



Jesús Argente, del Hospital Niño Jesús, de Madrid.

## **Relacionan el sistema nervioso central con la diabetes tipo 2**

Un grupo multicéntrico, dirigido por Jesús Argente, integrado en el CiberOBN, ha demostrado en modelo experimental la relación directa entre el sistema nervioso central y la resistencia a la acción de la insulina y la leptina.

**PÁG. 10**



ENDOCRINOLOGÍA INFLAMACIÓN HIPOTALÁMICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA LEPTINA

# El sistema nervioso central, en el origen de la diabetes tipo 2

→ El sistema nervioso central está implicado en la diabetes tipo 2 como parte de un mecanismo asociado a la inflamación hipotalámica que pro-

voca la resistencia a la insulina y la leptina. Este hallazgo, realizado por un grupo de científicos españoles, se publica en *Endocrinology*.

## ■ Redacción

El grupo del Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberOBN) dirigido por Jesús Argente Oliver, del Hospital Universitario Niño Jesús, de Madrid, ha demostrado la relación directa entre inflamación cerebral y resistencia insulínica en modelos animales; el trabajo se destaca en la portada del último número de *Endocrinology* y ha contado además con la colaboración del madrileño Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, el Laboratorio de Investigación Metabólica de la Clínica Universidad de Navarra y del Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CiberDEM).

La inflamación del hipotálamo genera resistencia a la insulina, antesala de esta patología. Los científicos del CiberOBN partieron de esta hipótesis para demostrar el hecho de que la resistencia a la acción de la insulina está estrechamente relacionada con una señalización intracelular incorrecta de la leptina y la insulina, que interviene en la regulación del apetito, provocada por una alteración hipotalámica.

El grado de sensibilidad a la acción de la leptina e insulina en el hipotálamo de animales diabéticos es diferente al de los no diabéticos y está involucrado en la regulación diferencial de la expresión de esos neuropéptidos moduladores del apetito, existiendo una relación inversa entre el grado de activación y la hiperfagia, característica de la diabetes.

"En la transición de la prediabetes a la diabetes comprobamos que la expresión de los neuropéptidos que controlan la ingesta está modulada por el sustrato del receptor de la insulina-1 (IRS-1) y es diferente en roedores deficientes de IRS-2 (molécula reguladora de la insulina) diabéticos y no diabéticos", explica Argente.

El trabajo describe que el mayor grado de activación de las vías de señalización de la leptina e insulina en ratones sin IRS-2 no diabéticos mediado por el incremento compensatorio del



Jesús Argente, jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Niño Jesús de Madrid.

## El bloqueo de la inflamación hipotalámica podría funcionar como una potente herramienta contra la diabetes tipo 2

IRS-1 puede ejercer un efecto protector contra las alteraciones hipotalámicas que conducen a desequilibrios en la regulación del apetito y el metabolismo, evitando o retrasando la aparición de diabetes. "De hecho, nuestros resultados confirman que en el animal prediabético existe un perfil de los neuropéptidos involucrados en la regulación del apetito similar al animal control y relacionado con una mayor sensibilidad a la acción central de la insulina mediada por IRS-1 y contrapuesto al

del animal diabético tras el debut", añade. Esos hallazgos sugieren que el tratamiento farmacológico dirigido a estas vías de señalización para ambas hormonas y el bloqueo de las dianas de inflamación hipotalámicas estudiadas podrían ser de interés para el tratamiento de la resistencia a la acción de la insulina y la diabetes tipo 2.

## Pacientes

En los pacientes con diabetes tipo 2, la expresión de IRS-2 está reducida de forma significativa. En este sentido se ha demostrado que la ausencia de la molécula impide la respuesta de las neuronas a estímulos que generan memoria.

Aunque falta mucho camino por recorrer, los investigadores sugieren que un aumento en la expresión y función de la molécula sería una diana atractiva en la

## La ausencia de la expresión de IRS-2 dificulta la función de las neuronas que responden a los estímulos generadores de la memoria

diabetes y en la prevención del deterioro de funciones cognitivas. El declive de la memoria y el aprendizaje entre los diabéticos es reversible restituyendo la insulina y, aunque no se va a curar la diabetes, sí se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

También realizaron el estudio Emma Burgos, Águeda González, Sandra Canelles, Eva Baquedano, Laura Frago, Jesús Revuelta, Javier Gómez, Gema Frühbeck, Julie Chowen, Ángela Valverde y Vicente Barrios.

## CÓMO INDUCE LA DM EL DETERIORO COGNITIVO

No controlar la diabetes tipo 2 podría tener un impacto a largo plazo sobre el cerebro y su deterioro. En esta línea, recientes investigaciones, como la de un grupo del Centro Príncipe Felipe (CIPF), de Valencia, han podido determinar que en pacientes afectados por diabetes la ausencia de la molécula IRS-2 tiene consecuencias en los procesos de adquisición de la memoria. La clave de esta conexión radica en la ausencia en modelos animales de IRS-2, que impide la potenciación a largo plazo de un

proceso celular que refleja la adquisición de la memoria. Estos estudios proporcionan una explicación sobre la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con desórdenes metabólicos, estableciendo un enlace directo entre la resistencia a la insulina y el daño cerebral. Además, respalda estudios epidemiológicos en los que enfermedades como la obesidad, la hiperinsulemia y la diabetes elevan el riesgo de neurodegeneración, como la enfermedad de Alzheimer.