



"En diabetes, las alteraciones lipídicas son tanto o más importantes que la glucosa"

ENTREVISTA A **LLUÍS MASANA**, DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN LÍPIDOS Y ARTERIOESCLEROSIS EN CIBERDEM, Y CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Por **MANEL TORREJÓN**

Lluís Masana dirige un grupo de investigación sobre lípidos y arteriosclerosis en CIBERDEM, que presta atención a cómo la diabetes altera el metabolismo de las grasas, y a cómo esa disfunción contribuye al daño arterial y a un mayor riesgo de problemas cardiovasculares. El equipo dirigido por Masana en la Universitat Rovira i Virgili (Reus) se centra en el metabolismo de las lipoproteínas, entre ellas, las de baja densidad, conocidas popularmente como *colesterol malo*, que en las personas con diabetes están alteradas. Estas lipoproteínas son un marcador de riesgo cardiovascular.

Aparte de su actividad en investigación básica, este grupo tiene una amplia actividad asistencial, que resulta en investigación clínica. Así, estos investigadores realizan ensayos clínicos, colaborando con los laboratorios que desarrollan fármacos para reducir el colesterol.

Para una persona con diabetes, es tanto o más importante controlar el colesterol como la glucosa. Cuando se trata de diabetes, usted matiza el *glucocentrismo*, y habla de la necesidad de no solo prestar atención a la glucemia.

ESTE GRUPO PONE EL FOCO EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS, ENTRE ELLAS, LAS DE BAJA DENSIDAD (EL COLESTEROL MALO), QUE ESTÁN ALTERADAS EN LOS PACIENTES CON DIABETES



Junto a las personas obesas y a las personas con síndrome metabólico, las personas con diabetes y prediabetes suelen presentar un exceso de triglicéridos y de colesterol malo, y una cantidad insuficiente de colesterol bueno. Por eso, por mucho que gestionemos la glucosa a la perfección, podría ser que las complicaciones vasculares no mejoren. Solo si reducimos el nivel de colesterol, disminuiríamos el riesgo de infartos. Los problemas macrovasculares –corazón, cerebro, arterias periféricas– no dependen de la glucosa, razón por la que es tan importante prestar atención a las grasas.

¿Por qué las personas con diabetes tienen tendencia a niveles altos de colesterol?

La insulina regula las concentraciones plasmáticas, en sangre, de glucosa, pero también de los ácidos grasos. Como dato curioso, si la patología fue bautizada siglos atrás como diabetes mellitus –mellitus significa *de miel*, apuntando a lo dulce que es la orina de los pacientes–, lo fue porque en el pasado no se detectaban los ácidos grasos. Entonces no había manera de saber que la diabetes iba asociada con unos niveles alterados de grasas. Sino quizá se hubiera puesto el acento en las alteraciones lipídicas.

Las personas con diabetes padecen un trastorno global de todo el metabolismo energético. La insulina tiene mucha importancia en el metabolismo de las grasas y, en concreto, de los ácidos grasos. En situaciones normales, los ácidos grasos se almacenan en el tejido adiposo, para cuando hagan falta. Podríamos decir que la insulina mantiene estos ácidos grasos en el *almacén*. Sin embargo, la resistencia a la insulina propia de las personas con diabetes facilita que los ácidos grasos invadan la sangre.

Nuestro grupo hace mucho tiempo que estudia las lipoproteínas, las proteínas que transportan las grasas, y que lo hacen de forma defectuosa en el caso de las personas con diabetes.

La diabetes impulsa cambios metabólicos que causan una producción excesiva de grasas, de las denominadas *Very-low-density lipoproteins* (VLDL), o lipoproteínas de muy baja densidad. Esto deriva en una alteración de las partículas LDL (*low density lipoprotein*) –el denominado vulgarmente colesterol malo–, que son más pequeñas de lo habitual. La insuficiente disponibilidad de insulina ca-

racterística de la diabetes empeora las cosas, ya que permite que se fabriquen más grasas, y altera la capacidad de los tejidos adiposo y muscular para incorporar esas grasas.

La diabetes provoca que lleguen más ácidos grasos al hígado desde el tejido adiposo, y causa también que el propio hígado aún fabrique más grasa. Una salida para este exceso de grasa es fabricar VLDL, y sacar estas lipoproteínas a la sangre. Es decir, el exceso de ácidos grasos condiciona que se fabriquen más triglicéridos, pero eso es insuficiente para vaciar el hígado de grasa. El resultado: más grasa en el hígado, en la sangre, en todo el organismo. Y muchos triglicéridos en la sangre (VLDL), que derivarán en LDL pequeñas y más lesivas para las arterias.

LAS PERSONAS CON DIABETES TIENDEN A TENER NIVELES ALTOS DE COLESTEROL PORQUE LA INSULINA NO SOLO REGULA LAS CONCENTRACIONES DE GLUCOSA, SINO TAMBIÉN LAS DE ÁCIDOS GRASOS





LA DIABETES, POR SÍ MISMA, ES UN FACTOR DE RIESGO DE PADECER INFARTOS E ICTUS

Si el hígado no se puede deshacer de esos sobrantes de grasas, ¿qué ocurre?

Por una parte, la grasa acumulada en el hígado puede llegar a lesionarlo, produciendo lo que denominamos esteatohepatitis no alcohólica, que puede derivar en cirrosis.

Por otra parte, los excesos de grasa circulante se acaban depositando en las paredes de las arterias. A largo plazo, tiene lugar un trastorno global, con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. El 50% de las muertes de los pacientes con diabetes tipo 2, son debidas a problemas cardiovasculares.

La diabetes, por sí misma, es un factor de riesgo de padecer infartos e ictus. El primer factor de riesgo de tener un infarto... es haber tenido uno en el pasado. Y el segundo es la diabetes.

Las lipoproteínas VLDL, LDL [colesterol malo] y HDL [colesterol bueno] son, por tanto, marcadores de riesgo: su concentración en sangre alteradas nos indican que la persona padece riesgo de padecer problemas cardiovasculares.

Usted vincula diabetes a la producción de una tipología de colesterol malo específica, que consiste en lipoproteínas muy diminutas.

Nuestro equipo de investigación se fija en la medida, concentración y composición de las lipoproteínas, porque no todas estas partículas pueden entrar en las arterias. Y, si entran, su efecto puede ser diferente. Así, las LDL pequeñas infiltran más y se adhieren más a la pared vascular, activando el proceso ateromatoso [se generan lesiones en la arteria] al propiciar el depósito masivo de colesterol.

La fisiología del colesterol es determinante: se trata de una molécula no biodegradable, que no podemos quemar. De hecho, la eliminamos a través del hígado mediante la bilis, la expulsamos de esa manera. Si el colesterol no logra entrar en el hígado para ser eliminado, y acaba en parte infiltrando las arterias, nos enfrentamos al problema de que no puede ser degradado y provocará un proceso degenerativo, que llamamos arteriosclerosis. Por ello, el gran objetivo es evitar que el colesterol se deposite en las paredes arteriales.

Sabemos que hay lipoproteínas que se acumulan más, y otras que se acumulan menos. Cuanto más pequeñas sean las partículas, aspecto que podemos averiguar con técnicas de resonancia magnética nuclear, más lesión pueden causar en las arterias.

Por todo esto, el nivel de colesterol es un indicador importante, pero no suficiente. Puede darse el caso de dos personas con idénticos niveles de LDL [colesterol malo], pero si una de ellas presenta partículas más pequeñas, el daño arterial puede ser más serio.

A idénticos niveles de colesterol, la persona con diabetes está más penalizada. Su colesterol malo suele estar formado por partículas muy pequeñas, que entran con facilidad en las arterias, donde causan un enorme daño.

En la URV, nació una empresa especializada precisamente en la medición de lipoproteínas: cantidad, tamaño y calidad. Nos hicimos eco de esta iniciativa biotecnológica en el número 32 de DIABETESFEDE.

Biosfer Teslab permite hacer el test Liposcale, una prueba basada en resonancia nuclear magnética del plasma. El test permite saber qué tipo de lipoproteínas, de un total de nueve subclases, son las que se acumulan de forma excesiva en un organismo, así como su número y tamaño.

Si sabemos que un paciente presenta una gran cantidad de VLDL o de LDL pequeñas, ¿qué podemos hacer con esa información?

Tener esa información es fundamental para que el médico haga énfasis en la necesidad de reducir el colesterol malo, y de controlar mejor la diabetes, a través de la insulina y/o con tratamientos farmacológicos. Asimismo, una presencia elevada de VLDL hace que sea obligatorio perder kilos, en caso de que la persona tenga sobrepeso.

El objetivo es que la determinación del número y tamaño de las lipoproteínas llegue a las consultas de los médicos para su aplicación clínica.

Solo si se reduce el nivel de colesterol, estamos disminuyendo el riesgo de infartos. Por cada 40 miligramos de colesterol malo (LDL) por decilitro de sangre que reduzcamos, estamos evitando una quinta parte de los infartos.

Su grupo también estudia las formas genéticas de hipercolesterolemia.

Una de cada 250 personas presentan niveles muy altos de colesterol desde su nacimiento, debido a una enfermedad genética denominada hipercolesterolemia familiar. Esta situación lleva a infartos en etapas muy precoces de la vida. Con una acumulación de colesterol en las paredes arteriales desde edades tempranas, los riesgos son muy elevados.

El grupo de investigación lleva a cabo un programa de detección de la hipercolesterolemia familiar precoz en niños, en colaboración con la red de pediatría en asistencia primaria. Los resultados son excelentes, y el número de detecciones de personas afectadas se incrementa al aplicar nuestros protocolos de detección. ●

EL COLESTEROL MALO DE LAS PERSONAS CON DIABETES ESTÁ FORMADO POR PARTICULAS MUY PEQUEÑAS, QUE ENTRAN CON FACILIDAD EN LAS ARTERIAS, DONDE CAUSAN UN ENORME DAÑO

