



# UNIVERSIDAD DE BURGOS

## Lección Inaugural

**La pandemia de la diabetes mellitus: un reto para la investigación traslacional y la educación terapéutica del siglo XXI**

**Curso académico 2016-217**

Dr. Germán M. Perdomo Hernández

Profesor Ayudante Doctor

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Ciencias de la Salud

**Burgos 2016**

## Contenido

<b>Saluda del Profesor Perdomo .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>2. La diabetes mellitus .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Diabetes mellitus tipo 1 .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Diabetes mellitus tipo 2 .....</b>	<b>6</b>
<b>5. Papel de la enfermería en la diabetes.....</b>	<b>8</b>

*Rector Magnífico de la Universidad de Burgos*

*Excmo. Sr. Presidente de la Junta de Castilla y León*

*Rectores y rectoras de las Universidades públicas y privadas de Castilla y León*

*Presidente del Consejo Social de la Universidad de Burgos*

*Autoridades Académicas*

*Excmas e Ilustrísimas autoridades civiles y militares*

*Claustro de profesores de la Universidad de Burgos*

*Compañeros y amigos*

*Queridos alumnos*

*Señoras y Señores*

## **Saluda del Profesor Perdomo**

Es para mí un honor dirigirme en esta solemne ocasión al claustro universitario, representando por primera vez a un centro de reciente creación en esta Universidad, la Facultad de Ciencias de la Salud, que engloba los Grados en Enfermería y Terapia Ocupacional. Esta lección inaugural se enmarca dentro de un momento crucial del devenir de nuestra Facultad, que a pesar de su juventud, está en condiciones de formar excelentes profesionales en el campo de la salud, contribuyendo al bienestar de la sociedad castellanoleonesa.

Cuando el Decano me propuso dictar esta Lección, honor que deseo agradecerle públicamente, pensé en el tema de trabajo que ha ocupado la mayor parte de mi trayectoria científica y docente, y que está íntimamente ligada a mis vivencias personales y familiares. Por ello, esta Lección lleva por título: “La pandemia de la diabetes mellitus: un reto para la investigación traslacional y la educación terapéutica del siglo XXI”.

A través de esta Lección quisiera hacer partícipe a toda la audiencia de la relevancia de la diabetes, uno de los mayores problemas de salud pública a los que se enfrenta nuestra sociedad. Dado el carácter heterogéneo de esta audiencia, he preferido sacrificar en algunas partes de mi Lección la rigurosidad y exactitud del lenguaje científico, con el objetivo de que el mensaje llegue de forma sencilla y clara a todos los aquí presentes.

# 1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a más de 400 millones de personas. En los próximos años la población diabética se duplicará y será la séptima causa de muerte a nivel mundial.

En España, el 12% de la población sufre diabetes, y la mitad de los pacientes desconoce que tiene la enfermedad. En Castilla y León el 15% de la población se halla en riesgo “alto o muy alto” de desarrollar DM en los próximos 10 años.

La DM tiene un gran impacto sanitario y económico, ya que es la principal causa de ceguera, amputaciones e insuficiencia renal, y junto con la hipertensión arterial es la enfermedad crónica más prevalente en las consultas de Atención Primaria. La atención a los pacientes diabéticos supone el 8% del gasto sanitario en España.

Pero cuando hablamos de diabetes, no debemos quedarnos solamente en meras estadísticas frías e impersonales. Sobre todo, hablamos de pacientes y sus familias, que conviven día a día con una enfermedad crónica y silenciosa. La diabetes es una pandemia mundial, que está presente entre nosotros, como es el caso de mi familia, donde mi abuelo, mi padre, mi hermano, han sufrido y sufren esta enfermedad.

## 2. La diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad compleja que afecta a la capacidad de regular adecuadamente la cantidad de nutrientes procedentes de los alimentos. En esencia, los niveles de azúcar están elevados en nuestra circulación sanguínea, y suele manifestarse como polidipsia, poliuria y polifagia, es decir una necesidad exagerada de beber, orinar y comer.

La manera en que nuestro organismo utiliza los nutrientes se asemeja al motor de un vehículo híbrido que usa para su funcionamiento tanto el diésel como la energía eléctrica, en función de los requerimientos energéticos del vehículo. El vehículo está controlado por un chip informático, capaz de detectar cuando es necesario cambiar de un sistema a otro dependiendo de la demanda y la disponibilidad energética.

De manera similar, nuestro organismo emplea fundamentalmente dos tipos de combustibles celular para obtener la energía necesaria: los hidratos de carbono y las grasas. Tras una comida, el sistema digestivo transforma los hidratos de carbono en un azúcar llamado glucosa. Tras la digestión, la glucosa pasa a la sangre, quien la distribuye entre los tejidos de nuestro organismo. La insulina es la hormona que regula la captación y utilización de la glucosa.

Cuando en nivel de glucosa se eleva tras una comida, el páncreas produce y secreta insulina al torrente sanguíneo, provocando que la glucosa sea captada y utilizada principalmente por el músculo esquelético. La propia insulina facilita que el exceso de glucosa que no se ha utilizado sea almacenado en forma de glucógeno en el hígado. Cuando los niveles de glucosa retornan a sus valores normales, las células productoras de insulina dejan de ser estimuladas y cesa la producción de insulina. Esta regulación de la glucosa en sangre se denomina homeostasis de la glucosa, y es uno de los procesos fisiológicos más importantes que nos permiten adaptarnos al medio externo y favorecen nuestra supervivencia.

Cuando la insulina no es capaz de regular la glucosa circulante, se produce una hiperglucemia, una condición que con el paso de los años causa el deterioro

de nuestro organismo, y a largo plazo puede llegar a ser mortal. Si nuestro organismo no es capaz de producir insulina, desarrollaremos la denominada DM1; mientras que la causa de la DM2 es que el organismo no usa eficazmente la insulina que produce.

### **3. Diabetes mellitus tipo 1**

La DM1 afecta entre el 5-10% de los pacientes diabéticos, y es conocida como diabetes juvenil, ya que debuta en la infancia o en la adolescencia; también se le denomina diabetes insulino-dependiente, debido a la necesidad de administrar insulina para su tratamiento.

La DM1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina, de ahí la deficiencia de la hormona en estos pacientes. Un defecto en nuestro sistema inmune hace que reconozcamos como extrañas a nuestras propias células y se ponen en marcha una serie de mecanismos que terminan con la destrucción de las células productoras de insulina. A medida que progresa la enfermedad, hay una carencia de éstas células, y las que permanecen son incapaces de regenerarse. Los defectos funcionales del sistema inmune se deben a la presencia de mutaciones en las moléculas encargadas del reconocimiento de lo propio frente a lo extraño.

El descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921 ha sido el evento terapéutico más significativo de la historia de la DM1, y abrió la puerta al tratamiento de los pacientes con inyecciones subcutáneas de insulina. Actualmente, disponemos de más de 20 tipos de insulina, lo que nos permite modular el tiempo y la velocidad de acción del tratamiento. Uno de los problemas de este tratamiento, es la dificultad de mimetizar la secreción fisiológica de insulina en respuesta a la glucosa en sangre. Para superar este inconveniente se han desarrollado las bombas de insulina. Se trata de dispositivos de pequeño tamaño que permiten la infusión continua de insulina, demostrando ser una terapia más eficaz y segura.

A pesar de estos avances, el objetivo terapéutico principal sigue siendo conseguir que los pacientes se vean libres de la administración de insulina, es decir la insulino-independencia. Los trasplantes de páncreas en los años 70-80 fueron los primeros intentos para conseguir la insulino-independencia, pero resultaron un fracaso debido a la complejidad de la cirugía y complicaciones postoperatorias.

Así fue cómo se gestó la idea de que tal vez no fuera necesario trasplantar todo el páncreas, sino sólo los islotes de Langerhans donde se encuentran las células productoras de insulina. En 1989, el Dr. Ricordi desarrolló un método que permitía el aislamiento y purificación de islotes a partir de páncreas cadavéricos, y fue uno de los pioneros en realizar los primeros trasplantes de islotes en pacientes con DM1. Las esperanzas iniciales fracasaron al comprobar que el tratamiento no persistía en el tiempo.

Hubo que esperar al 2000, cuando el Dr. Shapiro, en Edmonton, Canadá, consiguió la insulino-independencia de siete pacientes trasplantados con islotes pancreáticos, que habían sido alojados en el hígado a través de una inyección en la vena porta. La clave del éxito residía en el aumento de la cantidad de islotes trasplantados, y el uso de una inmunosupresión para evitar el rechazo libre de esteroides que incluía fármacos de nueva generación. El fenómeno se hizo viral, y fue conocido como el Protocolo de Edmonton.

Pero el entusiasmo inicial pronto daría un giro inesperado, a través de una serie de acontecimientos de los que fui testigo presencial. En 2002, me trasladé a la Universidad de Pittsburgh para continuar con mi formación en diabetes, donde el Dr. Stewart había comenzado un ambicioso programa de investigación en diabetes. En plena fiebre del Protocolo de Edmonton, su laboratorio estaba focalizado en conseguir cantidades ilimitadas de células productoras de insulina que pudieran ser utilizadas en el trasplante de islotes. En ese momento, el dogma científico postulaba que las células productoras de insulina no podían ser replicadas. El equipo de investigadores del Dr. Stewart sometía a estas células a distintas manipulaciones y luego se trasplantaban en ratas diabéticas, empleando el mismo cóctel de inmunosupresión que el de Edmonton. Fue una sorpresa mayúscula cuando el Dr. López-Talavera descubrió que dicho cóctel provocaba la aparición de diabetes en las ratas control. Hubo una gran resistencia por parte de la comunidad científica a aceptar la validez de los resultados, pero finalmente en el 2004 se publicó el manuscrito. Pronto, numerosos grupos confirmaron que el Protocolo de Edmonton paradójicamente causaba la enfermedad que se intentaba curar. Este hecho provocó que se enfriara el entusiasmo surgido con la posible cura de la DM1 empleando el trasplante de islotes pancreáticos.

Pero no todo serían hallazgos decepcionantes, y suele suceder que cuando una puerta se cierra otra se abre. Ese mismo año, el laboratorio del Dr. Stewart refutaría el dogma de que las células humanas productoras de insulina eran incapaces de replicarse. La Dra. Cózar-Castellano lo demostraría mediante la manipulación de los genes que controlan el ciclo celular de éstas células. El descubrimiento marcó el inicio de una nueva etapa en la investigación de la diabetes. Con gran satisfacción puedo decir que la Dra. Cózar es uno de los miembros de nuestro grupo de investigación en diabetes y educación terapéutica de la UBU; pero también es la mujer con la que comparto mi vida, y la madre de nuestros hijos.

La cura de la DM1 sigue siendo uno de los mayores retos para la investigación traslacional del siglo XXI. En los últimos años se han hecho avances significativos para eliminar las barreras que nos separan de una cura definitiva. Así, hemos aprendido a manipular a las células madre para convertirlas en una fuente ilimitada de células productoras de insulina. También, se ha desarrollado una nueva generación de fármacos inmunosupresores más efectivos y menos tóxicos. Y finalmente, la ingeniería química está desarrollando biomateriales que permitan la encapsulación de las células productoras de insulina. Estos biomateriales actúan como un escudo protector, favoreciendo la supervivencia del injerto en los primeros días después del trasplante, y evitando la destrucción de las mismas por el sistema inmune. Por tanto, los avances científicos en este campo dan pie a un optimismo moderado en la búsqueda de la cura definitiva de la DM1.

## **4. Diabetes mellitus tipo 2**

**Respecto a la DM2**, es la forma predominante de la diabetes, afectando al 90% de los casos. La etiología de la enfermedad está vinculada al aumento de sobrepeso y obesidad en la población mundial, que tiene su origen en el consumo de dietas ricas en calorías, y una reducción en la actividad física. Debemos hacer hincapié en que la DM2 puede prevenirse siguiendo una dieta

saludable y realizando regularmente una actividad física de intensidad moderada.

A diferencia de la tipo 1, el rasgo distintivo de la tipo 2 es la presencia de una condición denominada “*resistencia a la insulina*” (RI), es decir, la incapacidad de nuestro organismo para responder de manera eficiente a la acción de la insulina.

Para explicar el concepto de RI imaginemos una llave y su cerradura. Cada llave tiene una serie de muescas o dientes que encajan en una única cerradura. Imaginemos ahora que instalamos esa cerradura en la puerta que da acceso a la regulación y funcionamiento de un cuadro eléctrico. Si instalamos ese cuadro eléctrico en varias plantas de un edificio podremos con una sola llave tener el control del funcionamiento eléctrico de todo el edificio.

En este ejemplo, nuestro organismo sería el edificio, y cada uno de nuestros órganos se correspondería con las plantas del mismo. La insulina (la llave), a través de su receptor específico, (la cerradura) regula la capacidad de captar y metabolizar la glucosa en cada uno de nuestros tejidos. De esta forma, se consigue un control optimizado del funcionamiento del organismo empleando el mismo mecanismo de acción en cada tejido.

Pero, siguiendo con nuestro ejemplo, ¿qué sucedería si con el paso del tiempo se fuera desgastando el encaje de llave con la cerradura? Al principio, tendríamos un poco de dificultad para abrir las cerraduras. Con el tiempo, aparecería una resistencia cada vez mayor a que la llave abriese la cerradura, haciendo que la capacidad de regular la red eléctrica del edificio sea más lenta e ineficaz. En un punto, la llave dejaría de funcionar, y sería imposible regular la electricidad del edificio.

De manera similar, la edad, el exceso de calorías y la inactividad física provocan que aparezca una resistencia a la acción de la insulina en nuestros tejidos, originando una hiperglucemia. En un primer momento de la enfermedad, el páncreas es capaz de producir más insulina para mantener los niveles fisiológicos de glucosa, es la denominada fase de compensación. Pero por causas no del todo conocidas, llega un punto en el que las células productoras de insulina se agotan, y dejan de producir la insulina necesaria. En ese momento debuta la enfermedad.

Durante mi estancia en la Universidad de Pittsburgh, trabajando con el Dr. Brown, estudié el origen y las causas de la RI. En primer lugar, contribuí a descifrar los mecanismos bioquímicos y celulares por los que los inmunosupresores empleados en el Protocolo de Edmonton causaban RI. Por otro lado, descubrimos el potencial terapéutico para el tratamiento de la diabetes del Factor de Crecimiento Hepático, una adipocitoquina elevada en los pacientes obesos. Y finalmente, demostramos la prueba de concepto de que la RI en el músculo puede ser aliviada mediante la manipulación de los niveles intracelulares de lípidos. Años después, trabajando en el Children’s Hospital de Pittsburgh bajo la dirección del Dr. Dong contribuimos a descifrar los mecanismos moleculares de la RI hepática, y propusimos al factor transcripcional FoxO1 como una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la diabetes. En el 2009, ya de vuelta en España, mi investigación contribuyó a explicar la predisposición que tienen los recién nacidos de madres con embarazos complicados por diabetes gestacional a sufrir diabetes y obesidad en la edad infanto-juvenil y adulta, un hecho que explica en parte la pandemia de diabetes. Actualmente, estamos estudiando la proteína encargada de degradar la insulina,

y buscamos nuevos compuestos de origen marino con actividad farmacológica para el tratamiento de la diabetes.

Se han desarrollado una gran cantidad de fármacos que estimulan la secreción de insulina y/o reducen la RI. La metformina es el primer fármaco de elección para el tratamiento de la diabetes. Cuando el tratamiento resulta ineficaz se combina con un segundo fármaco de acción sinérgica, como los antidiabéticos orales sulfonilureas, glinidas, inhibidores de DPP4, y agonistas de GLP1, o bien, se comienza la insulinización del paciente.

Frecuentemente es necesario administrar simultáneamente tres o más medicamentos para el manejo terapéutico del paciente, lo que se conoce como polifarmacia. La polifarmacia es un reto para la investigación traslacional en diabetes ya que el paciente incrementa el riesgo de sufrir efectos secundarios, de cometer errores en la toma de medicamentos, disminuye su adherencia al tratamiento, y aumenta el gasto sanitario. No obstante, avances prometedores en el campo de la ingeniería química están permitiendo el desarrollo de medicamentos que en una sola pastilla combinan dos fármacos antidiabéticos.

Pero el tratamiento de la DM en un futuro no muy lejano estará fundamentado en la aplicación del conocimiento del genoma humano a la farmacología, lo que se denomina la farmacogenética. Esta nueva disciplina establecerá el fármaco, la dosis y el tiempo que debe emplearse para el tratamiento en función del perfil genético de cada paciente.

## **5. Papel de la enfermería en la diabetes**

No quisiera finalizar esta lección sin aludir al papel que tiene la Enfermería en el contexto de la diabetes. Entre las funciones más importantes que puede desempeñar este colectivo quiero destacar la educación terapéutica.

Se trata de una herramienta necesaria para conseguir la motivación y fortaleza necesarias para que el paciente y sus familiares puedan convivir con esta enfermedad crónica. De cara al paciente, el objetivo es conseguir una toma de conciencia y un cambio de actitud frente a su enfermedad. El paciente diabético tipo I debe conocer las herramientas a su alcance para el autocontrol y autoanálisis de la enfermedad; mientras que el tipo 2 debe ser capaz de realizar un cambio en sus hábitos alimenticios y la actividad física. Una buena educación terapéutica mejora el estado de ánimo y emocional del paciente, los autocuidados, y la calidad de vida.

El impacto sanitario y económico de la DM requiere que una parte de los profesionales de la enfermería se especialice en la enfermedad con el objetivo de asumir una mayor responsabilidad, y proporcionar un mayor nivel de atención a los pacientes. Uno de los mayores escollos a superar es la heterogeneidad de los programas de formación entre las distintas Comunidades Autónomas, que en muchos casos no tienen valor curricular específico para trabajar en la atención de pacientes con diabetes.

En conclusión de esta Lección inaugural, podemos decir que aún nos quedan muchos retos que afrontar para combatir la pandemia del siglo XXI. Pero debemos ser optimistas y generosos con nuestro esfuerzo y trabajo, tanto desde el abordaje de la investigación traslacional, como desde el de los cuidados y la educación terapéutica proporcionados por la Enfermería. Ambos, son dos caras de la misma moneda: la diabetes.



Muchas gracias por su atención.