

A photograph of Ángel Nadal, a middle-aged man with glasses and a purple sweater, sitting in a laboratory. The background shows various pieces of scientific equipment, including a scale, a pipette, and several bottles on a lab bench.

# Ángel Nadal

“Los ciudadanos deben saber qué son los disruptores endocrinos para prevenir los riesgos de estos contaminantes sobre su salud”

El catedrático de Fisiología de la UMH trabaja desde hace 20 años en el estudio de la diabetes || Lorena Santos

El investigador de la UMH analiza cómo la exposición a bisfenol-A durante el embarazo y la infancia aumenta la susceptibilidad a padecer diabetes de tipo 2 en la edad adulta

· Belén Pardos

**A**lrededor de 380 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo. Más del 40% de los casos todavía no se ha diagnosticado. Los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) subrayan el alcance de un problema de salud y económico que supone casi un 10% del gasto sanitario global. La obesidad es el principal factor de riesgo en la etiología de la diabetes de tipo 2, pero existen evidencias científicas que apuntan a algunos contaminantes ambientales como posibles causantes de la enfermedad: los disruptores endocrinos. Se trata de com-

puestos químicos que alteran la función de la célula-β pancreática, responsable de la producción y secreción de insulina, y afectan a la sensibilidad a esta hormona en varios tejidos. El equipo del investigador del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche Ángel Nadal es pionero en el mundo en la descripción del efecto de los disruptores endocrinos en la generación de la diabetes de tipo 2, utilizando el bisfenol-A como modelo. El profesor Nadal trabaja desde hace más de 20 años, para conocer cómo se genera esta enfermedad y ayudar así a prevenirla.



Marta García-Arévalo, Ángel Nadal, Paloma Alonso y Sabrina Villar | Lorena Santos

**Latas de conserva, algunos tipos de plástico, productos de higiene personal... hasta tiques de la compra contienen disruptores endocrinos, en concreto bisfenol-A. ¿Cómo pueden los ciudadanos aplicar el principio de precaución aconsejado por los científicos, si están en todas partes?**

Los ciudadanos pueden hacer ajustes para intentar minimizar la exposición: escoger plástico libre de bisfenol-A o evitar alimentos en contacto con este compuesto. Pero quienes tienen que aplicar el principio de precaución son aquellos que realizan las normativas. Desde mi punto de vista, las evidencias que existen en estudios animales y en los epidemiológicos que hay con humanos son lo suficientemente sólidas como para que los gobiernos apliquen el principio de precaución. Bien con la disminución de los niveles a los que podemos estar expuestos, o bien con la prohibición del bisfenol-A. Esto ya ha ocurrido en algunos países, como Canadá y Japón, que lo han prohibido en ciertos productos. En Francia también se ha hecho para materiales que estén en contacto con niños menores de tres años. En el último documento que revisa ahora la Unión Europea pide disminuir los niveles de exposición.

**¿Por qué puso el foco de atención en este disruptor endocrino en concreto?**

Comenzamos a finales de 1997 en colaboración con el investigador Bernat Soria. Queríamos conocer cómo los estrógenos, hormonas femeninas, actúan sobre el páncreas endocrino durante el embarazo. Yo estaba muy interesado en saber cómo la hormona femenina, que aumenta durante la gestación, afecta al páncreas para adaptarse al entorno de resistencia a la insulina que se produce durante este periodo. En ese momento, la profesora de Nutrición y Bromatología de la UMH Esther Fuentes y yo escuchamos hablar del bisfenol-A en un documental emitido en televisión. Se apuntaba a que este producto químico podía actuar como un compuesto estrogénico, como una hormona femenina. Trabajábamos con estrógenos, así que dijimos: ¿por qué no probamos el bisfenol-A en la célula- $\beta$  y estudiamos si se comporta igual que estas hormonas?

**Y fue que sí.**

Sí, lo probamos y efectivamente hacía lo mismo que el estradiol (tipo de estrógeno). Fuimos los primeros en describir el mecanismo molecular que hacía que el bisfenol-A actuara como un estrógeno a concentraciones bajas, medioam-

bientalmente relevantes. Como vimos que alteraba la función de la célula- $\beta$  pancreática, el siguiente paso fue comprobar si en un modelo de experimentación animal podía producir diabetes. Expusimos a ratones machos adultos a bisfenol-A y en 2006 demostramos que este disruptor endocrino podía producir resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, que es un estado pre diabético.

**¿Cuál es el mecanismo molecular alterado en la diabetes de tipo 2?**

La diabetes de tipo 2 se suele producir por una interacción entre el medio ambiente y los genes. El principal factor de riesgo ambiental es la obesidad. Primero se genera una resistencia a la insulina en los tejidos que responden a esta hormona: músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Durante una serie de años la célula- $\beta$  pancreática se adapta a esa situación. En una persona obesa, el páncreas empieza a sintetizar y liberar más insulina para contrarrestar la resistencia en estos tres tejidos, de tal manera que los niveles de glucosa sean normales. La persona con sobrepeso puede aguantar así 5 años, 10 años, o hasta toda su vida (alrededor de un 27% de obesos no tiene enfermedades metabólicas). Pero lo habitual

# CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE RESINAS DE PLÁSTICO



PETE  
PET

POLIETILENO  
TEREFTALATO



HDPE  
PEAD

POLIETILENO  
DE ALTA  
DENSIDAD



PVC  
V

POLICLORURO  
DE VINILO



LDPE  
PELD

POLIETILENO  
DE BAJA  
DENSIDAD



PP

POLIPROPILENO



PS

POLIESTIRENO



O  
OTROS

OTROS

► es que llegue un momento en que la célula- $\beta$  se colapse. Se vuelve incapaz de producir y secretar la cantidad de insulina necesaria para vencer esa bajada de sensibilidad a la insulina en hígado, en tejido adiposo y en músculo esquelético. Ahí es cuando los niveles de glucosa comienzan a elevarse y empieza la diabetes de tipo 2.

## ¿Cómo actúa el bisfenol-A?

Hemos demostrado que si se inyecta durante 4 u 8 días bisfenol-A a un ratón adulto a concentraciones bajas produce insulinoresistencia, sobre todo en el músculo esquelético y en los adipocitos. Al mismo tiempo, aumenta los niveles de insulina en sangre. Por tanto, el estado metabólico es muy parecido al que existe en la obesidad pero sin ganancia de peso. Es decir, si esto ocurriera en humanos, una persona que haya estado expuesta al bisfenol-A tendría más insulina en sangre de la que debe y menor sensibilidad a ella en los tejidos que dependen de esta hormona. Con lo cual estaría en un estado metabólico pre diabético, similar al que tiene alguien con obesidad antes de ser diabético.

**Y los efectos persisten, incluso, varias generaciones después, aunque no hayan estado expuestas directamente a ese disruptor endocrino.**

Estamos exponiendo a las ratonas durante el embarazo a bisfenol-A y vemos que los hijos de esas madres tienen problemas. En concreto los machos, 6 meses después del nacimiento, empiezan a ser resistentes a la insulina -hiperinsulinémicos- y presentan ganancia de peso. Estudiamos qué tipo de cambios se producen para dar un fenotipo de

prediabetes sin haber tenido dieta rica en grasa y con exposición a bisfenol-A sólo durante el desarrollo fetal. Tratamos de averiguar qué genes son los que se alteran para dar ese fenotipo. El periodo de desarrollo durante el embarazo es crucial. Estos cambios producidos en el feto no son alteraciones en la secuencia del ADN, sino cambios químicos, epigenéticos, que dan lugar a la modificación de la expresión de determinados genes. Esto puede provocar que, por ejemplo, una persona sea más susceptible de almacenar lípidos porque la expresión de determinados genes, en su tejido adiposo, en el hígado o incluso en la célula- $\beta$ , esté cambiada. Con lo cual, al comer grasa será más propensa a aumentar de peso y, por tanto, a la obesidad y a la diabetes. Por eso, durante el embarazo, la lactancia y el desarrollo de los primeros años de vida es cuando hay que evitar la exposición a disruptores endocrinos. Porque puede haber cambios irreversibles que produzcan una mayor predisposición a la obesidad, a la diabetes o a ambas, años después de haber sufrido la exposición.

**¿Se aplican estos estudios para prevenir problemas futuros generados durante la gestación?**

En Dinamarca, por ejemplo, el Ministerio de Sanidad informa a las madres mediante folletos donde se les explica qué compuestos deben evitar. La magnitud del riesgo de que una sustancia tóxica produzca un daño está relacionada con el peligro de esa sustancia de producir un efecto adverso. Es decir, si no hay exposición no hay riesgo. Normalmente no estamos expuestos a cantidades tan altas de estos compues-

tos como para que supongan un problema para la salud. En algunos casos, como en el del bisfenol-A o los ftalatos, es posible que sí. Por eso es importante advertir a la población para que durante determinadas etapas vitales se prevenga la exposición. Los cambios en adultos suelen ser reversibles, al menos en ratones. Cuando dejas de exponerlos a bisfenol-A, entre 4 y 7 días, la situación se revierte. Pero el cambio que se produce durante el embarazo no.

**¿Cuáles son las alternativas?**

En los envases suele aparecer información sobre los materiales de los que se componen. No se ha demostrado, por ejemplo, que el polietileno de alta y de baja densidad sea perjudicial. Por lo tanto, sí que hay alternativas y se están desarrollando nuevos plásticos que no deberían representar un problema para la salud o el medio ambiente. En cualquier caso, sería conveniente minimizar el contacto de los alimentos con el plástico y optar por productos no enlatados, al menos durante el embarazo y la infancia.

**¿Y existe una solución más global al problema?**

La apuesta por la química verde o sostenible. Los químicos sabemos que la mayoría de compuestos producen algún efecto adverso, pero la exposición no es lo suficientemente alta como para que suponga un problema. La cuestión radica en apostar por una química con compuestos que no presenten peligro de desarrollar patologías. Se trata de hacer los test de evaluación de los compuestos primero y la síntesis química después, para obtener así el producto deseado sabiendo que no ejercerá un

## PRODUCTOS PLÁSTICOS MÁS SEGUROS 2, 4 y 5



Las botellas marcadas con el código 1. PET o PETE se deben utilizar solamente una vez, después podrían desprender DEHP, un ftalato tóxico.

## PLÁSTICOS QUE HAY QUE EVITAR 3, 6 y 7



PVC o vinilos pueden contener ftalatos y bisfenol-A

espuma de poliestireno

puede contener bisfenol-A

daño. Es decir, no preocuparnos tanto de si la exposición es alta o no, sino de cambiar el otro parámetro que es el daño que puede producir en un determinado organismo ese compuesto. De tal manera que cuando fabriquemos el producto, sea de plástico o de otro material, sepamos que la síntesis química de sus componentes produce el menor daño a la salud y al medio ambiente, además de ser rentable.

**La Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS), presidida por el profesor de la UMH Idefonso Hernández, ha remitido una carta a la Ministra de Sanidad española así como a la Comisión Europea en la que muestra su preocupación por los efectos de los disruptores endocrinos sobre la salud. ¿Cree que es necesaria una regulación más estricta al respecto?**

Creo que están cambiando bastantes cosas en Europa con respecto a los disruptores endocrinos. Es un término relativamente nuevo. Ahora es cuando se empieza a creer seriamente que los disruptores pueden estar involucrados en patologías mayoritarias como la diabetes, la infertilidad o enfermedades relacionadas con alteraciones durante el desarrollo del sistema nervioso. Estamos en una época de cambio y los científicos deben advertir a las autoridades de que quizá esas normativas se tienen que revisar. Hay países más duros como Francia o los países escandinavos que llevan la voz cantante. Las autoridades españolas siguen las directrices europeas y Europa está escuchando. He representado al gobierno español en la Unión Europea para determinar cómo hay que caracterizar y definir cuál es

el riesgo de producir efectos adversos, en el caso los disruptores endocrinos. No es fácil, pero se avanza poco a poco. Aunque esto no ocurre de un día para otro, deberíamos ir más rápido para minimizar los riesgos. Desde luego, creo que esta iniciativa de SESPAS es muy positiva. Los científicos debemos hacer llamadas de atención y explicar lo que vemos en los laboratorios. No hay que lanzar el mensaje de que estamos desprotegidos. Pero en el caso del bisfenol-A y otros disruptores endocrinos sí creo que debe haber más precaución.

**¿Es necesaria la alarma mediática para que las autoridades actúen?**

Creo que es bueno que se sepa que este problema existe, pero con cierta precisión o rigor. Quiero decir que si aparece diciendo que el bisfenol-A es fatal y que está en las latas de conserva, la gente puede quedar con la impresión de que comiendo una lata de atún será diabético al día siguiente o desarrollará un cáncer. Por supuesto, esto no ocurre. Pero el hecho de no observar un efecto adverso inmediato no significa que no pase nada. El problema es mucho más sutil, pero importante. Si una mujer embarazada toma ciertas cantidades de bisfenol-A, y lo que ocurre en ratones pasa en humanos, su hijo tendrá más probabilidades de ser diabético cuando cumpla 30 ó 40 años. Lo que me gustaría es que el trabajo que hacemos en los laboratorios de investigación llegue a la sociedad y esté informada de que eso ocurre con determinados compuestos químicos que merecen ser regulados. Y, probablemente, restringir más la exposición a través de las normativas. Pero no se trata de ejercer presión mediática porque haya necesidad de un

### La química verde permite crear compuestos más seguros

cambio inmediato. Lo que necesitamos es que la sociedad se preocupe más por el efecto de los disruptores endocrinos sobre la salud y, también, sobre el medio ambiente.

**¿Cree que los ciudadanos conocen qué son los disruptores endocrinos?**

Cada vez más, sí. Pero quizá se asocia a fiambreras y biberones. Se tiene que saber qué es el bisfenol-A, qué son los ftalatos o los compuestos orgánicos persistentes. Hay que llamar a las cosas por su nombre y no tener miedo a los términos científicos. El titular no es que las fiambreras pueden producir diabetes. Si la ciencia tuviera más presencia en los medios, los ciudadanos estarían mejor informados. Ahora todos sabemos algo más de economía, o al menos tenemos esa sensación: prima de riesgo, preferentes... ¿Pero qué pasa con la ciencia? ¿Es más difícil entender cómo actúa un disruptor endocrino que cómo varía la prima de riesgo? Si los términos científicos fueran más accesibles, todo el mundo los entendería, igual que sucede ahora con algunos conceptos económicos. En 1996 yo escuché hablar de los disruptores endocrinos en Inglaterra, en un programa llamado 'Horizon' que la BBC emitía en horario de máxima audiencia.