



Diabetes y obesidad se han relacionado con niveles bajos de hormonas sexuales, sobre todo la testosterona en los hombres, que se asocia a disfunción eréctil y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La explicación había sido la presencia de elevadas concentraciones de insulina en la sangre (hiperinsulinemia), pero ahora un estudio en una institución española apunta a la inflamación característica de quien sufre estas afecciones.

El Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR) publicó en su página web que el grupo de Diabetes y Metabolismo ha determinado por primera vez que los bajos niveles de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG, en inglés sex hormone-binding globular) se deben a la inflamación de obesos y diabéticos tipo II, originada por TNF $\alpha$ , también proteína que es generada por el hígado.

El estudio del equipo del VHIR determina que no son los propios niveles de insulina los que producen este descenso de la SHBG sino el grado de inflamación en las personas que presentan obesidad o diabetes mellitus tipo II. Este descubrimiento permitirá diseñar estrategias terapéuticas más dirigidas, lo que abre un nuevo campo de investigación que conecta la inflamación con muchas enfermedades crónicas que disminuyen los niveles de hormonas sexuales.

Este trabajo, que se publicó en la revista Diabetes, referente de la especialidad, contradice la hipótesis existente hasta el momento, pues describe como la SHBG aumentó de manera significativa en lugar de disminuir después de un tratamiento con insulina en pacientes diabéticos. "Nuestros resultados sugieren que TNF $\alpha$  juega un papel clave en disminuir la producción hepática de SHBG que se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas de bajo grado como la obesidad y la diabetes tipo II", explica el doctor Rafael Simó, responsable del grupo de Diabetes y Metabolismo del VHIR.

"La reducción de la expresión de SHBG está inducida por el TNF $\alpha$  y existe una correlación negativa e independiente entre los niveles plasmáticos de TNF-R1 y los de SHBG en pacientes

obesos, es decir, cuanto más presencia inflamatoria (TNF $\alpha$ ) menos expresión de la SHBG que es la que se encarga del transporte de las hormonas sexuales", continúa el doctor Simó.

La SHBG es producida y secretada por el hígado humano y se une a andrógenos y estrógenos con gran afinidad, transporta estas hormonas a través de la sangre y regula su biodisponibilidad. Los niveles bajos de SHBG en sangre se han relacionado con la obesidad, grasa abdominal, síndrome metabólico y se han utilizado como predictores del desarrollo de diabetes tipo II. También era conocido que, a menos niveles de esta proteína, y por tanto de hormonas sexuales, mayor era el riesgo de enfermedad cardiovascular. El índice de masa corporal se considera un determinante importante de las concentraciones plasmáticas de SHBG y es un hecho que los individuos obesos de todas las edades tienen niveles bajos de la proteína en plasma. La idea era que la obesidad producía una disminución de los niveles circulantes SHBG a través de la hiperinsulinemia.

### **Detalles del estudio con ratones**

El Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) es un centro de investigación creado en 1994, que forma parte del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) del Instituto Catalán de la Salud (ICS) y está asociado a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Descubrimientos recientes hechos por David M. Selva, investigador adscrito al programa Miguel Servet, miembro del grupo de investigación del doctor Simó, sugerían que los niveles de insulina no eran los responsables de los bajos niveles plasmáticos de SHBG observados en la obesidad. A estos se le añaden los últimos hallazgos sobre la inflamación como uno de los procesos críticos asociados al desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina y la diabetes y el conocimiento que tiene este equipo de investigación sobre el papel pro-inflamatorio del TNF $\alpha$  y sus elevados niveles en los pacientes obesos.

Todo ello llevó al grupo de Diabetes y Metabolismo del VHIR a formular su hipótesis: "Para aclarar esta incógnita —explica el doctor Simó— hemos abordado la cuestión de si la expresión humana de SHBG en el hígado es regulada por el TNF $\alpha$  y/o por la insulina y cuáles son las vías de señalización implicadas. Por ello hemos realizado estudios in vitro utilizando células hepáticas humanas, así como otros con ratones transgénicos que permiten estudiar la expresión de SHBG en vivo", detalla el responsable del estudio.

"Finalmente se han realizado dos estudios en humanos, uno dirigido a investigar el efecto directo de la administración de insulina en los niveles sanguíneos de SHBG, en pacientes diabéticos tipo II y, el otro, para evaluar la relación entre los valores plasmáticos de TNF $\alpha$  y SHBG en pacientes obesos", asegura el doctor Simó.

El estudio concluye que la insulina no es lo que suprime la producción de SHBG, sino que el TNF $\alpha$  juega un papel esencial en la baja expresión de esta proteína que se encuentra en la obesidad y diabetes tipo II. Dicho de otro modo, la reducción de la producción hepática de SHBG dependerá del grado de inflamación. Por lo tanto, este estudio abre un nuevo campo que conecta la inflamación con los niveles de hormonas sexuales y puede explicar el porqué, en muchas enfermedades crónicas, se encuentran niveles disminuidos de hormonas sexuales.