



“Alzheimer

y diabetes tipo 2 tienen muchos puntos de encuentro”



**ENRIQUE
BLÁZQUEZ**

CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y DIRECTOR DE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE CIBERDEM

Enrique Blázquez es uno de los investigadores en diabetes de más dilatada experiencia en nuestro país. Miembro de la Real Academia Nacional de Medicina, este sevillano nacido en 1940 es toda una autoridad en el estudio de la patología, con su intervención como investigador principal en más de 50 proyectos de investigación. Blázquez fue de los primeros en importar las pautas de trabajo de los países con más sensibilidad por la ciencia: en los años 70, completó su formación, durante más de cinco años, en centros de Estados Unidos y Suiza. Forjado en sus primeros años en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), su destacable trayectoria en el campo de la diabetes le llevó a presidir entre 1984 y 1988 la Sociedad Española de Diabetes (SED).

EN LA ACTUALIDAD, ENRIQUE BLÁZQUEZ DIRIGE UN GRUPO DE TRABAJO DEL **CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE DIABETES Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ASOCIADAS (CIBERDEM)**, QUE ESTUDIA LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE ‘DIABESIDAD’ (DIABETES TIPO 2 Y OBESIDAD) Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. EN SUS PALABRAS, SON “LAS DOS GRANDES EPIDEMIAS DEL SIGLO XXI”. RECORDEMOS QUE TANTO UNA PATOLOGÍA COMO LA OTRA, ESTÁN CADA VEZ MÁS PRESENTES EN LA POBLACIÓN.

Por **MANEL TORREJÓN**

Usted es uno de los investigadores más veteranos en el estudio de la diabetes, enfermedad que estudia desde su incorporación al Instituto Gregorio Marañón (CSIC) en 1964. ¿Considera que esa larga experiencia le proporciona una perspectiva privilegiada sobre la evolución de la investigación en España y en el mundo?

En los últimos 60 años la medicina ha avanzado más rápidamente que en

los 20 siglos anteriores. Y el estudio, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus no ha sido una excepción. No obstante, es una lástima que en nuestro país, como consecuencia de la crisis económica, se hayan restringido los fondos dedicados a la investigación científica y que, con ello, haya aumentado la emigración de excelentes científicos al extranjero. Una vez más, se demuestra la necesidad de una política científica de Estado.

Es dos veces y media más probable que las personas con Alzheimer tengan diabetes, que la población general



La investigación es a veces una carrera de obstáculos, pero hoy sabemos mucho más sobre la diabetes, ¿no es así?

Así es, y si seguimos al ritmo actual de adquisición de conocimientos, es de esperar grandes avances en un futuro próximo. A modo de ejemplo, a mediados del siglo XIX había falta de 360 mililitros de sangre procedentes de sangrías terapéuticas para detectar la presencia de cristales de glucosa en sangre. Sin embargo, hoy en día, con una gotita de sangre obtenida del pulpejo de un dedo, se puede determinar de forma casi instantánea las concentraciones de glucosa verdadera. Y recordemos que hace 100

La resistencia a la acción de la insulina en el cerebro, guarda relación tanto con la diabetes tipo 2 como con la enfermedad de Alzheimer

años, aún no se conocía la insulina ni sus efectos terapéuticos.

Buena parte de su trabajo se ha centrado en el papel del cerebro en la enfermedad.

Cuando empezamos a trabajar con insulina, no se aceptaba que ésta tuviera un efecto sobre el cerebro. No fue hasta el año 1978 que se reconoció su presencia en este órgano, y se comenzaron a estudiar sus efectos fisiológicos. Hoy sabemos que existe una

relación muy estrecha entre diabetes mellitus y enfermedad de Alzheimer. De hecho, una persona con Alzheimer tiene 2,5 veces más posibilidades de padecer diabetes que un individuo de la población general.

Juega un papel la resistencia a la acción de la insulina en el cerebro. ¿En qué consiste ese papel? Actualmente sabemos que la insulina en el cerebro tiene efectos sobre la utilización de la energía, la homeostasis



de la glucosa y la conducta alimentaria. Asimismo, tiene efectos sobre la reproducción, proliferación y diferenciación de las células, y tiene efectos neuroprotectores y neuromoduladores. Por otra parte, las acciones de la insulina se encuentran alteradas en las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson, y en la depresión y la esquizofrenia.

¿Por qué es importante la investigación sobre la relación entre diabetes tipo 2 y Alzheimer?

La metformina y los análogos del péptido GLP-1 que se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2, funcionan como neuroprotectores

Sin duda, porque la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2 son altamente prevalentes [muy extendidas en la población], hasta el punto de que son consideradas como las dos grandes epidemias de este siglo. Ambas plantean problemas importantes a nivel social, económico, científico y sanitario. Sabemos que 15 ó 20 años antes de que se manifieste clínicamente la diabetes mellitus tipo 2 o la enfermedad de Alzheimer, ya pueden saltar algunas alarmas. Si somos capaces de advertirlas de

forma temprana, ese período de tiempo se puede convertir en una ventana de esperanza, porque podríamos probar con fármacos que bloquearan o mejoraran el desarrollo de estas patologías. Se ha demostrado que antidiabéticos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2, tales como la metformina y los análogos del GLP-1, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y tienen propiedades neuroprotectoras, por lo que se está estudiando su posible utilidad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. Estas acciones podrían ser más efectivas si se realizan lo antes posible, antes de que los daños celulares fueran irreversibles.

Para ello es importante caracterizar biomarcadores capaces de diagnosticar prematuramente la enfermedad de Alzheimer.

¿Hay alguna manera ahora de saber si alguien desarrollará Alzheimer al cabo de 10 ó 20 años?

Utilizando métodos de tomografía por emisión de positrones (PET), se pueden identificar lesiones cerebrales que apuntan en esa dirección, pero se trata de una tecnología cara que tampoco puede ser utilizada de forma indiscriminada. Por ello es tan importante encontrar biomarcadores químicos, que de forma rápida y con un coste accesible, puedan ser usados con esos objetivos.

¿Qué labor de investigación está haciendo su equipo?

Estamos muy interesados en conocer las alteraciones en el metabolismo cerebral de glucosa, así como la resistencia central a la insulina, que

tienen lugar en los individuos diabéticos y con Alzheimer. Por este motivo usamos ratones modificados genéticamente, para producir la hiperexpresión de la proteína Tau, que se asocia a la enfermedad de Alzheimer [el trabajo con ratones se hace a través del grupo del profesor Jesús Ávila, de la Universidad Autónoma de Madrid]. En los ratones estudiamos el momento en el que se inician las alteraciones del metabolismo cerebral de glucosa y la resistencia central o periférica a la acción de la insulina, así como las modificaciones en la expresión de genes cerebrales implicados en el metabolismo de la glucosa.

Asimismo, estamos estudiando la resistencia central a la acción de la insulina y la expresión de genes implicados en el metabolismo cerebral de la glucosa, en cerebros humanos controles [el donante no tenía ninguna enfermedad]; cerebros con enfermedad de Alzheimer; y cerebros

de personas con diabetes y con enfermedad de Alzheimer. Lo estamos haciendo gracias a un acuerdo con el doctor Alberto Rábano, de la Fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas). ●

CEREBRO Y SENSACIÓN DE SACIEDAD

DIETA Y METABOLISMO

“Durante años, hemos estudiado el efecto de la dieta sobre el metabolismo de la insulina y la resistencia a la acción de esta hormona, que se manifiesta con la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono, grasa y proteínas”.

PAPEL REGULADOR DE LA GLUCOSA

“Hemos trabajado sobre los procesos que controlan la ingesta de alimentos y la sensación de saciedad. Fruto de estos trabajos, demostramos en humanos y animales de experimentación que la glucoquinasa es un sensor cerebral de glucosa que participa en la génesis de la saciedad y en el control del peso corporal. También con este hallazgo constatamos que la glucosa no es sólo un combustible insustituible para el metabolismo cerebral, sino que también juega un papel regulador de la ingesta de alimentos”.

DOS ENFERMEDADES CONECTADAS

“Como continuación de estos estudios, investigamos el papel de otros sensores metabólicos cerebrales, tales como AMPK, PASK y mTOR. Estos estudios nos llevaron hasta el análisis de las interrelaciones entre Alzheimer y diabetes tipo 2, a través de la resistencia a la acción de la insulina, que es lo que ahora ocupa la mayor parte de nuestro tiempo”.

