

"Comprender los mecanismos inflamatorios en las personas obesas mórbidas nos puede ayudar a entender mejor la diabetes tipo 2"

ENTREVISTA A **LAURA PIQUERAS**, INVESTIGADORA PRINCIPAL DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RECEPTORES NUCLEARES EN PATOLOGÍAS CARDIOMETABÓLICAS, DE LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL CLÍNICO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (INCLIVA)



Laura Piqueras es investigadora principal de un grupo de CIBERDEM sobre obesidad y diabetes -en colaboración con el servicio de Endocrinología del Hospital Clínico de Valencia- y profesora asociada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. En esta entrevista, analiza el papel de una proteína, la quimiocina CXCL10 que, en altos niveles, causa inflamación y resistencia a la insulina, con el consiguiente riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Hace seis años que tienen una investigación en marcha en colaboración con el doctor José Tomás Real, jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico de Valencia. Investigan muestras de grasa de sujetos con obesidad mórbida que se someten a cirugía bariátrica para reducción del peso corporal.

Por **MANEL TORREJÓN**

Usted investiga sobre diabetes y obesidad. ¿Cómo empezó su trayectoria como investigadora?

Comencé a investigar al finalizar el grado de Farmacia. Mi interés por la investigación se remonta a las prácticas de laboratorio de Farmacología en el último año. La profesora que dirigía el equipo, la doctora María Jesús Sanz, que fue mi mentora, se había especializado en la investigación de la inflamación tras una estancia postdoctoral en el extranjero. En ese grupo de trabajo aprendí los mecanismos de adhesión celular a través de los cuales las células inflamatorias/leucocitos se extravasan o salen de los vasos sanguíneos, y se dirigen al foco inflamatorio.

Con el tiempo, esa labor de estudio sobre la inflamación se ha relacionado con la diabetes.

Así es... La elevación de la glucemia -cantidad de glucosa en sangre- es una característica típica de la diabetes. Durante mucho tiempo se ha propuesto que es precisamente el aumento de la glucemia, la

hiperglucemia, el factor principal que deteriora las arterias, induce disfunción del endotelio vascular, inflamación y produce aterosclerosis. Tras años de enfermedad, todo ello conduce a su obstrucción y a la aparición de graves consecuencias, como el infarto de miocardio o el ictus cerebral.

¿Podemos explicar de forma sencilla qué es un proceso de inflamación?

La inflamación es la respuesta del sistema inmunitario a un daño, ya sea mecánico -un golpe-, infeccioso -virus, bacterias-, o químico. La inflamación aguda es positiva, porque resuelve el problema. Los problemas surgen cuando este mecanismo de reparación persiste, y la inflamación no se resuelve y se hace

crónica. Los pacientes con obesidad mórbida tienen una inflamación crónica de bajo grado. Hoy en día sabemos que esta inflamación es una de las causas principales de la resistencia a insulina.

En los últimos seis años, su grupo de trabajo ha tenido la oportunidad de estudiar la relación entre inflamación crónica, obesidad y diabetes.

En los primeros años de investigación, trabajábamos en patologías inflamatorias, una investigación con un enfoque sobre todo básico. El servicio de Endocrinología del Hospital Clínico de Valencia, dirigido por el doctor José Tomás Real, se puso en contacto con nuestro equipo para unir esfuerzos, de manera que ambas investigaciones básicas y clínicas tuviesen un carácter más traslacional y dirigido al paciente.

Para nuestro grupo, era la primera vez que trabajábamos con profesionales de la práctica clínica en el área de enfermedades metabólicas. En los últimos años, ha habido financiación pública que ha apoyado la proyección de los investigadores básicos hacia un perfil de investigaciones más clínicas. En mi caso, conté con el apoyo del programa de captación de talento de la Generalitat Valenciana, Plan GenT, y el programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III.

Los pacientes con cuyas muestras han trabajado son personas obesas mórbidas que se han hecho una operación de estómago. ¿En qué consiste esta investigación?

Estudiamos la grasa visceral y subcutánea de pacientes con obesidad mórbida, algunos con diabetes y otros, sin diabetes. En estos estudios nos centramos en dilucidar qué marcadores inflamatorios podrían estar alterados en la grasa, pero también en la sangre, y sobre todo detectar si existen diferencias en estos ejes entre diabéticos y no diabéticos. Estas investigaciones nos pueden ayudar a encontrar marcadores predictivos de mayor desarrollo de diabetes.

¿Por qué ponen el foco en la obesidad mórbida?

Es sabida la relación entre inflamación crónica y obesidad. Nos hicimos la siguiente pregunta: ¿por qué unos pacientes con obesidad mórbida desarrollan problemas cardiovasculares y metabólicos, y otros no? ¿Qué diferencias lo explican?

¿Qué porcentaje de personas obesas mórbidas no desarrollan ninguno de estos problemas?

Es difícil establecer un porcentaje, porque depende de la edad, sexo y otros factores, y de la cohorte de estudio.

Aproximadamente, entre el 20% y el 50% de los adultos obesos son *metabólicamente normales*. El riesgo de desarrollar diabetes y futuros eventos cardiovasculares es mucho menor en personas con obesidad metabólicamente normal, que en personas con obesidad metabólicamente anormal.

¿Cómo estudian a los pacientes con obesidad mórbida?

En el momento de la cirugía bariátrica, se le toma al paciente una muestra de grasa. Además, también se le hace un análisis de sangre. Desde 2015, hemos estudiado más de 200 pacientes. De los primeros pacientes, llevamos ya un seguimiento de seis años, claro.

¿Qué diferencia han encontrado en estos pacientes, que expliquen que algunos de los que no tienen diabetes pasen a desarrollar esta enfermedad y otros no?

Para entender estas diferencias, hay que explicar el concepto de angiogénesis o vascularización del tejido adiposo. Los vasos sanguíneos transportan oxígeno y nutrientes. Pues bien, cuando se expande el tejido adiposo, estos vasos sanguíneos no siempre llegan a las nuevas zonas de grasa. En otras palabras, no se generan nuevos vasos, y por consiguiente no hay suficiente vascularización en el tejido adiposo.



De izquierda a derecha, Luisa Hueso, Laura Piqueras, Mireia López y Rebeca Ortega.



De izquierda a derecha, Ana Palanca, Sergio Martínez-Hervás, José Tomás Real, María Jesús Sanz, Laura Piqueras, Esther Benito, Patrice Marqués, Luisa Hueso, Mireia López, Rebeca Ortega.

Como consecuencia de esta deficiente vascularización, se reduce el aporte de oxígeno al tejido adiposo, y se produce lo que se conoce como *hipoxia*. A su vez, esta hipoxia activa la inflamación. Y los procesos inflamatorios generan resistencia a la insulina.

Está claro. Los pacientes que no ‘vascularizan’ bien el tejido adiposo, tienen más riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. ¿Sería esa la idea general?

Sí, pero falta explicar por qué vascularizan mal. Y en este punto tenemos que hablar de las quimiocinas, unos señalizadores que actúan para guiar las células de la sangre –los leucocitos, los glóbulos blancos– hacia el foco inflamatorio, para allí combatir la amenaza que se haya manifestado. Algunas de estas quimiocinas son buenas para el sistema inmunitario, pero otras se comportan de forma proinflamatoria: *reclutan* células inflamatorias. Hemos averiguado que en las personas con obesidad mórbida que pasan a tener problemas cardiovasculares y metabólicos, con el desarrollo de diabetes tipo 2, presentan una mayor cantidad de estas quimiocinas *malas*. En concreto, se trata de la quimiocina CXCL10, que decimos que es antiangiogénica. Es decir, que obstaculiza la formación de vasos sanguíneos en el tejido.

Por tanto, tener niveles altos de la quimiocina CXCL10, es un factor de riesgo para desarrollar diabetes....

Hemos observado que unos niveles más altos de esta quimiocina, se correlacionan con una mayor resistencia a la insulina.

Presumimos que un objetivo es mantener a raya estas quimiocinas ‘malas’, ¿no es así?

Sí, así es. Hemos llevado a cabo experimentos con cultivos con las muestras de grasa de los pacientes, y nos hemos preguntado: ¿qué ocurre si neutralizo o bloqueo la función de las quimiocinas? La respuesta es que el bloqueo farmacológico del receptor de CXCL10, CXCR3, con un anticuerpo monoclonal, mejora la angiogénesis y podemos observar una mayor formación de brotes capilares o vasos en estos explantes de tejido adiposo.

¿En qué otras enfermedades son importantes estas quimiocinas?

Otros investigadores han observado que estas quimiocinas están aumentadas en determinadas patologías, como el infarto agudo de miocardio y la artritis.

Hacen cultivos con las muestras de grasa de los pacientes. Pero, ¿harán investigaciones ‘in vivo’, con animales, en el futuro?

En el largo camino del conocimiento de la obesidad humana, el desarrollo de modelos animales y experimentales es de capital importancia. En 2022-2024 analizaremos esta neutralización de las quimiocinas en ratones, a los que someteremos a dietas ricas en grasas. Estudiaremos obesidad, resistencia a la insulina e inflamación. ●

COVID-19: mucho más peligro con niveles de azúcar en sangre más altos o más bajos de lo habitual en la persona

Un paciente con diabetes tipo 2 que presenta niveles de azúcar en sangre muy diferentes de los que son habituales en esa persona al ingresar en el hospital por COVID-19, tiene mucho más riesgo de morir, de tener que ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos o de necesitar ventilación mecánica. Así lo revela un estudio de médicos y médicas de los servicios de Endocrinología y Nutrición y de Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar y de investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM-Hospital del Mar) y del CIBER en Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), que ha publicado la revista *Diabetes Care*.

Se trata del primer estudio que analiza esta variable en relación con el pronóstico de los pacientes con diabetes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. La diabetes es uno de los factores de riesgo conocidos en caso de infección por COVID-19.

En concreto, presentar unos niveles de azúcar en sangre un 18% inferiores a los esperables para los niveles usuales en el paciente, incrementa en casi cinco veces su riesgo de morir durante su estancia en el hospital. Y si, por contra, esta cifra es un 22% más alta de media, las posibilidades de morir se multiplican 4,2 veces. Una situación que no se produce en el caso de los enfermos con unos niveles al ingreso en el hospital similares a sus habituales.

Determinación de los niveles de control

Para llegar a esta conclusión, los autores del estudio analizaron datos de 91 pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el Hospital del Mar por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia. Sus niveles habituales de glucosa se calcularon a través de la determinación de la hemoglobina glicosilada en analíticas de sangre. Esta prueba permite conocer los niveles medios de azúcar en sangre de los pacientes en los tres meses anteriores. **Los investigadores pudieron ver cómo “en los casos de pacientes con niveles de glucosa en el momento del ingreso mucho más altos que su media, su evolución era peor**

por lo que respecta a mortalidad, ingreso en la UCI y necesidad de ventilación mecánica. Y en los casos con niveles de azúcar en sangre inferiores a su media, también se incrementaba la mortalidad”, explica el doctor Juan José Chillarón, jefe de sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición, e investigador del IMIM-Hospital del Mar.

Por contra, presentar niveles similares a los habituales en el momento del ingreso, no tenía ningún efecto sobre el pronóstico. Los firmantes del trabajo tampoco encontraron relación entre los niveles de glucosa en sangre y las probabilidades de tener una mala evolución por la COVID-19. Esto obliga, según la Dra. Gemma Llaurodo, también autora del estudio, médica adjunta del Servicio de Endocrinología y Nutrición e investigadora del IMIM-Hospital del Mar y del CIBERDEM, “a poner los niveles de glucosa de los pacientes en su contexto para poderlos valorar y hacer un seguimiento más estrecho, teniendo en cuenta que se trata de un paciente de más riesgo”.

De los 91 pacientes analizados en el estudio, 19 murieron por COVID-19. De estos, 8 presentaban niveles más altos de glucosa que sus habituales y 9 más bajos. Solo en dos casos no se detectó una variación significativa de sus niveles de azúcar en sangre.

En resumen, **disponer de los niveles de hemoglobina glicosilada aporta información de pronóstico precoz de la evolución del paciente de diabetes tipo 2 que desarrolla la COVID-19.** ●



Algunos de los autores del estudio, de izquierda a derecha, Juan José Chillarón, Gemma Llaurodo y Jordi Ramon.