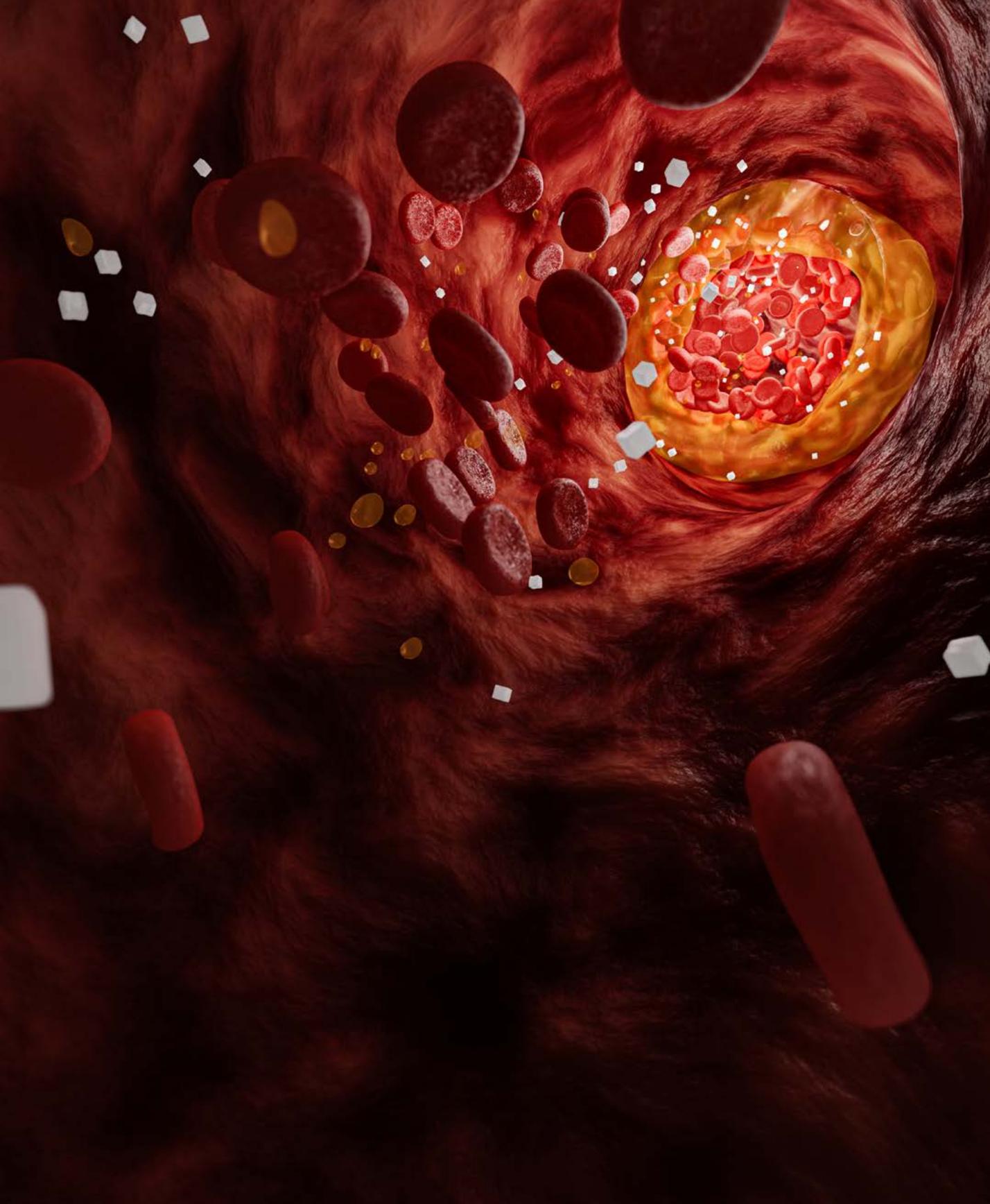
La aterosclerosis en la enfermedad cardiovascular

El CSIC estudia los procesos de formación de la placa de aterosclerosis que causa el engrosamiento y rigidez de las arterias. Los macrófagos son unas células especializadas de nuestro sistema inmunológico que contribuyen a la generación de la placa y a la obstrucción de las arterias. En el CSIC se investiga cómo se regula la producción y acumulación de lípidos en estos macrófagos, para ver si una manipulación de estos lípidos podría mitigar la formación de la placa.

El remodelado de los vasos sanguíneos en la enfermedad cardiovascular

La distribución óptima de nutrientes y oxígeno es una función llevada a cabo por los vasos sanguíneos (arterias y venas), que deben adaptarse continuamente a las necesidades cambiantes de los tejidos. El CSIC investiga las bases celulares y moleculares que gobiernan la remodelación de los vasos sanguíneos, tanto desde la perspectiva de la síntesis y el ensamblaje de los componentes de la matriz que envuelve a estos vasos como desde las acciones de unas proteínas que residen en esta matriz extracelular. Estas proteínas se llaman metaloproteinasas y tienen la capacidad de determinar la integridad y de combatir agentes extraños, como, por ejemplo, las bacterias.

El remodelado patológico de la pared de los vasos sanguíneos es un proceso crítico en el desarrollo de la aterosclerosis, la hipertensión y los aneurismas. Los investigadores del CSIC se han centrado en descubrir nuevos genes capaces de mediar este remodelado. El resultado ha sido la identificación de nuevas dianas terapéuticas para las enfermedades cardiovasculares.





Inflamación y enfermedades cardiovasculares

El CSIC investiga la participación del metabolismo en la resolución de los procesos inflamatorios asociados a las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, nuestros investigadores tratan de comprender cuál es la relación que existe entre la bioenergética de los macrófagos localizados en la placa de ateroma y la capacidad de reducir la inflamación en la misma. Estos estudios están desarrollando mapas metabólicos de las células inmunes que pueden guiar nuevas intervenciones terapéuticas, con la finalidad de evitar la formación de la placa de ateroma. Estas intervenciones podrían combatir la isquemia y la insuficiencia cardíaca características de las enfermedades cardiovasculares.

Investigaciones del CSIC también han determinado que la inflamación altera el metabolismo celular para provocar una calcificación del sistema cardiovascular. Este conocimiento ha permitido la búsqueda de terapias fundamentadas en la manipulación de intermediarios metabólicos que participan en la calcificación. Además, se investiga el posible tratamiento de dichas enfermedades mediante nuevos usos terapéuticos de fármacos que se usan actualmente en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Por último, las células endoteliales de los vasos sanguíneos forman una barrera selectiva que controla el paso de células y solutos entre la sangre y el parénquima (el tejido de los órganos glandulares). Investigadores del CSIC estudian cómo los mediadores inflamatorios alteran los contactos adherentes entre las células endoteliales y causan alteraciones en la función de la barrera endotelial.



Importancia de las mitocondrias en la enfermedad cardiovascular

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el colesterol y otros lípidos pueden dañar de manera directa a las mitocondrias de los cardiomiocitos (las células del músculo cardíaco). Este daño a las mitocondrias de los cardiomiocitos es diferente del causado por eventos isquémicos (cuando se detiene el flujo de sangre al corazón por un breve periodo de tiempo). En el CSIC se está desarrollando una inmunoterapia para disminuir la entrada de colesterol al cardiomiocito para mejorar la función cardiovascular.

La acumulación de grasas en el tejido vascular está asociada al desarrollo de fibrosis. La fibrosis es la sustitución de tejido sano por tejido cicatrizante, lo que provoca que el tejido u órgano no funcione correctamente. En el CSIC se está determinando cómo un exceso en las especies reactivas de oxígeno, algunas de naturaleza lipídica, pueden alterar los vasos sanguíneos e inducir esta fibrosis. De manera simultánea, se están investigando maneras para que la mitocondria oxide este exceso de lípidos, produzca menos especies reactivas de oxígeno y se detenga la fibrosis.

tres



Conclusiones y recomendaciones



Conclusiones



Las enfermedades metabólicas suponen un gran impacto a nivel social, sanitario y económico, y constituyen uno de los grandes retos a los que nos enfrentamos en el siglo XXI.



Las enfermedades metabólicas son el resultado de una interacción compleja entre la adopción generalizada de estilos de vida poco saludables en sociedades con un desarrollo urbano poco planificado, la exposición de la población a estresores ambientales y la predisposición genética del individuo. Por tanto, el inicio de estas enfermedades en el individuo no siempre sigue un mismo patrón y tampoco existe una única aproximación para frenar y controlar el desarrollo de las enfermedades metabólicas.



Para abordar de manera integral los retos actuales que plantean estas enfermedades es necesario que existan compromisos entre los agentes políticos y sociales, el sector de la salud y el sector industrial. Es necesario identificar e implementar políticas y acciones que mejoren el bienestar de los individuos y alcanzar la sostenibilidad económica para la prevención y control de las enfermedades metabólicas.



El CSIC desarrolla proyectos de investigación que incluyen los retos emergentes más importantes causados por las enfermedades metabólicas, y ambiciona convertirse en un referente nacional e internacional.



La ciencia desarrollada en el CSIC está orientada a proporcionar nuevo conocimiento sobre las bases moleculares, celulares y genéticas de las enfermedades metabólicas, así como de su fisiopatología y su relación con los factores de riesgo ambientales, con el fin de transferir a la sociedad y la industria estos conocimientos mediante la generación de productos, procedimientos e información.

Recomendaciones

Para los decisores políticos:



La financiación y el compromiso político y gubernamental es determinante en la lucha a medio y largo plazo contra estas epidemias del siglo XXI. En este sentido, es preciso establecer un amplio consenso político (a todos los niveles político-administrativos) que permita aumentar de forma sostenida en el tiempo la financiación pública en líneas estratégicas en el campo de las enfermedades metabólicas, mediante la creación de nuevas convocatorias de proyectos de generación de conocimiento, de colaboración público-privada y de atracción y estabilización de talento.



En cuanto a la formación, educación y divulgación pública, se deben promover itinerarios curriculares en todos los niveles del sistema educativo nacional que incluyan programas de prevención de los principales factores de riesgo de las enfermedades metabólicas, programas de educación nutricional y programas de información sobre las consecuencias que tienen sobre nuestra salud estas enfermedades. Estos itinerarios curriculares deberían implementarse en los centros educativos (desde las escuelas infantiles hasta las universidades) y hacerse desde una perspectiva intersectorial y transversal, contando con la participación de los dispositivos o servicios del Sistema Nacional de Salud (como los centros de atención primaria), los principales agentes sociales y las asociaciones de pacientes.



Es necesario estimular y apoyar la adopción de medidas en el plano sanitario relacionadas con la prevención, vigilancia y control de las enfermedades metabólicas. Estas medidas podrían incluir, entre otras, la publicación de directrices científicas sobre la prevención de estas enfermedades y la elaboración de normas y criterios de diagnóstico consensuados. En este mismo sentido, se deben impulsar cambios en la legislación relativos al etiquetado nutricional de alimentos, la publicidad de alimentos y bebidas dirigidas a niños y adolescentes, e incentivar el acceso a alimentos saludables a precios asequibles. En conjunto, estas medidas legislativas ayudarían al consumidor a tomar decisiones informadas sobre su salud metabólica.



La naturaleza multifactorial de las enfermedades metabólicas, y la predisposición individual del sujeto a sufrirlas hacen necesario un nuevo planteamiento en lo referente a la prestación de los servicios de diagnóstico y tratamiento ofertados por el Sistema Nacional de Salud para estas enfermedades. En este sentido, es recomendable que se impulsen la medicina y la nutrición de precisión, con el fin de aplicar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más adecuados a aquellos subgrupos de la población que comparten características similares de las enfermedades metabólicas. La medicina y la nutrición de precisión son un primer paso para sentar las bases de la medicina y la nutrición personalizadas, en la que los profesionales clínicos deben adaptar los tratamientos médicos y dietéticos a las preferencias y características biológicas de cada paciente, que ha de poder participar de forma proactiva en el proceso de toma de decisiones sobre su salud.



Desde el punto de vista de los instrumentos de política pública disponibles y la organización de la investigación, la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación (EECTI) 2021-2027 es una herramienta que sirve de referencia para la elaboración de los Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica e Innovación (PEICTI). Sería recomendable que dentro de las áreas de Salud y Alimentación se incluyese a las enfermedades metabólicas como líneas estratégicas de I+D+I nacional.



Impulsar la creación de redes que promuevan la complementariedad de capacidades y la optimización de los recursos de investigación existentes para el estudio de las enfermedades metabólicas. Las Conexiones (CSIC-HUBs) y las Plataformas Temáticas Interdisciplinares (PTIs) en enfermedades metabólicas serían de especial relevancia para facilitar las sinergias entre grupos de investigación del CSIC, así como con otros centros de investigación y universidades nacionales e internacionales.

Para las empresas:



Promover foros para el intercambio de información, ideas y soluciones encaminadas a prevenir y controlar las enfermedades metabólicas. Desde el punto de vista de los instrumentos disponibles en el CSIC, un Itinerario Cicerón centrado en las enfermedades metabólicas sería una herramienta eficaz para acercar los grupos de investigación del CSIC al sector empresarial, las fundaciones, las administraciones sanitarias y las asociaciones de pacientes.



Establecer instrumentos colaborativos entre el tejido empresarial y las instituciones científicas que faciliten la creación de empresas emergentes basadas en conocimientos científicos y tecnológicos disruptivos, que consigan metas más ambiciosas en la prevención y control de las enfermedades metabólicas.



Dar continuidad al compromiso de las medidas adoptadas por la industria elaboradora de alimentos y bebidas para la reformulación y mejora de la composición de los alimentos envasados, así como de la oferta alimentaria, sobre todo en lo referente a la reducción de azúcares añadidos, sal y grasas saturadas. Incluir en esta estrategia al sector de la restauración, para mejorar la calidad de la alimentación consumida también fuera del hogar. Junto con ello, alcanzar nuevos compromisos dentro del sector mediante la promoción de la vida activa, el bienestar emocional y unos buenos hábitos de descanso, que son algunos de los objetivos de los planes estratégicos nacionales para la *Reducción de la Obesidad Infantil (2022-2030)*.



La cronicidad de las enfermedades metabólicas requiere de una mayor implicación de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos medicamentos que proporcionen los mayores beneficios al menor coste económico posible, así como un mayor enfoque hacia la prevención. Estas iniciativas favorecerán la sostenibilidad del sistema sanitario y una mayor disponibilidad y acceso a los tratamientos farmacológicos de la población.



Para la sociedad:



Es crucial que la sociedad civil tome conciencia de su papel en la prevención y control de su propia salud, a través de la generación y el fortalecimiento de agrupaciones de pacientes (asociaciones, fundaciones u otros colectivos), junto con estrategias dirigidas a la población general. Estas estructuras de organización podrían ser un instrumento de colaboración eficaz con las organizaciones gubernamentales, entidades sanitarias y entidades científicas en la misión de divulgar, promover e implementar hábitos saludables.



Para comprender mejor las causas y efectos de las enfermedades metabólicas, así como para avanzar en su prevención y terapia, se necesitan realizar estudios poblacionales longitudinales y clínicos que consideren la diversidad en los estilos de vida, los estresores ambientales, el microbioma y la susceptibilidad genética de la población general. Estas acciones requieren de la implicación y participación tanto del sujeto sano como del paciente en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos.

cuatro



Listado de centros



CENTRO	PÁGINA WEB	CORREO ELECTRÓNICO
Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD, CSIC-Junta de Andalucía-UPO)	http://www.cabd.es/	direccion.cabd@csic.es
Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER, CSIC-Junta de Andalucía-Universidad de Sevilla-UPO)	http://www.cabimer.es/	direccion.cabimer@csic.es
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM)	http://www.cbm.csic.es/	direccion.cbm@csic.es
Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS, CSIC)	http://www.cebas.csic.es/	direccion.cebas@csic.es
Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB, CSIC)	http://www.cib.csic.es/	direccion.cib@csic.es
Centro Nacional de Biotecnología (CNB, CSIC)	http://www.cnb.csic.es/	direccion.cnb@csic.es
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA, CSIC)	http://www.iata.csic.es/	direccion.iata@csic.es
Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, CSIC-Universidad de Salamanca)	http://ibfg.usal-csic.es/	direccion.ibfg@csic.es
Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB, CSIC)	http://www.ibmb.csic.es/	direccion.ibmb@csic.es
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS, CSIC-US-Junta de Andalucía-SAS)	http://www.ibis-sevilla.es/	direccion.ibis@csic.es
Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV, CSIC)	http://www.ibv.csic.es/	direccion.ibv@csic.es
Instituto de Biomedicina y Genética Molecular de Valladolid (IBGM, CSIC-UVA)	http://www.ibgm.med.uva.es/	direccion.ibgm@csic.es



CENTRO	PÁGINA WEB	CORREO ELECTRÓNICO
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN, CSIC)	http://www.ictan.csic.es/	direccion.ictan@csic.es
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB, CSIC)	http://www.iibb.csic.es/	direccion.iibb@csic.es
Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (IIBM, CSIC-UAM)	http://www.iib.csic.es/	direccion.iibm@csic.es
Instituto de La Grasa (IG, CSIC)	http://www.ig.csic.es/	direccion.ig@csic.es
Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN, CSIC)	http://www.ipb.csic.es/	direccion.ipbln@csic.es
Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA, CSIC)	http://www.ipla.csic.es/	direccion.ipla@csic.es
Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA, CSIC)	http://www.ipna.csic.es/	direccion.ipna@csic.es
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC, CSIC)	http://www.iqac.csic.es/	direccion.iqac@csic.es

cinco



Para saber más



European Society of Cardiology, ESC. (s. f.). *ESC Atlas of Cardiology*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.escardio.org/Research/ESC-Atlas-of-cardiology>



International Diabetes Federation, IDF. (s. f.). *IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>



Organización Mundial de la Salud, OMS. (s. f.). Diabetes. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>



Organización Mundial de la Salud, OMS. (s. f.). *Enfermedades cardiovasculares*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases>



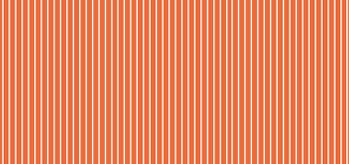
Organización Mundial de la Salud, OMS. (s. f.). *Enfermedades no transmisibles*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>



Organización Mundial de la Salud, OMS. (s. f.). *Obesidad y sobrepeso*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>



World Obesity Federation. (s. f.). *World Obesity Atlas 2024: No area of the world is unaffected by the consequences of obesity*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2024>



Ciencia para las Políticas Públicas



Informe de transferencia
de conocimiento



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

EDITORIAL

CSIC

SCIENCE  POLICY