

**SE DEMUESTRA POR PRIMERA VEZ  
LA RELACIÓN DIRECTA ENTRE LAS  
VARIANTES DEL GEN RELOJ Y  
LA DIABETES TIPO 2**

 *ciberobn*

  
**SEEDO**

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

*ciberobn*

SUMARIO

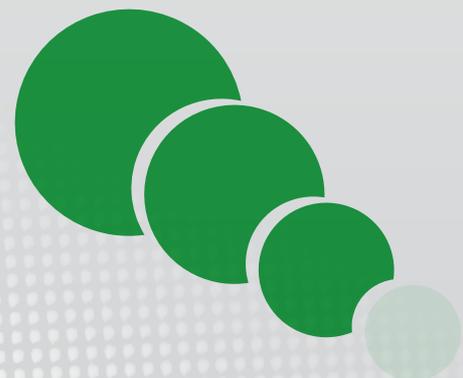
**SEEDO**  
Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

**Opinión**

**Se demuestra por primera vez la  
relación directa entre las variantes del  
gen reloj y la diabetes tipo 2**

**Incidencia de la diabetes tipo 2 y efecto  
protector de la dieta mediterránea  
Menor incidencia de ictus y enfermedad  
cardiovascular**

**Los ritmos circadianos y desórdenes  
metabólicos**



## Dra. Dolores Corella



Considero que estos resultados son muy importantes porque aportan la evidencia científica de primer nivel que faltaba sobre la implicación de las variaciones en el gen reloj en la incidencia de diabetes tipo 2, ya que en estudios previos no se habían analizado datos longitudinales y se carecía de esta información necesaria sobre incidencia. Al mismo tiempo, este hallazgo contribuye a resaltar la importancia de “a qué hora” en los hábitos del estilo de vida y a tener más en cuenta el factor tiempo en las recomendaciones sobre estos hábitos, especialmente en personas que por sus variantes genéticas sean menos

flexibles a la adaptación a cambios en los horarios. En nuestro estudio, la intervención con dieta mediterránea se ha mostrado moduladora del efecto genético, sirviendo de base a tener en cuenta en posibles recomendaciones.

Paralelamente, nuestro estudio no sólo ha demostrado la implicación de las variaciones en el gen reloj en incidencia de diabetes en no diabéticos, sino que en personas ya diabéticas seguidas longitudinalmente hemos demostrado también por primera vez la implicación de estas variaciones en la incidencia de ictus.

Esto es especialmente relevante, porque se sabe que las personas diabéticas tipo 2 tienen mayor riesgo cardiovascular, fundamentalmente de ictus, que las personas no diabéticas. El constatar esta implicación del gen reloj puede abrir la puerta a una revisión de los tratamientos y recomendaciones, teniendo en cuenta también el factor tiempo en la realización de las actividades, especialmente en aquellas personas genéticamente menos adaptables a los cambios.

## Se demuestra por primera vez la relación directa entre las variantes del gen reloj y la diabetes tipo 2

Científicos del CIBERObn resaltan la importancia de la hora en que se realizan las actividades diarias en la salud, al descubrir que según las variantes genéticas en el gen reloj (CLOCK), que regula los ritmos circadianos, el riesgo de tener diabetes es diferente



Un grupo de científicos del CIBERObn, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, con la doctora Dolores Corella a la cabeza, ha demostrado por primera vez la relación entre las diferentes variantes de uno de los principales genes reloj (CLOCK-rs4580704) y la incidencia de la diabetes tipo 2. Este estudio confirma resultados previos obtenidos en ratones, en los cuales cambios en la expresión de este gen se asociaban con más riesgo de diabetes, pero es la primera vez que se demuestra la asociación de variaciones en dicho gen con la incidencia de la diabetes en humanos.

El estudio, recientemente publicado en la revista internacional Cardiovascular Diabetology, y que se ha realizado en colaboración con el profesor José María Ordovás del Human Nutrition Research Center on Aging (HNRCA) de Boston, que contaba con experiencia previa en el estudio de este gen, recoge también el nuevo descubrimiento de que variaciones en este gen se asocian con la incidencia del ictus y, en general, de la enfermedad cardiovascular en personas ya diabéticas.

En concreto, los investigadores se han centrado en el polimorfismo del CLOCK-rs4580704. En el marco de esta investigación, que se engloba en el estudio multicéntrico PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), se hizo un seguimiento durante 4,8 años a un total de 7.098 participantes. De ellos, para el gen CLOCK-rs4580704 se daban los siguientes genotipos CC (37,6% de los sujetos), CG (48,1%) y GG (14,3%).

### Vulnerabilidad a los cambios de horario

De entrada, se observó una asociación estadísticamente significativa entre las diferentes variantes del gen y las variables antropométricas, como el peso, el índice de masa corporal o la circunferencia de la cintura, presentando los sujetos homocigóticos GG valores más bajos. También se observó una concentración más baja de glucosa plasmática en ayunas en los portadores del alelo menor G. Así, la hipótesis de partida es que las personas portadoras de la variante G tienen más capacidad de adaptarse a los distintos horarios, teniendo menos repercusiones negativas en el riesgo de obesidad, alteraciones de glucemia, incidencia de diabetes o incluso de ictus, que las personas con el genotipo CC, que serían más vulnerables a los cambios de ritmo circadiano (trabajos nocturnos, horas de comidas y cenas, horarios de práctica de ejercicio, tiempo de sueño, etc.)

## Incidencia de la diabetes tipo 2 y efecto protector de la dieta mediterránea

**El estudio concluye además que esta influencia genética positiva tiene una importante modulación por la dieta, destacándose el valor protector de la dieta mediterránea, que consigue que el riesgo de diabetes llegue a ser un 42% menor**

En primer lugar, la investigación se centró en analizar la asociación entre el polimorfismo del gen CLOCK-rs4580704 y la incidencia de la diabetes tipo 2 en sujetos no diabéticos. Los resultados permitieron determinar que los portadores de la variante G tenían menor riesgo de diabetes tipo 2 que los homocigóticos CC, presentando los primeros una ratio de riesgo de desarrollar la enfermedad un 32% menor.

Al analizar el efecto de esta relación con la intervención dietética, los investigadores descubrieron que el efecto protector de la variante G contra la incidencia de la diabetes tipo 2 se hacía más fuerte, siendo la ratio de riesgo de los portadores del alelo G que seguían una dieta mediterránea un 42% menor que la de los sujetos no portadores de este alelo.



## Menor incidencia de ictus y enfermedad cardiovascular

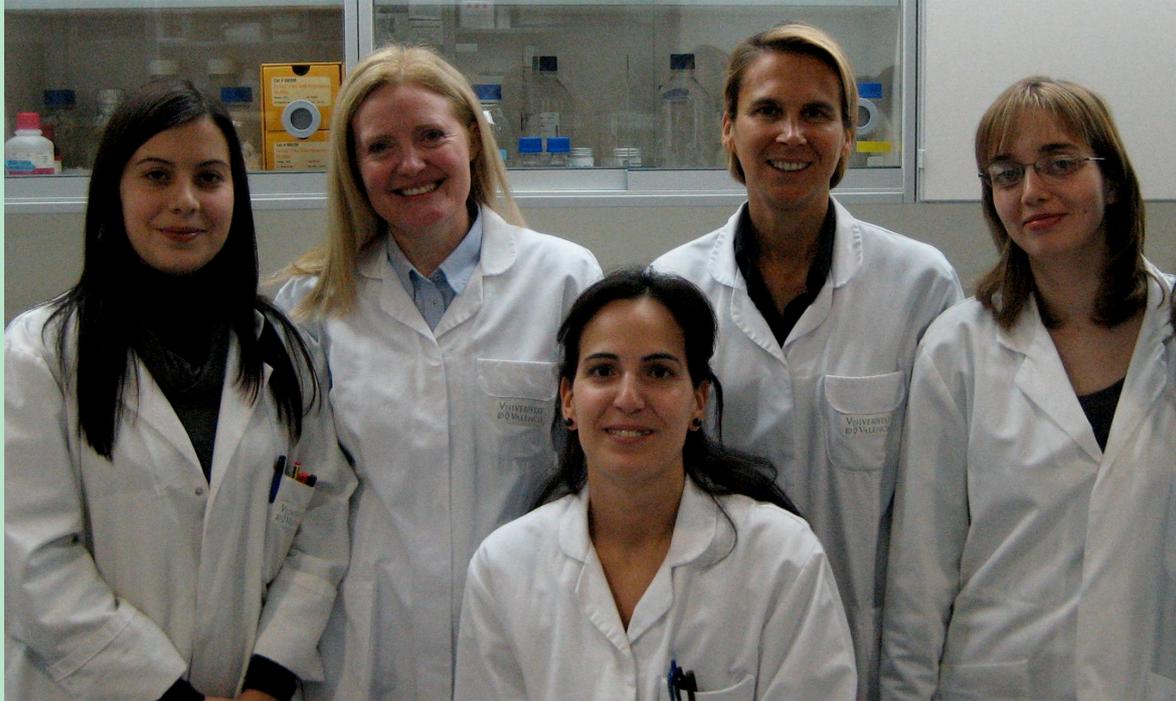
**También por primera vez, el grupo investigador ha demostrado que este marcador genético en el gen reloj se asocia con el riesgo de sufrir un ictus en personas ya diabéticas, siendo igualmente de más riesgo el genotipo CC**

El estudio fue más allá y analizó también la relación entre los polimorfismos de este gen y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los datos obtenidos han permitido a los investigadores del CIBERObn demostrar por primera vez que variaciones en el gen reloj se asocian con la incidencia de enfermedad cardiovascular, en mayor medida con la incidencia de ictus en las personas diabéticas.

En concordancia con el efecto sobre la incidencia de diabetes, el genotipo GG de este gen tiene también un efecto protector contra la incidencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Este efecto protector se traduce en un riesgo un 52% menor. En el caso de la incidencia del ictus, se determinó que las personas diabéticas tipo 2 portadoras del alelo menor G presentaban un riesgo de sufrir ictus un 39% menor.

Estos resultados contribuyen a resaltar de nuevo la importancia de las alteraciones circadianas en el mayor riesgo de incidencia de ictus que tienen las personas diabéticas en comparación con las no diabéticas y plantear nuevos ensayos teniendo en cuenta la hora del día a la que se realizan las actividades.

## Los ritmos circadianos y desórdenes metabólicos



El gen CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Protein Kaput) es uno de los principales genes que marcan los ritmos circadianos. Los ritmos circadianos son ritmos biológicos con una duración cercana a 24 horas que regulan nuestra actividad metabólica, hormonal y conductual diaria. En los humanos, estos tiempos coordinan virtualmente todos los procesos psicológicos, acompañando los estados de sueño y vigilia, funciones endocrinas y actividad cardiovascular. Estos ritmos se establecen por el bucle que genera la replicación periódica de un grupo de genes, denominado genes reloj.

Investigaciones previas habían revelado el papel del gen CLOCK en la regulación del metabolismo de la glucosa, hiperglicemia e hiperinsulinemia en roedores. Estudios transversales en humanos habían aportado también asociaciones entre varios polimorfismos del gen CLOCK y la obesidad, glucosa plasmática, hipertensión y prevalencia de la diabetes tipo 2, corroborando su papel en el riesgo cardiovascular. De cualquier modo, ningún estudio había investigado hasta el momento la asociación entre la variación del gen CLOCK y la diabetes tipo 2 o la incidencia de la patología cardiovascular.

En un trabajo previo, este equipo de investigadores del CIBERObn ya había descubierto en población de Estados Unidos que los portadores del alelo menor G para este gen presentaban un peso menor, insulina en ayunas y riesgo de hiperglicemia. Además, detectaron una interacción gen-dieta, relacionando este gen y la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados en la determinación de la glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina. Así, cuando la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados era alta, los portadores del alelo menor del gen tenían niveles significativamente más bajos, sugiriendo que esta variación en el gen podría ser relevante para modular el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estos resultados procedían de un estudio transversal y era necesario aumentar su nivel de evidencia con un estudio longitudinal que permitiera analizar la incidencia de enfermedad, así como analizar la intervención dietética en un ensayo randomizado y controlado como el PREDIMED.



# *ciberobn*

---

Edificio D 1ª planta - Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela (CHUS) - Choupana s/n  
15706 Santiago de Compostela  
Teléfonos: 981 951 628 / 981 955 076  
[www.ciberobn.es](http://www.ciberobn.es)



Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

---

Pº General Martínez Campos 44-1º A-C  
28010 Madrid  
Teléfonos: 91 425 02 41 / 91 383 60 00 (ext. 137)  
Mail: [seedo@pacifico-meetings.com](mailto:seedo@pacifico-meetings.com)  
[www.seedo.es](http://www.seedo.es)

