

S U M A R I O



EDITORIAL

E. Faure Nogueras (pág. 9)

PREMIOS S.E.D.

Insulino-resistencia en la inflamación: ¿Cómplices en la selección natural?

J.M. Fernández-Real Lemos (pág. 13)

Osteoporosis secundarias a enfermedades metabólicas: la diabetes mellitus tipo 1 y el hueso

F. Escobar-Jiménez (pág. 25)

Alteraciones lipoprotéicas en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: Efecto del control glucémico y el ejercicio físico

A. Pérez Pérez (pág. 37)

S.E.D.

Simposio cardiopatía isquémica y diabetes (pág. 44)

Simposio retinopatía diabética (pág. 49)

Encuentros con el experto (pág. 54)

F.E.A.E.D.

Mesa redonda. Metodología y comunicación (pág. 62)

Mesa redonda. Modelos organizativos (pág. 65)

Encuentros con el experto (pág. 73)

Grupo de trabajo de comunicación e imagen de la F.E.A.E.D. (pág. 76)

F.E.D.E.

Conferencias (pág. 78)

Mesa redonda. Visión de la diabetes (pág. 89)

Mesa redonda. Aspectos sociales y laborales (pág. 93)

Mesa redonda. Asociacionismo (pág. 104)

Experiencias personales en diabetes (pág. 107)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 1

Enero-Marzo 2000

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga
Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

Juan Emilio Feliú Albiñana, Madrid
Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona

Pedro Martul Tobio, Bilbao
Bernat Soria Escoms, Alicante

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
Isabel Valverde, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcg.es/sed>

EDICIONES ERGON S.A.

Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergon@ergon.es

Publicación trimestral

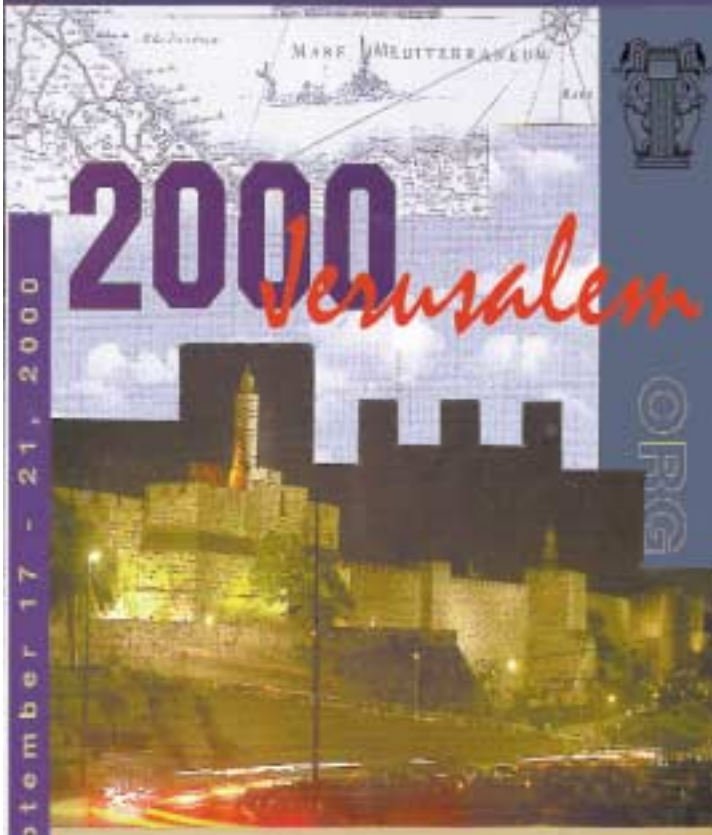
Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

Copyright 1999

Sociedad Española de Diabetes
Ediciones Ergon S.A.



36TH ANNUAL MEETING
EUROPEAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF DIABETES



2000
Jerusalem

Jerusalem, Israel, September 17 - 21, 2000

OPRG

RELIGIONS WERE BORN HERE.
TRADITIONS WERE DEVELOPED HERE.
LITERATURE AND ART WERE INSPIRED HERE.
JERUSALEM.
EASD 2000 WILL TAKE PLACE HERE.



Preliminary Announcement

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 1

Enero-Marzo 2000

SUMARIO

EDITORIAL

Eduardo Faure Nogueras 9

PREMIOS S.E.D.

Insulino-resistencia en la inflamación: ¿Cómplices en la selección natural?
J.M. Fernández-Real Lemos 13

Osteoporosis secundarias a enfermedades metabólicas: la diabetes mellitus tipo 1 y el hueso
F. Escobar-Jiménez 25

Alteraciones lipoprotéicas en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: Efecto del control glucémico y el ejercicio físico
A. Pérez Pérez 37

S.E.D.

SIMPOSIO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y DIABETES

Hiperglucemia como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica
A. de Leiva 44

Special problems in the management of cardiovascular disease in diabetics
P. Nicol 47

SIMPOSIO RETINOPATÍA DIABÉTICA

Fisiopatología de la retinopatía diabética
R. Simó Canonge 49

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Heterogeneidad de la diabetes mellitus tipo 2
Serrano Ríos 54

Diabetes tipo 1 en el niño menor de 5 años
M. Oyarzabal, M. Chueca, M.J. López, C. Luziriaga, I. Rica, M. Rodríguez 57

Predicción y prevención de DM-1: Prediabetes
A. de Leiva 60

F.E.A.E.D.

MESA REDONDA. METODOLOGÍA Y COMUNICACIÓN

Metodología de la educación sanitaria en diabetes
M.A. María María 62

MESA REDONDA. MODELOS ORGANIZATIVOS

Modelos organizativos de programas de educación: centros de gran tamaño	
<i>A.L. Calle Pascual</i>	65
Modelos organizativos de programas de educación diabetológica en Canarias	
<i>M.P. Peláez Alba, A.I. Jorge Cascón, C. Cedrés Melián, M. Vera Pineda, A. Ramos Hernández</i>	68
¿Estamos evolucionando en la educación diabetológica?	
<i>M. Amaya Baro</i>	71

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Dificultades educativas en las complicaciones	
<i>C. Bande Rodríguez</i>	73

GRUPO DE TRABAJO DE COMUNICACIÓN E IMAGEN DE LA F.E.A.E.D.

Relaciones externas	
<i>F.J. López Domínguez</i>	76

F.E.D.E.

CONFERENCIAS

Nuevos avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2	
<i>J.J. Barbería Layana</i>	78
Prevención de la diabetes mellitus tipo 1	
<i>M. Aguilar</i>	81
Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus	
<i>J. Madrid Conesa</i>	86

MESA REDONDA. VISIÓN DE LA DIABETES

Visión de la diabetes desde el punto de vista del diabético, educador y diabetólogo, a escala nacional e internacional	
<i>F.L. Sánchez Martínez</i>	89

MESA REDONDA. ASPECTOS SOCIALES Y LABORALES

Integración psicosocial vs discriminación social	
<i>A. Tejedor Azpeitia</i>	93
¿Existe discriminación laboral?	
<i>J.M. Gómez Moreno</i>	95
Permiso de conducir: ¿qué hacer?	
<i>A. Torres Moliner</i>	97
Cobertura sanitaria. Nuestros derechos	
<i>J. Sanhonorato Vázquez</i>	101

MESA REDONDA. ASOCIACIONISMO

Ventajas del asociacionismo	
<i>A. Almansa Bernal</i>	104

EXPERIENCIAS PERSONALES EN DIABETES

Experiencias personales en diabetes	
<i>V. Casas Gutiérrez</i>	107

Con el número 1 del volumen 17 del año 2000, inicio mi andadura como Editor Jefe de la revista *Avances en Diabetología*. Es para mí un gran honor y una importante responsabilidad que asumo agradecido a todos quienes han confiado en mí, esperando no defraudar.

En primer lugar un particular reconocimiento a los profesores Enrique Blázquez Fernández y José Enrique Campillo Álvarez por su magisterio y su entrega en la dirección de la revista que ha permitido su inicio y desarrollo hasta el nivel que presenta en la actualidad.

En un primer contacto con la realidad interna de la revista, me ha llamado la atención cierta distancia entre la revista y diversos estamentos integrantes de la Sociedad Española de Diabetes, como lo atestiguan la falta de parte de los originales, que en particular, deberían haber constituido este número y sobre todo una falta, casi alarmante, de originales remitidos a la revista. Es por ello, que el principal objetivo de esta nueva andadura es corresponsabilizar a todos los constituyentes de la Sociedad Española de Diabetes con el funcionamiento de su órgano de expresión a la par que ofrecer el trabajo de todo el Comité Editorial para que dicha correspondencia tenga el cauce más apropiado. Posteriores retos podrán ser planteados en adelante.

En definitiva, dar las gracias a quienes nos han precedido por su generosidad y a todos por vuestra futura colaboración y estímulo, espero en mi nombre y en el del futuro Comité Editorial, ser útiles y no defraudaros.

Eduardo Faure Nogueras

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica artículos de interés clínico o experimental relacionados con la investigación diabetológica o de campos afines a ella, en castellano y preferentemente en inglés. Los artículos serán considerados por el Comité Editorial y por los evaluadores que éste considere oportunos, de acuerdo con los siguientes tipos de publicaciones:

Artículos originales, que no excedan de ocho hojas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

Comunicaciones rápidas, con un máximo de dos páginas impresas o 1.700 palabras incluyendo texto, bibliografía y dos ilustraciones (tablas o figuras).

Cartas al Editor, que no excedan de una página o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

Artículos de Revisión, que serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar ideas de conjunto o puntos sobre temas de actualidad o de gran interés general.

Avances en Diabetología, no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación. Original y dos copias de los artículos (incluyendo tablas y figuras) se enviarán a la siguiente dirección:

Dr. Eduardo Faure Noguera, Editor de *Avances en Diabetología*, (Ediciones Ergon, S.A. Arbolada, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta firmada por uno de los autores en la que testifique que los demás coautores del trabajo están de acuerdo con su publicación en la forma y contenido enviado al Editor.

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La primera página del manuscrito constará del título del trabajo, nombres de los autores (nombre y primer apellido completos) y de la institución donde se ha realizado. Asimismo, se incluirá un título reducido para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se describirán de una forma clara y concisa los estudios

realizados, hallazgos fundamentales y conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 5 a 10 palabras claves, que definan la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la introducción se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. Los Materiales y Métodos utilizados se presentarán de forma que puedan ser reproducidos por otros investigadores. Los Resultados no podrán presentarse simultáneamente en una tabla y una figura y se describirán de forma clara, pero sin comentarios o discusiones de ellos. Cuando se considere oportuno, podrá indicarse al Editor en qué lugar se deben reproducir las tablas o figuras, mediante una indicación en el margen correspondiente del manuscrito. En la Discusión se deberán interpretar los resultados en función de los conocimientos propios del campo científico objeto del trabajo, evitándose las especulaciones o la repetición de lo descrito en los Resultados. La conclusión final deberá incluirse en el párrafo final del manuscrito. Los Resultados y Discusión pueden presentarse juntos, especialmente en las Comunicaciones Rápidas.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias debe estar de acuerdo con el utilizado por el Index Medicus. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de la diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

No se aceptarán citas relacionadas con: comunicaciones personales, datos no publicados, ma-

nuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su correspondiente leyenda. Se recomienda la presentación de un número elevado de datos.

ILUSTRACIONES

Las figuras deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción correspondiente a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe ser evitada su identificación. Las leyendas de las ilustraciones deben mecanografiarse a doble espacio, en una hoja aparte.

Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

ABREVIACIONES

Excepto para las unidades de medida, no se aconseja el uso de las abreviaciones. Sin embargo, en el caso de que se utilicen, la primera vez que se citen, deben ir precedidas de las palabras que representan.

DENOMINACIONES PARA DROGAS

En general se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso, escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra revista.

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial y evaluadores/as anónimos/as. Si un artículo enviado a los autores para su modificación, no se recibe en la Editorial en un período de tres meses, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

Insulino-resistencia en la inflamación: ¿Cómplices en la selección natural?*

J.M. Fernández-Real Lemos

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (UDEN). Hospital Universitario de Girona «Dr. Josep Trueta». Girona.

Correspondencia: J.M. Fernández-Real Lemos, Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (UDEN), Hospital Universitario de Girona, Ctra. de Francia, s/n. 17007 Girona.

*Premio Jóvenes Investigadores Lilly

La sensibilidad a la insulina queda definida como el cambio en la desaparición de glucosa plasmática determinado por el cambio por unidad de concentración de insulina. Se habla de insulino-resistencia cuando se observa una respuesta biológica por debajo de lo normal a una concentración dada de insulina. Aunque los efectos de la insulina son pleiotrópicos, el término «insulino-resistencia» se refiere típicamente a las acciones de la insulina sobre la homeostasis de la glucosa. El tejido muscular es el principal responsable del aprovechamiento de la glucosa inducido por insulina. La resistencia del músculo a este efecto mediado por la insulina es un hallazgo común en pacientes no diabéticos con intolerancia a la glucosa⁽¹⁻³⁾, en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente^(4,5), y presenta grandes diferencias interindividuales en los sujetos con tolerancia normal a la glucosa^(6,7).

Durante largo tiempo se ha considerado el adipocito como un simple tanque de almacenamiento del exceso de energía, y de hecho, como tal es muy efectivo, ya que se ha calculado que un individuo promedio que atesorase una energía acumulada en forma de glucógeno igual a la almacenada en forma de lípidos debería pesar 55 kg más⁽⁸⁾. No obstante, los adipocitos tienen funciones de un órgano secretor y constituyen un tejido capaz de mediar su propio metabolismo además de constituir un almacén de sustratos y un regulador del metabolismo sistémico. Como órgano secretor, el adipocito produce la *leptina*, descubierta inicialmente a partir de un modelo de obesidad animal, resultado de una mutación genética

puntual⁽⁹⁾. Posteriormente se ha comprobado que el tejido adiposo humano también sintetiza y agrega leptina, en proporción a la cantidad de tejido adiposo total^(10,11). El adipocito también sintetiza y segrega factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleukina 6 (IL-6), junto con el macrófago y el tejido muscular^(12,13). Esta producción de FNT- α podría producir insulino-resistencia sistémica incrementando la lipólisis. Junto con los hepatocitos, células endoteliales y musculatura lisa vascular, el tejido adiposo produce el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La concentración de PAI-1 se correlaciona con el peso corporal y específicamente con el tejido adiposo visceral⁽¹⁴⁾. El adipocito también constituye la fuente principal de angiotensinógeno⁽¹⁵⁾, de adiposina⁽¹⁶⁾ y de la proteína estimulante de la acilación (ASP)⁽¹⁷⁾. Por último, el tejido adiposo dispone de receptores cuya importancia e implicaciones en el ser humano se están empezando a describir, como los receptores β_3 adrenérgicos, los colinoceptores y el receptor nuclear γ activado por sustancias estimuladoras de la proliferación de los peroxisomas (PPAR- γ) (revisados en⁽¹⁷⁾).

Con la evidencia de una actividad secretora y reguladora tan intensa como la que poseen los adipocitos, es sorprendente constatar cómo en revisiones relativamente recientes (1988) no se otorgaba a este tejido un papel preponderante en la génesis de uno de los trastornos de insulino-resistencia más común, como es la diabetes mellitus no insulino-dependiente. La patogenia de esta entidad se circunscribía a un triunvirato: la célula β , el hígado y el tejido muscular⁽¹⁸⁾. Más recientemente, se ha

intentado subsanar este olvido, calificando al tejido adiposo como «cuarto mosquetero»⁽¹⁹⁾. Concretamente se hacía mención al hecho de que aunque el efecto de captación de glucosa por el músculo se considera necesario para el desarrollo de diabetes mellitus no insulino-dependiente, por sí mismo es insuficiente para justificar la aparición de hiperglucemia basal. Ello solamente sucede cuando la concentración de insulina cae por debajo de un nivel a partir del cual no es capaz de suprimir la liberación de ácidos grasos no esterificados y de glicerol por parte del adipocito⁽¹⁹⁾.

El hígado también posee una importancia capital en la regulación de la homeostasis de la glucosa. La insulina ejerce sobre el tejido hepático un importante efecto que queda reflejado en el hecho de que la producción hepática de glucosa se incrementa hasta en un 30% a partir del momento en que aparece hiperglucemia basal, resultado de un aumento de la glucogenólisis y neoglucogénesis⁽²⁰⁾.

En los últimos años está adquiriendo cada vez más importancia la interrelación entre diferentes agentes producidos por el sistema inmune y el adipocito con sus sistemas efectores, a nivel del propio sistema inmune y el hepatocito. Nos estamos refiriendo a las citoquinas.

Las células hepáticas responden a muchos de los factores a través de receptores de la superficie celular. De acuerdo con Baumann y Gauldie⁽²¹⁾, los mediadores inflamatorios se dividirían en cuatro categorías: 1) citoquinas del tipo de la interleukina-6 (IL-6), de las cuales la IL-6 sería el máximo representante; 2) citoquinas

del tipo interleukina-1 (IL-1) (incluyendo la IL-1 α , IL-1 β , FNT- α y FNT- β); 3) glucocorticoides, y 4) factores de crecimiento (incluyendo la insulina). Las citoquinas actuarían como estimuladores primarios de la expresión del gen de las proteínas de fase aguda (APP), mientras los glucocorticoides y los factores de crecimiento actuarían más como moduladores de la acción de la citoquina. La insulina atenúa la estimulación de las citoquinas del tipo IL-6 e IL-1 de la mayoría de genes de la respuesta de fase aguda en las células hepáticas humanas^(22, 23). Por tanto, la falta de acción insulínica, como pasa en los pacientes con DM-2, o en aquellos con deficiencia insulínica no sustituida, no serían capaces de bloquear las acciones del factor de necrosis tumoral, de la IL-1 e IL-6, dando lugar a una reacción de fase aguda prolongada.

La insulina inhibe la síntesis de proteínas de fase aguda en los animales de experimentación, en las células tumorales de hepatoma en cultivo⁽²²⁾ y en hepatocitos humanos cultivados⁽²³⁾. El hígado es el órgano diana de los mediadores del sistema inflamatorio y es también el órgano responsable de determinar las concentraciones de metabolitos esenciales en el organismo en una fase crítica de estrés. Nuestro grupo (en colaboración con el grupo del Dr. Puget) ha demostrado recientemente que la insulina podría regular la síntesis de una proteína hepática que actúa en los procesos inflamatorios, la transcortina (CBG)⁽²⁴⁾.

Existen diferentes líneas de evidencia según las cuales la insulina poseería una acción anti-inflamatoria a través de una represión de diferentes

citoquinas^(22, 23). A continuación revisamos el estado de la cuestión referente a la fisiopatología del factor de necrosis tumoral y la interleukina-6 en relación con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-ALFA (TNF- α)

En estudios recientes se está vislumbrando que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) desempeña una función reguladora en la fisiopatología de la insulino-resistencia. El TNF- α se expresa en el tejido adiposo humano, se halla elevado en la mayoría de sujetos obesos, y su expresión se relaciona directamente con la resistencia a la insulina evaluada mediante «clamp» euglucémico, con la insulinemia y con la trigliceridemia^(12, 13). El aumento en la expresión del gen del TNF- α en el músculo y en el tejido adiposo^(12, 13, 25) induciría insulino-resistencia gracias a su capacidad de fosforilar la serina del sustrato-1 del receptor de la insulina, disminuyendo la actividad tirosín-quinasa del receptor de la insulina⁽²⁶⁾. La pérdida de peso conduce a una disminución de la expresión TNF- α , paralelamente a un aumento en la insulino-sensibilidad. Además, esta expresión se relaciona inversamente con la actividad de la lipoproteinlipasa⁽¹²⁾. Esta actividad lipoproteinlipasa del tejido adiposo predomina sobre la muscular en situación de discreta hiperinsulinemia, conduciendo al acúmulo de triglicéridos por el tejido adiposo. Si la hiperinsulinemia se acentúa, predomina progresivamente la acción lipoproteinlipasa del tejido muscular, por lo que se

limita la expansión del tejido adiposo⁽²⁷⁾. De esta forma, el TNF- α quizá constituya un factor regulador que se sintetice en respuesta al aumento de tamaño del tejido adiposo, limitándolo a expensas de producir hiperinsulinemia. Estudios genéticos recientes en indios Pima han mostrado una asociación entre la cantidad de grasa corporal y un marcador próximo al locus del gen del TNF- α ⁽²⁸⁾.

En los seres humanos existe evidencia de que las citoquinas pueden regular o ser reguladas por la composición corporal y la resistencia a la insulina. En *primer lugar*, hemos observado que los individuos que son homocigotos para la ausencia de lugar de restricción -resultado de la sustitución de una guanina por una adenina- en la posición -308 del promotor del gen del FNT- α , muestran un aumento del porcentaje de masa grasa y de concentraciones séricas de leptina, así como una disminución del índice de sensibilidad a la insulina⁽²⁹⁾. Esta sustitución se halla asociada a unas tasas más altas, tanto constitutivas como inducibles, de transcripción del gen del FNT- α que las del alelo «wildtype»⁽³⁰⁾. Los individuos con esta mutación también muestran un aumento del índice de masa corporal en estudios epidemiológicos⁽³¹⁾. Por otro lado, se ha demostrado que este alelo (*TNF2*) está asociado a una mayor morbi-mortalidad en población gambiana afecta de malaria cerebral⁽³²⁾, sugiriendo así que existe un factor común en las funciones tanto metabólicas como inmunes del FNT- α . En Gambia, la frecuencia del alelo *TNF2* es de 0,16, lo cual implica que este alelo se mantiene debido a la existencia de heterocigotos y un nivel óptimo de respuesta del FNT-

α contra una gran variedad de infecciones. Aunque las mutaciones dentro de los elementos reguladores del gen del FNT- α no se asociaron a un aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus no insulino-dependiente en un estudio⁽³³⁾, no existe información epidemiológica de su asociación a resistencia a la insulina.

Las diferencias en la composición corporal y la resistencia a la insulina parecen estar restringidas al gen del FNT- α porque los polimorfismos del gen FNT- β no están asociados a estas características fenotípicas⁽³⁴⁾.

En *segundo lugar*, las personas obesas muestran aproximadamente dos veces más mRNA para el receptor-2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) en tejido graso y aproximadamente seis veces más fracción TNFR2 soluble (TNF2s) circulante comparado con los individuos delgados⁽³⁵⁾. El FNT- α actúa a través de al menos dos conocidos receptores de superficie celular (TNFRs): TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80)^(36, 37). La fracción soluble TNFR2s resulta de una escisión proteolítica de la porción extracelular del TNFR2^(38, 39) cuando el FNT- α se une a sus receptores, y de esta forma la concentración plasmática de TNFR2s se cree constituye un indicador de la acción previa del FNT- α ⁽³⁹⁾. Las concentraciones plasmáticas de TNFR1s parecen estar relacionadas con la secreción de insulina según estudios recientes⁽⁴⁰⁾. En cambio, la concentración plasmática de TNFR2s es proporcional a la acción de la insulina. La expresión del tejido adiposo del TNFR2 se relaciona muy íntimamente con el IMC y los niveles de insulinemia⁽³⁵⁾. Recientemente, hemos encontrado que los niveles

plasmáticos de TNFR2s estaban asociados con el IMC, la relación cintura/cadera (RCC) y con la resistencia a la insulina, independientemente del IMC y RCC⁽⁴¹⁾. La asociación entre el TNFR2s y la resistencia a la insulina se ha observado también en otras situaciones asociadas a una insensibilidad a la insulina como, por ejemplo, en la distrofia miotónica⁽⁴²⁾.

La concentración plasmática de TNFR2s es proporcional a diferentes parámetros indicadores del compartimento muscular, como la masa libre de grasa obtenida mediante impedanciometría y la circunferencia muscular del brazo⁽⁴¹⁾. Dado que el FNT- α es un fuerte inductor de la expresión del TNFR2 en los adipocitos⁽³⁵⁾ y en otros tipos celulares⁽⁴³⁾, se ha especulado que la asociación entre el compartimento muscular y la resistencia a la insulina se podría atribuir a un aumento de la producción por parte del músculo del TNFR2s, dando lugar a una estabilización de los homotrimeros del FNT- α , determinando como resultado una resistencia a la insulina a nivel del adipocito. Estos hallazgos se podrían relacionar con la hipótesis del genotipo ahorrador («thrifty genotype»). Neel postuló, en 1962, que existiría un «genotipo ahorrador» que tendría una ventaja selectiva en la evolución para nuestros antepasados, explicando así la presencia de diabetes tipo 2 en todas las poblaciones⁽⁴⁴⁾. Estos antepasados, cazadores-recolectores, se hallaban expuestos a fluctuaciones periódicas de ayuno-abundancia⁽⁴⁴⁾. El genotipo ahorrador en los diabéticos tipo 2 podría no ser más que (o contribuir a) la resistencia a la insulina que se demuestra a nivel muscular⁽⁴⁵⁾. Una resistencia

selectiva a la insulina en el músculo tendría el efecto de mitigar la hipoglucemia que ocurriría durante el ayuno, y además permitiría, al mismo tiempo, el almacenamiento de energía en el tejido adiposo y en el hígado durante los períodos de abundancia. Estas dos características determinarían la supervivencia para los cazadores durante los períodos de ayuno prolongado^(46, 47). Tanto el FNT- α como el TNFR2s, cuyos niveles plasmáticos aumentan durante el ejercicio⁽⁴⁸⁾, serían mediadores de la resistencia a la insulina a nivel del músculo. La inducción de resistencia a la insulina a nivel muscular permitiría el comportamiento de búsqueda alimentaria y evitaría el consumo de glucosa por parte de órganos no vitales, protegiendo así tanto el sistema inmunitario como el cerebro.

En *tercer lugar*, los ratones «knockout» para el gen del TNFR2 (p75^{-/-}) alimentados con una dieta rica en grasa, presentan una menor ganancia ponderal y unas concentraciones más bajas de insulina, como expresión de una mejoría de sensibilidad a la insulina, en comparación con los ratones «wildtype» en un estudio reciente⁽⁴⁹⁾. Las concentraciones de leptina circulantes también eran claramente dependientes del genotipo del receptor del FNT- α . Así, los ratones machos p75^{-/-}, presentaron los niveles más bajos de leptina a las 4 y 18 horas después del ayuno. Los ratones p75^{-/-}, alimentados con una dieta rica en grasa, fueron los únicos ratones que mostraron una reducción de los niveles de leptina tras un período de ayuno prolongado⁽⁴⁹⁾. En los humanos se ha identificado una mutación en el gen del receptor 2 del FNT- α que se ha asociado al IMC y a unas mayores concen-

traciones de leptina circulante en individuos no diabéticos y en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta.

En este sentido, la hipótesis de Wilson y cols.⁽³⁰⁾ es interesante. Estos autores proponen que diferentes genotipos de citoquinas (FNT- α ?, TNFR2?) existirían en la población como resultado de la presión selectiva de las enfermedades infecciosas. Podría ser que genotipos específicos de citoquinas fueran beneficiosos en la erradicación de enfermedades infecciosas, pero creando un fenotipo «proinflamatorio», predispondrían a enfermedades inflamatorias crónicas o a unas formas más severas de enfermedades inflamatorias con una evolución clínica peor, independientemente de si el desencadenante inicial es un agente infeccioso, autoinmune, o cualquier causa suficiente para estimular una respuesta inflamatoria⁽³⁰⁾.

Finalmente, es posible que diferentes vías metabólicas y de reconocimiento de nutrientes hayan evolucionado en paralelo a los diferentes mecanismos involucrados en nuestra lucha contra la infección. Se ha hipotetizado que el FNT- α surgió a partir de una molécula de reconocimiento primordial del sistema inmune innato⁽⁵⁰⁾. La proteína adipocitaria relacionada con el complemento, AdipoQ, es una proteína abundante en suero, secretada exclusivamente por las células adiposas, que se ha implicado en la homeostasis energética. AdipoQ es un homólogo muy cercano de la proteína del complemento Clq, que se halla involucrada en el reconocimiento de los agentes microbianos. Curiosamente, estudios recientes de la estructura del AdipoQ han revelado una homología in-

esperada con la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), estableciendo así una relación evolutiva entre las familias del Clq y del TNF⁽⁵⁰⁾. Por tanto, desde una perspectiva evolutiva, la misma molécula (TNF) habría servido para el reconocimiento molecular de los agentes microbianos, como un factor importante en su erradicación, como un regulador que actúa como señal entre las células del sistema inmunitario y como agente modulador de diferentes vías metabólicas y de reconocimiento de nutrientes. Teniendo en cuenta este último aspecto, trabajos muy recientes han sugerido la existencia de un eje FNT- α -leptina, en el cual la leptina y el FNT- α tendrían una interrelación mutua. El FNT- α estimula la secreción de leptina en adipocitos cultivados y en ratones obesos y, en un proceso de retroalimentación, la administración de leptina a ratones disminuye la expresión FNT- α en un 40%⁽⁵¹⁻⁵³⁾. La administración del FNT- α aumenta las concentraciones de leptina circulante en humanos⁽⁵⁴⁾ y la concentración plasmática de TNFR1s se halla en proporción a la de leptina⁽⁵⁵⁾. La función coordinada de estos dos sistemas podría estar involucrado en el control de la saciedad y la ingesta alimentaria. El sistema TNF podría contribuir a explicar las grandes variaciones en las concentraciones de leptina circulantes a unos niveles similares de adiposidad. En un estudio reciente observamos que los niveles circulantes de los sTNFR eran proporcionales al IMC y a la leptina en adultos jóvenes, pero no en adultos mayores (JMR, JV, WR, observaciones no publicadas). Se ha especulado que cuando el eje leptina-FNT- α es funcionante, el resultado es

un IMC más bajo y unas concentraciones más bajas de leptina. En esta hipótesis, los individuos con un eje leptina-FNT- α defectuoso (individuos mayores) tendrían una tendencia a un IMC mayor y a unas concentraciones de leptina más elevadas, además de unas concentraciones desproporcionalmente más elevadas de TNFR2s.

INTERLEUKINA-6

La interleukina-6 (IL-6) es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos de células inmunes, endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, ayudando tanto a la reacción inflamatoria como a las respuestas inducidas por el estrés⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Estudios recientes han demostrado que las citoquinas producidas localmente tienen unas propiedades importantes autoparacrina que influyen en las diferentes funciones del tejido adiposo⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾, aparte de otros posibles efectos en otros tejidos. Por eso, la IL-6 se cree, hipotéticamente, que es la responsable de las anomalías de los lípidos en los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina⁽⁶⁰⁾. Esta hipótesis está basada en el descubrimiento de un aumento de los marcadores de la respuesta de la fase aguda, incluyendo la proteína C reactiva y el cortisol, paralelamente a la dislipemia (disminución del HDL plasmático y aumento de la concentración de triglicéridos) en pacientes con este síndrome⁽⁶⁰⁾. La IL-6 inhibe la actividad lipoproteín-lipasa (LPL) del adipocito⁽⁶¹⁾ y produce un aumento de la secreción de triglicéridos hepáticos en ratas⁽⁶²⁾. En el hombre, la acción de la IL-6 está asociada también

a un aumento de los ácidos grasos libres en plasma (AGL)⁽⁶³⁾. Dado el papel patofisiológico de la IL-6 en el metabolismo de los lípidos, es admisible hacer la hipótesis de que las alteraciones de los niveles de lípidos se pueden atribuir a las diferencias genéticas en la tasa de transcripción de la IL-6.

Recientemente, se ha hallado un polimorfismo en la región limítrofe 5' del gen de la IL-6 (en la posición -174), en el cual se altera la respuesta transcripcional a estímulos como las endotoxinas y la interleukina-1⁽⁶⁴⁾. Específicamente, los individuos con el alelo G presentaban unas concentraciones plasmáticas de IL-6 más elevadas que los portadores del alelo C⁽⁶⁴⁾.

Dado que los individuos con síndrome de resistencia a la insulina también presentan concentraciones más elevadas de IL-6 en asociación con dislipemia, junto con el posible papel de la IL-6 en el metabolismo lipídico, tanto de los ácidos grasos como de los triglicéridos, se estudió el polimorfismo de la IL-6 G/C en relación con las concentraciones de ácidos grasos libres y con los valores de lípidos plasmáticos en ayunas.

Así, hallamos que este polimorfismo en el gen de la IL-6 en la posición -174 está asociado a unas concentraciones más elevadas de ácidos grasos libres en ayunas y después de la sobrecarga de glucosa, así como con las concentraciones de triglicéridos totales y VLDL en ayunas⁽⁶⁵⁾. Cuando se compara la estructura de la región limítrofe 5' de la IL-6 en un vector dado, temporalmente transferido a las células *He La*, la estructura -174 G muestra una expresión más elevada que la estructura -174 C⁽⁶⁴⁾. Esta diferente ta-

sa de transcripción se verificó al observar *in vivo* que los niveles de IL-6 eran más elevados en los individuos control con el alelo G⁽⁶⁴⁾. En nuestro estudio, los individuos con el alelo G mostraron una tendencia a tener unas concentraciones más elevadas de IL-6. De hecho, los seis individuos con concentraciones más altas de IL-6 tenían el alelo G. Se comprobó también que las concentraciones de IL-6 circulante se correlacionaron con las de ácidos grasos libres en ayunas y post-sobrecarga y con los triglicéridos totales y VLDL en ayunas. Esta asociación se mantuvo después de controlar el IMC y la insulinemia basal⁽⁶⁵⁾. Hemos de recordar, sin embargo, que las moléculas de las citoquinas circulantes se encuentran muy raramente en estado libre. La mayoría de las veces se hallan ligadas a proteínas transportadoras, autoanticuerpos y receptores solubles. El formato en *sandwich* típico de los inmunoensayos nos recupera las citoquinas libres y algunas ligadas ya predecibles, pero no capta las citoquinas que están ligadas a otros transportadores no predecibles. Se ha descrito una correlación significativamente positiva entre la concentración de IL-6 y la de triglicéridos en diferentes estudios epidemiológicos, en hombres con diferentes factores de riesgo cardiovascular⁽⁶⁶⁾ y en individuos centenarios sanos⁽⁶⁷⁾. Junto con nuestros descubrimientos, parece que aquellos individuos con una predisposición genética a una secreción de IL-6 más elevada (aquellos con el alelo G) tienen tendencia a alcanzar unas concentraciones más elevadas de triglicéridos tanto totales como VLDL y de ácidos grasos libres, así como una concentración más

baja de HDL-colesterol que los individuos portadores del alelo C⁽⁶⁵⁾. De hecho, estos últimos individuos tienen unas concentraciones muy estrechamente reguladas tanto de triglicéridos como de ácidos grasos libres, como hemos podido comprobar. En estudios recientes se ha demostrado que la IL-6 induce cambios fisiológicos que recuerdan un estado catabólico, que incluye un aumento del gasto de energía en reposo y un aumento de los ácidos grasos libres en plasma. Específicamente, las infusiones de IL-6 recombinante humana, en humanos induce un aumento del 60% en la concentración plasmática de ácidos grasos libres y un 105% de aumento de la tasa de aparición de los ácidos grasos libres en plasma⁽⁶³⁾. Estos efectos en los humanos pueden ser debidos a los efectos de la IL-6 sobre la actividad adipocítica LPL⁽⁶¹⁾ o al aumento de secreción de triglicéridos por parte del hígado, como se ha observado en ratas⁽⁶²⁾.

Las citoquinas actúan tanto en cascada como en red, y pueden regular la producción de otras citoquinas y de receptores de citoquinas. En este sentido, quizás el aumento de la producción de la IL-6 es solamente un reflejo de las acciones de otras citoquinas más íntimamente involucradas en las alteraciones de los lípidos, como por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). La administración de FNT- α a humanos determina un aumento de la concentración de triglicéridos al estimular tanto la secreción como, la síntesis de triglicéridos por parte del hígado⁽⁶⁸⁾. En un estudio reciente, la concentración de FNT- α se correlacionó positivamente con la concentración de VLDL-triglicéridos y negativamente

con la concentración de HDL-colesterol en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio⁽⁶⁹⁾. Nuestro grupo ha descrito recientemente una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de la fracción soluble de FNT- α y las concentraciones totales de triglicéridos en plasma y con el HDL-2 colesterol⁽⁷⁰⁾. En cambio, contrariamente a lo que pasa con la IL-6, los polimorfismos genéticos de FNT- α no comportan diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de lípidos⁽²⁹⁾.

También hemos descrito que este mismo polimorfismo de la IL-6 se asocia a diferencias interindividuales en sensibilidad a la insulina⁽⁷¹⁾. Es decir, aquellos sujetos con el alelo C, con una presunta menor tasa de transcripción de IL-6, poseen una mayor sensibilidad a la insulina a igualdad de índice de masa corporal y porcentaje de masa grasa⁽⁷¹⁾. Paralelamente, estos mismos sujetos poseen un menor recuento leucocitario total, menor número de neutrófilos y de monocitos⁽⁷¹⁾, parámetros, todos ellos que se habían asociado clásicamente a la resistencia a la insulina^(72, 73) pero desconociéndose su fisiopatología. Se ha de hacer mención que la IL-6 posee unas funciones hematopoyéticas indiscutibles^(74, 75), y que los ratones «knockout» para esta interleukina presentan un recuento de neutrófilos significativamente inferior^(74, 75). Como parámetro de acción indirecta de la IL-6 también demostramos que los individuos con alelo C presentan una menor glicosilación de las proteínas de fase aguda⁽⁷¹⁾.

Aparte de las anomalías en los lípidos, la IL-6 contribuye a la aterogénesis en varias otras maneras tales

como la inducción de moléculas de adhesión y el aumento de la permeabilidad endotelial. Unas concentraciones elevadas, tanto de IL-6 como de proteína C reactiva, se han relacionado recientemente con la mortalidad en los individuos sanos mayores⁽⁷⁶⁾. No se puede eludir el hecho de que tanto la hipertrigliceridemia como los niveles bajos de HDL quizá constituyan unos factores de confusión en esta asociación⁽⁷⁶⁾.

Todas las distintas medidas (triglicéridos en ayunas, VLDL, y ácidos grasos libres basales y post-sobrecarga) coincidieron con la hipótesis de que aquellos individuos con el «genotipo de respuesta citoquímica más alta» tienen más, probablemente, anomalías en los lípidos. En términos evolutivos, estos descubrimientos apoyan la hipótesis de que la predisposición genética a la inflamación podía ser beneficiosa en la respuesta al ayuno y a la lesión para nuestros antecesores, proporcionando sustratos para el metabolismo neuronal, pero esta ventaja se perdería con la occidentalización⁽⁷⁷⁾.

A continuación desarrollamos más ampliamente esta hipótesis.

INSULINO-RESISTENCIA DESDE UNA PERSPECTIVA EVOLUTIVA

Desde el punto de vista de Eaton y colaboradores, ha habido pocos cambios en nuestros genes desde la aparición del *Homo sapiens* hace aproximadamente unos 30.000 años^(46, 47). El hombre moderno está aún genéticamente adaptado al estilo de vida de la preagricultura, basado principalmente en la caza para sobrevivir en la comu-

nidad. Este estilo de vida exigía una gran actividad física, junto con una dieta rica en proteínas y baja en grasas, siempre y cuando los alimentos eran disponibles. Hubo seguramente frecuentes períodos de hambre⁽⁷⁸⁾. Por tanto, es probable que muchas de las reacciones metabólicas de los hombres modernos evolucionaron inicialmente para adaptarse a este estilo de vida. Pickup y Crook han especulado recientemente acerca del hecho de que tanto la alteración de la tolerancia a la glucosa como la diabetes mellitus tipo 2 eran maladaptaciones de la respuesta del sistema inmunitario innato normal a los desafíos del medio ambiente⁽⁷⁹⁾. De acuerdo con esta hipótesis, algunos individuos, ya sea genéticamente o de manera innata, tendrían un aumento de la respuesta al estrés y serían más susceptibles de desarrollar posteriormente diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)⁽⁷⁹⁾. La «enfermedad del sistema inmunitario innato» podría tener explicaciones alternativas. Nuestra hipótesis es que la inflamación sería intrínseca a la resistencia a la insulina y a la diabetes mellitus tipo 2, y que las condiciones ambientales determinan los efectos tanto beneficiosos como adversos de este genotipo «proinflamatorio».

La respuesta prolongada de fase aguda como consecuencia de la resistencia a la insulina

Tanto la infección como la lesión activan el sistema inmunitario que produce una serie de cambios metabólicos que ponen en desventaja y destruyen el organismo invasor y facilitan la reparación del tejido lesionado. La producción de citoquinas y moléculas oxidantes es parte del mecanismo altamente efectivo para crear un ambiente

hostil para los patógenos dentro de nuestro cuerpo⁽⁸⁰⁾. El mal pronóstico y la dificultad de curación de las heridas en los pacientes malnutridos, en los que se demuestra una menor capacidad de producción de citoquinas, nos indican la importancia de las citoquinas en la curación tanto de una infección como de una lesión⁽⁸¹⁾.

Una tendencia al aumento de la secreción de las citoquinas puede ser beneficioso en algunas situaciones como en la infección aguda y la lesión. Hemos de recordar que el porcentaje de infecciones endémicas (especialmente parasitismos), y la prevalencia de la discapacidad postraumática eran mucho más elevados hace 25.000 años que ahora, y que constituyen las principales causas de mortalidad desde el Paleolítico hasta el siglo XX⁽⁷⁸⁾. Por otro lado, la alimentación de los cazadores en la edad de piedra se podría equiparar a la de los humanos actualmente, pero solamente durante la época de caza, dado que durante el resto del año la ingesta era mínima. Aun hoy en día somos portadores de estos mismos genes, heredados de forma selectiva y acorde al estilo de vida de nuestros antepasados. Por tanto, en presencia de una ingesta de alimento de manera intermitente, podría ser beneficioso seleccionar aquellos genes que implican la mejor defensa contra las infecciones y las lesiones con el mínimo aporte calórico. Vaisman y cols. demostraron que los nonocitos de individuos obesos que tomaron 420 KJ/d durante 6 días, aumentaban tres veces su capacidad de producir FNT- α en respuesta a la fitohemaglutinina, o a la estimulación de endotoxinas *in vitro*, en comparación a la misma respuesta observada antes

de la restricción dietética⁽⁸²⁾. Otra evidencia indirecta que nos sugiere que nuestro genoma está diseñado para luchar contra las infecciones con una mínima ingesta de alimento es el hecho de que se ha notado un aumento de la mortalidad en pacientes malnutridos portadores de infección activa al empezar los suplementos nutricionales⁽⁸³⁾. A este respecto, la anorexia inducida por las citoquinas en los casos de lesión o infección severa podría ser un intento de evitar selectivamente la ingesta de nutrientes que podrían reducir la respuesta del huésped contra los patógenos⁽⁸⁴⁾.

La resistencia a la insulina es la principal condición asociada a muchas de las características de la diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome de resistencia a la insulina, incluyendo dislipemia, hipertensión, obesidad abdominal, hiperglucemia y aterosclerosis⁽²⁾. Proponemos que la resistencia a la insulina es quizá la causa del aumento en la respuesta citoquímica asociada a la reacción de fase aguda de la diabetes mellitus tipo 2. La concentración de ácido siálico, un marcador de fase aguda, se halla elevada en la DM-2 pero no en aquellos individuos con diabetes tipo 1 no complicada con control glucémico similar^(85, 86). Esto se ha interpretado como que «la resistencia a la insulina en el hígado es mucho más remarkable en la diabetes tipo 2 o que la insulina tiene un papel mucho menos importante en la regulación de la respuesta»⁽⁷⁹⁾. No estamos de acuerdo con la última parte de esta interpretación. Como se ha expuesto más arriba, la insulina inhibe la síntesis de proteínas de fase aguda en los animales de experimentación y en las células tu-

morales de hepatoma en cultivo^(22, 23). La «enfermedad del sistema inmune innato» podría ser, pues, considerada como una consecuencia de la resistencia a la insulina y la glucopenia celular. En distintas situaciones de resistencia a la insulina se desprende la secreción citoquinica:

- Es interesante percatarse de la influencia de la obesidad *per se* en la inmunidad innata y adaptativa. Niemann estudió 116 individuos obesos (IMC: $33,2 \pm 0,6$ kg/m²) y encontró que la obesidad se asociaba a un recurso leucocitario y linfocitario elevado, y una más alta tasa de fagocitosis de granulocitos y monocitos junto con una mayor actividad oxidativa⁽⁸⁷⁾. Las restricciones dietéticas (un equivalente a los períodos de ayuno de nuestros antecesores) constituyen agentes inductores de resistencia a la insulina⁽⁸⁸⁾. Por otro lado, el estar expuestos a una restricción proteica durante el período prenatal parece programar una resistencia a la insulina en la edad adulta^(89, 90).
- El ejercicio intenso es otra situación de resistencia a la insulina⁽⁹¹⁾ y un modelo de respuesta a la fase aguda. La respuesta de las citoquinas al ejercicio intenso se ha interpretado como un modelo de la respuesta de las citoquinas a la sepsis y al trauma⁽⁴⁸⁾. La influencia de la ingesta de carbohidratos en la función inmune después de ejercicio intenso y prolongado se ha valorado en un estudio reciente. En este estudio, la ingesta de carbohidratos determinó unas concentraciones más elevadas en plasma de glucosa e insulina, unas concentraciones más bajas de

cortisol, una disminución de las alteraciones de los valores de células inmunes, una disminución de la actividad de las células natural killers, y un valor más bajo de IL-6 durante el ejercicio intenso en relación a la ingesta de placebo⁽⁹²⁾. Estos datos sugieren que la ingesta de carbohidratos, posiblemente al mejorar la glucopenia intracelular durante ejercicio duro y prolongado, puede ayudar a reducir el estrés en el sistema inmunitario, y los niveles de citoquinas en la cascada inflamatoria. En relación con todo esto, hemos demostrado unas concentraciones más bajas de cortisol sérico después de sobrecarga oral de glucosa en individuos con obesidad abdominal y resistencia a la insulina en un ambiente basal no estresado⁽⁹³⁾.

- El envejecimiento está normalmente asociado a un aumento de la resistencia a la insulina⁽⁹⁴⁾. La producción de las proteínas circulantes de fase aguda⁽⁹⁵⁾, la secreción de citoquinas por parte de los monocitos y los macrófagos⁽⁹⁶⁾, y la fracción soluble del receptor 2 del factor de necrosis tumoral-alfa⁽⁴¹⁾ aumentan todos con la edad.

Otros hechos confirman la influencia mutua entre diferentes factores nutricionales, el sistema inmune y la resistencia a la insulina. En este sentido, la producción de FNT- α inducida por endotoxina en ratones se suprime parcialmente tras la administración de desferroxamina (un quelante del hierro)⁽⁹⁷⁾, mostrando la interacción entre los valores de hierro y la función inmunitaria. A este respecto, hemos encontrado que la concentración sérica de

ferritina, que se cree que se hallan influenciados por el hierro disponible y el FNT- α ⁽⁹⁸⁾, están directamente correlacionados con la resistencia a la insulina en humanos⁽⁹⁹⁾. Que la genética influye estas interacciones se indica por el hecho de que las mutaciones normalmente asociadas a hemocromatosis hereditaria están altamente representadas en nuestra población de pacientes con diabetes tipo 2⁽¹⁰⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Un genotipo de resistencia a la insulina o un genotipo citoquinico determinado, resultantes de la interacción con el medioambiente a escala evolutiva, serían beneficiosos en presencia de una dieta baja en grasas saturadas, con gran cantidad de fibra y proteínas, un aumento de la actividad física y períodos frecuentes de ayuno. Cualquier lesión accidental es erradicada con éxito, y la consecuencia es la transmisión de este gen con ventaja evolutiva. En ausencia de estas condiciones ambientales, podría desencadenar en una progresiva resistencia a la insulina. Al aumentar la edad y las distintas lesiones, resultado de la interacción acumulativa con el medio ambiente, la resistencia a la insulina progresa, entrando en un círculo vicioso que amplificaría la cascada inflamatoria, abocando finalmente a la aterosclerosis. Un individuo con un genotipo que implique una pobre respuesta citoquinica erradicará con menor éxito cualquier lesión. Las infecciones intracelulares crónicas se desarrollarán más probablemente en esta situación, pudiendo provocar una aterosclerosis si la erra-

dicación no es completa. Para nuestros antecesores, las ventajas de una respuesta citoquímica incrementada, o una resistencia insulínica moderada, superan los posibles inconvenientes de la aterosclerosis. Con una esperanza de vida de 35 años, el precio a pagar era muy bajo. No se puede llamar, en los términos de la ciencia evolutiva clásica, maladaptación genética, porque no afecta a la fertilidad. Pensamos que quizás estas «maladaptaciones» son «buenas adaptaciones» al ambiente, en la lucha de nuestros antecesores contra las enfermedades infecciosas, las lesiones y la curación de las heridas, o «maladaptaciones» de la vida actual a nuestro genoma.

En definitiva, en los últimos años se han abierto nuevos campos y líneas de investigación que ayudan a comprender cada vez mejor el complejo entramado de mecanismos imbricados en la acción de la insulina sobre el metabolismo hidrocarbonado.

BIBLIOGRAFÍA

- Shen S-W, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970;**49**:2151-2160.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595-1607.
- Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989;**32**:52-55.
- Laws A, Stefanick ML, Reaven GM. Insulin resistance and hipertriglyceridemia in non-diabetic relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**69**:343-347.
- Ho LT, Chang ZY, Wang JT, Li SH, Liu YF, Chen YD, Reaven GM. Insulin insensitivity in offspring of parents with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990;**7**:31-34.
- Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**64**:1169-1173.
- Reaven GM, Brand RJ, Chen Y-DI, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993;**42**:1324-1332.
- Stryer L. Fatty acid metabolism. En: *Biochemistry*. 4ª ed. New York: W.H. Freeman, 1995; 603-628.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;**372**:425-432.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannessian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;**334**:292-295.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;**1**:1155-1161.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation of obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;**95**:2111-2119.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;**95**:2409-2415.
- Shimomura J, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;**2**:800-803.
- Frederich RJ Jr, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992;**19**:339-344.
- Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992;**267**:12736-12741.
- Donahue WT, Eckel RH. Adipocyte metabolism in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1996;**3**:501-507.
- De Fronzo RA. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;**37**:667-687.
- Reaven GM. The fourth Musketeer—from Alexander Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995;**38**:3-13.
- Jeng C-Y, Sheu WH-H, Fuh MM-T, Cheng Y-DI, Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1994;**43**:1440-1444.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;**15**:74-80.
- Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase protein genes. *Mol Cell Biol* 1992;**12**:1789-1797.
- O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KCH y cols. Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. *Am J Physiol* 1995;**269**:E323-E330.
- Fernández-Real JM, Grasa M, Casamitjana R,

- Pugeat M, Barret C, Ricart W. Plasma total and glycosylated corticosteroid binding globulin (CBG) levels are associated with insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:3192-3196.
25. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;**97**:1111-1116.
26. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;**271**:665-668.
27. Cryer A. *Comparative biochemistry and physiology of lipoprotein lipase*. En: Lipoprotein Lipase. J. Borensztajn (ed). Chicago: Evener, 1987; 277-327.
28. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and marker near the tumor necrosis factor- α locus in Pima indians. *J Clin Invest* 1995;**96**:158-162.
29. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W y cols. The TNF- α Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997;**46**:1468-1472.
30. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumour necrosis factor alfa promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;**94**:3195-3199.
31. Hermann SM, Ricard S, Nicaud V y cols. Polimorphisms of the tumour necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. *Eur J Clin Invest* 1998;**28**:59-66.
32. McGuire W, Hill VS, Allsopp EM, Greenwood BM, Kwaitkoski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994;**371**:508-511.
33. Hamann A, Mantzoros C, Vidal-Puig A, Flier JS. Genetic variability in the TNF- α promoter is not associated with type II diabetes mellitus (NIDDM). *Biochem Biophys Res Commun* 1995;**211**:833-839.
34. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W y cols. A TNF- β gene Nco I polymorphism is not associated with hypertriglyceridemia or insulin resistance in lean and obese subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;**236**:829-832.
35. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997;**46**:451-455.
36. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;**13**:151-153.
37. Smith CA, Farrar T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, stimulation and death. *Cell* 1994;**76**:959-962.
38. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C y cols. Soluble forms of tumor necrosis factors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino-acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J* 1990;**9**:3269-3278.
39. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;**175**:323-329.
40. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Broch M, Casamitjana R, Vendrell J, Ricart W. The insulin response to intravenous glucose correlates with plasma levels of the tumor necrosis factor receptor-1. *Diabetes Care* 1999;**22**:868-870.
41. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W y cols. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor-2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;**47**:1757-1762.
42. Fernández-Real JM, Molina A, Broch M y cols. The TNF system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *Diabetes* 1999;**48**:1108-1112.
43. Winzen R, Wallach D, Kemper O, Resch K, Holtmann H. Selective upregulation of the 75-kDa tumor necrosis (TNF) receptor and its mRNA y TNF and IL-1. *J Immunol* 1993;**150**:4346-4353.
44. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress». *Am J Hum Genet* 1962;**14**:353-362.
45. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the («not-so») thrifty genotype. *Diabetologia* 1998;**41**:482-484.
46. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *J Engl J Med* 1985;**312**:283-289.
47. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988;**84**:739-749.
48. Pedersen BK, Nieman DC. Exercise immunology: integration and regulation. *Immunol Today* 1998;**19**:204-206.
49. Schreyer SA, Chua SC, LeBoeuf RC. Obesity and diabetes in TNF- α receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;**102**:402-411.
50. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;**8**:335-338.
51. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J y cols. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996;**97**:2152-2157.
52. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997;**100**:2777-2782.
53. Qian H, Hausman GJ, Compton MM, Azain MJ, Hartzell DL, Baile CA. Leptin regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, tumor necrosis factor, and uncoupling protein-2 expression in adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;**246**:660-667.
54. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel

- W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:4080-4082.
55. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I y cols. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:3408-3413.
56. Orban Z, Remaley A, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:2126-2133.
57. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:847-850.
58. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A y cols. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:4196-4200.
59. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;**128**:127-137.
60. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;**40**:1286-1292.
61. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;**52**:4113-4116.
62. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Stappans I, Grunfeld C. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;**136**:2143-2149.
63. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T y cols. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;**268**:E813-E819.
64. Fishman D, Faulds G, Jeffery R y cols. The effect of novel polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;**102**:1369-1376.
65. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**: en prensa.
66. Mendall MA, Patel P, Asante M y cols. Relation of serum cytokine concentration to cardiovascular risk factors and coronary artery disease. *Heart* 1997;**78**:273-277.
67. Baggio G, Donozan S, Monti D y cols. Lipoprotein(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. *FASEB J* 1998;**12**:433-437.
68. Stames HH Jr, Warren RS, Jeevsnader M y cols. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to injury in man. *J Clin Invest* 1998;**82**:1321-1325.
69. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P y cols. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998;**47**:113-118.
70. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Castiñeira MJ, Vendrell J. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor-1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;**146**:321-327.
71. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J y cols. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000;**49**: en prensa.
72. Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, Chen YD, Reaven HM. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern Med* 1992;**232**:267-272.
73. Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G, Cigolini M. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996;**239**:435-441.
74. Romani L, Mencacci A, Cenci E y cols. Impaired neutrophil response and CD4+ T helper cell-1 development in interleukin-6-deficient mice infected with *Candida albicans*. *J Exp Med* 1996;**183**:1345-1355.
75. Xing Z, Gauldie J, Cox G y cols. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;**101**:311-320.
76. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP y cols. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;**106**:506-512.
77. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation. The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999;**42**:1367-1374.
78. Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the «thrifty» genotype. *Diabetes* 1991;**40**:161-165.
79. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;**41**:1241-1248.
80. Grimble R. Dietary manipulation of the inflammatory response. *Proc Nutr Soc* 1992;**51**: 285-294.
81. Kauffman CA, Jones PG, Kluger MJ. Fever and malnutrition endogenous pyrogen/interleukin-1 in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1986;**44**:449-452.
82. Vaisman N, Schattner A, Hahn T. Tumor necrosis factor production during starvation. *Am J Med* 1989;**87**:115.
83. Murray MJ, Murray AB. Cachexia: a «last ditch» mechanism of host defence? *J R Coll Physicians Lond* 1980;**14**:197-199.
84. Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998;**14**:634-640.
85. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum

- sialic acid concentration in non-insulin-dependent diabetes and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993;**16**:57-60.
86. Crook MA, Tutt P, Simpson H, Pickup JC. Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 and 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 1993;**219**:131-138.
87. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;**82**:1385-1394.
88. Koffler M, Kisch ES. Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes. *J Diabetes Complications* 1996;**10**:109-112.
89. Holness MJ, Sugden MC. Antecedent protein restriction exacerbates development of impaired insulin action after high-fat feeding. *Am J Physiol* 1999;**276**:E85-E93.
90. Ravelli AC, Van der Meulen JH, Michels RP y cols. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;**351**:173-177.
91. Tuominen JA, Ebeling P, Bourey R y cols. Post-marathon paradox: insulin resistance in the face of glycogen depletion. *Am J Physiol* 1996;**270**:E336-E343.
92. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR y cols. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998;**30**:671-678.
93. Fernández-Real JM, Ricart W, Casamitjana R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol* 1997;**47**:583-588.
94. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G y cols. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol* 1998;**275**(2 Pt 1):E294-E299.
95. Caswell M, Pike LA, Bull BS, Stuart J. Effect of age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med* 1993;**117**:906-910.
96. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993;**23**:2375-2378.
97. Chaudhri G, Clark IA. Reactive oxygen species facilitate the in vitro and in vivo lipopolysaccharide-induced release of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989;**143**:1290-1294.
98. Miller LL, Miller SC, Torti SV, Tsuji Y, Torti FM. Iron-independent induction of ferritin H chain by tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;**88**:4946-4950.
99. Fernández-Real JM, Ricart W, Arroyo E y cols. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;**21**:62-68.
100. Fernández-Real JM, Vendrell J, Baiget M, Gimferrer E, Ricart W. C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:525-526.

Osteoporosis secundarias a enfermedades metabólicas: la diabetes mellitus tipo 1 y el hueso

F. Escobar-Jiménez

* Conferencia con motivo de la recepción del premio a la trayectoria en investigación clínica, por la SED (Bilbao, Mayo 2000)

INTRODUCCIÓN

La organización de la microarquitectura del hueso, representa un equilibrio armónico, que junto a un dinámico ciclo de osteoblastos y osteoclastos, medio interno, agentes externos, edad y tiempo de evolución quiere mantener el hueso en condiciones de normalidad para cada etapa de la vida y con variaciones fisiológicas referentes al sexo.

La definición más cercana de osteoporosis, podría ser la de una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea, y con un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que lleva a un aumento de la fragilidad del hueso y a un incremento en el riesgo de fractura⁽¹⁾.

Pero la adquisición de cierta terminología básica para el conocimiento, quiero referirla de antemano (Tabla 1), para acercar los límites alterados del metabolismo óseo a dos situaciones patológicas esenciales: la OSTEOPENIA (Índice T entre -1 y -2,5 de DST), y la OSTEOPOROSIS (T incluso mayor a -2,5 de DST), dejando la OMS el término de OSTEOPOROSIS GRAVE, cuando al índice densi-

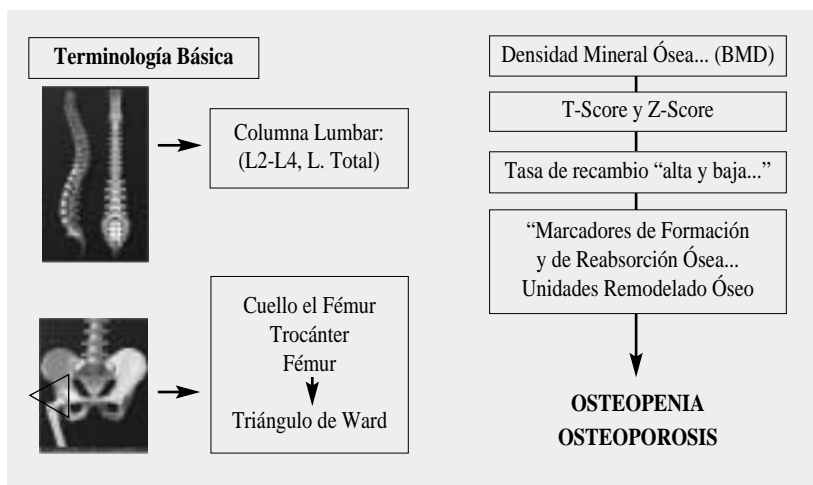
tométrico anterior se une la presencia de fracturas óseas^(2,3).

Si la osteoporosis primaria queda circunscrita a las formas postmenopáusicas y a la senil, las etiologías secundarias abarcan procesos debidos a la yatrogenia (corticoides, diuréticos, etc.), o derivados del estilo de vida (tabaco, alcohol, vida sedentaria) y entre otras a la coincidencia con enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, acromegalia, Cushing, hiperparatiroidismo, etc.), y por fin entre las metabólicas y escasamente difundidas, la coincidencia con la Diabetes Mellitus, principalmente la tipo 1⁽⁴⁻⁶⁾.

En esta exposición, quiero presentar parte del trabajo del Equipo del Servicio de Endocrinología de Granada, intercalando la información de forma paralela, con descripciones y aportaciones de otros grupos, que de forma muy consecuente han ido desarrollando su investigación clínica sobre el metabolismo mineral del diabético.

A todo mi Grupo y al trabajo de los que lo desarrollaron conmigo, dedico y dediqué mi exposición, como parte imprescindible del trabajo experimental^(*).

TABLA I TERMINOLOGÍA BÁSICA.



PRIMEROS PASOS:
EL CONOCIMIENTO BÁSICO

Nuestros primeros planteamientos experimentales en la DM tipo 1, coinciden con los estudios de balance en sangre y orina de calcio, fósforo y magnesio⁽⁷⁾. Una hipomagnesemia con hipermagnesuria, alterna en modelos repetitivos con la situación de la PTH, la vitamina D y sobre todo el tiempo de evolución del grupo de diabéticos^(8,9) (Fig.1). Coincide con las primeras intervenciones de otros grupos, donde un hipoparatiroidismo funcional unido a una alteración del metabolismo de la 1,25 OH D3, confieren al paciente diabético, una primera etapa agresiva para el futuro del compromiso del hueso: el hipoparatiroidismo funcional. Resumimos en la tabla 2 los valores de Vit. D, PTH, dosis de insulina y su relación al tiempo de evolución. Como se puede observar en éste precoz trabajo, las diferencias de 1,25 D3 se van incrementando con el tiempo de evolución de la diabetes (< 2, 2-5, 5-10 y > 10) hasta alcanzar una significancia muy apreciable. La dosis de insulina y su ratio a 1,25 D3, da un r = 0,37 y una p < 0,005, comprobándose PTH en DM tipo 1, más bajas que en controles (p < 0,05) y repitiéndose el fenómeno del hipoparatiroidismo funcional.

La llegada de los primeros marcadores de la osteocalcina (BGP), y la incorporación de la densitometría, no va a permitir profundizar en la alteración del metabolismo óseo y su correspondencia con la cantidad de calcio en el hueso, medida globalmente como gramos/cm², o por los índices T y Z, expuestos en la tabla 1 con la ayuda de la densitometría dual con RX, con estándar para poblaciones españolas⁽¹⁰⁾.

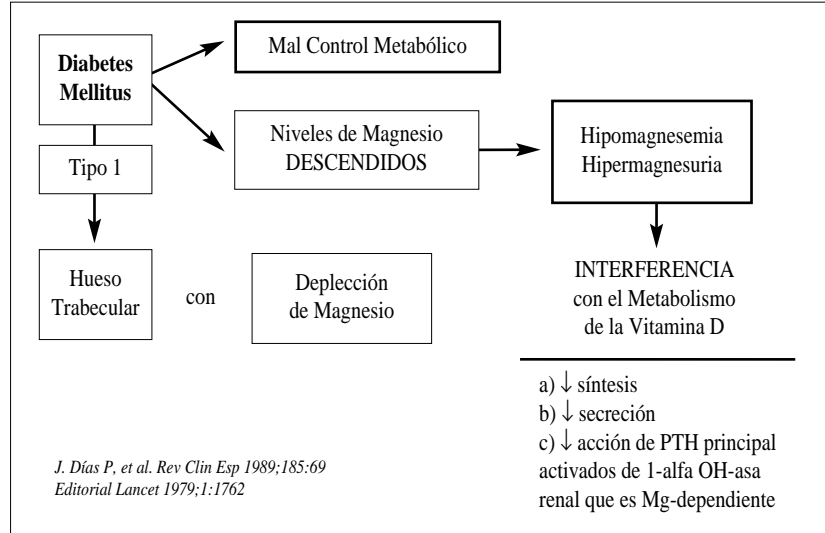


Figura 1.

TABLA II VITAMINA D Y DIABETES

	Grupo control	DM tipo 1	
GLOBAL	32,6 ± 12	35 ± 9 (µg/ml)	
Evolución	< 2 años	31 ± 3	**
	2-5 años	36 ± 2,5	
	5-10 años	40 ± 2,8	
	> 10 años	43 ± 4,1	
HbA _{1c}	< 7%	35 ± 8,6	n.s.
	> 7%	36 ± 5,4	
Dosis de Ins/	1,25 D ₃	r=0,37;	
PTH (pM/L)	53 ± 12	48 ± 11	

M. Muñoz et al. Med Clin 1990;95:207. * p < 0,05. ** p < 0,04. *** p < 0,005

Existe una alteración ósea en diabéticos tipo 1. Con mayor frecuencia se encuentran pacientes con osteopenia (OTPNia) y osteoporosis (OTP) y

la búsqueda de un comienzo, una prevención y posiblemente una terapéutica sea, es, un reto para muchos grupos⁽¹⁰⁻¹²⁾.

^(*) Quiero resaltar mi agradecimiento a los Dres. Manuel Muñoz Torres y José Díaz Pérez de la Madrid, como primera etapa de un campo clínico que induje por inexplorado en mi Unidad. A partir de éste momento el Dr. López-Ibarra, la Dra. Campos y la Dra. M^a D. Serrano profundizaron además y aún más en la Diabetes. La Dra. Torres Vela, el Dr. M. Quesad Marisa Fernández-Soto, la Dra. Amalia González y el Dr. Jose A. Lobón, se acercan con dos excelentes becarios a la colaboración (A.F. García y la Dra Fca. López) en el Metabolismo Mineral.

¿PERO CUÁNDO SE INICIA LA LESIÓN ÓSEA?

Durante la gestación (Tabla 3), se producen fenómenos de pérdida ósea fetal que después son recuperados, cuando el entorno de la madre diabética se compensa con la acción de la insulino-terapia^(12,21,23). Los niños diabéticos, hasta la adolescencia han sido sometidos a importantes estudios, teniendo en cuenta como variables la EDAD, el tiempo del diagnóstico, los valores de ciertos marcadores, el índice de Tanner, y los valores de IGF-1 (Tabla 3)^(12,13,22).

Las series más amplias, también de la escuela del Hospital 12 de Octubre, no logran demostrar una disminución de la DMO valorada por densitometría dual. En nuestra serie ahora estamos intentando aclarar si en la DM tipo 1, en pacientes con edades superiores a los 18 años, encuadrables en un grupo etiológico de "IDIOPÁTICO", es posible demostrar que el comienzo más lento de la acidosis al diagnóstico clínico, con una pérdida de peso secundaria, el reparto-consumo de alimentos habituales, y la falta de una hormona tan anabólica como es la insulina. Sabido es que en la fase precoz de la diabetes tipo 1, es detectable una "amputación" o falta de secreción de insulina a ciertos estímulos intravenosos (glucosa), de alguna manera valorable por los niveles de péptido C ya al diagnóstico. La DMO debe correlacionarse en este momento si es que de verdad se pueden conjuntar el defecto mantenido de la insulina, con un hueso que pudiera necesitar otra vez de los mecanismos IGF1 dependientes (Tablas 3 y 4).

Solamente tenemos evidencia de la disminución de masa ósea en estos

TABLA III

BMD y su correlación con IGF-1 y variables auxológicas	En el CRECIMIENTO normal de niños y adolescentes (n=151) relación entre masa ósea y EDAD (p< 0,001) ... PUBERTED (p< 0,001) ... EDAD ÓSEA (p< 0,001)
IGF-1 ...	
que se INCREMENTA con los estudios de la PUBERTAD y con la Densidad Mineral Ósea en columna LUMBAR y RADIO, aunque no sea siempre en paralelo. Al mismo tiempo la mineralización se correlaciona estadísticamente con las variables AUXOLÓGICAS en general.	
<i>M.N. Moreira-Andrés et al. Europ J Endocr 1995;132:573.</i>	

TABLA IV

HIPERGLUCEMIA	Provoca un balance de Calcio negativo Altera IGF-1 como inductor de Osteoblastos
HIPERRINSULINEMIA	Induce la diferenciación y la síntesis del Colágeno en los Osteoblastos. In vitro, este efecto revierte en la situación de Hiperinsulinemia. La inyección local de Insulinemia aumenta la formación Ósea y estimula en Hígado la producción de IGF-1. En una parte del S. Antonio Hstudy, BMD e Insulian se correlacionan positivamente, si no se CORRIGE por el IMC...
<i>F. Gregorio et al. Diab Res Clin Pract. 1994; J. Cornish et al. Calcif Tiss Internat. 1996; S.M. Haffnet et al. Metabolism. 1993; M. Muñoz T. et al. Calcif Tiss Internat. 1996; B. Abrahamsen et al. Diab Med 2000; M. Campos et al. Ostop Internat. 2000.</i>	

diabéticos, y posiblemente a la acidosis y a los fenómenos inflamatorios haya que añadir la brusca pérdida de peso, el estado de hipoinsulinemia relativa en los meses-años anteriores al diagnóstico, cuando al menos un 75% de nuestros pacientes por encima de 20 años, con certeza clínica de DM tipo 1, tiene y son ICA positivos.

Posiblemente no sea un solo mecanismo en el esquema general de esta agresión para el hueso, pero nuestra primera serie recogida a partir de 1992, pudo demostrar en DM tipo 1⁽⁶⁾, con

edades entre 20 y 52 años, que existía una reducción de masa ósea, tanto a nivel vertebral como a nivel de la cadera. De la serie de 94 pacientes, un 19% cumplía criterios de osteoporosis y se podía correlacionar la pérdida ósea con el IMC (kg/m²) y sobretodo con la duración de la enfermedad. En 31 existía una retinopatía, 19 pacientes tenían nefropatía y en 9 se demostró por EMG una neuropatía. La aparición de complicaciones, y sobretodo su gravedad se asoció con un mayor grado de lesión ósea⁽⁶⁾ (Fig. 2).

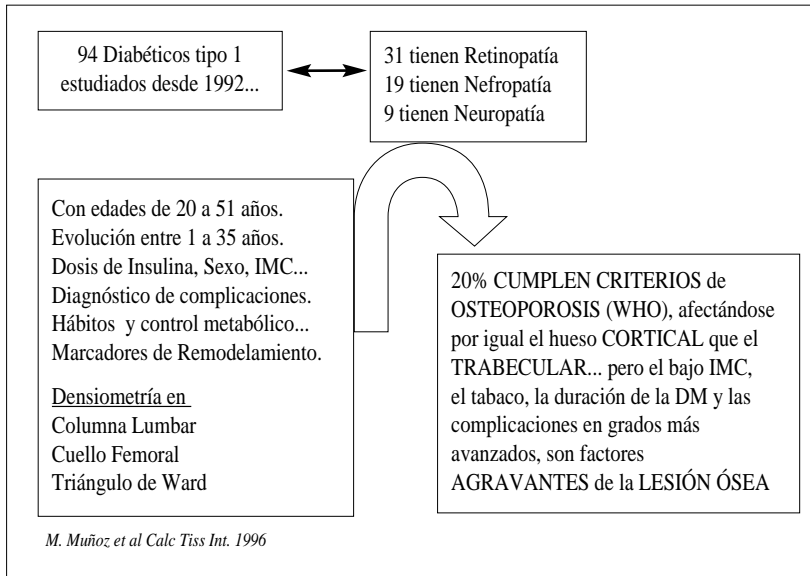


Figura 2.

En este momento podemos comprobar, que además de la microangiopatía, el hipoparatiroidismo funcional, algunos factores intrínsecos de la propia diabetes tipo 1, deben estar modificando y alterando la regulación de una normal metabolismo en estos pacientes.

Otros autores han confirmado la presencia aumentada de OTP en diabéticos tipo 1, aunque al igual que nosotros, las modificaciones en los índices de reabsorción o de formación ósea, no logran encontrarse definitivamente alterados^(5,14). Para nuestro grupo, el estado nutricional (representado por el BMI) y el consumo de cigarrillos/día, sí mantuvo una relación casual con la pérdida de masa ósea en estos pacientes⁽⁶⁾, que ya se acercaban al 20% de OTP utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1994).

Algunos estudios han sugerido que la hiperglucemia por sí sola fuera la que afectara la función osteoblástica (Tabla 4). La evidencia de una nor-

malización rápida vía insulinización eficaz, no está comprobada que tenga un efecto beneficioso sobre el hueso, pero al ser una lesión tan dilatada a veces en su presentación, habría que reunir junto a la insulinización, un control metabólico que recoja un BMI normal, ausencia de tabaco, nutrición y ejercicio adaptados, como para plantearle una terapéutica correcta a medio y largo plazo a todos estos pacientes^(11,15).

APORTACIONES Y SUGERENCIAS TERAPÉUTICAS

Si en la OTP en general, la disminución de ciertos factores de riesgo (sedentarismo, tabaco, baja ingesta en calcio, etc.) es fundamental en los planteamiento de la terapéutica, en la diabetes tipo 1, además de éstos, habría que intentar corregir las situaciones, que aunque sin una evidencia total, ya nos van situando al paciente cerca de un estado patológico: la osteopenia.

Nuestra sugerencia por tanto ten-

dría unas medidas generales: CALCIO y Vit. D, y otras muy particulares: el tratamiento con INSULINA.

De la revisión de la literatura y para periodos inferiores a 3 años, la insulino terapia no logró demostrar una disminución de la lesión. Posiblemente la no integración de parámetros de control metabólico en un seguimiento clínico, o simplemente pensar que sólo los niveles de glucemia y la glucosuria eran suficientes en este control, impidió recoger una situación real en esta experiencias⁽¹¹⁾. En 1985, Hui y cols.⁽¹⁶⁾, correlacionaron niveles de HbA1c con BMD en 69 pacientes, sin que dosis, otros lugares de la lesión y evolución de la microangiopatía fueran analizados.

En este año hemos terminado el seguimiento (7 años)⁽¹⁷⁾, para el grupo de pacientes que iniciamos tratamiento con insulino terapia intensiva, modelo DCCT, y que fueron publicados anteriormente⁽⁶⁾. Del total de 94 pacientes con DM tipo 1, sólo 62 pacientes pudieron ser evaluados a los 7 años e incluidos en el resumen final. Es por tanto la primera vez que este modelo (DCCT), se aplica durante tanto tiempo (7 años) y se mantiene la misma metodología de estudio, de marcadores de metabolismo óseo, de valores idénticos de densidad mineral ósea (DEXA) y por el mismo grupo de clínicos, que además se interrelaciona con otros profesionales (oftalmólogos, educadores, neurólogos, etc.), para homogeneizar la muestra y los resultados finales, teniendo que haber excluido al resto de pacientes por no desear tratamiento intensivo o desechar la asistencia más frecuente y reglada. Sus características generales las reproducimos en la tabla 5.

Llama la atención que el peso es mayor, su BMI también más significativo, mejorando como grupo la HbA_{1c} ($p < 0,01$), elevando los niveles de PTH (molécula intacta), y la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) desciende espectacularmente ($p < 0,0001$) (Tabla 6).

Como puede observarse en la figura 3, la presencia de retinopatía, coincide con un mayor grado de DMO, y su recuperación a los 7 años, independientemente de otros factores, se asocia a una disminución ostensible de la HbA_{1c}. El porcentaje de pacientes con OTPnia y OTP fue mayor en los portadores de retinopatía, que además mostraron como grupo mayores niveles de HbA_{1c}. Su evolución fue ligada a lo largo de estos 7 años de tratamiento intensivo con tres o con cuatro dosis, a una mejoría o no de su HbA_{1c} ($8,5 \pm 1,6\%$ vs. $7,1 \pm 1,1\%$) (Figura 4).

Globalmente la tabla 7 relaciona BMD, en columna lumbar, cuello femoral y triángulo de Ward en los pacientes con retinopatía desde el primer momento.

Por todo esto y por primera vez, logramos demostrar modificaciones en la formación ósea en pacientes correctamente insulinizados vía control de la HbA_{1c}, contribuyendo tal vez las medidas dietéticas generales y como no, el aumento de peso corporal. De alguna manera se ha interrumpido la destrucción en los tres sitios estudiados, que representaban tanto hueso cortical como el trabecular. Aunque no haya modificaciones en la osteocalcina (BGP), la ostensible disminución de los valores de TRAP, reflejarían una menor reabsorción ósea por los osteoclastos después de mejorar el control metabólico.

TABLA V

	Baseline	7 years after	p<
n	62	57	
Age (years)	26,62±8,88	35,13±10,	
BMI (Kg/m ²)	23,40±3,66	24,41±3,63	0,001
Evolution time (years)	9,94±8,05	16,94±8,09	0,0001
HbA _{1c} (%)	8,51±1,74	7,90±1,30	0,01
Insulin dosage (IU/kg)	42,33±10,30	43,55±11,24	0,26

Results are expressed in x ± SEM

TABLA VI BONE REMODELING PARAMETERS

	Baseline	7 years after	p
Calcium (mg/dl)	9,51±0,44	9,49±0,39	0,56
Phosphorus (mg/dl)	3,99±0,68	3,73±0,68	0,04
Creatinine (mg/dl)	0,97±0,38	1,1±0,36	0,56
PTHo (ng/l)	28,05±15,7	39,78±22,41	0,005
TRAP (IU/l)	4,30±2,62	2,65±0,97	0,0001
BGP (ng/l)	2,17±1,22	2,23±2,00	0,85
AP (IU/l)	160,22±49,75	167,38±49,46	0,89
SAP (IU/l)	70,48±37,72	65,40±29,76	0,10

Results are expressed in x ± SEM

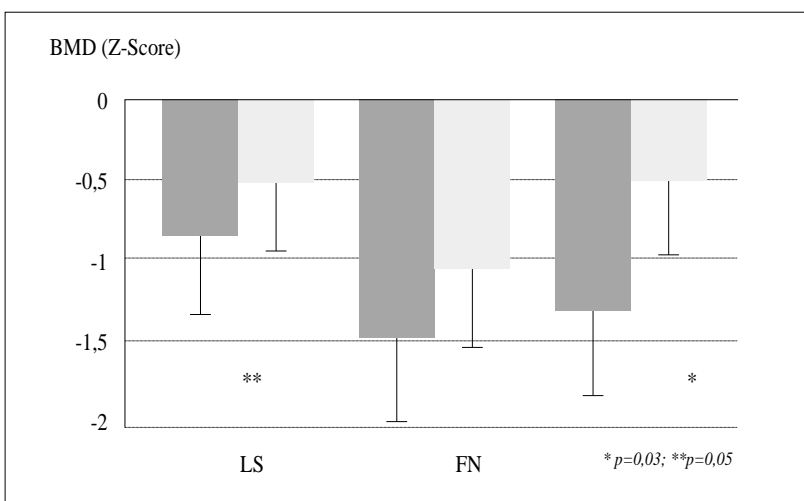


Figura 3. Bone mineral density valuez (Z-Score) in Type 1 DM with retinopathy at baseline (yellow bars) and after 7 years (blue bars).

El hipoparatiroidismo funcional, descrito por nosotros y por otros autores^(5,8), posiblemente lo estemos revirtiendo con la insulinoterapia eficaz a tan largo tiempo y esta elevación de la PTHi, aunque todavía no puede ser ex-

plicada por no disponer hasta el momento de esta publicación de los niveles de Vit. D, el descenso del fósforo sérico, podría darle un protagonismo mayor a la insulina, en su papel corrector global y en particular de la PTHi.

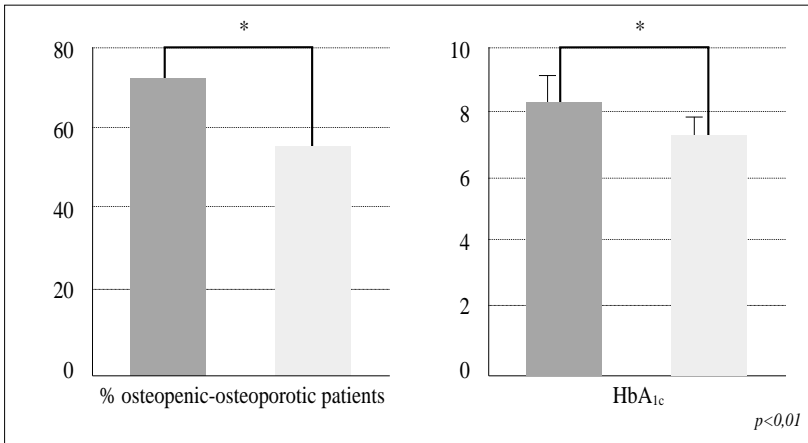


Figura 4. Percentage of osteopenic-osteoporotic patients and HbA_{1c} values in retinopathy (RTP0) (black bars) and Non-retinopathy (with bars) at the end of the study.

TABLA VII BONE MINERAL DENSITY

	<i>Baseline</i>	<i>7 years after</i>	<i>p</i>
BMD-FN (f/m³)	0,823±0,15	0,801±0,1	0,08
BMD-LS (g/cm²)	0,987±0,16	1,005±0,15	0,10
BMD-WT (g/cm²)	0,681±0,16	0,690±0,17	0,57
T-SCORE-FN	-0,10±1,20	-1,24±1,40	0,20
T-SCORE-LS	-0,92±1,24	-0,81±1,46	0,25
T-SCORE-WT	-1,14±1,44	-1,05±1,50	0,48
Z-SCORE-FN	-0,93±1,32	-0,80±1,34	0,26
Z-SCORE-LS	-0,84±1,34	-0,65±1,50	0,06
Z-SCORE-WT	-0,88±1,30	-0,32±1,41	0,0001

Results are expressed in x ± SEM

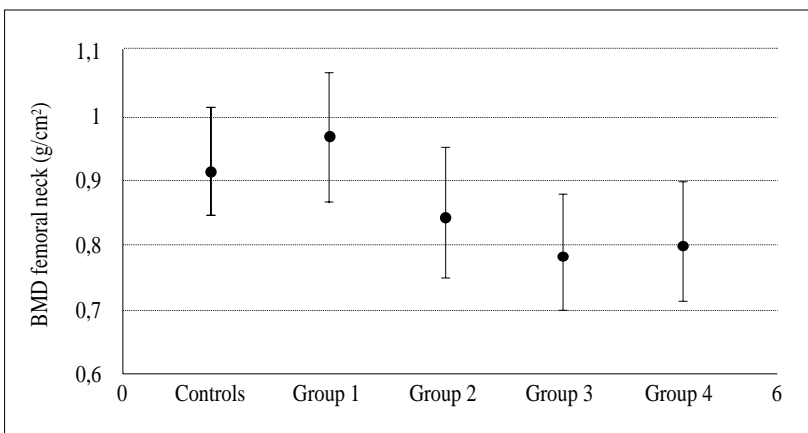


Figura 5. Con las elevaciones de la UAER podrían ir reduciéndose las tasas de BMD paralelamente al desarrollo de la NEFROPATÍA.

Nos queda referirnos a una situación tan complicada como la nefropa-

tía. El Dr. López-Ibarra y nuestra publicación posterior⁽⁶⁾ demostró una

DMO patológica en la serie inicial de 94 pacientes con DM tipo 1 (Figura 5). Recientemente a la microalbuminuria se ha querido implicar como predictor precoz de lesión ósea⁽¹⁸⁾. Nuestro grupo actualmente lo interrelaciona de forma más ambiciosa con la evolución y situación de la enfermedad cardiaca en el diabético tipo 1. En nuestra serie sólo 8 pacientes fueron seguidos con nefropatía, lesión ósea y tratamiento intensivo: número totalmente limitado para valorar en este estudio. No obstante, hay que recordar que la presencia de nefropatía se centra de manera más evidente, en “picos” de evolución de la enfermedad entre 15 y 20 años⁽²⁰⁾, por lo que debemos centrar el estudio exclusivamente para ellos, añadiendo marcadores de formación y reabsorción óseos que impliquen conjuntamente a la vitamina D3, al propio metabolismo de la PTH y a los entornos metabólicos que poco a poco se alteran en los pacientes con enfermedad renal sean de la etiología que se consideren^(6,17,18) y cuya pormenorización para normo, micro y macroalbuminuria, por grupos de densidad mineral ósea, ya representamos como en la figura 5, atendiendo a la excreción urinaria de albúmina en 24 horas.

No sabemos si al igual que nos ha sucedido en la observación a 7 años, el tiempo de evolución va a tener una influencia negativa con el BMD en todos los lugares que se estudie, también en los pacientes con nefropatía. Es de suponer que el papel esencial del riñón en el metabolismo óseo, la duración de la enfermedad, el estado nutricional que a veces modificamos reduciendo proteínas y modificando calcio, juegue de forma diferente con el control metabó-

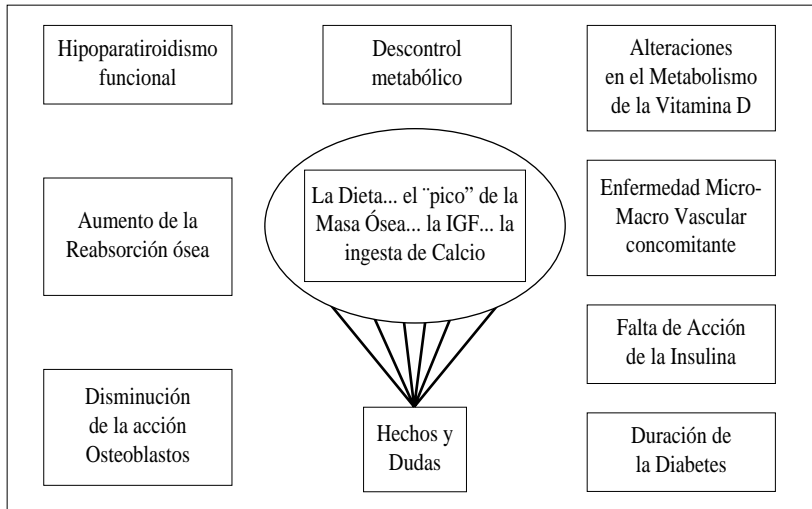


Figura 6.

Estudio Noruego
35.000 pacientes de MÁS de 50 años con seguimiento de hasta 9 años.

Se detectaron 1.643 fracturas
El Riesgo Relativo en las mujeres con Diabetes tipo 1, fue de 6,9. También FUE elevado para los hombres, incluso después de ajustar por la presencia de Neuropatía y de Retinopatía

En Diabéticos tipo 2 se duplicó el RIESGO de FRACTURA de la CADERA, más relacionada con el diagnóstico en la edad ADULTA y sin ninguna relación con la COLUMNA.

L. Forsen et al. Diabetología 1999;42:920.

Alta Densidad Mineral Ósea

La Diabetes tipo 2

¿Estarían cambiando los anteriores planteamientos sobre la DM tipo 2?

La Diabetes tipo 1

Baja Densidad Mineral Ósea

Figura 7.

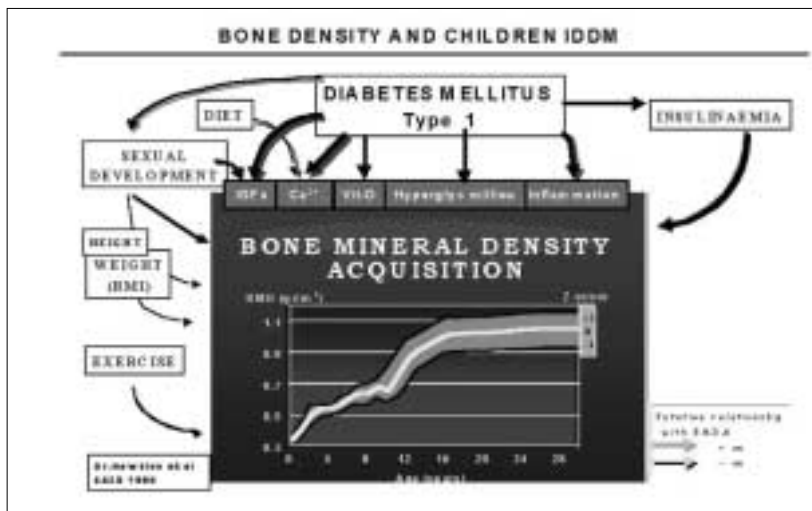


Figura 8.

lico, otras lesiones microvasculares y el tratamiento intensivo. Desde luego se abre una apasionante observación, durante la cual la historia natural debería observarse cuidadosamente.

RESUMEN FINAL

En la figura 6 podemos agrupar la enfermedad ósea y los factores influyentes en el hueso del diabético tipo 1. No todos están pero sí los más importantes. No añadimos nada de la DM tipo 2 por su complejidad como estado, como evolución y como modelo de estudio para la OTP, pero sí queremos llamar la atención sobre el valor del reciente estudio Noruego, presentado por Forsén y cols.⁽¹⁹⁾, que recoge OTP e índice de fracturas en una extensa población de DM tipo 1 y tipo 2. Para ambos la menopausia y el periodo de la senilidad pueden ser factores más agravantes que para el resto de la población no-diabética (Figura 7).

En el Congreso de la EASD de 1994, el grupo del Dr. F. Hawkins acercaba una historia natural del hueso en la DM tipo 1 (Figura 8), consiguiendo valorar factores de crecimiento, edad, tiempo de evolución, nutrición, calcio, fósforo, magnesio, etc., al entorno de hueso y a un eficaz pico de masa ósea.

La DM tipo 1 presenta mayores índices de OTP (¿microangiopatía ósea?). No será igual restaurar un imaginario cuadro de Velázquez, por ejemplo “Las Meninas”, sin atender al polimorfismo autoinmune de la enfermedad, a la etapa de su diagnóstico, niños-adolescentes, gestantes, adultos-LADA, a los factores de riesgo de su entorno y al tiempo de evolución que los soporta, y sobretudo a la iniciación

precoz “con o contra” el paciente de una insulinoterapia intensiva.

Hoy contamos que puede ser mañana, pero en nuestra corta evolución del trabajo de investigación, sólo logramos restaurar una pequeña parte del lienzo. Propiamente otros grupos de trabajo, pero sobretodo el interés de muchos diabetólogos alejados hoy de este tipo de complicaciones, pudiera crear bajo los auspicios de la Sociedad Española de Diabetes, focos de atención suficientes como para aumentando el número de observaciones y experiencias, beneficiar a ciertos diabéticos tipo 1 que ya el diagnóstico o a lo largo de su existencia pudieran presentar disminución de su masa ósea y ser susceptibles de tratamiento antes de llegar al estado irreversible de la fractura ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- Dempster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 797-801.
- Consensus development conference: prophylaxis and treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 114-117.
- Johnston C, Slemenda C, Melton J. Clinical use of bone densitometry. *New Engl J Medicine* 1991; 324 (16): 1105-1109.
- Muñoz M, Mezquita P, Jódar E, Ventosa M, Quesada M, López F, Escobar-Jiménez F. Afectación ósea en Endocrinopatías (I). *Osteoporosis en atención primaria* 1998; p. 10-13.
- Krakauer J, McKenna M, Fenn N, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 775-782.
- Muñoz M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 316-319.
- Díaz P. de Madrid J, Muñoz Torres M, Escobar-Jiménez F. Hipomagnesemia y diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 1991; 185: 317-318.
- Díaz P. de Madrid J, Muñoz Torres M, Escobar-Jiménez F, Lobón JA, González A, Rodríguez E. Función paratiroidea en la diabetes mellitus insulinodependiente (DMID). ¿Hipoparatiroidismo funcional?. *Endocrinología* 1989; 36: 22-27.
- Muñoz Torres M, Díaz P. de Madrid J, Escobar-Jiménez F, Ortego Centeno N. 1,25 dihidroxivitamina D sérica en la diabetes mellitus insulinodependiente. *Med Clin* 1990; 95: 207-209.
- Díaz P. de Madrid J, Muñoz Torres M, Escobar-Jiménez F. Osteocalcina sérica en pacientes diabéticos insulinodependientes. *Med Clin* 1989; 93: 690-692.
- Miazgowski T y Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin dependent diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 399-403.
- Pascual J, Argente J, López M y cols. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 31-35.
- Moreira-Andrés M, Cañizo F, Papapietro K, Rejas J y Hawkins F. Comparison between spinal and radial bone mineral density in children measured by X-ray absorptiometry. *J Pediatr Endocr Metab* 1995; 8: 35-41.
- Bonfanti R, Prinster C, Bognetti E y cols. Bone modeling indexes at onset and during the first year of follow-up in insulin-dependent diabetic children. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 397-400.
- Sayinalp S, Gedik O, Koray Z. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcified Tissue Int* 1995; 57: 422-425.
- Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *JCEM* 1985; 60(1): 74-80.
- Campos Pastor MM; López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, y cols. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporosis International* 2000; p. 1-5.
- Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P y cols. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 1038-1043.
- Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag health survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920-925.
- Factors associated with microalbuminuria in type 1 Diabetes Mellitus patients: a cross-sectional study. M.M. Campos-Pastor, F. Escobar-Jiménez, P. Mezquita, J.L. Herrera-Pombo, F. Hawkins-Carranza, J.D. Luna, S. Azriel, A. Serrallara, M. Rigopoulos. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2000; 48: 43-49.
- Ogueh O, Khastgir G, Studd J y cols. Increased maternal bone formation in type 1 diabetic pregnancies. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 211-213.
- De Schepper J, Smits J, Rosseneu S y cols. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res* 1998; 50: 193-196.
- Lunt H, Florkowski CM, Cundy T y cols. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) mellitus. *Diabetes reserach and Clinical Practice* 1998; 40: 31-38.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes articles of clinical or experimental interest related to research on diabetology or similar fields. Articles will be examined by the Editorial Boards and referees that the Board considers to be appropriate on the basis of the following kind of publications:

Original Articles, not exceeding eight printed pages, or 7,000 words including text, literature cited, and two illustrations (Tables and Figures).

Short Communications, not exceeding two printed pages, or 1,700 words including text, literature cited and illustrations (Tables and Figures).

Letters to the Editor, not exceeding one page or 1,000 words including text, literature cited and one illustration, (Table or Figure).

Review articles, requested by the Editor from workers considered experts in the fields that are able to provide ideas or points on current topics of relevance.

Avances en Diabetología will not publish papers previously published or under consideration for publication. An Original and two copies should be set to:

Dr. Eduardo Faure Nogueras, Editor of "Avances en Diabetología", (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page on the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s. The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

The third page should start the text of the m.s. developed as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, and Literature Cited. The introduction should clearly describe the reasons for conducting the research, avoiding details concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that they can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

The Discussion should offer an interpretation of the results according to knowledge related to the field of work, but avoiding speculations or repetition of what has appeared in the Results section. The final conclusions should be summarized in the last paragraph of the paper.

The sections on Results and Discussion can be combined, specially in the case of short communications.

LITERATURE CITED

The references should be numbered consecutively in the same order as they appear in the text. When they are cited for the first time in the tables or figures, they should be numbered and their order should be respected in subsequent references in the text. The style and presentation of the references should be in accordance with those used in Index Medicus; the following are examples:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, glycotin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. Glucagon, Berlin: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de la diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

TABLES

The tables should be drafted double space on separate pages and identified in arabic numbers. Each table should be accompanied by its corresponding legend. A high number of data is recommended.

ILLUSTRATIONS

Figures should be presented professionally and presented in the form of black and white photographs. Symbols, letters and numerals should be continuous and clear and sufficiently large for easy reading after the corresponding size reduction prior to reproduction. If photographs of patients are used the latter should be unrecognizable. Legends to the illustrations should be typed double space on a separate sheet. Exceptionally, colour illustrations will be published; the cost of these will be charged to authors.

ABBREVIATIONS

Except in the case of units of measurement, abbreviations should be avoided. However, where they are preferred they should appear preceded by the full name.

NAMES OF DRUGS

In general the generic name should be used although, if so desired, to use the commercial name in brackets just after this.

AUTHORIZATION

If authors wish to use material from other publications, this should be accompanied by written consent from the original author and Editorial Board to do so.

REFEREEING OF ARTICLES

The m.s. will be reviewed by the Editorial Board and anonymous referees. If a paper returned for amendments is not received within three months of its return date it will be considered as a new m.s.

Alteraciones lipoproteicas en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: Efecto del control glucémico y del ejercicio físico

A. Pérez Pérez

Servicio de Endocrinología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2-5 veces superior al de los sujetos no diabéticos⁽¹⁻⁴⁾, y las manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis son responsables de aproximadamente el 80% de todas las muertes en la población diabética, de las cuales el 75% se deben a enfermedad arterial coronaria (EAC) y el resto a enfermedad vascular cerebral (EVC) y enfermedad vascular periférica (EVP). La presencia de nefropatía diabética incrementa el riesgo de muerte cardiovascular 15-37 veces en la diabetes mellitus tipo 1^(5,6) y 3-4 veces en la diabetes mellitus tipo 2^(7,8), respecto a la población no diabética. Este efecto es independiente del de otros factores de riesgo de mortalidad⁽⁸⁾ y, por tanto, en la actualidad se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente. Otro aspecto relevante es que en la mayoría de estudios el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular es relativamente mayor en la mujer que en el hombre diabético, especialmente antes de la menopausia^(3,6,9,10), desapareciendo la diferencia entre sexos presente en la población general. En consecuencia, tanto la diabetes mellitus tipo 1 como la diabetes mellitus tipo 2 se consideran un factor de riesgo cardiovascular; pero los mecanismos que condicionan este mayor riesgo no están suficientemente establecidos y tampoco se conocen los factores responsables de la mayor susceptibilidad de la mujer diabética y de los pacientes con nefropatía para desarrollar arteriosclerosis.

Con el objetivo de prevenir y tratar adecuadamente la principal causa de morbimortalidad y costos en la po-

blación diabética, es necesario conocer los factores implicados en su desarrollo y también el efecto sobre ellos de diferentes intervenciones terapéuticas. En este contexto, los participantes en el programa de acción de la declaración de St. Vincent consideraron una prioridad el cribaje automático y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. En la actualidad se considera que el incremento del riesgo cardiovascular en la diabetes es de origen multifactorial, debiéndose en parte al incremento de la frecuencia de los factores de riesgo conocidos como «clásicos». Sin embargo, éstos no justifican el exceso de riesgo cardiovascular de la población diabética, la ausencia de diferencia entre sexos y el incremento espectacular del riesgo en los pacientes que desarrollan nefropatía. Por lo tanto, la explicación deberemos buscarla en el posible mayor impacto de los factores de riesgo conocidos en la población diabética y en la investigación de factores de riesgo adicionales nuevos específicos de la diabetes. Creemos que el conocimiento de estos factores de riesgo cardiovascular y los posibles mecanismos aterogénicos, así como los efectos sobre los mismos de las diferentes modalidades terapéuticas de la diabetes mellitus, ayudará a prevenir la aterogénesis precoz de los pacientes diabéticos.

El estudio de las alteraciones lipoproteicas cuantitativas y cualitativas constituye una de las principales áreas de investigación, por su relación con el desarrollo de la aterogénesis y por la influencia que la actividad insulínica y el metabolismo hidrocarbonado tienen sobre el metabolismo lipoproteico.

PREVALENCIA DE DISLIPEMIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPOS 1 Y 2

En la diabetes mellitus tipo 1, la información disponible sobre la prevalencia de dislipemia es escasa pero bastante homogénea. En un estudio realizado por nosotros en 487 sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y 803 sujetos controles (11; Tesis Doctoral A. Pérez, manuscrito en revisión *Arch Intern Med*), la prevalencia de hipercolesterolemia ($> 6,2$ mmol/L) fue del 14% y la de hipertrigliceridemia ($> 2,25$ mmol/L) del 5%, siendo similares a las de la población de edad e IMC similares. Sin embargo, la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia ($< 0,9$ mmol/L) fue superior a la de los controles (16% vs 5%) y la prevalencia de niveles de cLDL superiores a los deseables ($> 3,4$ mmol/L) fue superior en la mujer diabética respecto a la no diabética (39% vs 25%), pero no en los hombres. La optimización del control glucémico permitió normalizar todos los parámetros con excepción de la hipoalfalipoproteinemia (generalmente no valorada en otros estudios). Los resultados son similares a los obtenidos por otros grupos en estudios transversales⁽¹²⁻¹⁴⁾ y confirman la clara relación existente entre el grado de control glucémico y las alteraciones lipoproteicas cuantitativas en la diabetes mellitus tipo 2. Esta estrecha relación permite, utilizando un modelo matemático basado en la regresión múltiple, predecir el cambio en los diferentes componentes del perfil lipídico por cada punto de cambio en la HbA1c. Además, nuestros resultados sugieren un mayor efecto desfavorable de la diabetes sobre las alteraciones lipoproteicas en la mujer res-

pecto al hombre con diabetes mellitus tipo 1, lo que puede contribuir a la pérdida del factor protector del sexo femenino para desarrollar enfermedad cardiovascular en la mujer diabética^(3, 6, 9, 10). La presencia de nefropatía diabética se asocia a una mayor prevalencia de hiperlipidemia, especialmente hipercolesterolemia.

En la diabetes mellitus tipo 2 la prevalencia de dislipemia es mucho más elevada que en la diabetes mellitus tipo 1, observándose niveles de colesterol elevados o en el límite alto de la normalidad hasta en el 50% y 70% de los sujetos⁽¹⁵⁾, proporción que, por otra parte, suele ser similar a la de los sujetos no diabéticos de la misma edad. Sin embargo, la dislipemia más característica en la diabetes mellitus tipo 2 es el incremento de los triglicéridos y el descenso del cHDL^(16, 17) y, en la mayoría de estudios, la dislipemia en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, comparados con los sujetos no diabéticos, es más importante en la mujer diabética que en el hombre diabético^(16, 17), lo cual está en concordancia con el mayor incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer que en el hombre diabético^(3, 10). En este sentido, en el estudio de Framingham⁽¹⁷⁾ la prevalencia de hipertrigliceridemia ($> 2,7$ mmol/L) en el hombre diabético y no diabético fue del 19% y 9%, respectivamente, mientras que en las mujeres ($> 2,3$ mmol/L) diabética y no diabética fue del 17% y 8%, respectivamente. La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia ($< 0,8$ mmol/L en hombres y $< 1,0$ mmol/L en mujeres) en los hombres diabéticos y no diabéticos fue del 21% y 9%, respectivamente, y en las mujeres diabéticas y no diabéticas

del 25% y 10%, respectivamente. Como en los sujetos no diabéticos, los niveles de lípidos también pueden verse afectados por otros factores no relacionados con la glucemia o la resistencia a la insulina: nefropatía, fármacos, alteraciones lipídicas genéticas. Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no presentan franca hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL), la media es superior a la de la población general y se asocia a otras alteraciones lipoproteicas relevantes desde el punto de vista aterogénico. Los niveles de cLDL suelen estar entre 130-160 mg/dL, pero únicamente un 10% tienen niveles de cLDL < 100 mg/dL.

En un estudio realizado por nosotros en 100 sujetos con diabetes tipo 2⁽¹⁸⁾ la prevalencia de hipercolesterolemia fue del 25%, la de hipertrigliceridemia del 27% y la de hipoalfalipoproteinemia del 31%. En cuanto a la distribución de fenotipos, el 18% tenían fenotipo IIa, el 7% IIb y el 20% fenotipo IV. Sin embargo, los niveles elevados de apolipoproteína B (hiperapoB) fue la alteración más frecuente, estando presente en el 50% de los pacientes (45% de los normocolesterolémicos) y únicamente en el 13% de los controles no diabéticos. La determinación de la apoB en este estudio permitió identificar dos subgrupos de pacientes con aparente normolipemia ($n = 55$) e hipertrigliceridemia ($n = 20$) que presentaban hiper apoB y, por tanto, aumento del riesgo cardiovascular⁽¹⁹⁾. Estos resultados son lógicos si tenemos en cuenta que la concentración de la apoB refleja el número total de partículas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL). Por tanto, la determinación de la apoB puede ser un parámetro de gran

relevancia para evaluar la dislipemia en las situaciones en las que existe un incremento del número de estas partículas, especialmente cuando existe aumento de las partículas LDL pequeñas y densas como en la diabetes tipo 2. Por el contrario, resultados también obtenidos por nosotros sugieren que la relevancia de la determinación de la apolipoproteína B es mucho menor en la diabetes mellitus tipo 1 (manuscrito en revisión para *Diabetes Care*), lo que concuerda con la ausencia de incremento de las partículas LDL pequeñas y densas en esta población (véase después).

Lipoproteína(a) [Lp(a)] en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

Las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) son inversamente proporcionales al tamaño de la isoforma de apo(a) determinada genéticamente, y sus concentraciones elevadas se consideran un factor independiente de riesgo cardiovascular, aunque se desconoce su verdadero papel etiopatogénico. En la diabetes mellitus, tanto en la tipo I como en la tipo II, existe controversia en relación a si las concentraciones de la Lp(a) están elevadas, sobre su papel en el desarrollo de la macroangiopatía diabética, y especialmente sobre la influencia que puedan ejercer sobre ellas el control glucémico y la presencia de nefropatía diabética⁽²⁰⁻²⁶⁾. Posiblemente la explicación a estas discrepancias está en relación con aspectos metodológicos como el tamaño de la muestra, que es pequeña en la mayoría de estudios, la falta de determinación del fenotipo de Apo(a), y la selección de los pacientes, ya que la presencia de nefropatía se asocia con

niveles más elevados de Lp(a) en algunos estudios.

Los estudios realizados por nosotros en la diabetes mellitus tipo 1^(27, 28) y en la diabetes mellitus tipo 2^(29, 30) muestran que las concentraciones medias, la distribución de los niveles de Lp(a), y la frecuencia de pacientes con niveles elevados de Lp(a) [HiperLp(a)] no difieren de las de las poblaciones controles. Asimismo, la optimización del control glucémico mediante terapia intensiva (diabetes mellitus tipo 1) e insulino terapia (diabetes mellitus tipo 2) no modifica las concentraciones de la Lp(a), independientemente de los valores basales. La edad, el sexo, el IMC, la duración de la diabetes y la excreción urinaria de albúmina tampoco ejercieron ningún efecto sobre los niveles de Lp(a) en la población diabética. Estos datos, conjuntamente con los de otros estudios transversales y longitudinales con elevado número de pacientes o que incluyen el fenotipo de Apo(a), llevan a que en la actualidad la opinión más generalizada es que las concentraciones de Lp(a) no están aumentadas en la diabetes mellitus. Por tanto, las alteraciones cuantitativas de la Lp(a) no parecen contribuir a explicar el mayor riesgo aterogénico de la población diabética, ni la pérdida del factor protector ligado al sexo femenino.

En un estudio posterior realizado en 27 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (aceptado para su publicación en *Metabolism* 2000;49:1-9), observamos que la práctica de ejercicio físico regular durante un período de 3 meses, además de mejorar el perfil lipídico, reduce las concentraciones de Lp(a) únicamente en los pacientes con

concentraciones superiores a 9 mg/dL, y sobre todo en los pacientes con Lp(a) ≥ 30 mg/dL (reducción 13%).

ALTERACIONES CUALITATIVAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN LA DIABETES MELLITUS

Los pacientes diabéticos, especialmente los de tipo 1, en situación de buen-aceptable control glucémico, y en ausencia de nefropatía y otras hiperlipidemias, suelen tener un perfil lipídico (referido a las concentraciones plasmáticas) normal. Sin embargo, cada vez existen más datos que apoyan la hipótesis según la cual la aterogénesis precoz puede ser consecuencia no sólo de alteraciones lipoproteicas cuantitativas sino también de alteraciones cualitativas. En ambos tipos de diabetes se han descrito múltiples modificaciones de las lipoproteínas, si bien la relevancia fisiopatológica de muchas de ellas está por definir.

1. Alteraciones en la composición de las lipoproteínas

En los estudios realizados por nosotros y otros autores se demuestra que los pacientes diabéticos tipo 1 en situación de mal control presentan alteraciones en la composición de todas las lipoproteínas⁽³¹⁻³³⁾, siendo las más características el enriquecimiento de la VLDL en colesterol y de la IDL, LDL y HDL en triglicéridos. La optimización del control glucémico mediante insulino terapia intensiva, utilizando insulina regular o insulina lispro, aunque mejora e incluso normaliza alguna de estas alteraciones, no las revierte en su totalidad^(31, 34), posiblemente como con-

secuencia de la administración sistémica y no portal de la insulina.

En la diabetes tipo 2, también se han descrito múltiples alteraciones en la composición de las principales lipoproteínas, que afectan tanto a la contribución de cada uno de los componentes como a la distribución de los lípidos superficie/núcleo^(33, 35, 36). Aunque muy heterogéneos e incluso contradictorios los resultados entre diferentes estudios, posiblemente reflejando diferencias metodológicas y la heterogeneidad de los pacientes, las principales alteraciones afectan a la VLDL (aumento del número de partículas y enriquecimiento en colesterol), IDL (aumento del colesterol), LDL (aumento de triglicéridos) y HDL (aumento de triglicéridos y disminución de la subfracción de HDL2). En todas las partículas se han descrito alteraciones de la distribución de los lípidos superficie/núcleo.

2. Subfracciones y susceptibilidad a la oxidación de las LDL

El predominio de las partículas LDL pequeñas y densas (pobres en lípidos y ricas en proteínas) se ha identificado como un factor de riesgo cardiovascular en la población general⁽³⁷⁾. Aunque en la diabetes mellitus no existen estudios prospectivos que valoren el papel de las partículas pequeñas y densas en la aterogénesis, no existen motivos para pensar que tenga que ser muy diferente que para la población no diabética. Atendiendo al tipo de partículas predominantes, se distinguen fenotipo o patrón A (partículas grandes y poco densas), fenotipo B (partículas pequeñas y densas) y fenotipo no A no B (intermedio). El fenotipo de distri-

bución de las LDL es genéticamente determinado, pero también es influenciado por factores ambientales tales como la edad, el sexo y el estado hormonal de la mujer.

Aunque existe muy escasa información en relación a la distribución de las subfracciones de LDL en la diabetes mellitus tipo 1, los resultados obtenidos por nosotros^(34, 38, 39) sugieren que el fenotipo B no está incrementado, aunque tras optimizar el control glucémico la proporción del fenotipo no A disminuye del 19% al 11%⁽³⁸⁾. Esta variación no fue significativa, posiblemente como consecuencia de la baja prevalencia de los fenotipos no A en hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas. Aunque se ha descrito una mayor susceptibilidad a la oxidación de la LDL en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 en situación de mal control⁽⁴⁰⁾, nuestros resultados y los de otros no los confirman⁽³⁹⁾. Las discrepancias pueden estar relacionadas con la selección de los pacientes, ya que se ha sugerido que el incremento de la peroxidación lipídica en la diabetes puede estar más relacionada con la presencia de complicaciones que con la hiperglucemia⁽⁴¹⁾.

La información acerca de la distribución de las subfracciones de LDL en la diabetes mellitus tipo 2 es más abundante y la mayoría de autores coinciden en que existe un aumento en la proporción de las partículas pequeñas y densas hasta tal punto que se considera un componente de la dislipemia de la diabetes mellitus tipo 2⁽⁴²⁾. Aunque se ha considerado que la diabetes no es un determinante del fenotipo B en ausencia de hipertrigliceridemia, también se ha observado en sujetos diabéticos

normotrigliceridémicos o bien persiste cuando se ajusta para los niveles de triglicéridos y de cHDL. Nosotros⁽³⁸⁾ también observamos un incremento de las partículas pequeñas y densas (fenotipo no A) en la DMNID en situación de mal control glucémico, que se normalizó con la optimización del control glucémico. Los factores asociados al cambio de fenotipo no-A a A incluyeron la HbA1c inicial y su decremento, y las variaciones de la composición de la LDL (incremento del colesterol y disminución de la proteína). Asimismo, observamos que la obtención de niveles de triglicéridos < 1,6 mmol/L parece ser una condición necesaria pero no suficiente para modificar favorablemente el fenotipo de las LDL en la diabetes mellitus tipo 2 mediante la optimización del control glucémico. Estos hallazgos indican que el efecto de la optimización del control glucémico sobre el fenotipo de las LDL en la diabetes mellitus tipo 2 refleja una mejoría global del metabolismo lipídico, más que de un constituyente concreto. Estos hallazgos apoyan como objetivo en la diabetes mellitus tipo 2 la obtención de niveles de triglicéridos inferiores a 150 mg/dL.

Otro hallazgo relevante en este estudio fue que las mujeres diabéticas, independientemente de la situación de control glucémico, presentaban una distribución de las subfracciones de LDL similar a la de los hombres diabéticos y mayor proporción de LDL pequeñas y densas que las mujeres no diabéticas, lo que podría contribuir al mayor incremento en el riesgo cardiovascular de la mujer respecto al hombre diabético.

En relación a la susceptibilidad a la

oxidación de las LDL en la diabetes mellitus tipo 2, aunque nosotros no observamos diferencias respecto al grupo control y tampoco se modificó tras la optimización del control glucémico, en la mayoría de estudios (aunque no en todos) encuentran mayor susceptibilidad a la oxidación de la LDL en sujetos diabéticos^(43, 44). Como ya se indicó previamente, además de diferencias metodológicas, la selección de los pacientes en relación a la presencia o ausencia de complicaciones ateroscleróticas es muy importante ya que se ha sugerido que la susceptibilidad a la oxidación de las LDL únicamente estaría aumentada en los pacientes diabéticos con macroangiopatía⁽⁴⁵⁾.

3. LDL electronegativa

Desde la descripción en 1988 de la presencia en la circulación plasmática de una fracción minoritaria de LDL con una mayor carga electronegativa (LDL⁻), su presencia es cada vez más aceptada. Sin embargo, existen numerosas discrepancias sobre las características de la LDL⁻, aunque los diferentes autores coinciden en señalar su citotoxicidad, hecho que implica inequívocamente un aumento en su potencial aterogénico. El origen de estas partículas posiblemente es heterogéneo, incluyendo LDL mínimamente oxidada, LDL glicada, LDL desializada o LDL con diferente contenido en otras apoproteínas. Por tanto, es necesaria la realización de estudios que determinen el posible papel aterogénico de cada una de estas formas y la relevancia de cada una de ellas en diferentes situaciones clínicas.

Nuestro grupo describió por primera vez⁽³⁹⁾ que los pacientes diabéti-

cos tipo 1 en situación de mal control presentan una proporción de LDL- dos veces superior a la del grupo control (19% vs 10%), que se correlaciona con la fructosamina y con la HbA1c, y que prácticamente se normaliza tras la optimización del control glucémico (14%). En sujetos diabéticos tipo 2 mal controlados, también observamos una proporción de LDL- similar a la de los sujetos con diabetes mellitus tipo 1, pero no se modificó tras obtener una mejoría del control glucémico similar a la que obtuvimos en los sujetos con diabetes mellitus tipo 1.

En un estudio posterior realizado en 10 diabéticos tipo 1 y 10 diabéticos tipo 2 confirmamos estos hallazgos y demostramos que la LDL- se correlacionaba con el porcentaje de LDL glicada en los pacientes con diabetes tipo 1, pero no en los pacientes con diabetes tipo 2 (47; manuscrito sometido a la revista *Diabetes*). Estas observaciones sugieren que, al menos en parte, la LDL electronegativa en la diabetes mellitus tipo 1 tiene su origen en procesos de glicación no enzimática, mientras que en la diabetes mellitus tipo 2 parecen existir otros factores más importantes que la glicación. Por tanto, el origen de la LDL- en ambos tipos de diabetes es, al menos en parte, distinto. De cara a caracterizarla son necesarios estudios que impliquen su aislamiento en diferentes situaciones clínicas de la enfermedad y evaluar de forma directa, además del grado de glicación, otras características físico-químicas que puedan incrementar la aterogenicidad de esta subfracción de LDL. En la actualidad realizamos estudios en esta línea, tanto en situación de ayunas como postprandial.

Datos obtenidos por nosotros en 14 sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y 13 sujetos con diabetes mellitus tipo 2, muestran que la práctica del ejercicio físico regular tiende a mejorar tanto el tamaño de las LDL como el porcentaje de LDL- (manuscrito aceptado para su publicación en *Metabolism* 2000;49: 1-9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;**30**:123-131.
2. Semenkovich CF, Heinecke JW. The mystery of diabetes and arteriosclerosis. *Diabetes* 1997;**46**:327-334.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035-2038.
4. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985;**110**:1100-1107.
5. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987;**294**:1651-1654.
6. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH y WI. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;**59**:750-755.
7. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Am Med* 1986;**28**:319-322.
8. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Am Med* 1995;**12**:149-155.
9. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen

- A, Deckert T. Coronary heart disease in young type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;**30**:144-148.
10. Barret-Connor E, Wingard DL. Sex influence in ischemic heart disease mortality in diabetic: a prospective population based study. *Am J Epidemiol* 1983;**118**:489-496.
 11. Arroyo JA, Carreras G, Giménez G, Mauricio D, Gómez JA, Pérez A. Prevalencia de la dislipemia en la diabetes tipo I. *Av Diabetol* 1996;**12**(Supl 1):A92.
 12. Klein BE, Moss SE, Klein R, Svravic TS. Serum cholesterol in Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;**15**:886-894.
 13. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;**41**(Supl 2):12-17.
 14. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Hillier UF, Anderson DC. The prevalence of hyperlipidemia and related clinical features in insulin-dependent diabetes mellitus. *QJ Med* 1989;**70**:265-276.
 15. Harris MI. Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population. *Diabetes Care* 1991;**14**:366-374.
 16. Barret-Connor E, Grundy SM, Holdbrook JJ. Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am J Epidemiol* 1982;**115**:657-663.
 17. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose tolerance and vascular disease: The Framingham study. *Monographs on Atherosclerosis* 1985;**13**:1-11.
 18. Wägner A, Pérez A, Calvo F y cols. Apolipoprotein B identifies dislipemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 (en prensa).
 19. Lamarches B, Moorgani S, Lupien PJ y cols. Prevalence of dyslipemic phenotypes in ischemic heart disease (Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995;**75**:1189-1195.
 20. Haffner SM. Lipoprotein(a) and diabetes. *Diabetes Care* 1993;**16**:835-840.
 21. Ramírez L, Araux-Pacheco C, Lackner C, Albright G, Adams BV, Raskin P. Lipoprotein(a) levels in diabetes mellitus: Relationship to metabolic control. *Ann Int Med* 1992;**17**:42-47.
 22. Hafner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber KK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 1992;**41**:1267-1272.
 23. Rainwater DL, MacCleur JW, Stern MP, Vandeberg JL, Haffner SM. Effects of non-insulin dependent diabetes in Lp(a) concentrations and apolipoprotein (a) size. *Diabetes* 1994;**43**:942-946.
 24. Levitsky LL, Scanu AM, Gould SH. Lipoprotein (a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991;**14**:283-287.
 25. Purnell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE y cols. Levels of lipoprotein (a), apolipoprotein B and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;**44**:1218-1226.
 26. Jenkins AJ, Best JD. The role of lipoprotein (a) in the vascular complications of diabetes mellitus. *J Int Med* 1995;**237**:359-365.
 27. Caballero A, Llopart R, Caixàs A, Carreras G, Bonet R, Arroyo JA, Ordóñez J, Pérez A. Concentraciones de la lipoproteína (a) en la diabetes mellitus tipo I. *Rev Clin Esp* 1996;**196**:87-91.
 28. Pérez A, Carreras G, Caixàs A, Castellví A, Caballero A, Bonet R, Ordóñez-Llanos J, De Leiva A. Plasma lipoprotein (a) levels are not influenced by glycemic control in type I diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:1517-1520.
 29. Chico A, Pérez A, Caixàs A, Ordóñez J, Pou JM, De Leiva A. Lipoprotein (a) concentrations and non-insulin dependent diabetes mellitus: relationship to glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;**33**:105-110.
 30. Caixàs A, Pérez A, Ordóñez-Llanos J, Bonet R, Rigla M, Castellví A, Bayén L, De Leiva A. Lack of change of lipoprotein (a) levels by the optimization of glycemic control with insulin therapy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;**20**:1459-1461.
 31. Pérez A, Caixàs A, Carreras G, Mauricio D, Pou JM, Serrat J, Gómez-Gerique J, De Leiva A. Lipoprotein compositional abnormalities type I diabetes: Effect of improved glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;**36**:83-90.
 32. Rivellese A, Riccardi G, Romano G y cols. Presence of very low density lipoprotein compositional abnormalities in type I diabetic patients: Effects of blood glucose optimization. *Diabetologia* 1988;**31**:884-888.
 33. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;**41**:12-17.
 34. Caixàs A, Pérez A, Payés A y cols. Effects of short-acting insulin analog (insulin lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1998;**47**:1-8.
 35. Bagdade JD, Buchanan WE, Kuusi T, Taskinen MR. Persistent abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis* 1990;**10**:232-239.
 36. Joven J, Vilella E, Costa B, Turner PR, Richart C, Masana L. Concentrations of lipids and apolipoproteins in patients with clinically well controlled insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Clin Chem* 1989;**35**:813-816.
 37. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Kraus RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;**260**:1917-1921.
 38. Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, De Leiva A, Payés

- A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997;**46**:1207-1213.
39. Sánchez JL, Pérez A, Caixàs A, Ordóñez J, Carreras G, Payés A, González Sastre F, De Leiva A. Electronegative low density lipoprotein subform is increased in short-duration IDDM patients and is closely related to glycaemic control. *Diabetologia* 1996;**39**: 1469-1476.
40. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. Reduced plasma peroxy radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes* 1994;**43**:1010-1014.
41. Lyons TJ. Oxidised low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Care* 1991;**8**: 411-419.
42. Taskinen MR, Lahdenperä S, Syväne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;**28**:335-340.
43. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;**19**:257-267.
44. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993;**71**:26B-31B.
45. Gallow G, Le Moullec N, Ruellant A y cols. LDL susceptibility to oxidation in type II diabetic patients with macroangiopathy. *Ann Biol Clin* 1993;**51**:494A.
46. Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G. Presence of a modified low density lipoprotein in humans. *Arteriosclerosis* 1988;**8**:79-87.
47. Sánchez-Quesada JL, Payés A, Rigla M, Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. Electronegative LDL proportion is related to non-enzimatic glycation in IDDM but not in NIDDM. *Diabetologia* 1998;**41**(Suppl 1):A17.

SIMPOSIO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y DIABETES

Hiper glucemia como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica

A. de Leiva

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital de Sant Pau. Departamento de
Medicina, Universidad Autónoma de
Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, y en particular la enfermedad coronaria (EC), representa la causa principal de morbilidad y mortalidad entre los pacientes diabéticos (Grundy, 1999).

El estudio epidemiológico de Framingham ya puso de manifiesto que la presencia de diabetes duplicaba en hombres y triplicaba en mujeres el riesgo, ajustado por edad, para la enfermedad cardiovascular (Kannel, 1979). Los pacientes con DM-1 presentaron en dicho estudio de Framingham una mortalidad acumulativa por enfermedad coronaria del orden del 35% a la edad de 55 años, en comparación con 4-8% para la población no diabética (Krowlewski, 1987).

El riesgo relativo de infarto de miocardio (IM) resulta un 50% superior en la población masculina con diabetes y 150% superior en la población femenina con diabetes. Igualmente, la frecuencia de muerte súbita por afectación cardíaca es un 50% más frecuente en la población masculina y un 300% en la población femenina, en caso de diabetes mellitus (Barrett-Connor, 1985).

Los pacientes con DM-2 que no han sufrido IM presentan el mismo riesgo de desarrollar IM y de mortalidad por dicho proceso, que los individuos no diabéticos que han padecido con anterioridad dicho proceso, lo cual determina que los factores de riesgo cardiovascular (RCV) deban ser tratados en el paciente diabético tan agresivamente como en los pacientes no diabéticos con el antecedente de IM previo (Haffner, 1998).

CONTROL GLICÉMICO Y COMPLICACIONES VASCULARES

Diabetes tipo 1

El mecanismo por el cual el mal control metabólico predispone a los procesos vasculares no es bien conocido, reconociéndose la participación de diversos factores.

Productos finales de la glicación avanzada

La hiper glucemia crónica determina la glicosilación de proteínas séricas y tisulares, responsable de la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs). Los niveles circulantes de AGE se encuentran elevados en los pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos con enfermedad renal (Makita, 1991). El efecto neto es la acumulación tisular de AGEs, en parte por el entrecruzamiento con el colágeno, lo que parece contribuir a las complicaciones renales y microvasculares (Makita, 1994).

Vía del sorbitol

La glucosa que entra en las células se metaboliza en parte a sorbitol a través de la activación de la enzima aldosa reductasa. Este proceso resulta más pronunciado en caso de hiper glucemia crónica. El acúmulo intracelular de sorbitol genera una elevación de la osmolaridad y un descenso de la concentración intracelular de mioinositol. La hiper glucemia puede también contribuir al descenso de la concentración de mioinositol a través de interferir, en forma competitiva, con la captación de mioinositol a partir del líquido extracelular y la participación de un sistema de co-transporte para el mioinositol (Greene, 1987).

El papel desarrollado por el acúmulo de sorbitol sobre la pared vascular es incierto, investigándose los efectos de inhibidores diversos de la enzima aldosa-reductasa.

Efectos del control glicémico sobre las complicaciones macrovasculares y la cardiopatía isquémica en la diabetes mellitus

El estudio DCCT demostró una tendencia (no significativa desde el punto de vista estadístico) hacia la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con el régimen intensivo. Dicha modalidad terapéutica se asoció a una reducción de las concentraciones de LDL-c. Por otro lado, un estudio longitudinal de la cohorte del DCCT, el Estudio Epidemiológico de Intervenciones y Complicaciones (EDIC), concluyó que la terapia metabólica intensiva no ejerció influencias importantes sobre el espesor de la pared arterial carotídea. El UKPDS, entre otros proyectos, ha demostrado que la hiperglucemia constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad microvascular también en la diabetes tipo 2.

Un estudio prospectivo, llevado a cabo en Finlandia, puso de manifiesto que *los valores elevados de HbA_{1c} representan un factor de predicción relevante de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente mujeres* (Kuusisto, 1994). El UKPDS en un subanálisis epidemiológico sugirió que una reducción del 1% de la HbA_{1c} se asociaba a una reducción del 18% en la frecuencia de presentación de IM y del 15% en la presentación de accidente cerebrovascular agudo (ACVA).

El efecto beneficioso del control glicémico en la reducción de riesgo tras sufrir un IM ha sido ilustrado en el estudio DIGAMI, en el que 620 pacientes con diabetes más IM fueron randomizados a insulino terapia intensiva o al tratamiento estándar (Malmberg, 1997). Tras el primer año de seguimiento, la mortalidad se redujo en un 58%, resultando significativamente inferior en el grupo de terapia intensiva, reafirmando lo anterior transcurridos 3 años. La hemoglobina glicada y la glucemia al ingreso se demostraron como factores independientes de predicción de la mortalidad (Malmberg, 1999). Se ha planteado la hipótesis de que el déficit de acción insulínica puede perturbar el transporte de glucosa a través de la membrana celular. En presencia de cantidades adecuadas de insulina, GLUT4 experimenta la translocación desde el pool intracelular a la membrana plasmática, con lo que se potencia la captación de glucosa por las células miocárdicas (Zaninetti, 1988). La disminución de la acción insulínica limita la disponibilidad de la glucosa, con desviación metabólica hacia el metabolismo de los ácidos grasos, lo cual repercute en la capacidad compensatoria del miocardio no infartado, así como en un consumo aumentado de oxígeno por el miocardio (Rodrigues, 1995).

Una terapia decisiva en la reducción de la mortalidad en el IM es la denominada solución polarizante de glucosa, insulina y potasio (GIK) (Sodi-Pallarés, 1962). La insulina estimula la recaptación de potasio vía estimulación de la bomba ATP-asa (Na-K), así como la captación de glucosa para la producción energética a través de la glicolisis. La provisión de glucosa e in-

ulina ayuda a preservar el almacén de glucógeno, sustancia que es rápidamente movilizada durante la isquemia; la reducción de glucógeno interfiere con la liberación de calcio y la función contráctil. También se ha observado que la solución polarizante mejora la funciones sistólica y diastólica postisquémicas, y facilita la vasodilatación coronaria. Un meta-análisis reciente ha investigado la evolución de 1932 pacientes procedentes de 9 ensayos clínicos, comprobando que GIK reduce la mortalidad hospitalaria por IM en cuantía equiparable a la de la reperfusión (Fath-Ordoubadi, 1997).

Resultados similares a los del meta-análisis y DIGAMI se han obtenido en el estudio colaborativo, prospectivo, randomizado, más numeroso sobre la utilización de GIK en el tratamiento del IM en la era de la terapia trombolítica, el ECLA (Estudios Cardiológicos de Latinoamérica) (Díaz, 1998).

La dislipidemia característica de la diabetes mellitus asocia la hipertrigliceridemia, el incremento de VLDL-c y el descenso de HDL-c.

Los valores elevados de triglicéridos (TG) constituyen un factor independiente de predicción de riesgo cardiovascular, incluso tras el ajuste para los niveles de HDL-c (Wilson, 1994). La asociación entre hipertrigliceridemia y riesgo de IM es lineal, de tal forma que los hombres en el quintil superior (250-350 mg/dL) presentan un riesgo para MI 2,5 veces superior, en comparación a los sujetos con niveles de TG en el quintil inferior (50-100 mg/dL) (Wilson, 1998).

La administración de insulina al paciente diabético con hipertrigliceridemia reduce rápidamente la hipertrigli-

ceridemia. La reducción de los niveles de TG por debajo de 1,7 mM/L, obtenida en paralelo a la optimización del perfil glucémico y la hemoglobina glicada, en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia, se asocia a la reversibilidad del fenotipo B de las LDL, con la consiguiente reducción del riesgo aterogénico acompañante (Caixàs, 1997). La aterogenicidad elevada de las partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo B) parece relacionarse con su susceptibilidad elevada a la oxidación. Los pacientes diabéticos tipo 1 en fase de descompensación metabólica manifiesta, presentan un exceso de la forma circulante electronegativa de las LDL,

probablemente consecuencia de un exceso de lipoperoxidación/glicación, y menor contenido de alfa-tocoferol. La insulino terapia intensiva asocia a la normalización de la Hb-glicada la desaparición del exceso de la forma electronegativa de LDL (Sánchez-Quesada, 1996) en estos pacientes.

La incidencia de IM en la población femenina se incrementa dramáticamente después de la menopausia, y la mortalidad por EC es superior a la de la población masculina. Mientras que la mujer premenopáusica presenta un riesgo cardiovascular bajo, la mujer postmenopáusica lo presenta elevado, y si recibe terapia hormonal sustitutiva exhi-

be un riesgo intermedio. Por tanto, el tratamiento estrogénico parece jugar un papel importante en la prevención primaria y la secundaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer.

La diabetes mellitus representa el factor de riesgo más influyente en la presentación de la enfermedad coronaria en la mujer. La optimización metabólica en la mujer postmenopáusica con DM-2 no parece influir de forma tan intensa sobre la normalización de la hipertrigliceridemia y la reversibilidad del fenotipo B de las LDL (Caixàs, 1997). Por otro lado, el tratamiento estrogénico eleva los TG en un 20% de estas mujeres.

Special problems in the management of cardiovascular disease in diabetics

P. Nicol

Cardiovascular disease is a major problem in diabetics because its incidence is much higher and its prognosis much worse than in non-diabetics. Indeed, vascular disease is the most common cause of death in diabetics; and, to draw attention to this fact, Fisher has suggested that diabetes can be considered as «a state of premature cardiovascular death associated with chronic hyperglycemia and sometimes also with blindness and renal failure». The Lancet has recently shown the importance it attaches to the subject by devoting a supplement to «Diabetes and the Heart»⁽¹⁾. Thus the management (diagnosis, prevention and treatment) of cardiovascular disease in diabetics is obviously very important.

The diagnosis of ischemic heart disease in diabetics is similar to that in non-diabetics, except that one must remember that IHD can present earlier because diabetics are at a higher risk, and that it can be silent or atypical.

The management of hypertension in diabetics is similar to that in non-diabetics, except that the goal blood pressure is lower, 130/85⁽²⁾, and any associated risk factors (e.g. smoking, hyperlipidemia) should be even more vigorously treated. Let us now look at some of the recent trials. FACET and ABCD added new fuel to the calcium antagonist controversy, this time with respect to diabetic patients. In CAPPP, captopril-based treatment was compared with diuretic/betablocker-based treatment in 11,000 hypertensive patients. There was no significant difference in cardiovascular mortality or morbidity between the 2 groups, but the incidence of new cases of diabetes was lower in the captopril group, and the patients

with diabetes at randomisation did better with captopril. In contrast, UKPDS showed no advantage of captopril over atenolol, but it did show benefits of tight blood-pressure control on both macrovascular and microvascular complications. In the subgroup of the 1501 diabetic patients in HOT, more intensive blood-pressure control resulted in a 51% decrease in cardiovascular events, while in the 19,000 non-diabetic patients the benefit was only 7%. A recent subgroup analysis from the Syst-Eur trial has shown that the reduction in events was much greater among the diabetic patients than the non-diabetic. The management of hypertension in diabetic patients has recently been reviewed⁽³⁾. As is well known, the HOPE study suggests that ramipril has a vasculoprotective and renoprotective effect in diabetes greater than that attributable to the decrease in blood pressure^(4,5).

The treatment of MI is basically the same in diabetics as in non-diabetics; indeed, those treatments known to be of benefit (thrombolysis, aspirin, beta-blockers, statins, ACEIs) seem to be of equal or more benefit in diabetics⁽⁶⁾. Perhaps the dose of aspirin should be higher, 300 mg⁽⁶⁾. In DIGAMI, treatment with an insulin-glucose infusion followed by multi-dose subcutaneous insulin for 3 months was associated with a 29% reduction in mortality at 1 year⁽⁷⁾. The benefit was greatest (52% reduction) in low-risk patients not on previous insulin treatment. These patients are being further studied in DIGAMI 2.

With respect to revascularization, BARI showed that patients with treated diabetes and multivessel disease did

better with CABG than with PTCA⁽⁸⁾. However, the EPISTENT investigators have shown good results in diabetic patients with the combination of stenting and abciximab therapy^(9,10).

Probably the most important change in the treatment of diabetes in recent years has been the increased emphasis on lipids, stimulated mainly by the amazingly impressive results from 4S⁽¹¹⁾. In 4S there were only 202 low-risk diabetic patients, but despite this we saw a 55%, statistically significant, decrease in major coronary events. Similar, but not quite so impressive results, have been seen in the other statin trials, CARE and LIPID. A recently published subgroup analysis from the 4S has extended the benefit of simvastatin, by showing impressive results in patients with impaired fasting glucose^(12, 13). Another recent analysis from the 4S has shown that simvastatin was very cost-effective for non-diabetic patients and patients with impaired fasting glucose, and actually cost-saving for the diabetic patients^(14, 15). Thus diabetic and IFG patients with angina or myocardial infarction should have their lipids vigorously treated, preferably with simvastatin or pravastatin. Indeed, the FINMONICA data, which show 1-year case fatality rates for first myocardial infarction in diabetics of 44% for men and 37% for women⁽¹⁶⁾, strongly suggest that we should not wait until

the development of angina or myocardial infarction before starting a statin in these patients. Another study from Finland shows that diabetics without a previous MI have as high a risk of suffering an MI as non-diabetic patients with a previous MI⁽¹⁷⁾. This is another argument for aggressive primary prevention in these patients. Indeed, the recently published Swedish guidelines on prevention advise that diabetic patients should be treated the same as patients who have had a MI. The ADA has recently reviewed its guidelines⁽¹⁸⁾.

In UKPDS, tight blood sugar control showed a benefit with respect to microvascular complications, but the effects on macrovascular complications and mortality were disappointing⁽¹⁹⁾. The UKPDS results suggest that the order of priorities for CHD risk reduction in type 2 diabetes should be 1. LDL. 2. Diastolic blood-pressure. 3. Smoking. 4. HDL. 5. HbA_{1c}⁽²⁰⁾.

Lipids and CHD in type 2 diabetes have recently been the subject of an editorial in *Heart*⁽²¹⁾, while a «Perspective» in *Coronary Artery Disease* has reviewed the multiple cardiovascular risk factors seen in type 2 diabetes⁽²²⁾. Two important «Statements» in *Circulation* in September were about diabetes^(23, 24).

In summary, except for the insulin/tablets necessary for the control of the blood sugar, the management of cardiovascular disease in diabetics is

not very different from that in non-diabetics, but it should be even more aggressive, especially with respect to risk factors such as smoking, hypertension and lipids. The most important special problem at the moment seems to be that too many doctors are not treating these risk factors sufficiently well!

REFERENCES

1. *Lancet* 1997;**350**(suppl 1):1-32.
2. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2413-46.
3. *Am J Med* 2000;**108**:238-245.
4. *Lancet* 2000;**355**:253-59.
5. *Lancet* 2000;**355**:246-7.
6. *Diabet Med* 1998;**15**:276-81.
7. *JACC* 1995;**26**:57-65.
8. *Circulation* 1997;**96**:1761-9.
9. *Circulation* 1999;**100**:2477-84.
10. *Circulation* 1999;**100**:2466-8.
11. *Diabetes Care* 1997;**20**:614-20.
12. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2661-7.
13. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2627-8.
14. *Diabetes Care* 1999;**22**:1771-8.
15. *Diabetes Care* 1999;**22**:1769-70.
16. *Diabetes Care* 1998;**21**:69-75.
17. *NEJM* 1998;**339**:229-34.
18. *Diabetes Care* 1998;**21**:179-82.
19. *Lancet* 1999;**352**:837-53.
20. *BMJ* 1998;**316**:823-8.
21. *Heart* 1999;**81**:10-11.
22. *Coronary Artery Disease* 1999;**10**:23-30.
23. *Circulation* 1999;**100**:1132-3.
24. *Circulation* 1999;**100**: 1134-46.

SIMPOSIO RETINOPATÍA DIABÉTICA

Fisiopatología de la retinopatía diabética

R. Simó Canonge

Servicio de Endocrinología, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona.

La relación entre la hiperglucemia y la retinopatía diabética (RD) permaneció como un área de opinión dividida durante muchos años, pero los resultados de importantes estudios como el DCCT han confirmado que el estricto control glucémico puede retrasar la aparición y/o progresión de la RD, con lo que ya no hay duda de que la exposición prolongada a la hiperglucemia es la principal causa de la RD.

Los microvasos de la retina consisten en células endoteliales que yacen sobre una membrana basal (MB) que está rodeada de pericitos. El componente celular (CE y pericitos) y la MB deben considerarse una unidad anatómico-funcional, donde las modificaciones que se produzcan en el componente celular influirán de forma importante en la MB y viceversa. A continuación se revisan las principales alteraciones estructurales y funcionales que se observan en la RD.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Engrosamiento de la MB

Es el hallazgo más característico y precoz de la RD. El engrosamiento de la MB se produce a expensas del aumento en el colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, con disminución concomitante de los proteoglicanos heparan-sulfato.

Causas: a) La propia hiperglucemia, que estimula la síntesis de laminina, colágeno tipo IV y fibronectina, tal como se ha demostrado en multitud de estudios experimentales. b) Formación de AGEs. c) Disminución de la síntesis de las enzimas que degradan la MB.

Consecuencias: a) Limitación en la vasodilatación del capilar. b) Aumento de permeabilidad. La pérdida de proteoglicanos H-S supone una disminución de cargas aniónicas que contribuye al aumento de la permeabilidad. c) Cambios fenotípicos en la CE.

Se exponen resultados propios sobre el valor de la determinación sérica de laminina como factor predictor de la aparición y desarrollo de la RD.

Pérdida de pericitos

Los pericitos están prácticamente embebidos en las glicoproteínas de matriz extracelular y en íntimo contacto con la MB. Poseen filamentos de actina y receptores de endotelina, lo cual le permite actuar como si en realidad se tratara de una célula muscular lisa de los capilares regulando su calibre y, por tanto, el flujo vascular a nivel de la retina. Además, producen glicoproteínas de matriz y contribuyen al mantenimiento de la barrera hematorretiniana. También secretan factores que inhiben el crecimiento de las células endoteliales (ej. TGFβ1).

La pérdida de pericitos es una de las primeras alteraciones histológicas de la RD y ocurre antes que la pérdida de las CE.

Causas: 1) Interferencia con su nutrición. Debido a que están embebidos dentro de la MB, los nutrientes tienen que filtrarse a través de la matriz y/o ser transportados por las células endoteliales. Los pericitos están en contacto directo con las células endoteliales a través de fenestraciones de la membrana basal y el engrosamiento y las alteraciones biológicas de ésta pueden cerrar estos contactos e interferir con su nutrición. 2) Elevada vulnerabilidad

a la hiperglucemia. Los pericitos no sólo son más delicados a la acción nociva de la hiperglucemia sino también a la hipoglucemia y se ha demostrado en cultivos que mueren por apoptosis. 3) Disminución de estímulos para replicarse en el medio diabético.

Consecuencias: 1) Pérdida de la regulación del tono vascular. 2) Formación de microaneurismas. 3) Predisposición para la proliferación de las células endoteliales.

Lesión y pérdida de células endoteliales

Una de las primeras alteraciones de las células endoteliales es la pérdida de la integridad de las *tight junctions* y, en consecuencia, de la barrera hematorretiniana. Además, pueden observarse capilares fenestrados y la presencia de canales transendoteliales. Estas alteraciones contribuyen de forma determinante al aumento de la permeabilidad. En estos estadios iniciales la función metabólica del endotelio aún no ha fracasado y sintetiza activamente sustancias vasodilatadoras (ej. NO, PGI₂). En un estadio más avanzado, se producirá una mayor lesión endotelial, que tendrá como consecuencia un cambio en el perfil de metabolitos secretados por la célula endotelial, con predominio claro de los prostanoides vasoconstrictores (ej. TXA₂, PGH₂) y de los radicales libres sobre el NO y la PGI₂. Además, disminuirá la producción de sustancias anticoagulantes por parte de la célula endotelial. Todo ello favorecerá la vasoconstricción y la formación de microtrombos, que evidentemente generará una situación de isquemia.

El siguiente paso en la progresión

de la RD es la pérdida de las células endoteliales con aparición de capilares acelulares. La pérdida del endotelio expone la membrana basal directamente al torrente circulatorio y se convierte en una situación protrombótica que facilita la oclusión capilar y la propia degradación de la MB. La oclusión capilar puede producirse por un trombo, o bien por la obstrucción del flujo por parte de leucocitos y/o células de estirpe glial. Evidentemente se agravará la situación de hipoxia, lo que favorecerá la síntesis de diversos factores de crecimiento que participarán de forma activa en la neovascularización, que será la fase final y más dramática de la RD.

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LA MICROCIRCULACIÓN

Las alteraciones estructurales van acompañadas de alteraciones funcionales con repercusión recíproca, que conducirán a un estado hiperdinámico motivado por el aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad capilar. Estas alteraciones preceden incluso a las modificaciones estructurales y en sus primeras fases presentan un alto grado de reversibilidad con la normalización de la glucemia. Sin embargo, con el transcurso del tiempo los cambios histológicos ya serán irreversibles y conducirán al fracaso de la microcirculación.

Aumento del flujo sanguíneo

Evidencia clínica. El hecho de que el aumento del flujo vascular sea de importancia en la etiopatogenia de la RD viene sugerido por el hecho de que di-

versas condiciones en las que existe un aumento del flujo vascular (ej. pobre control glucémico, HTA, embarazo, neuropatía autonómica) se asocian a progresión de RD; mientras que las condiciones que se acompañan de disminución del flujo (ej. buen control glucémico, aumento de la presión intraocular, estenosis moderada de la a. carótida) tienen un efecto protector.

Causas: A) Hiperglucemia. Diversos estudios han demostrado que el flujo sanguíneo a nivel de la retina está directamente relacionado con la concentración de glucosa. Los pacientes con retinopatía no proliferativa y proliferativa muestran incrementos del flujo aproximadamente en un 30 y 50% respectivamente en comparación con los pacientes sin retinopatía. B) Pérdida de la autorregulación. Los pequeños vasos de la retina carecen de inervación autonómica y el flujo sanguíneo depende fundamentalmente de los mecanismos de autoregulación, que se definen por la capacidad de los vasos para mantener un flujo adecuado ante los cambios de presión y las necesidades metabólicas. En la circulación retiniana de los sujetos no diabéticos la autorregulación mantiene un flujo relativamente constante hasta que la presión arterial media aumenta por encima de un 40%; a partir de ahí, la autorregulación se pierde produciéndose un incremento importante del flujo que conducirá a una retinopatía hipertensiva. En la diabetes, cuando los niveles de glucemia están en valores normales la autorregulación fracasa a incrementos tensionales del 30%, mientras que si la glucemia está elevada (>15 mmol) el fracaso es ya evidente con incrementos del 15%. Este fenómeno explica el

hecho de que la HTA sea un factor de riesgo en la aparición y progresión de la RD.

Consecuencias: El aumento del flujo contribuye al daño endotelial a través del *shear stress*, o fuerzas de cizallamiento. Efectivamente, las células endoteliales reciben una fuerza tangencial que dependerá del flujo sanguíneo (Q), la viscosidad (η) y el calibre del vaso (estrés tangencial = $4hQ/\pi r^2$). En la diabetes, además del aumento del flujo también existirá un aumento de la viscosidad. El *shear stress* estimula la síntesis de proteínas de la matriz intersticial, incrementa la migración y proliferación de las células endoteliales y favorece el estado protrombótico a través de modificaciones en la síntesis de activadores del plasminógeno. Se ha demostrado *in vitro* que el *shear stress* disminuye la producción de endotelina 1 que es crucial para la producción de PKC en los pericitos, y por tanto, para que se produzca su contracción. Además aumenta la producción de NO y prostaciclina que producirán mayor flujo y, en consecuencia, mayor alteración de la autorregulación.

Aumento de la permeabilidad

Los vasos retinianos se hacen progresivamente más permeables a varios constituyentes plasmáticos, que inicialmente pueden ser absorbidos por las células de la retina, pero finalmente se acumulan en el espacio intersticial formando depósitos extravasculares y contribuyen al engrosamiento de la MB. El aumento de permeabilidad puede demostrarse en estadios incipientes mediante fluorometría vítrea o por angiofluoresceingrafía con registro en fase tardía.

Causas: a) Aumento del VEGF/VPF (*vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor*) y de la proteincinasa C (PKC). El VEGF es aproximadamente 50.000 veces más potente como vasodilatador que la histamina y se ha demostrado en modelos animales que existe una correlación entre la expresión de VEGF y la rotura de la barrera hematorretiniana. La PKC tiene actividad vasodilatadora y puede aumentar directamente la permeabilidad por fosforilación de las proteínas que forman el citoesqueleto de las uniones intercelulares. B) Estudios *in vitro* han demostrado que las células endoteliales responden inicialmente a un daño no letal retrayendo su membrana plasmática. Es probable que el mismo proceso ocurra *in vivo* causando disrupción de las *tight junctions* y la rotura de la barrera hematorretiniana. C) Alteraciones estructurales de la MB.

Consecuencias. A) Engrosamiento de la MB debido al acúmulo de productos derivados de la circulación (ej. fibronectina, plasminógeno, alfa-2-macroglobulina). B) Exudados duros. Los componentes menos solubles, tales como las lipoproteínas, tienden a acumularse y los macrófagos son atraídos hacia estos lugares de extravasación dando lugar a un material fibrinoide y macrófagos moribundos rellenos de lípidos, que son visualizables en la fundoscopia como exudados duros. C) Edema macular.

Neovascularización

A medida que regiones más extensas están comprometidas por el cierre capilar, se generarán más áreas de isquemia, que es el principal estímulo para la neovascularización. La angiogé-

nesis es un proceso altamente coordinado. Primero debe existir la digestión proteolítica de la MB, a cargo principalmente de las proteasas liberadas por los leucocitos y macrófagos. A continuación, diversos péptidos con acción angiogénica derivados de la digestión enzimática de las macromoléculas que constituyen la MB, junto con los factores de crecimiento, estimularán la mitosis, migración y/o replicación de las CE. Estas CE estimuladas invadirán la matriz extracelular, formando primero una gema, luego cordones sólidos de células, que finalmente serán canalizados para formar tubos y arcadas vasculares. Estos neovasos son frágiles y tienden a crecer hacia el vítreo donde pueden sangrar y producir un hemovítreo. Además, dado que tienen un importante componente fibroso, se contraen y pueden provocar un desprendimiento de retina por tracción.

BASES BIOQUÍMICAS DE LA RD

Aunque la hiperglucemia puede ejercer por sí misma efectos lesivos a varios niveles, parece que aún es más importante su actuación a través de diversas vías metabólicas como son la vía de la aldosa reductasa, la síntesis *de novo* de diacilglicerol (DAG), el aumento de radicales libres y la glicación no enzimática.

Vía de los polioles o de la aldosa reductasa

El papel de la hiperglucemia a través de la vía de la aldosa reductasa (AR) o vías de los polioles se fundamenta en la activación de la AR, que cataliza el paso de glucosa a sorbitol

mediante un proceso *red-ox* que comporta el consumo de NADPH. Posteriormente el sorbitol es oxidado a fructosa mediante la sorbitoldeshidrogenasa, generándose NADH. En condiciones normales la vía del poliol sólo explica un 3% del metabolismo de la glucosa, pero en la diabetes se incrementa de 2 a 4 veces, en relación directa a la concentración de glucosa. Las consecuencias directas de la activación de la vía de la AR son el aumento del sorbitol, incremento del NADH y la disminución de NADPH. El acúmulo de sorbitol origina un efecto osmótico lesivo debido a su capacidad limitada para difundir a través de las membranas. Sin embargo, diversas observaciones y estudios experimentales sugieren que el efecto osmótico producido por el acúmulo intracelular de sorbitol no es el principal responsable del daño tisular asociado a la activación de la vía del poliol. El acúmulo de sorbitol también contribuye a la depleción intracelular de mioinositol y de la actividad Na/K ATPasa. Este mecanismo etiopatogénico es válido para aquellos tejidos con expresión importante de AR, como son el cristalino o el nervio periférico (más concretamente la célula de Schwann), pero en los tejidos con poca expresión de la actividad AR (ej. células endoteliales, células glomerulares y mesangiales) la vía de la AR producirá sus efectos lesivos fundamentalmente a través del aumento del cociente NADH/NAD y mediante la disminución del NADPH. El aumento del cociente NADH/NAD generará una situación de pseudoisquemia con aumento del ratio lactato/piruvato y favorecerá la síntesis *de novo* de diacil-

glicerol (DAG). La disminución del NADPH tendrá como consecuencias: a) Disminución del glutathion reducido, que es uno de los principales mecanismos de eliminación de los radicales libres. b) Disminución de la síntesis de NO, ya que tanto la AR como la NO sintasa compiten por el NADPH como cofactor. c) Aumento de síntesis de prostanoides vasoconstrictores.

Síntesis *de novo* de DAG y activación de la PKC

La activación de esta vía metabólica se favorece cuando existe un aumento del cociente intracelular de NADH/ NAD. Así, el déficit relativo de NAD y el exceso de oferta de NADH derivarán el flujo metabólico hacia la síntesis de DAG, que a su vez es el principal estímulo regulador de la proteincinasa C (PKC). La activación de la PKC puede actuar mediante mecanismos muy variados que serán de vital importancia en la etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Entre estos mecanismos se han descrito los siguientes: 1) Aumento de la síntesis de DNA y de la tasa de crecimiento de las células endoteliales. 2) Aumento de la permeabilidad y del flujo vascular. 3) Disminución de la capacidad de relajación dependiente del endotelio. 4) Estímulo de transcripción de proteínas de matriz extracelular y aumento de síntesis de la MB. 5) Acción favorecedora de diversos factores de crecimiento angiogénicos. 6) Acción procoagulante. 7) Alteración de diversos sistemas de señales de transducción.

Aumento de radicales libres

Los radicales libres se generan durante el metabolismo oxidativo normal

pero en la diabetes se ve incrementado por la autooxidación de la glucosa que ocurre durante la interacción no enzimática entre la glucosa y las proteínas. Otro mecanismo que contribuye al exceso de radicales libres en la diabetes es el incremento inducido por la propia hiperglucemia de la actividad ciclooxigenasa, que genera radicales libres de forma paralela a la síntesis de prostanoides. Además en la diabetes existe una disminución de la capacidad de eliminación de los radicales libres que, tal como se ha mencionado, en gran parte esta motivada por la disminución del glutathion reducido. Esto se debe a que la glutathion-reductasa, requiere el NADPH como cofactor, pero el NADPH se consume cuando la AR convierte la glucosa en sorbitol.

El aumento de radicales libres participa en la RD por varios mecanismos que incluyen¹: A) Daño directo vascular con disminución de la síntesis de NO. B) Reducción de la vida media y/o inactivación del NO. C) Acción vasoconstrictora directa del lecho vascular e indirecta por liberación de prostanoides vasoconstrictores.

Glicación no enzimática

La glicación enzimática es un proceso complejo y su análisis en detalle sobrepasa el objetivo de este artículo. De forma muy resumida podríamos decir que se fundamenta en la unión de la glucosa al grupo amino de las proteínas que daría una base de Schiff y a los denominados productos de Amadori. Esta primera fase aún es reversible, pero con la exposición continuada a la hiperglucemia se van generando productos cada vez más com-

plejos e irreversibles, con múltiples enlaces cruzados, que se conocen como productos avanzados de la glicación (*AGEs: advanced glycosylated end products*). Las principales acciones de los AGEs son: 1) Interacción con receptores celulares específicos (RAGEs) que estimulan la proliferación de las células endoteliales, aumentan la síntesis de proteínas de matriz e inducen cambios procoagulantes en la superficie endotelial. 2) Formación de enlaces cruzados con las proteínas de matriz que favorecen el depósito de proteínas plasmáticas en la membrana basal, disminuyen su capacidad de atoensamblaje y contribuyen a la pérdida de proteoglicanos heparan-sulfato. 3) Entrecruzamientos en el material genético que pueden favorecer alteraciones en la transcripción de proteínas. 4) Secuestro del NO en la matriz extracelular, que impide su acción vasodilatadora y anticoagulante. 5) Otras: a) Acción trombogénica, ya sea por inactivación del NO o por inhibición de la PGI₂ y la trom-

bomodulina. b) Aumento de la expresión del VEGF. c) Inactivación de diversas enzimas metabólicas como la glutatión reductasa, con el consiguiente aumento de radicales libres, o la glucosa-6-P-dehidrogenasa, que producirá un acúmulo intracelular de glucosa-6-fosfato, un azúcar activo glicador, que a su vez aumentará la producción de AGEs.

Factores de crecimiento

Existen muchos factores de crecimiento implicados en la RD y se han realizado revisiones detalladas del tema. Su origen es diverso (células endoteliales, macrófagos, linfocitos activados, etc.) y sus relaciones son muy complejas. Algunos intervienen en todas las fases de la angiogénesis, mientras que otros sólo actúan en pasos específicos y otros como el *transforming growth factor-β (TGFβ)* desempeñan funciones antagónicas ya que inhiben la angiogénesis en los estadios iniciales pero son un potente estimulador en los estadios finales.

Los principales factores de crecimiento involucrados en la RD son el *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, el *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, el *tumor necrosis factor-α (TNF-α)* y diversas interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8). Estos factores, tal como se ha mencionado, desempeñan un papel fundamental en el proceso de neovascularización característico de la RD proliferativa.

Se exponen resultados propios sobre las concentraciones intravítreas de diversos factores de crecimiento obtenidos en pacientes diabéticos con RDP.

En definitiva, la fisiopatología de la RD es altamente compleja y su estudio supone un auténtico reto para los investigadores durante las próximas décadas. Sin embargo, será sólo a través de su mejor conocimiento por el que podrán proponerse de forma racional nuevos tratamientos que intenten prevenir o paliar con eficiencia esta devastadora complicación de la diabetes.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Heterogeneidad de la diabetes mellitus tipo 2

Serrano Ríos

La diabetes mellitus tipo 2 no es una única enfermedad, sino un grupo heterogéneo de síndromes hiperglucémicos. Esta heterogeneidad se observa al menos en tres niveles: patofisiológico, genotípico y fenotípico (características clínicas y metabólicas).

PATOFISIOLOGÍA

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2, presentan un amplio espectro de anormalidad en la secreción y en la acción de la insulina. Cualquiera que sea la naturaleza del evento primario, la disminución de la secreción de la insulina y la resistencia a la insulina interactúan en el desarrollo de la DM tipo 2, pero el *sine qua son* o requisito final es la incapacidad de la célula beta «exhausta» para secretar la insulina.

Una vez establecida la hiperglucemia, la toxicidad de la glucosa completa el círculo añadiendo una mayor alteración de la acción y secreción de la insulina.

INTERACCIÓN GENOTÍPICA-FENOTÍPICA

Actualmente podemos distinguir dos tipos de alteraciones genotípicas-fenotípicas:

A. Síndromes monogénicos similares a la DM tipo 2 (causados por un único gen):

De ellos el paradigma es la diabetes tipo MODY (Diabetes tipo 2 de comienzo en la juventud) que es el menos común de todos los cuadros diag-

nosticados como diabetes tipo 2 con los criterios actuales. Fue descrito originalmente por Fajans-Conn como: «Grandes linajes, herencia autosómica, aparición precoz de hiperglucemia, alta penetrancia y bajo riesgo de complicaciones diabéticas». No es una entidad homogénea, sino la suma de varios síndromes:

1.1. MODY 1 (Fajans-Conn). Los defectos genéticos responsables (mutación) residen en el gen del factor hepático nuclear 4 alfa (HNF-4a) en el brazo largo del cromosoma 20 (20q). El defecto primario es un fallo en la secreción de insulina.

1.2. MODY 2. Causado por más de 40 mutaciones en el locus de la enzima de la glucoquinasa en el brazo corto del cromosoma 7(7q). Su prevalencia se aproxima al 50 % de todos los linajes de MODY. Fenotípicamente corresponde al 2% de todas las DM tipo 2 en Europa. Inicio precoz (10-15 años de edad), constitución delgada, ausencia de hipertensión y bajo riesgo de complicaciones diabéticas. La penetrancia es completa (plena expresión clínica) hacia la pubertad. Existe un fallo primario y predominante en la secreción de insulina.

1.3. MODY 3. Causado por mutación (es) en el gen del factor hepático nuclear 1 alfa en el brazo largo del cromosoma 12 (12q). Representa un cuarto de todos los casos de tipo 2 diagnosticados antes de los 30 años. El déficit severo de la secreción de insulina requiere a menudo insulino-terapia intensiva (inmediata). Hay un riesgo elevado de complicaciones microvasculares (ojo, riñón).

Más recientemente se han caracterizado dos nuevos tipos de MODY: a)

Tipo 4 por mutación(es) en el factor 1 promotor de insulina localizado en el cromosoma 20q. b) MODY 5 por mutación(es) en el gen codificante del factor 1-beta hepático nuclear (cromosoma 17). Otros genes visiblemente relacionados con otros fenotipos más o menos similares al Mody clásico se han descrito ya y la lista de defectos monogénicos con fenotipos de DM tipo 2- similar se continuará agrandando en el futuro. No obstante no se ha demostrado que los genes MODY contribuyan al genoma de la DM tipo 2 en el adulto.

B. Diabetes mitocondrial

Otros síndromes monogénicos muy poco frecuentes son aquellos transmitidos por vía materna asociados con mutaciones puntuales del DNA mitocondrial.

En efecto, el ADN mitocondrial transmite únicamente material genético de origen materno. Numerosas mutaciones en el ADN anular (*ring DNA*) mitocondrial puede detectarse en síndromes raros en los que existe hiperglucemia similar a la observada en la DM tipo 2 o tipo 1. La mutación mejor estudiada afecta a la posición 3243 de la región codificadora de IRNA leucina provocando una transición A-G en aquella posición. Este síndrome asociado a esta mutación sucede en el 2% de los casos de DM tipo 2 con herencia probada de transmisión vía materna. La existencia de esta mutación no fue detectada por nosotros en una muestra aleatoria de más de 500 individuos de la población general con independencia del grado de tolerancia hidrocárbida. A menudo la mutación 3243 incluye en su fenotipo diversos grados o variantes desde la intolerancia a la gluco-

sa a expresiones clínicas similares a la DM tipo 1 o tipo 2 clásicas. En la mayoría de estos casos existen numerosos síntomas neurológicos o sensoriales tipificados en el llamado MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, episodios de ACUA)

C. DM tipo 2 multifactorial poligénica (forma clásica común de DMNID)

Es la forma más común de diabetes mellitus tipo 2: cerca del 90% de todos los casos. El fenotipo más común incluye características del síndrome metabólico (X): obesidad (de tipo central), hipertensión, perfil aterogénico, protrombogénico, hipofibrinolítico, y resistencia a la insulina (RI) (quizá el eslabón común). El principal problema son unas elevadas mortalidad y morbilidad debidas sobre todo a enfermedad cardiovascular. Un período prediabético prolongado, con RI (resistencia insulínica) e hiperinsulinemia compensadora precede (a través de la IBT) a la progresión a la diabetes manifiesta. Puede haber daño tisular durante la prediabetes. Así en el momento del diagnóstico, el 50% de los pacientes recién diagnosticados pueden presentar complicaciones macro o microvasculares, obesidad o hipertensión. Otros fenotipos menos comunes de la diabetes mellitus tipo 2 en los adultos, incluyen individuos con un inicio tardío (hacia los 65-70 años) que son delgados, con déficit de insulina severo y mínima o inexistente RI, que requieren insulina inmediatamente tras el diagnóstico. Algunos pueden tener «marcadores autoinmunes»: anti-Gad, haplotipos HLA de riesgo como el LADA, indicando una destrucción lentamente progresiva

de la célula beta. En nuestra experiencia muchos de estos pacientes no tienen daño autoinmune, pero sí están en mayor riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. La predisposición genética se acentúa con la edad avanzada, la vida sedentaria, la obesidad, la IGT (intolerancia a la glucosa) y a la RI, los cuales son predictores fidedignos de DM tipo 2. La aproximación al estudio de esta condición poligénica es compleja. Son estrategias recientes:

- a) Búsqueda de genes candidatos.
- b) Cartografía o mapeo amplio del genoma.

La primera aproximación ha investigado genes que presumiblemente controlan aspectos específicos en los diferentes estadios de la acción de la insulina y/o en el proceso de secreción de insulina o del metabolismo intermediario de la glucosa y lo de otros substratos (ácidos grasos, proteínas) energéticos, pero ninguna de estas investigaciones ha establecido genes candidatos universales para la DM tipo 2. Más de 100 genes candidatos se han investigado sin demostración de asociaciones causa-efecto inequívocas. Entre los genes candidatos los relacionados son las moléculas sustrato del receptor de insulina (IRS1, 2, ...) del receptor de sulfonilurea, de la glucógeno sintetasa y otras enzimas clave de la glucólisis junto a la del/los receptor/es B2/B3 adrenérgicos presuntamente relacionados con el binomio obesidad-DM tipo 2 han sido ocasionalmente vinculados con mayor o menor fortaleza en estudios individuales. En muchos casos, esas y otras asociaciones se han demostrado en unos grupos étnicos pero no en otros. Así en familias con DM

tipo 2 se ha descrito mutación puntual en posición codificante del gen del receptor del glucagón en franceses (5%) y Sardos (8%) pero no en japoneses ni alemanes. De modo similar una revisión a nivel molecular del gen del receptor de sulfonilurea ha revelado ciertas mutaciones en pacientes de raza blanca (EE.UU., R.U.) con una notoria mayor frecuencia que en otros grupos étnicos (mexicano-americanos). Por otra parte la cartografía amplia del genoma con la estrategia de búsqueda aleatoria *random search* ha identificado algún gen relevante (locus NIDDM

1) en la región telomérica (D25125-D251140) del cromosoma 2 en pares de hermanos afectados del grupo étnico mexicano-americano. En este grupo (Starr County, Texas, EE.UU.) la Dm tipo 2 está típicamente asociada a la obesidad e insulinoresistencia severa. Hallazgo no reproducido ni en caucásicos ni en japoneses. Otro locus (NIDDM 2) detectado en el brazo largo del cromosoma 2 (idéntico al del MODY 3) se ha descrito en un subtipo de DM tipo 2 con marcada deficiencia en la insulino secreción en pacientes filandeses. Otras asociaciones de des-

cripción más reciente requieren confirmación. Una pregunta intrigante es la posible interacción entre DM tipo 1 y tipo 2 sobre una herencia comparada a través del sistema HLA.

En ambos casos de diabetes mellitus las interacciones entre genes y los efectos moduladores de los factores ambientales en cada caso son desconocidos. En la actual fase genómica (y proteómica), quizá la utilización de *biochips* ayude a concluir relativamente pronto lo que aún queda de la Genética de la DM como la pesadilla de cualquier genetista (V. Neel).

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Diabetes tipo 1 en el niño menor de 5 años

M. Oyarzábal¹ (Coord.), M. Chueca¹,
M.J. López², C. Luzuriaga³, I. Rica⁴,
M. Rodríguez⁵

Unidades de Endocrinología Pediátrica del
¹Hospital Virgen del Camino. Pamplona, ²H.
Universitario de Valencia, ³H. Marqués de
Valdecilla. Santander, ⁴H. de Cruces. Bilbao,
⁵H. Miguel Servet. Zaragoza

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes tipo 1 según los estudios epidemiológicos tiene una amplia heterogeneidad en las cifras de incidencia en los diversos países europeos. En los estudios realizados en el Estado Español^(1,2) las cifras son superiores a lo esperado para un país del sur de Europa, teniendo en cuenta el gradiente Norte-Sur. La incidencia media es aproximadamente de 10-12/100.000 habitantes en menores de 15 años, llegando incluso a cifras superiores en los estudios epidemiológicos de más larga duración.

En estudios publicados recientemente como el Zhao en Inglaterra⁽³⁾, que abarca un periodo de 1975-1996 refleja un incremento en la incidencia de diabetes de 2,4% por año y específicamente en el grupo de 0-4 años donde representa un 6,29%. Simultáneamente el estudio nacional realizado de Alemania por Rosenbauer⁽⁴⁾ sobre incidencia en menores de 5 años indica un claro aumento en el grupo de 3 y 4 años. El estudio finlandés (Karvonen, 1999)⁽⁵⁾ que recoge un periodo de tiempo entre 1965-1996 evidencia un incremento predominante en el grupo más joven de edad (1-4 años) con un incremento de 4,2% por año; entre 5-9 años del 2,5% y entre 10-14 un 1,3%, recalando que el aumento de incidencia de la diabetes es especialmente llamativo en los niños más jóvenes. Nuestros datos de Navarra⁽²⁾ indican asimismo un aumento en la incidencia de 3,57/100.000 habitantes en el periodo 1975-79, que pasa a ser de 5,2 en el periodo 1990-99 en el grupo de menores de 5 años.

MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD

La edad temprana en el debut de la diabetes tipo 1 sugiere un fenómeno autoinmune sobre las células beta, agresivo y precoz⁽⁵⁾.

El estudio de los anticuerpos en niños diabéticos < de 15 años realizado en la Unidad de Investigación y Diabetes del Hospital de Cruces, Bizkaia⁽⁶⁾ y que abarca a 210 niños al debut pone de manifiesto que en el grupo de menores de 5 años la frecuencia de IAA es significativamente superior comparándolo con el grupo de 5-15 años no existiendo diferencias en los GADA y los IA2 entre ambos grupos. También los niveles de IAA son significativamente superiores ($p < 0,001$) en el grupo de < 5 años. En este grupo un 50% de los pacientes tenían todos los autoanticuerpos + frente a un 42% de los mayores de 5 años.

PROBLEMÁTICA DEL MANEJO DE LA DIABETES EN EL NIÑO PEQUEÑO

Implica dificultades inherentes a la edad, que incluyen⁽⁷⁾:

1. Alimentación: apetito irregular, variable día a día, utilización frecuente de comidas trituradas y facilidad para cuadros de vómitos y diarrea.
2. Irregular actividad física de un día a otro.
3. Alta sensibilidad a la insulina, con amplias variaciones en la respuesta glucémica a pequeños cambios de dosis.
4. Riesgo de hipoglucemia incrementada, con dificultad de identificación y de demanda de ayuda para

solucionarlo, por parte del propio niño.

5. Implicaciones sobre el nivel cognoscitivo y de aprendizaje de los episodios de hipoglucemia, sobre todo las severas.
6. Riesgo más acentuado de cetosis y descompensaciones cetoacidóticas.
7. Frecuentes episodios infecciosos propios de la edad que originan descompensaciones en el sentido de hipoglucemia o cetosis.
8. Implicaciones psicológicas por la «agresión» que suponen para el niño los análisis y la administración de insulina, en una edad en la que es mucho más difícil obtener su colaboración y comprensión.
9. Actitud de los familiares y del entorno, guarderías etc., con problemas de aceptación, aprendizaje y miedo a una enfermedad frecuentemente muy inestable.

PARTICULARIDADES DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la diabetes tipo 1 persigue en general garantizar una vida lo más normal posible, unos adecuados crecimiento y desarrollo, así como un buen equilibrio psicosocial y afectivo. Todo ello previniendo las complicaciones agudas, tanto hipoglucemias como CAD, y conseguir el mejor equilibrio metabólico posible de cara a evitar y prevenir las complicaciones a largo plazo.

1. Tratamiento insulínico: la frecuencia de los controles glucémicos está especialmente recomendada en esta edad para un buen manejo insulínico. La utilización de varias dosis de insulina asegura un mejor ajuste de do-

sis. El uso de análogos de insulina rápida por su efecto precoz y más corta duración, permite disminuir los episodios hipoglucémicos especialmente inquietantes de cara a la noche. La eficacia de la administración del análogo tras la ingesta está demostrada y en esta edad en la que son frecuentes los cambios de apetito y especialmente en las enfermedades intercurrentes, puede ser de gran ayuda.

Es importante la detección de cetonuria para tratar precozmente las situaciones de descompensación y evitar la aparición de CAD. La utilización frecuente de pequeñas dosis de insulina regular junto con el aporte de líquidos, sales y glucosa es el tratamiento adecuado en estas situaciones. Las jeringuillas que permiten dosificar 1/2 U de insulina deben estar a disposición del niño diabético de estas edades.

2. Alimentación: se debe garantizar el necesario aporte de calorías y nutrientes. La confección de dietas apetitosas y variadas, adecuadas a la edad, con tomas frecuentes y especialmente un suplemento a última hora de la noche, ayudan a disminuir las considerables dificultades en este aspecto.

3. Identificación de los síntomas hipoglucémicos: la familia y el entorno del niño (cuidadores...) deben recibir la misma información y advertencias para identificar y tratar precozmente los cuadros hipoglucémicos; para ello es necesaria una monitorización frecuente de la glucemia.

4. Educación a la familia y soporte psicológico: si la educación es clave en el tratamiento de la diabetes tipo 1, mucho más lo es en esta edad. El contacto diario y fácil con el equipo diabetológico y la disponibilidad de te-

léfono las 24 horas del día, son en nuestra opinión clave para conseguir un adecuado control y especialmente porque presta el soporte adecuado a la familia tanto en el aspecto técnico como en el psicológico.

ESTUDIO COLABORATIVO

Hemos realizado un trabajo en 5 Unidades de Endocrinología Pediátrica en el que hemos recogido datos correspondientes a los niños que habían debutado con diabetes tipo 1 a una edad inferior a 5 años, en el periodo de tiempo 1 enero 1995-31 diciembre 1999 y los comparamos con los que han debutado en el mismo periodo de tiempo con edad entre 5-15 años.

Material y métodos: en dicho periodo de tiempo han debutado en los diferentes centros 312 niños con: n=60 < 5 años y n=252 entre 5-15 años. Los datos analizados al debut son: aspectos clínicos (cetoacidosis [CAD]) y metabólicos (péptido C basal y tras glucagón); y en la evolución: tratamiento insulínico (nº de inyecciones y dosis [U/Kg/d], utilización de Lyspro), control metabólico (HbA_{1c}) y complicaciones agudas (hipoglucemias severas [HS] y CAD).

Resultados: El 19% de los debut de diabetes corresponden al grupo menor de 5 años, siendo el Hospital de Valencia (56%) el que más pacientes ha presentado en este grupo y el Hospital de Santander (12%) el que menos (X²= 13,9 p< 0,01). No se aprecia un incremento significativo a lo largo de estos años en este grupo de edad. El péptido C es menor (p< 0,01) y además estos pacientes debutan más a menudo

en CAD n=30, 52% ($X^2= 6,23$ $p< 0,05$).

En la evolución son más frecuentes las hipoglucemias severas en los menores (11 pacientes con 13 HS vs 5 pacientes con 5 HS [$X^2= 9,71$ $p< 0,01$], con similar control metabólico) pero no las CAD; no hay diferencias en el resto de las variables estudiadas a excepción de la dosis de insulina/kg/día que es inferior en los < de 5 años ($t= 2,33$ $p< 0,059$); éstos llevan pauta de 3 inyecciones en el 51% de los casos y de 2 en el 42%, frente al 62% con 3 inyecciones en los mayores de 5 años y del 27% con 2.

CONCLUSIONES

1. La diabetes en los niños menores de 5 años constituye un grupo im-

portante y con una mayor gravedad, pues presentan más cetoacidosis al debut.

2. Las hipoglucemias severas en esta época de la vida deben ser especialmente advertidas y previstas por las posibles repercusiones en el desarrollo cognoscitivo de estos niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Siguero JP. Epidemiología de la diabetes tipo 1. En: *Actualizaciones en Endocrinología-4: Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia*. Ed Díaz de Santos, Madrid.
2. Chueca M, Oyarzábal M, Repáraz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre (1975-91). *Acta Paediatr* 1997;**86**: 632-7.
3. Zhao HX, Stenhouse E, Soper C, Hughes P, Sanderson E, Baumer JH, Demaine AG, Millward BA. Incidence of childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England, 1975-1996. *Diabet Med* 1999;**16**(12): 1030-5
4. Rosenbauer J, Herzig P, Von Kries R. Temporal seasonal and geographical incidence patterns of type 1 diabetes in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999;**42**(9):1005-9.
5. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Akerblom HK. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999;**22** (12):1950.
6. Bilbao JR. *Tesis doctoral UPV*. Bilbao (Bizkaia) Enero 2000.
7. Kiess W, Kapellen T, Siebler T. Practical aspects of managing preschool children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1998; suppl **425**:67-71.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Predicción y prevención de DM-1: Prediabetes

A. de Leiva

PREDICCIÓN DE DM-1: MODELOS EXPERIMENTALES

La iniciación del proceso autoinmune consiste en la fijación del complejo integrado por el péptido autoantigénico y la molécula de clase II del CMH de una célula presentadora de antígeno al receptor antigénico de la célula efectora CD4. Este complejo facilita diversas dianas para la intervención inmunológica.

Dos excelentes modelos animales: el ratón *NOD* y la rata *BB* desarrollan una insulinitis autoinmune, de forma espontánea, con importantes similitudes a la DM-1 humana. La incidencia acumulada de diabetes en estos animales es elevada, y permite el ensayo de procedimientos experimentales diversos de prevención, que pueden iniciarse con anterioridad al desarrollo de insulinitis.

Dos informes recientes se refieren a intervenciones eficaces incluso después del inicio de la enfermedad en el ratón *NOD*.

En uno de estos estudios, la inyección única del péptido *p277 de la proteína del shock térmico*, administrada en la semana 17ª (en ese estadio todos los ratones ya presentan insulinitis y el 80% hiperglucemia), consiguió una reducción muy importante de la gravedad de la enfermedad, de tal forma que pudo interrumpirse el tratamiento insulínico persistiendo valores glucémicos normales o tan sólo una hiperglucemia discreta (Elias et al., *Lancet* 1994;343: 704).

En otro estudio, una inyección única del *bacilo Calmette-Guerin (BCG)* a las 12 semanas fue capaz de la prevención en un 90% de los ratones (Shehadeh et al., *Lancet* 1994;343: 706).

HISTORIA NATURAL DE LA FASE PRECLÍNICA DE LA DM-1

La DM-1 acontece en sujetos genéticamente predispuestos. Se requieren uno o más agentes ambientales para la puesta en marcha del proceso autoinmune, que discurre durante muchos meses/años en fase asintomática y euglucémica. Para que la enfermedad se haga clínicamente manifiesta, un gran porcentaje de células beta deben ser destruidas.

El ritmo de progresión de la lesión inmune es muy variable, incluso entre los sujetos de mayor riesgo aparente. En determinados casos este ritmo es tan lento que pueden necesitarse muchos años para el inicio clínico de la enfermedad, o, incluso, ésta nunca llega a producirse (McCulloch et al. *Diabetes* 1990;39:549). Puede especularse que estos individuos han recuperado parcialmente la tolerancia, y, por ejemplo, las células T supresoras se reducen en número o actividad, o las células T helper aumentan en número/actividad. En una investigación de la evolución a 10 años de un grupo de 18 gemelos no diabéticos de probandos con DM-1, los 8 que desarrollaron la enfermedad presentaron números persistentemente elevados de células T CD8 HLADR+, mientras que los 10 que no desarrollaron la enfermedad no presentaron dicho comportamiento (Peakman et al. *Diabetes Care* 1996;19: 1177).

Un dilema terapéutico comúnmente planteado se refiere a cuándo intervenir durante la fase preclínica. La intervención precoz puede facilitar que un mayor porcentaje de células beta queden preservadas; por otro lado, puede que la intervención resulte inace-

saría en muchos casos. También puede inducir incertidumbre el que la intervención ejercida sobre un sujeto en que la insulinitis no progrese espontáneamente, pueda aumentar el riesgo de DM-1 al irrumpir el balance entre las actividades de las células T supresoras y helper.

UTILIZACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS PARA LA PREDICCIÓN DE DM-1

Los marcadores genéticos son útiles en la predicción del riesgo entre los *familiares directos* de pacientes con DM-1. En estos sujetos, globalmente, el riesgo es superior (6% para hijos, 5% para hermanos) que en la población sin antecedentes familiares (0,4%). En caso de *gemelos idénticos*, el riesgo se eleva hasta 33% (Atkinson et al *N Engl J Med* 1994;331:1428), y se reduce a 12,9, 4,5, 1,8% cuando los hermanos comparten 2, 1, 0 haplotipos /Thompson et al *Am J Hum Genet* 1988;43: 799).

En torno al 90% de los pacientes con DM-1 presentan DR4, DQB*0302 y/o DR3, DQB*0201. Si el probando es *heterocigoto para DR3 y DR4* (la combinación de mayor riesgo), la incidencia de DM-1 en el hermano que comparte estos dos haplotipos se eleva al 19%. La ausencia, por el contrario, de estos dos alelos, hace que la DM-1 resulte muy poco probable, especialmente si el sujeto presenta un *alelo de protección* (DQB*0301, 0602 (Pugliese et al *Diabetes* 1995;44:608), DRB0403, o *0406 Undlien et al *Diabetes* 1997;46:143).

El uso de los marcadores genéticos en asociación a la historia familiar permite estimar el riesgo desde una esti-

mación muy baja (1:5.000; historia familiar negativa, ausencia de alelos de riesgo), hasta una estimación tan alta como 1:4 (historia familiar positiva y 2 alelos de susceptibilidad).

En la actualidad disponemos de *métodos rápidos y automatizados* que permiten *screening HLA en grandes poblaciones*, incluso entre los recién nacidos (Rewers et al *Diabetología* 1996;39:807. Ilonen et al. *Diabetes Care* 1996;19:795).

USO DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS PARA LA PREDICCIÓN DE DM-1

En contraposición a lo observado en los ratones NOD, en los que la aparición de anticuerpos sigue una clara secuencia, en la diabetes humana estos AA suelen presentarse de forma combinada.

En un estudio prospectivo de hijos de madre con DM-1, seguidos desde el nacimiento, se encontraron AA en los primeros 6 meses de vida, derivados por transferencia placentaria de madre a hijo. Los AA comienzan a aparecer hacia los 9 meses. Los IAA son casi siempre los *primeros en aparecer*. A los 5 años de edad, el 1,8% de los niños han desarrollado DM-1, y en todos los casos uno o más anticuerpos estaban presentes. *El 50% de los niños con dos o más anticuerpos a los 2 años de edad, desarrollan DM-1 hacia la edad de 5 años* (Ziegler et al *Diabetes* 1999;48: 460).

Los GADA son *predictores de progresión a hiperglucemia*, incluso en ausencia de ICA o de IAA (Verge CF et al *Diabetes* 1996;45:926).

Entre los sujetos IAA+, el riesgo aumenta si el individuo es ICA+

La presencia de ICA y GADA también identifica la entidad LADA (late-onset type 1 diabetes in adults thought to have type 2 diabetes). En esta población, la presencia de estos AA parece predecir la necesidad futura de terapia insulínica (Atkinson MA et al *Lancet* 1990;335:1357).

USO DE MARCADORES METABÓLICOS EN LA PREDICCIÓN DE DIABETES TIPO 1

Pese a que la tolerancia oral a la glucosa permanece normal hasta momentos cercanos a la eclosión clínica con hiperglucemia (Aanstoot HJ et al *Diabetologia* 1994;37:1242), la respuesta aguda de la insulinosécración a secretagogos diversos (glucosa, arginina, glucagon, isoproterenol) disminuye progresivamente durante el período preclínico (Bingley PJ et al *Diabetes Care* 1992;15:1313).

El test más recomendable y experimentado es el AIRg, que investiga la elevación de la insulínemia durante los primeros 10 minutos tras la administración intravenosa de glucosa; la respuesta se correlaciona con la masa funcionante residual de células beta. Entre los familiares de primer grado de pacientes con DM-1, un *AIRg inferior al primer percentil de la respuesta normal constituye un predictor muy fiable de diabetes tipo 1* (Bingley PJ et al *Diabetes* 1996; 45:1720).

La concentración sérica de *Proinsulina* se encuentra 3-4 veces elevada entre los familiares ICA+ de pacientes con DM-1, si se comparan con los familiares ICA negativos (McCulloch et al. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:27). Estudios prospectivos son necesarios para definir mejor el papel predictor de la proinsulina.

MESA REDONDA. METODOLOGÍA Y COMUNICACIÓN

Metodología de la educación sanitaria en diabetes

M.A. María María

DIAGNÓSTICO EDUCATIVO

La primera actividad a realizar es el diagnóstico educativo. Para ello se tendrá en cuenta la edad de la persona, el tiempo de evolución de la diabetes, el tratamiento, las complicaciones, los objetivos de control, los factores de riesgo, la esperanza de vida, el nivel socio-económico, los hábitos de vida cotidiana, el entorno familiar, el estado emocional, las atribuciones sobre la enfermedad, la capacidad de aprendizaje, el nivel de conocimientos, las habilidades, las actitudes y el grado de autonomía como datos más relevantes.

DEFINICIÓN DE OBJETIVOS

Los objetivos deben contestar a las preguntas ¿Qué?, ¿Quién?, ¿Dónde?, ¿Cuánto?, ¿Cuándo?, Existen tres tipos de objetivos: Generales, intermedios y específicos.

DIAGNÓSTICO EDUCACIONAL

Para realizar el diagnóstico educacional hemos de tener en cuenta a) Los factores predisponentes, b) Los factores posibilitadores, c) Los factores reforzadores.

MÉTODO

El método es el sistema para llegar ordenadamente a donde queremos llegar.

METODOLOGÍA

Es el modo de enfocar los problemas y buscar las soluciones posibles. La metodología comprende:

- Objetivos educativos: Se han de definir para los ámbitos cognoscitivos, afectivos y de acción.
- Estrategias: Variarán dependiendo de las características de los pacientes.
- Evaluación: Se debe realizar no sólo de los resultados, sino también del proceso y de la estructura.

EDUCACIÓN

Es una intervención en la cultura, las costumbres, los hábitos, las creencias y los valores de las personas.

PLANIFICACIÓN DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA

Planificar es aplicar un proceso metódico consistente en definir un problema de salud para decidir ¿Qué hacer?, ¿Cómo hacerlo?, ¿Cómo poder evaluarlo?

Planificar también es:

- Fijarnos unos fines realistas y posibles.
- Determinar el orden de prioridades.
- Inventariar los recursos humanos
- Conseguir y proyectar las acciones administrativas.

ETAPAS DE UN PROCESO DE PLANIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA (PINEAULT 1981):

«Un programa es un conjunto de recursos movilizados para suministrar a una población definidos servicios organizados de forma coherente en el tiempo y en el espacio, para alcanzar unos objetivos determinados relacio-

nados con un problema de salud concreto».

Un programa debe contemplar las siguientes etapas:

- Identificación de los problemas. Análisis de la situación de la salud.
- Establecimiento de las prioridades
- Definición de objetivos.
- Determinación de las actividades y elección de la metodología de intervención.
- Previsión de los recursos.
- Ejecución puesta en marcha de la planificación operativa.
- Evaluación.

DETERMINACIÓN DE LAS ACTIVIDADES Y ELECCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE INTERVENCIÓN

Se trata de responder a las siguientes preguntas: ¿Quién hace, que hace, para quién, cuándo, cómo, en qué orden, con que recursos?

METODOLOGÍA DE LAS INTERVENCIONES EDUCATIVAS Y UTILIZACIÓN DE LOS MODELOS PEDAGÓGICOS

A partir de este momento vamos a intentar responder al apartado ¿CÓMO? del punto número nueve que constituye el elemento central del plan de operaciones.

- Un «modelo» es una reflexión teórica y un conjunto de principios metodológicos.
- Nos sirve para organizar el proceso de enseñanza-aprendizaje.
- Los modelos se basan en la forma de concebir la realidad educativa.

TABLA I

<i>Lección magistral</i>	<i>Contenidos (C)</i>	<i>Contenidos (P)</i>	<i>Contenidos (A)</i>
Comunicación de la lección	C		
Estudio individual	C	P	
Repetición del contenido	C	P	
Evaluación	C		

TABLA II

<i>Lección magistral</i>	<i>Contenidos (C)</i>	<i>Contenidos (P)</i>	<i>Contenidos (A)</i>
Presentación	C		
Búsqueda de soluciones	C	P	A
Exposición del concepto	C	P	
Generalización	C	P	
Aplicación	C	P	
Ejercitación	C	P	
Evaluación	C	P	

MODELOS PEDAGÓGICOS

Modelo tradicional o clase expositiva unidireccional

- La técnica expositiva difícilmente puede tratar de otra cosa que contenidos conceptuales.
- Las habilidades que se trabajan (tomar apuntes, por ej), no se pueden considerar como contenidos de aprendizaje.
- Las actitudes que se trabajan no van más allá del mantenimiento del orden y respeto al profesorado.
- El objetivo fundamental es que el alumno «sepa».
- Se insiste en el contenido, la memoria y la inteligencia.
- En el modelo tradicional existe un rol activo del docente y pasivo del alumno.

- La dificultad puede radicar en la memorización y en no comprender contenidos.

Modelo sistemático

- El docente planifica las secuencias en términos de progresión y continuidad.
- Este modelo está basado en la definición de objetivos, contenidos y evaluación en secuencias.
- El aprendizaje, el ritmo, el contenido, las actividades y la evaluación están predeterminadas.
- Los valores que priman son la eficacia, la racionalidad y la productividad.

Modelo puerocéntrico

- Es un modelo de educación basado en la libertad de aprender y en las

TABLA III

<i>Lección magistral</i>	<i>Contenidos (C)</i>	<i>Contenidos (P)</i>	<i>Contenidos (A)</i>
Presentación del problema	C		
Diálogo profesor-alumnos	C	P	A
Contraste de puntos de vista	C	P	A
Conclusiones	C		
Generalización	C		
Ejercicios de memorización	C	P	
Evaluación	C		

TABLA IV

<i>Lección magistral</i>	<i>Contenidos (C)</i>	<i>Contenidos (P)</i>	<i>Contenidos (A)</i>
Presentación situación	C		
Problemas o cuestiones	C	P	A
Respuestas o suposiciones	C	P	A
Fuentes de información	C	P	A
Busqueda de información	C	P	A
Elaboración de conclusiones	C	P	A
Generalización	C		
Ejercicios de memorización	C	P	
Evaluación	C	P	A

necesidades, capacidades e intereses del alumno/paciente.

- Es esencial el respeto a las capacidades y el ritmo personal y se debe crear un clima de confianza y la expresión de ideas y sentimientos.
- Está basado en la creencia del crecimiento psicológico óptimo por el libre desarrollo de posibilidades.
- El alumno puede tener dificultad de aprender sin una estructura específica.

Modelo sociocéntrico

- Modelo centrado en el grupo-cla-

se, con énfasis en la «realidad social» de la clase.

- La comunicación y cooperación grupal son elementos esenciales.
- Los valores son la creatividad, la democracia y la participación. El docente es un miembro del grupo.
- La finalidad es hacer avanzar a un grupo hacia la consecución de los objetivos de aprendizaje.

MÉTODOS DE ENSEÑANZA.

VALORACIÓN DE CADA UNO SEGÚN LOS CONTENIDOS CONCEPTUALES (C), PROCEDIMENTALES (P) O DE ACTITUD (A)

A) Lección magistral (Tabla I)

B) Lección magistral participativa y procedimental (Tabla II)

C) Sesiones de discusión. Seminarios y solución de problemas (Tabla III)

D) Sesiones prácticas y de autoaprendizaje (Tabla IV)

RESUMEN DE CONCLUSIONES SOBRE METODOLOGÍA EDUCATIVA

- Es necesario un método para enseñar.
- Se ha de adaptar el método a los objetivos y al grupo.
- Es necesaria la interrelación y el deseo de aprender.
- Las capacidades son individuales.
- Se ha de potenciar y premiar el esfuerzo.
- Conviene ser repetitivo.
- Hay que integrar y organizar los aprendizajes en la estructura global de la que forman parte.
- Hay que tener en cuenta el nivel y/o capacidad de los alumnos para el aprendizaje.
- El docente debe motivar para que el paciente asuma individualmente su tarea.
- Existen diferentes modelos pedagógicos que se pueden alternar.
- Cada uno de ellos tiene una metodología.
- Es imprescindible establecer elementos motivadores, codificar los mensajes y provocar la ejecución de los mismos.

MESA REDONDA. MODELOS ORGANIZATIVOS

Modelos organizativos de programas de educación: centros de gran tamaño

A.L. Calle Pascual

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario San Carlos, Madrid

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que cursa con hiperglucemia como principal alteración del metabolismo intermediario, y que si se mantiene a largo plazo produce alteraciones vasculares. Aunque otros factores pueden estar involucrados en la aparición y desarrollo de estas complicaciones, la hiperglucemia es el principal factor que sirve de nexo de unión entre la diabetes mellitus y las complicaciones vasculares.

La alta prevalencia de la enfermedad, su aparición en edades tempranas, su carácter crónico, la disminución en la calidad y en las expectativas de vida que produce, y el alto coste social que produce, hace que la diabetes mellitus sea una enfermedad con un gran impacto sanitario y que en alguna forma es un modelo ideal para evaluar la calidad de la organización del sistema sanitario. La necesidad de un tratamiento múltiple, que incluye medidas higiénico-dietéticas y medidas farmacológicas, la necesidad de conseguir determinados objetivos terapéuticos que pueden variar con el paso de los años, la variabilidad en el estilo de vida de las personas y de sus necesidades, hace necesario que exista una oferta educativa múltiple, que tiene que ser dinámica y adaptada a las características de la población de cada área. Los centros sanitarios que dispensan asistencia a una población numerosa deben ofertar a las personas con diabetes un abanico amplio de programas educativos.

Diferentes estudios han demostrado que la implantación de un programa integral de educación y tratamiento de la diabetes mellitus es eficaz para mejorar el control metabóli-

co de la enfermedad, disminuir el número de descompensaciones metabólicas agudas, reducir la morbilidad y severidad de las complicaciones crónicas de la enfermedad y disminuir el costo sanitario de la misma. Todo ello conlleva una mejoría en la calidad de vida del paciente diabético, primer objetivo de cualquier programa sanitario.

En estos programas han estado involucrados los equipos de atención primaria y los de atención especializada, y su coordinación ha sido crucial para el éxito del programa.

Por todo ello se diseñó un subprograma de diabetes dentro del programa de atención al adulto, en el área 7 de Madrid para su seguimiento en atención primaria y especializada.

Este programa es una guía para el tratamiento y seguimiento de la persona con diabetes. Se incluyen unos protocolos terapéuticos, unas recomendaciones sobre el programa educativo y su seguimiento y evaluación. Asimismo se recogen los datos mínimos imprescindibles que deben ser incluidos en la historia clínica de los pacientes diabéticos con objeto de poder tener un registro adecuado que nos permita evaluar la eficacia del programa. Por último se incluyen unos criterios organizativos para realizar de forma coherente su seguimiento, y unos criterios de derivación y coordinación entre los diferentes niveles de atención sanitaria.

La captación se puede realizar a cualquier nivel de la asistencia sanitaria, siendo aconsejable realizarla donde resulte más cómodo a las personas con diabetes.

Todos los pacientes que reúnan los criterios diagnósticos serán in-

cluidos en el programa. Sin embargo, como la prevención de la aparición de diabetes en personas en riesgo es también un objetivo del programa, también se incluyen dentro del programa del adulto una serie de subprogramas como el de obesidad en los que se trata de intervenir con el objetivo de disminuir la aparición de diabetes tipo 2.

Como la filosofía de este programa es no excluir a nadie en la atención al paciente diabético, y teniendo en cuenta que dicho paciente a lo largo de su vida probablemente precise de atención sanitaria en todos los niveles de la estructura sanitaria, se ha preferido establecer primero los criterios de un tratamiento y programa educativo adecuados para asegurar la calidad asistencial dispensada a dichos pacientes por la red pública sanitaria, antes establecer un escalonamiento de las responsabilidades de cada nivel sanitario. La intención es que en cada nivel se dispense la atención al paciente diabético óptima, y si ésta no es posible por las características propias del centro en cuestión, se opte por su derivación al nivel más adecuado. No obstante en el apartado de seguimiento se dan unas guías orientativas sobre los criterios de derivación que se han considerado adecuados en función de las características del Área 7.

PROGRAMAS EDUCATIVOS

Los objetivos de todos los programas de educación son incrementar la calidad de vida de las personas con diabetes a través de normalizar (optimizar) el control metabólico lo máximo

posible, prevenir la aparición y/o progresión de las lesiones asociadas a la diabetes y lograr la adaptación a la enfermedad de la persona con diabetes y a su entorno social, laboral y familiar.

Basándonos en las necesidades de nuestra población, la oferta educativa para las personas con diabetes en el área 7 incluyen los siguientes programas:

A.1. Programa educativo intensivo para pacientes diabéticos tratados con insulina

Las personas a las que específicamente va dirigida son las que tienen diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, tratadas con insulina menores de 65 años de edad y que deseen adaptar el tratamiento a su vida y ser autosuficientes.

El programa tiene una duración estimada de 5 a 8 días, que se desarrolla entre 1 y 3 semanas. Se imparte preferentemente a grupos de no más de 10 pacientes que pueden ir acompañados por algún familiar o amigo. La evaluación teórico-práctica, se realiza de forma continua conforme se produce la adquisición de conocimientos y destrezas, objetivando el cambio de hábitos logrado y el grado de control metabólico logrado.

Dentro de este programa se incluyen 2 subprogramas:

A.1. Programa de pregestación

Este programa va dirigido específicamente a la mujer con diabetes tipo 1 que habiendo realizado el programa de tratamiento intensivo está en edad fértil. La captación se realiza durante este programa, y se desarrolla cuando se planifica la gestación.

A.2. Programa de diabetes gestacional

Este programa se desarrolla tras el cribaje universal de la mujer gestante y el diagnóstico de diabetes gestacional que se incluye dentro del subprograma de la mujer gestante del programa del adulto.

A.2. Programa intensificado para pacientes tratados con infusión continua de insulina

Este programa se desarrolla con los pacientes que habiendo realizado el programa intensivo deciden tratarse con un sistema de infusión continua de insulina.

B. Programa educativo simplificado

Este programa va dirigido a las personas con diabetes que por diversas circunstancias derivadas fundamentalmente de la persona con diabetes y su capacidad de aprendizaje, no se pretende o no se puede alcanzar la autosuficiencia del paciente.

C. Programa educativo de sobrevivencia

Los objetivos de este programa son garantizar que la persona con diabetes tenga la destreza mínima imprescindible sobre todos los aspectos terapéuticos particulares de su situación. Es el paso inicial previo a la realización de un programa simplificado o intensificado.

D. Programa para la prevención de las lesiones en el pie

Este programa consta de un cribaje universal de los factores de riesgo, principalmente el diagnóstico de polineuropatía; va dirigido a las personas

con diabetes mayores de 60 años de edad. Existen dos subprogramas, uno de prevención primaria y otro de prevención secundaria.

Durante un tiempo dispusimos de un programa de obesidad, y que por precariedad de recursos se suspendió en 1993. En la actualidad está en fase de reimplantación.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS ORGANIZATIVOS

Más que definir un sistema prefijado de organización, en el subprograma de diabetes se proponen unas líneas de actuación que son flexibles y modificables en función de las experiencias que se van adquiriendo. Por ello se diseña un modelo de evaluación continuada.

En la organización participan tanto los 2 niveles sanitarios, la atención especializada y la primaria. El grupo coordinador del programa inicialmente fue nombrado por la dirección del área y está constituida por un médico y enfermera de atención especializada y de atención primaria, aunque de

este último nivel se establece un seguimiento con los coordinadores de cada equipo de atención primaria teniendo en cuenta las características de nuestra área.

Cada FEA de endocrinología tiene adscrito para coordinar 3 equipos de atención primaria, el equivalente a 50.000 habitantes.

La organización se diseñó en función del objeto (o fin último) del programa: la atención integral de los pacientes diabéticos de un modo eficiente, cómodo, flexible y homogéneo.

MESA REDONDA. MODELOS ORGANIZATIVOS

Modelos organizativos de programas de educación diabetológica en Canarias

M.P. Peláez Alba, A.I. Jorge Cascón,
C. Cedrés Melián, M. Vera Pineda,
A. Ramos Hernández

INTRODUCCIÓN

Canarias es un archipiélago formado por islas de origen volcánico con una longitud entre sus extremos de 500 km. Está constituido por 7 islas, 4 islotes y 6 roques, divididos administrativamente en 2 provincias: Las Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife. Sanitariamente se dividen en 7 áreas (una por isla mayor).

Pirámide de población con nivel de educación: 4,3% analfabetos, 23% no poseen estudios, 30,9% estudios de 1er grado, 33,4% estudios de 2º grado, 6,5%, estudios de 3er grado

DIABETES MELLITUS EN CANARIAS

La ausencia de estudios epidemiológicos metodológicamente adecuados y la utilización de tasas de mortalidad específica (indicador no válido ni fiable por no registrar a la diabetes como causa fundamental de muerte), hacen que a pesar del gran impacto que supone la diabetes en Canarias, no exista información disponible suficiente.

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en Canarias se estima en un 6,5% en la población de 30-64 años. En mayores de 65 años, la prevalencia aproximada es del 18%. Estos datos son los obtenidos utilizando como criterio diagnóstico glucemias basales de 140 mg/dl.

Estas cifras superan las publicadas en el resto de Comunidades Autónomas de España (2-6%) y países desarrollados (del 1 al 3% en Europa Occidental), relacionándose esta sobretasa con factores tales como endogamia, hábitos alimentarios erróneos, índice de sobrepeso más alto de España, o la

transformación económica observada en las últimas décadas.

La DM supone la 3ª causa importante de incapacidad a través de complicaciones vasculares (el 5% de los diabéticos sufren ceguera secundaria a DM). Aproximadamente el 75-80% de los diabéticos adultos mueren por enfermedad cardiovascular.

La diabetes gestacional afecta del 2 al 7% de todas las embarazadas, y está asociada a macrosomía, complicaciones maternas y morbilidad perinatal.

La DM supuso en 1994 un gasto sanitario de 625.016.051 Ptas en insulinas y ADOs (2,8% del gasto farmacéutico), sin contar el absentismo laboral, con bajas promedio de 6 días/año en el 14% de los diabéticos.

RECURSOS SANITARIOS

Canarias dispone de 53 centros hospitalarios (9 del Servicio Canario de Salud [SCS], 13 de Cabildos Insulares, 2 del Ministerio de Defensa, 29 Privados).

Existe 1 Hospital y 3 Complejos Hospitalarios de referencia, y 5 hospitales comarcales.

Las zonas básicas se distribuyen de la siguiente manera: Tenerife → 37; Gomera → 5; La Palma → 9; Hierro → 2; Gran Canaria → 41; Lanzarote → 7; Fuerteventura → 4.

PLAN DE SALUD DE CANARIAS 1997-2001 (BOC Nº 41, 13 DE MARZO DE 1997)

Constituye el instrumento estratégi-

co para la planificación, coordinación y articulación funcional de las actividades de promoción, protección de la salud, de prevención de la enfermedad y de asistencia sanitaria de todos los sujetos, públicos y privados, integrantes del Sistema Canario de la Salud, que garantiza que las funciones del sistema se desarrollen de manera ordenada, eficiente y eficaz, por lo que, a tal fin, sus resultados estarán sometidos a evaluación.

El Plan de salud de Canarias se aprobó por la Consejería de Sanidad y Consumo según el Decreto 3/1997 del 21 de enero, siguiendo lo dispuesto en el artículo 16 de la ley 11/1994 del 26 de julio, de la Ordenación Sanitaria de Canarias.

Objetivos generales

- Hasta el 2001 es preciso incrementar el nº de diabéticos conocidos mediante diagnóstico precoz en los grupos de riesgo.
- Hasta el 2006 es preciso:
 - Disminuir la mortalidad por cardiopatía isquémica en diabéticos.
 - Disminuir los nuevos casos de insuficiencia renal crónica en diabéticos.
 - Disminuir los nuevos casos de ceguera en diabéticos.
 - Conseguir los mismos resultados gestacionales en la embarazada diabética diagnosticada, que en la mujer no diabética, en relación con la mortalidad perinatal y las malformaciones congénitas.

Objetivos específicos

- Durante 1997 el SCS elaborará el *Programa de Atención Integrada al Diabético*, coordinado por atención primaria y especializada.

- Antes de acabar 1997, toda la E.A.P. aplicará dicho programa.
- Reorganización de los Servicios de Atención Especializada en los hospitales de referencia de la red pública de Canarias.
- A partir de 1997. El SCS garantizará la presencia de un endocrinólogo a tiempo completo en la Palma y Lanzarote, y a tiempo parcial en Fuerteventura, la Gomera y el Hierro.
- Antes de 1999, el SCS habrá iniciado la reorganización de la asistencia especializada extrahospitalaria, según los criterios del Programa de Atención Integral al Diabético, al objeto de facilitar el acceso de los pacientes.
- En el 2001, todos los diabéticos recibirán educación diabética adaptada al grado de evolución de su enfermedad.
- Antes de 1999, se dispondrá de un censo centralizado de todos los pacientes diabéticos asistidos en centros de salud y unidades de diabetes: *Registro Canario de Diabetes*.

MODELOS ORGANIZATIVOS DE PROGRAMAS DE EDUCACIÓN

Tanto a nivel hospitalario como en atención primaria, se ha pasado un cuestionario para conocer y valorar los modelos de educación actuales en Canarias, obteniendo los siguientes resultados:

Atención especializada

En Canarias sólo se ofrece educación diabética en algunos hospitales del Cabildo y del SCS. Ningún hos-

pital privado ni del Ministerio de Defensa la oferta.

En la Gomera y el Hierro, no existe educación, a pesar de que el Plan de Salud de Canarias contempla la necesidad de la presencia de un endocrinólogo a tiempo parcial en estas islas menores a partir de 1997. En Fuerteventura existe endocrinólogo desde hace aproximadamente 2 años, y ha sido el encargado de realizar la educación hasta el momento actual, en el que está comenzando una enfermera como experta en Diabetes. Todavía no hay programas educativos organizados y se evalúa mediante historia clínica.

En Lanzarote hay Endocrinólogo desde hace 3 años y la enfermería de planta y consultas externas es la encargada de impartir educación. Tienen programas educativos para nivel básico y medio, aunque no unificados, y están comenzando a relacionarse con atención primaria para unificar criterios.

En las Palmas de Gran Canaria y Tenerife existe educación reglada desde hace aproximadamente 10 años, con enfermería formada como expertos en diabetes y en metodología educativa. Se imparten distintos programas educativos que abarcan todas las edades y niveles de conocimiento:

- Básico o supervivencia para tipo 1 y 2.
- Medio o autocontrol para tipo 1, 2 y Gestacional.
- Avanzado o control intensivo para tipo 1.

Las educadoras pediátricas se encuentran separadas de las educadoras de adultos y de las educadoras en DM Gestacional. Todas imparten educación individual y grupal con programas pro-

pios y evaluación de los programas, del aprendizaje del paciente, de los resultados y del equipo docente.

Las unidades didácticas suelen contar con una parte expositiva y otra parte en forma de taller (no en todos los hospitales), con sesiones planificadas, generalmente inferiores a 60 minutos.

La formación de grupos se realiza en base a la edad, nivel cultural, tipo de DM, grado de control metabólico o de aceptación de la DM y acceso de los pacientes. Del 85% de los hospitales que han contestado la encuesta, el 65% trabajan con programas, el 95% disponen de un espacio físico, el 43% mantienen un sistema de evaluación sistematizado y sólo el 53% realizan grupos.

En la Palma se realiza Educación desde hace 4 años pero sólo a nivel individual (exposición y taller) con un programa propio, evaluando aprendizaje y resultados.

En el Hierro y la Gomera, a nivel hospitalario no se realiza absolutamente ninguna educación, y los pacientes son derivados a H. Ntra. Sra. de Candalaria en la isla de tenerife, como centro de referencia.

La evaluación se realiza con cuestionarios escritos, entrevistas dirigidas, resolución de casos clínicos, observación de habilidades y actitudes y mediante la historia clínica.

Atención primaria

En todos los centros de salud se hace educación diabetológica (ED) como parte fundamental del programa de diabetes, desde la apertura de los mismos.

la educación individual la realizan todos los enfermeros en consultas programadas, siguiendo el programa integrado marco multifactorial de enfer-

medades cardiovasculares (PIMMEC), donde está incluida la DM. La educación se desarrolla de manera individual y sólo algunos profesionales con iniciativa propia han dado charlas de educación grupal, sin pertenecer a un programa específico.

El PIMMEC fue elaborado en 1993 por la gerencia de atención primaria con la colaboración y asesoramiento de diferentes profesionales sanitarios.

Forman parte de los protocolos de DM: definición, clasificación, procedimiento de detección, diagnóstico y tratamiento de la DM, DM gestacional, intolerancia hidrocabonada, detección de personas con sospecha de dm o presencia de factores de riesgo, valoración inicial, controles mínimos y consultas de seguimiento en consultas médicas y de enfermería, criterios de derivación, diagrama general de flujos de DM.

A finales de marzo 2000, se publicará el nuevo PIMMEC que se empezará a poner en marcha inmediatamente.

Paralelamente, la Dirección de Atención Primaria en Santa Cruz de Tenerife, ha nombrado a finales de 1998 a un ASESOR TÉCNICO de AP que ha desarrollado un programa de actividades educativas con referencia a la diabetes que comprende: revisiones de enfermería en las consultas, formación en habilidades de comunicación, elaboración de una guía de educación en consulta y un programa de educación grupal básico a diabéticos. Este programa es elaborado, tras un análisis por el equipo educativo (formado por médicos, enfermeros y en algún centro asistente social) que se forma en cada centro. Todos los temas se acompañan de talleres y se evalúa a los educadores, a los pacientes, al programa y al asesor.

Los centros de salud en los que se ha llevado este programa de intervención han seguido dando charlas prácticamente todos los meses salvo vacaciones y hasta el momento son: CS La Victoria, CS Tacoronte, CS Toscal, CS Barranco Grande y CS Barrio de la Salud.

Dichos equipos se han consolidado y se plantean actualmente el reciclaje de los pacientes que han acudido a las charlas. Está pendiente elaborar los temarios y contenidos de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costa B, Pérez C, Álamo M et al. Control de calidad en educación diabetológica. Aptitud y actitud del educador: una aproximación autocrítica. *Endocrinología* 1990;**37**(6).
2. Calle-Pascual AL, Sánchez R, García MA et al. *Medicina Clínica* 1989;**92**(15).
3. Campo Ordás JM et al. Evaluación del tipo de Educación recibida sobre su enfermedad en una población diabética. *Atención Primaria* 1994;**14**(1).
4. Esteva de Antonio I et al. Análisis multifactorial de un programa de educación diabetológica. *Endocrinología* 1988;**35**(4).
5. Trilla M et al. Educación diabetológica en Atención Primaria. *Atención Primaria* 1989;**6** (num especial mayo).
6. PIMMEC. Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. *Dirección Atención Primaria de Santa Cruz de Tenerife*.
7. Servicio del Plan de Salud e Investigación del Servicio Canario de Salud.
8. *Análisis del estado de la población y de los recursos disponibles*. Plan de Salud de la Comunidad de Canarias. Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales.

MESA REDONDA. MODELOS ORGANIZATIVOS

¿Estamos evolucionando en la educación diabetológica?

M. Amaya Baro

Unidad de Riesgo Vascular y Diabetes
Hospital «Punta de Europa», Algeciras

La figura del educador profesional empezó a tomar forma como tal en EE.UU., a raíz de trabajos publicados sobre diabetes y el automanejo del paciente (Miller et al., 1977). En estos trabajos se demostraba cómo el autocontrol inducido y guiado por profesionales de la salud, mejoraba de forma sustancial, las complicaciones agudas (hospitalizaciones, estancias medias, etc.), la calidad de vida, el control de la enfermedad y el grado de satisfacción no sólo del usuario sino del profesional, al proveer al enfermo de las herramientas necesarias que facilitaban una mayor adherencia por parte del mismo al tratamiento prescrito.

Durante las últimas décadas, el abordaje del paciente crónico ha pasado de ser una tarea *sólo* de profesionales a ser un acompañamiento por parte del profesional que trasmite la información necesaria, completa y asequible para que sea el paciente el que decida, sobre estas bases, qué tipo de tratamiento y qué responsabilidad asume.

Por formación y tradición, los profesionales tenemos contradicciones intensas para asumir estas premisas. Somos reacios a dejar que «profanos» decidan sobre el tratamiento a elegir y sobre todo a comprender que nuestros consejos pierden efectividad si el usuario no se adhiere al tratamiento. Esta controversia afecta a nuestro trabajo diario, a nuestra motivación, a nuestra dedicación y por supuesto a nuestros pacientes. El cambio de actitud, paradójicamente, es una circunstancia percibida por nosotros mismos, no por todos ni con la misma intensidad, y no por el propio afectado quien por tradición también asume el rol de PACIENTE y no de sujeto activo y co-

responsable de su futuro en el curso de la enfermedad.

No es de extrañar por tanto la dificultad que existe cuando hablamos de evolucionar en nuestra profesión de educadores. Si por evolucionar entendemos proveernos de mas conocimientos, no sólo clínicos sino psicopedagógicos, integrar al paciente en su entorno familiar y social sin abordar otras esferas clínicas como la HTA, las dislipemias, la obesidad, etc., que tienen tanta importancia como el control glucémico... ¿estamos realmente evolucionando?

La reflexión que iniciamos tiene que ver con indicadores de control de calidad que se imponen a raíz de la publicación de estudios clínicos (UKPDS, DCCT) donde se demuestra que sólo con un abordaje global del paciente podemos conseguir objetivos eficaces que hagan retrasar la aparición de complicaciones a medio y largo plazo.

Desde esa perspectiva, la figura del profesional dedicado a la educación diabetológica necesita de un cambio de mentalidad y de actitud la propuesta es la siguiente: comenzar a pensar en la educación terapéutica especializada.

Existen varios modelos de educación terapéutica que en la actualidad coexisten, algunos clásicos (Cantonal de Ginebra), otros mas innovadores (Clínica Mayo, Rochester) que intervienen sobre diversas y aun diferentes propuestas; los más conocidos y sobre los que existen más publicaciones tienen que ver con el marco conceptual del control glucémico: técnicas, adiestramiento dietético y sobre realización de ejercicio físico, autocontrol, etc. Los más innovadores intervienen sobre síntomas genéricos, esto es, sobre las ne-

cesidades que el paciente percibe: adiestramiento para reducir el dolor de espalda, control del estrés, autorrelajación, pérdida de peso, procesos de autoestima, adiestramiento en padecimientos artríticos, manejo de esto más... sin olvidar el entrenamiento en técnicas y habilidades (autoanálisis, automedida de la P.A., autoinyecciones etc.).

Está por definir y consensuar cuál de los modelos es más eficaz y efectivo.

Sin poder estimar aún si son contradictorios o pueden ser complementarios, y desde luego sin olvidar que la base de la educación terapéutica especializada precisa de una correcta educación sanitaria de la población en general.

La D.M., enfermedad paradigma en la que la colaboración y corresponsabilidad del propio afectado resulta

imprescindible; tenemos la ventaja de haber podido evaluar programas de intervención educativa, que han demostrado sobradamente su eficacia. Demos un paso cualitativo y apliquemos lo evaluado y validado a otras patologías con semejantes características, esto es: cronicidad, complejidad y controlabilidad. Posiblemente éste sea el marco conceptual que nos reporte más beneficios de cara a nuestro reconocimiento como profesionales dentro del equipo multidisciplinar, la capacidad de ser especializados y a la vez polivalentes.

La formación de profesionales es sin lugar a dudas otra de las áreas en donde la evolución no se ha producido. Necesitamos obtener profesionales correctamente tutorados, formados en unidades clínicas validadas, para así ofertar una asistencia efectiva y eficaz para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. *Obesidad, la epidemia del siglo XXI*. Internacional de Ediciones y Publicaciones. S.A. 1999; 241:263.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;**317**:703-13.
3. *Automedida de la P.A. (AMPA)*. Comité de Expertos de la SEH-LELHA. Madrid 1998.
4. García C, Amaya L, Almenara J, Dávila J. Evaluación de la efectividad de la Unidad de Educación diabetológica del Hospital de Algeciras. *Rev Esp Salud Pública* 1996;**70**(1): 45-50.
5. Badía X, Salamero M, Alonso J, Olle A. *La medida de la salud*. Promociones y Publicaciones Universitarias, S.A. 1996; 135:192.
6. Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993.
7. Pcooke J et al. *Hipertensión arterial y enfermedad vascular: anexo: Programa no farmacológico integrado del New England Deaconess Hospital*. Masson-Salvat 1993;7:12.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Dificultades educativas en las complicaciones

C. Bande Rodríguez

Vamos a comenzar analizando *el significado de complicación*, como un *factor que entorpece o hace más difícil la realización de una actividad*. Por tanto podemos considerar complicaciones en la vida del paciente diabético a todas las dificultades, tropiezos y alteraciones físicas o psíquicas, tanto personales, familiares, laborales o sociales derivadas o como consecuencia de la diabetes desde el momento del diagnóstico y durante toda la vida debido a la cronicidad de esta patología.

La primera complicación surge ya con el diagnóstico. Tenemos que informar a una persona que en la mayoría de las ocasiones hasta ese momento, disfrutaba de una vida sana y normal que tiene una enfermedad, cuya existencia ni sospechaba, que le va a acompañar por el resto de su vida.

Esto le obliga a una rotura con su vida anterior en mayor o menor grado y a un nuevo planteamiento del futuro. Esta situación imprevista e inexplicable *la causa un gran impacto psicológico*, tiene que empezar a supervisar y vigilar constantemente ciertas rutinas a las que, hasta ese momento ni prestaba atención. Debe vencer miedos y preocupaciones que de pronto pasan a ser amenazas cotidianas (comenzar a pincharse insulina, realizar autoanálisis, seleccionar los alimentos que va a tomar, etc).

Esta reacción emocional va a depender de muchos factores como:

- La edad del individuo (niño, adolescente, adulto, anciano).
- Cómo y quién le dé la información.
- Nivel de equilibrio psicológico previo.
- Mecanismos de defensa habituales frente a dificultades.

- Entorno familiar y social. Se puede sentir para afrontar la nueva situación: querido, arropado y apoyado o, por el contrario, abandonado, rechazado y solo.
- Las creencias y experiencias que él y su entorno tengan de la diabetes. Éstas pueden ser negativas (ceguera, amputación, dietas restrictivas, vida social limitada etc.)o, por el contrario positivas (pacientes con muchos años de evolución y con muy buena calidad de vida con plena integración familiar y social).

En esta etapa *las dificultades educativas con las que nos encontramos son: el bloqueo, la ansiedad y la depresión que produce el impacto del diagnóstico*, tenemos que apoyarle, tranquilizarle y darle únicamente la información precisa. Tenemos que conseguir que se adapte a la nueva situación, acepte su nueva condición y logre mantener como mínimo el nivel de calidad de vida que tenía antes del diagnóstico.

Otra complicación que surge es la relacionada con la mala adherencia al tratamiento ya que cumplir éste no es un simple seguimiento de unas mecánicas instrucciones, sino que, tanto el paciente como su familia, deben conocer a fondo la enfermedad y el manejo del tratamiento y tomar decisiones en cada momento en base a dichos conocimientos (autocontrol).

El cumplimiento del tratamiento supone *dificultades educativas* debido a distintos factores como:

- La complejidad del propio tratamiento.
- Falta de empatía entre paciente y profesional de la salud.
- Formación deficiente en el manejo del mismo.

- Desmotivación del paciente por mala integración familiar, escolar, laboral y social.
- Dificultad para adaptar el tratamiento a su plan de vida.
- Depresión, ansiedad o pasotismo por mala aceptación de la enfermedad.
- Problemas psicosociales.

Otra complicación que irrumpe en la vida del paciente diabético es un ingreso hospitalario, causándole un estrés debido a la rotura de la vida cotidiana y el encontrarse de pronto en un centro con una estructura y una organización muy complejas y extrañas para el paciente. Se le confina en un espacio reducido donde pierde su intimidad, se le asigna un número y se le da un pijama, retirándole todos sus objetos personales. Pasa a depender totalmente del personal sanitario hasta para satisfacer sus necesidades aunque el grado de invalidez no le impida hacerlo por sí mismo. Se le da una información deficiente respecto a su enfermedad o pruebas exploratorias y por si fuera poco ingresa con todas las preocupaciones personales, familiares, laborales, etc.

Miedo o terror a las hipoglucemias. Es una complicación muy importante porque los pacientes que lo padecen tienen mucho riesgo de desarrollar manifestaciones específicas derivadas del mal control metabólico, debido a la necesidad psicológica que tienen de mantener constantemente glucemias elevadas para evitar las hipoglucemias.

Sienten que las hipoglucemias son con frecuencia una fuente de tensión y azoramiento social.

El miedo está relacionado con la

capacidad del paciente para reconocer los síntomas y tratarlos a tiempo.

Consultas programadas. Examen trimestral. ¿Qué significa una evaluación continua a lo largo de toda la vida? Pensemos el estrés que nos supone un examen aunque hayamos estudiado y así podremos comprender lo que supone para el paciente la evaluación de su comportamiento.

Consecuencias personales discriminatorias con respecto a la población no diabética, originan una dificultad educativa como consecuencia de la frustración que conlleva:

- a. Pérdida de un puesto de trabajo.
- b. Sin acceso a muchas profesiones (pilotos, carrera militar etc.)
- c. Exclusión como jugador profesional de algún deporte de élite.
- d. Obligación de renovar el carné de conducir anualmente.

Manifestaciones específicas de la diabetes. *Retinopatía, nefropatía y neuropatía. Las dificultades serán distintas para el paciente según sean diagnosticadas:*

- e. Con el debut de la diabetes.
- f. Con años de evolución de la diabetes.
- g. Lesión discapacitante.
- h. Lesión discapacitante en paciente entrenado en el manejo de su tratamiento.
- i. Lesión discapacitante en paciente sin información.

Las dificultades educativas en las manifestaciones específicas de la diabetes son de tipo:

- *Psicológico* (depresión, ansiedad, baja autoestima, sentimiento de culpa, miedo a la muerte).
- *Físico* (pérdida de visión, amputación, etc.).

- *Socioeconómico-laboral* (pérdida de empleo, ingreso hospitalario, baja laboral, pensión prematura, etc.)

Cuando aparece una complicación debemos informar al paciente de su existencia. Es el momento de una reevaluación del paciente para detectar todas las barreras culturales:

- Creencias.
- Costumbres.
- Preocupaciones.
- Conocimientos previos.
- Nivel cultural.
- Habilidades prácticas para el aprendizaje.
- Grado de autonomía motriz, visual, auditiva.
- Recursos económicos.
- Entorno socio-familiar.
- Impacto emocional.

El impacto emocional del paciente va a depender:

- De la magnitud de la complicación.
- De la evolución de ésta como amenaza invalidante.
- Del tratamiento que se le ofrece.
- De la capacidad subjetiva del paciente para hacer frente a esta agresión.
- El tiempo que transcurra desde el diagnóstico y el momento del tratamiento o consulta al especialista.

Para ayudar al paciente a superar dificultades debemos:

- *Preparar al paciente*, informándole y adelantándole los procesos evolutivos por los que va a pasar para que vaya asimilando la situación y las consecuencias psicológicas sean más benignas.
- *Darle instrucciones en el manejo*, adaptadas a sus necesidades, según el tipo de incapacidad.
- *Fomentar su seguridad*, creyendo

en sus posibilidades y proporcionándole recursos para lograrlo.

- *Sensibilidad ante las dificultades y temores* que tiene para superarse y logre desarrollar las técnicas que se propone (manejo de una pluma de insulina, caminar con la prótesis, etc.).
- *Motivarle, resaltando todos los pequeños logros* que vaya consi-

guiendo en el manejo del tratamiento y grado de autosuficiencia en las tareas cotidianas a pesar de las barreras existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llor B, Abad MA, García M, Nieto J. *Ciencias psicosociales aplicadas a la salud*.
2. Amigo Vázquez I, Fernández Rodríguez C, Pérez Alvarez M. *Manual de psicología de la salud*.
3. Gómez Sancho M. *Cómo dar las malas noticias en medicina*.
4. Rodríguez Marín J, Zurriaga R. *Estrés, enfermedad y hospitalización*.
5. Costa M, López E. *Educación para la salud*.
6. Krall LP, Beaser RS. *Manual Joslin de Diabetes*.

Relaciones externas

F.J. López Domínguez

En esta ponencia, voy a relatar las actuaciones que el Grupo de Trabajo de Comunicación e Imagen de la FEAED ha realizado, desde su creación hasta estos momentos.

Este grupo de trabajo se crea a finales del año 1997. Hasta entonces, no se había ocupado nadie específicamente de los temas relacionados con la comunicación y la imagen de la FEAED. Lo único que se había hecho (aparte de los símbolos e imágenes creados por los diferentes comités locales, organizadores de los congresos de la federación), fue el encargar el diseño de un logotipo para la Federación, que se aprobó por asamblea a mediados del año 1997, pero que hasta el congreso de 1998 en Murcia, no se utilizó públicamente.

A partir de diciembre de 1997, y sugerido por el Grupo de Trabajo de Comunicación e Imagen, se comenzó a utilizar el logotipo en los documentos de la FEAED.

Coincidiendo con ese momento, y en los aspectos de comunicación e imagen de la federación, se produce una época muy creativa en cuanto a estos aspectos. Se comienza la elaboración de una guía impresa de la FEAED y el diseño de una página web.

Durante el congreso de la FEAED, en Murcia, se dio a conocer, a los representantes en la asamblea de la federación, el proyecto de una guía de la FEAED. Este proyecto (junto con su versión en CD-ROM), no ha visto la luz, debido a la falta de aportación de datos por parte de la mayoría de las Asociaciones adheridas a la FEAED.

En noviembre de 1998, con motivo del día mundial de diabetes, y a

propuesta de la asociación de Madrid, cuyo representante forma parte del grupo de trabajo de comunicación e imagen, que presenta un texto sobre el lema del día mundial, se diseña y elabora un folleto informativo, el primero que edita la FEAED, el cual es distribuido a todas las asociaciones adheridas.

El folleto, bajo el lema oficial de la IDF, «*Derechos del diabético*», versaba sobre el derecho a la educación en diabetes realizada por profesionales sanitarios específicamente formados. La tirada de este folleto fue de 15.000 ejemplares.

La opinión, muy favorable, sobre el folleto, llevó a que la asamblea de la FEAED aprobase la elaboración de otro folleto con motivo del día mundial de la diabetes en 1999.

Este último folleto se dedicó al lema oficial de la IDF para el día mundial de la diabetes de 1999 «*El coste de la diabetes*». El texto, se basó en un artículo aparecido en el periódico *El Norte de Castilla*, sobre lo que cuesta al año el tratamiento de cada persona con diabetes en España. Sobre los datos que figuraban en el citado artículo, se realizó un cálculo de las reducciones económicas que se podrían lograr si se estableciese un proceso continuado de educación diabetológica, realizado por profesionales sanitarios específicamente formados, a la vez que se resaltaba el ahorro en costes sociales que la educación en diabetes supone.

De este folleto se imprimieron 50.000 ejemplares que se distribuyeron entre todas las asociaciones adheridas y entre comunidades autónomas donde teníamos contactos. Tan sólo no pudo ser distribuido, por falta de con-

tactos, en las comunidades autónomas de Asturias y La Rioja.

A pesar de todo el trabajo que se ha intentado realizar por parte del Grupo de Comunicación e Imagen, éste no ha sido valorado ni se le ha dado la importancia que la imagen de la federación tiene. Por poner un ejemplo, en el 2º Curso de la FEAED, la documentación carecía del logotipo de la FEAED, a pesar de que se enviaron las imágenes a la Secretaría técnica del Curso.

A la vez que se distribuye el folleto del año 1999, concretamente el día 11 de noviembre del mismo año, apa-

rece en Internet la web de la FEAED, en proceso de pruebas y que provisionalmente está alojada en mi página personal. El objetivo que pretendía, era la evaluación de su correcto funcionamiento en la red, así como recoger las sugerencias de los representantes en la asamblea de la FEAED en lo referente a la personalización del espacio dedicado a cada Comunidad Autónoma.

El día 15 de enero del presente año, aprovechando una reunión de la asamblea de FEAED, se entregó a cada uno de los representantes asistentes un disco compacto, con la prueba de la *Guía*

de la FEAED, con el fin de que comprobasen los datos que en ella figuraban de cada una de las asociaciones.

Debido al escaso valor dado al trabajo realizado por el grupo y a las circunstancias que han surgido en los últimos meses, el proceso de imagen y comunicación de la federación se ha detenido, pues el desarrollo, tanto de la web como de la guía en CD-ROM, precisa muchas horas de dedicación, para obtener un resultado aceptable, y si al final no se va a utilizar, habré estado perdiendo, inútilmente, varios cientos de horas en estos últimos años.

CONFERENCIAS

Nuevos avances en el tratamiento de la diabetes tipos 1 y 2

J.J. Barbería Layana

En el año 1921 Frederick Banting y Charles Herbert Best descubrieron la insulina. Desde entonces son muchos los avances que se han hecho realidad en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Todos ellos están encaminados a lograr un estricto control metabólico, pues tal y como lo han demostrado el DCCT y el UKPDS, es la única forma de evitar o retardar la aparición de las complicaciones crónicas, manteniendo la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) del paciente lo más cercana a los valores que exhibe la población no diabética.

¿Qué nos depara el futuro? A continuación y sin pretender realizar una revisión completa del tema, se indican toda una serie de avances que pueden ser relevantes en el futuro. Unos son de reciente aplicación y en consecuencia poco extendidos; otros por sus características aún no son de aplicación muy extendida en la práctica diaria; y algunos todavía se encuentran en período de investigación.

ANÁLOGOS DE INSULINA

La modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena de insulina, ha dado lugar a lo que se conoce con el nombre de análogos de insulina, cuya característica principal es la de tener un tiempo de acción diferente a la insulina nativa. En el momento actual en España existe un análogo de acción rápida (Lispro), que se puede utilizar sólo o en combinación con insulina NPH. Están en fase de investigación y desarrollo toda una serie de análogos de acción rápida y retardada. Es razonable pensar que en un próximo futuro,

la apropiada combinación de ambos, servirá para mejorar el control metabólico y la calidad de vida de los diabéticos tipos 1 y 2, lográndose una disminución de la HbA_{1c}, una menor variabilidad diaria de los niveles de glucemia y un menor número de hipoglucemias.

INSULINA INHALADA

La FDA en EE.UU., ha aprobado recientemente la investigación en fase I de un *spray* de insulina de aplicación bucal, que mediante la utilización de un aplicador presurizado permite la administración de insulina, sin necesidad de inyección ni de que llegue a los pulmones. La insulina no necesita refrigeración, se absorbe en la boca y es insípida. La insulina comienza a hacer efecto a los 10 minutos de su administración.

La compañía Hayward de EE.UU., ha diseñado un aparato que permite la administración de insulina inhalada. La insulina líquida es inhalada a través de una boquilla con poros de 1-3 micras de diámetro, lo cual permite que la casi totalidad de insulina llegue a los pulmones y no al estómago como ocurre con otros inhaladores.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

El último aparecido recientemente en el mercado español es la *Repaglinida*, fármaco no emparentado con las sulfonilureas ni con otros hipoglucemiantes comercializados hasta el momento. Tiene la peculiaridad de ser administrado antes de las comidas, no de-

biendo ser consumido si se omite una de ellas. Está indicado en la DM tipo 2 cuando el control glucémico no es satisfactorio con dieta y ejercicio.

Las *tiazolidindionas* pertenecen a una nueva familia de antidiabéticos orales, que de forma selectiva son capaces de aumentar los efectos que tiene la insulina endógena sobre los hidratos de carbono y grasas en la DM tipo 2. Se han estudiado algunos pero hasta el momento actual están siendo utilizados en EE.UU., Reino Unido y Japón la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. En España está previsto que a finales del año 2000 o inicios del 2001, se puedan utilizar la pioglitazona y la rosiglitazona. No suelen emplearse como fármacos de primera línea, sino casi siempre asociados a otros antidiabéticos orales a insulina, comprobándose que en el paciente tratado con insulina es necesario disminuir la dosis de ésta. Actúan a través de disminuir la resistencia a la insulina, fenómeno éste que está presente en la DM tipo 2. El efecto hipoglucemiante de estos fármacos tiene lugar a través de aumentar la captación de glucosa por parte del músculo, a la vez que impiden la producción y salida de glucosa desde el hígado. Si se está empleando este tipo de tratamiento es conveniente que el médico realice periódicamente controles analíticos de la función hepática, ya que se ha observado en algunos pacientes una elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas).

BOMBAS DE INSULINA IMPLANTABLES

En el momento actual existen en Europa 298 pacientes con una bomba

de infusión implantada (infusor de insulina que, implantado por debajo de la piel, «inyecta» la insulina en la cavidad peritoneal). Las indicaciones de colocación de un infusor implantable son la recurrencia en el número de hospitalizaciones y la persistencia del mal control glucémico. Algunos investigadores han constatado una disminución de la HbA_{1c} de 7,3% al 6,6%, mientras que la mayoría se ven incapaces de disminuir la HbA_{1c} por debajo del 8%. La mayor parte de los pacientes refieren mejoría en su calidad de vida, habiéndose confirmado la existencia de 8 gestaciones en pacientes portadores de bombas implantables. De cualquier forma estos resultados no son sustancialmente mejores que los obtenidos con bombas de infusión externas.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Según el Dr. Gruessner de Zurich, hasta el año 1998 se habían realizado en EE.UU., unos 8.000 trasplantes, habiéndose reportado otros 3.000 del resto del mundo. La mayoría de ellos (90%) eran trasplantes simultáneos de páncreas y riñón. A pesar de la creciente popularidad del trasplante de páncreas, no debe olvidarse que este proceder terapéutico solamente es aplicable a una minoría de la población diabética, debiéndose tener presente además que únicamente el 50% de los pacientes con DM de más de 20 años de duración pueden desarrollar una severa retinopatía, neuropatía o nefropatía y que un 30% de los portadores de nefropatía van a evolucionar hacia una insuficiencia renal en fase terminal.

A la hora de valorar el éxito de la in-

tervención quirúrgica, teniendo en cuenta no sólo el riesgo quirúrgico sino también el hecho de que el páncreas trasplantado siga funcionando durante el mayor tiempo posible, es fundamental realizar una cuidadosa selección del paciente. Según criterios actualmente establecidos el candidato ideal va a ser un diabético tipo 1 menor de 50 años, con control metabólico irregular y complicaciones presentes, salvo la existencia de cardiopatía isquémica grave y enfermedad renal avanzada. En definitiva los mejores resultados se pueden lograr en los pacientes más jóvenes con relativo buen estado general.

Igualmente será necesario valorar no sólo el riesgo de la propia intervención quirúrgica, sino también el tratamiento inmunosupresor que se debe aplicar al paciente para evitar el rechazo de los órganos trasplantados. El mayor beneficio que se puede experimentar después de un trasplante es la mejoría en la calidad de vida. La realización del trasplante en un centro experimentado supone que el 94% de los pacientes mantenga el páncreas funcional al cabo de un año. De estos pacientes más del 90% pueden prescindir de la insulina y hacer una dieta menos estricta durante ese período de tiempo. Incluso se han descrito pacientes que han estado hasta 10 años en esta situación manteniendo HbA_{1c} dentro de la normalidad.

Es más controvertido el efecto que tiene el trasplante sobre las complicaciones crónicas. No se han demostrado efectos beneficiosos apreciables en relación con la neuropatía y retinopatía. Sin embargo el trasplante tiene algún efecto favorable sobre la evolución de la nefropatía diabética.

En definitiva el paciente de acuerdo con su médico debe decidir entre los riesgos que comporta la intervención quirúrgica más la inmunosupresión y los beneficios que le puede reportar la mejoría en la calidad de vida, teniendo siempre presente que en muchos casos el trasplante no tiene éxito y el paciente debe volver a su tratamiento habitual.

TRASPLANTE DE ISLOTES

Los dos problemas más importantes que existen para que un trasplante de islotes sea efectivo son: 1) Lograr una cantidad suficiente de islotes; 2) Que una vez implantados segreguen insulina correctamente, sin que sean rechazados por el organismo del paciente que los recibe.

En el momento actual dos compañías de San Diego (California) han desarrollado una tecnología que permite por una parte la obtención de un elevado número de islotes y por otra la encapsulación de dichos islotes dentro de unas esferas con membranas semipermeables, de tal forma que la glucosa e insulina circulen libremente, impidiéndose a la vez que el organismo del paciente receptor de los islotes pueda destruirlos (rechazo). La encapsulación de los islotes puede ser individual (microencapsulación) o colectiva (macroencapsulación de alrededor de 160.000 islotes). Este tipo de trasplante se ha utilizado con éxito en ratones y se va a utilizar en animales de mayor tamaño (perros y monos). El trasplante de islotes es una técnica hoy por hoy

no generalizada, pero si se resuelven algunos problemas, podría tener un futuro muy prometedor.

Una modalidad al trasplante de islotes heterólogo sería el autotrasplante, que se puede realizar en pacientes a los que por diversas causas se les debe realizar una pancreatoclectomía. La supervivencia de los islotes trasplantados ha sido del 45% y de este número de pacientes el 60% no necesitaron insulina durante 1 año, habiéndose mantenido algunos pacientes sin inyectarse hasta 7 años.

SISTEMAS DE MEDICIÓN DE GLUCOSA

El futuro de los medidores de glucosa pasa por el desarrollo de diversos tipos de técnicas: 1) Invasivas (microsensores implantados o sensores de microdialisis); 2) Semiinvasivos (iontoforesis); 3) No invasivos (infrarrojos o nefelometría).

Una compañía de California ha presentado el Glucowatch Biographer que tiene básicamente dos componentes: el Glucowatch y el Autosensor. El Glucowatch utiliza la iontoforesis reversa (nivel bajo de corriente eléctrica) para recoger muestras de glucosa a través de la piel intacta. Las moléculas de glucosa son recogidas por dos discos de gel que contienen una enzima (glucosa oxidasa) que al ponerse en contacto con el mismo, dan lugar a que se produzca una reacción química (peróxido de hidrógeno) que a su vez genera una señal eléctrica, que será cuantificada por el Glucowatch y almacenada en su memoria.

El Glucowatch se puede llevar en la muñeca de forma parecida a un reloj. Es capaz de realizar unas tres lecturas de glucosa por hora durante 12 horas, al cabo de las cuales debe cambiarse el Autosensor. Los estudios realizados en muchos pacientes indican que existe una buena correlación entre los métodos actuales de determinación de glucosa y el Glucowatch. El fabricante (Cygnus Company) remitió en junio de 1999 toda la documentación a la FDA (EE.UU.), organismo que autoriza la venta al público de cualquier tipo de medicamentos o aparatos relacionados con la Medicina y al parecer estará disponible en el curso del año 2000. El precio del Glucowatch con una garantía duración de 2-3 años según estimaciones aproximadas, puede rondar los 300 \$ y el del Autosensor unos 4 \$ o más.

Investigadores del Instituto de Tecnología de Massachusetts han desarrollado una técnica no invasiva que utilizando ultrasonidos (2 minutos con una frecuencia de 20 KHZ) aplicados en la piel del antebrazo, permite la medición indolora de glucosa. A la vez está en período de investigación una máquina portátil de ultrasonidos de tamaño similar a los actuales medidores, que se piensa podrá estar en el mercado para dentro de 3-5 años.

Igualmente se encuentran en plena investigación un medidor que utiliza una técnica no invasiva basada en los rayos infrarrojos y un sistema semiinvasivo para la determinación continua de glucosa, tras implantar un pequeño biosensor por debajo de la piel del paciente.

CONFERENCIAS

Prevención de la diabetes mellitus tipo 1

M. Aguilar

Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Puerta del Mar, Cádiz

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1), anteriormente denominada diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil, resulta de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Supone aproximadamente un 10% del total de personas con DM y afecta alrededor de 1/500 niños y 1/200 adolescentes. Su incidencia en España se halla sobre 10 casos/100.000 habitantes/año. Los principales marcadores de esta destrucción autoinmune son los anticuerpos anti-isletos (ICA), anti-insulina (AAI), anticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa (GADA) y anticuerpos contra la tirosin-fosfatasa (IA-2) que se pueden detectar en el suero de personas con diabetes o con alto riesgo de desarrollarla.

Susceptibilidad genética

La relativamente elevada incidencia de DM-1 en familiares de primer grado -hasta 10 veces más frecuente que en población general- refleja la influencia del componente genético en su desarrollo. Dependiendo del grado de relación familiar existe distinto riesgo de contraer la DM1 que oscila entre el 3% y el 50%. Esta susceptibilidad se localiza en varios genes y, especialmente, en el que controla la respuesta inmunitaria denominado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), conocido en el hombre como *human leucocyte antigens* (HLA) y localizado en el cromosoma 6.

Factores ambientales

Los factores ambientales desempeñan un importante papel en la génesis de la DM-1. Los más relacionados con la DM-1 son los geográficos

(más frecuente en países nórdicos) infecciosos (virus), tóxicos (nitrosureas) y dietéticos (determinadas proteínas de la leche de vaca).

PREDICCIÓN DE LA DM-1: PREDIABETES

Se podría definir el estado de prediabetes como el periodo anterior a la aparición de los síntomas clínicos de la DM-1, que puede tener una duración de meses e incluso años. Durante este periodo, se inician y desencadenan una serie de procesos de autoinmunidad que conducen a la destrucción progresiva de la masa de células beta con la consiguiente disminución y posterior abolición de la respuesta secretora de insulina.

Marcadores inmunológicos y metabólicos

Los sujetos con alto riesgo de desarrollar DM-1 presentan frecuentemente autoanticuerpos circulantes contra potenciales autoantígenos de la célula beta. Los más importantes por su sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva son los anteriormente mencionados ICA, AAI, GADA y IA-2. El marcador metabólico más frecuentemente utilizado en la predicción de la DM-1 es el test de tolerancia a la glucosa intravenosa (TTGIV) que se analiza midiendo la secreción de insulina (generalmente la primera fase secretoria en los minutos 1 y 3) en respuesta a una sobrecarga intravenosa de glucosa. La reducción de la primera fase de secreción de insulina, en respuesta al TTGIV, es expresión del grado de des-

trucción de células pancreáticas y aporta información de la masa residual de células beta.

Valor predictivo de la combinación de los distintos marcadores

La utilización de varios anticuerpos y su combinación oportuna permite predecir el riesgo de forma muy aproximada. Así, numerosos estudios han coincidido en mostrar que, mientras que la presencia de un anticuerpo supone un riesgo aproximado del 20% para desarrollar DM1 a 10 años, la de dos se eleva a un 40% y la de tres o más supera el 90%. La combinación de marcadores genéticos e inmunológicos y metabólicos muestra una elevada eficacia en la predicción de DM1 tanto en familiares de primer grado como en la población general.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La prevención de la DM-1 en el hombre se encuentra en estos momentos en periodo de investigación y algunos resultados ya comienzan a ser prometedores. Existen tres tipos de intervenciones:

Prevención primaria: entendida como intervención en la población normal, con el objeto de determinar la etiología o factores de riesgo de la DM1 y evitarlos.

Prevención secundaria: consiste en la rápida identificación del síndrome y/o los factores importantes de riesgo y cómo intervenir para interrumpir o retrasar el proceso.

Prevención terciaria: encargada de investigar las distintas complica-

ciones clínicas asociadas al comienzo de la DM1 y encaminada a prevenirlas.

La intervención primaria está todavía en una fase temprana de desarrollo y consiste, fundamentalmente, en la eliminación de factores precipitantes asociados a la alimentación (proteínas de la leche de vaca) y de diferentes tipos de vacunas. La prevención secundaria, a través de la confección de diferentes ensayos clínicos utilizando terapia con nicotinamida e insulina en familiares de primer grado, con riesgo de desarrollar DM-1, ha permitido abrigar la esperanza de prevenir - o al menos retrasar- el comienzo del síndrome clínico.

Nicotinamida

La nicotinamida protege las células del islote y mejora la respuesta de insulina al estímulo glucémico. Diferentes estudios han evaluado la eficacia y seguridad de la nicotinamida en la prevención de la DM-1. Se han desarrollado en familiares de primer grado de personas con DM1 y marcadores inmunológicos positivos y los resultados son contradictorios. El estudio de «Deutsche Nikotinamid Interventions Studie» (DENIS) ha finalizado recientemente y sus resultados no muestran que la nicotinamida sea útil en la prevención de la DM-1. Si bien, se ha desarrollado durante sólo 3 años, la población ha sido menor de 12 años y la muestra pequeña. El otro estudio se denomina «European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial» (ENDIT) y utiliza un número muy superior de sujetos con un límite de edad establecido en los 40 años y el seguimiento prolongado hasta los 5 años. Si los re-

sultados del estudio son los esperados, 71 individuos en estado de prediabetes precisarían ser tratados con dosis diarias de nicotinamida durante 5 años para prevenir 10 casos de diabetes. Ello supondría una reducción del riesgo relativo de padecer DM-1 del 35%.

Insulina

El tratamiento con insulina parece favorecer tanto la remisión de la DM1 de comienzo como su prevención en sujetos de riesgo. El tratamiento intensivo con insulina en pacientes con DM-1, recientemente diagnosticados, es efectivo para la consecución de un rápido periodo de remisión y proporciona una mejora de los parámetros metabólicos durante el primer año de evolución. En la fase preclínica su aplicación se basa en la hipótesis de que la administración de insulina en esta etapa puede reducir la expresión antigénica asociada a la secreción de insulina mediante la inducción del reposo celular y la tolerancia antigénica. De hecho, en modelos animales, la terapia insulínica bloquea la progresión de la DM1. Los ensayos de prevención más importantes que se llevan a cabo en la actualidad con insulina se realizan en EEUU y son los denominados «diabetes prevention trial-type 1» (DPT-1). Éstos seleccionan dos grupos de riesgo, uno medio y otro elevado. El grupo de riesgo elevado (marcadores inmunológicos y metabólicos positivos) recibe insulino terapia por vía parenteral y el grupo de riesgo medio (marcadores inmunológicos positivos y metabólicos negativos) por vía oral. Ambos evalúan más de 300 sujetos durante 4 años y se espera conseguir una reducción

del riesgo relativo entre el 35% y el 50%, respectivamente.

PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 aparece cada vez con mayor frecuencia en nuestra sociedad y el impacto causado por la presencia de complicaciones micro y macrovasculares asociadas (más de 50% de los pacientes las padecen) supone un alto coste económico y social. La prevalencia de la DM2 se estima en la mayoría de los países europeos en un 5-10% (también en España), habiéndose triplicado en los últimos 20 años. En los próximos 15 se incrementará notablemente, pasando de 16 millones en 1994 a 24 millones en el 2010.

Importancia de la prevención de la DM2

La diabetes es la causa más importante de ceguera, insuficiencia renal terminal y de amputación no traumática en muchos países occidentales. Además, la DM2 supone un incremento de 2-4 veces en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), accidente vasculocerebral y enfermedad vascular periférica. Por todo ello, la prevención de la DM2 supone en la actualidad uno de los retos sanitarios más relevantes. Los factores más importantes asociados con el riesgo de padecer DM-2 son la obesidad, edad avanzada, historia familiar, pertenencia a determinadas etnias (indios Pimas, hispanos...), antecedentes de DM gestacional, sedentarismo e intolerancia a la glucosa (IG). Hoy día se sabe que el estado de prediabetes podría

mantenerse durante muchos años antes de la aparición del síndrome clínico. Aproximadamente, un 30-40% de las personas con IG desarrollan DM2 a razón de 1-5% por año.

Bases de la prevención de la DM2

Aunque la heterogeneidad genética y fenotípica de la DM2 es evidente, su base fisiopatológica se resume en tres eventos: resistencia insulínica, aumento de la producción hepática de glucosa y alteración de la secreción de insulina. Dependiendo de la gravedad de estos estados, se modifica la tolerancia a la glucosa resultando esta inicialmente anormal -IG- y posteriormente desarrollándose el cuadro de DM. Para interrumpir la progresión del fenómeno de IG hacia DM2 es necesario mejorar la resistencia a la insulina y mantener el estado de compensación hiperinsulinémico durante el mayor periodo de tiempo posible.

¿Cómo se previene la DM2?

Aunque las primeras propuestas de prevención de DM2 se realizaron hace más de 70 años y siguen recomendándose en la actualidad por los organismos internacionales, existe poca y limitada información acerca de la factibilidad y valor de las medidas encaminadas a la prevención de la DM2 en personas con alto riesgo (sujetos con IG). Sin duda alguna, las que gozan de mayor predicamento en la actualidad y han demostrado ser más eficaces son las orientadas a modificar el estilo de vida incluyendo cambios en los hábitos nutricionales y de actividad física.

Reducción de peso

La obesidad se asocia con frecuen-

cia a hiperinsulinismo y contribuye a la resistencia insulínica. Por otra parte, la pérdida de peso reduce, e incluso corrige, la resistencia insulínica. Por ello, el tratamiento orientado a la reducción ponderal es una intervención muy adecuada en los sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes. Desafortunadamente, la probabilidad de perder peso de forma mantenida es limitada y la de volver a ganar el peso previamente perdido es alta. A pesar del establecimiento de medidas higiénico-dietéticas y la asociación de fármacos «adelgazantes» menos de la tercera parte de las personas son capaces de mantener una pérdida ponderal superior al diez por ciento de su peso inicial durante un periodo de doce meses. Por otra parte, las medidas de prevención aplicadas a la comunidad aún no han mostrado ser eficaces a largo plazo. A pesar de todo ello, diferentes estudios han demostrado que una pérdida discreta de peso (5-6 kg) mejora notablemente los factores de riesgo cardiovasculares asociados a obesidad como son las cifras de TA, la glucemia y la hiperlipemia. Ello se consigue, idealmente, asociando a las medidas dietéticas los cambios en estilo de vida y el ejercicio. Según algunos autores, la reducción conseguida permitiría un descenso de hasta un 20% de las complicaciones cardiovasculares.

Dieta

La utilización de una dieta baja en calorías y en grasas saturadas (<10% del total de calorías) es la más conveniente para la prevención de la DM2. Al contrario que las grasas monoinsaturadas, el consumo de grasas saturadas se ha asociado con el desarrollo de

la resistencia insulínica y DM2. Por ello, las recomendaciones dietéticas actuales aconsejan un incremento del consumo de los carbohidratos complejos, grasas monoinsaturadas y de fibra. Estas mismas recomendaciones son coincidentes con las propuestas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y, por tanto, doblemente beneficiosas.

Ejercicio

El sedentarismo es otro importante factor de riesgo para el desarrollo de DM2. El ejercicio reduce la resistencia insulínica, disminuye los niveles de insulinemia y mejora la tolerancia a la glucosa. Además, el ejercicio ejerce un efecto beneficioso adicional disminuyendo los factores de riesgo de ECV. En diferentes estudios de intervención con ejercicio se ha demostrado hasta un 50% de reducción en la aparición de DM2 en 6 años en personas con IG. Un programa de ejercicio debe comenzar gradualmente con supervisión inicial, si es posible, y debe realizarse 3-5 veces a la semana. Las actividades deben ser aeróbicas (deambulación rápida, ciclismo, natación...) y adaptadas a las preferencias, condiciones y preparación de cada individuo. Cada sesión debe durar 30-40 minutos y debe suponer un gasto de 1.000-1.500 kcal. Algún autor ha propuesto que cada 500 kcal/semana de gasto energético adicional se reduce el riesgo de DM2 en un 6%, independientemente de la obesidad, tensión arterial o historia familiar de DM2.

Como la mayoría de los pacientes que se benefician del ejercicio padecen obesidad y tienen múltiples factores de riesgo de ECV, una valoración previa

de su estado cardiovascular, incluido un EKG, es muy recomendable.

Estilo de vida

Incluye la realización de las medidas dietéticas y de actividad física comentadas junto a programas de corrección de los factores de riesgo de ECV. Diferentes estudios han demostrado que la intervención en el estilo de vida es factible y efectiva para la prevención de la DM2 en población europea. Este método de intervención es el ideal para la prevención de la DM2 porque, además, reduce los factores de riesgo de ECV y es la forma más natural porque el incremento de la incidencia y prevalencia de la DM2 se halla relacionado con los hábitos de sedentarismo e incremento de la ingesta. Adicionalmente, su implantación ha sido recomendada como medida de prevención para otros procesos mórbidos como neoplasias y osteoporosis.

¿Son útiles los fármacos en la prevención de la DM2?

La mayoría de los estudios de prevención realizados hasta ahora en Europa han utilizado fármacos (anorexígenos, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa y tiazolidinas) y los resultados no han sido, hasta el momento, concluyentes. Los anorexígenos favorecen la pérdida ponderal mediante la inhibición del apetito por mecanismos noradrenérgicos y serotoninérgicos. Consiguen una reducción de peso moderada (5-10%) y, con frecuencia, suele ser transitoria. No hay estudios a largo plazo que permitan evaluar su capacidad de prevención de la DM2 a largo plazo. Las sulfoni-

lureas mejoran la secreción pancreática de insulina y han sido utilizadas en diferentes ensayos para la prevención de DM2. Los resultados no han sido concluyentes. Además, estos fármacos favorecen la ganancia de peso y pueden causar hipoglucemia. Las biguanidas (metformina, la forma habitualmente utilizada), disminuyen la producción hepática de glucosa y aumentan la acción periférica de la insulina. Aunque favorecen la pérdida de peso y mejoran la tolerancia a la glucosa en personas con riesgo de desarrollar DM2, su efecto preventivo aún no se ha demostrado. Los inhibidores de alfa-glucosidasa reducen la hidrólisis de los carbohidratos complejos causando una reducción en la glucemia e insulinemia postprandiales. Su capacidad preventiva está siendo evaluada en la actualidad por diferentes estudios. Las tiazolidindionas, nuevos agentes aún no comercializados en nuestro país, mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen la resistencia periférica. Ello, al menos en teoría, muestra un adecuado perfil para la prevención de DM2 y se está evaluando en la actualidad en diferentes ensayos clínicos.

CONCLUSIÓN

Ha habido en los últimos años importantes avances en el diagnóstico precoz de la DM1 que permiten hoy día identificar con bastante certeza a las personas con riesgo de desarrollar DM1. Hay en marcha diferentes estudios de prevención que incluyen modificaciones dietéticas, vacunación, tratamiento con nicotinamida e insulina. Probablemente, en un futuro no muy

lejano la prevención de la DM1 dejará de ser una ilusión.

En DM2, las medidas de cribado poblacional para el diagnóstico precoz se hallan muy extendidas y no son caras (determinación de glucemia). Ya

que se ha demostrado la factibilidad y efectividad de las medidas higiénico-dietéticas en esta población de riesgo, debería estimularse su implantación con carácter generalizado implicando a individuos, instituciones sanitarias y so-

ciales y a la propia administración pública. El cumplimiento de estas medidas no sólo reduciría la incidencia de DM2, sino que bien podrían resultar útiles en la prevención de las ECV, diversas formas de cáncer y osteoporosis.

CONFERENCIAS

Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

J. Madrid Conesa

ARTERIOSCLEROSIS

La arteriosclerosis consiste en un engrosamiento y rigidez progresivos de la pared de los vasos arteriales, que va provocando a su vez una disminución de la luz arterial.

¿Por qué se produce la arteriosclerosis?

La arteriosclerosis no tiene un origen único; existen una serie de factores que, favorecen el desarrollo de la enfermedad.

Dentro de esta serie de factores de riesgo se pueden distinguir dos tipos, unos que podemos considerar como mas importantes como son:

- el tabaco
- el aumento de colesterol en la sangre
- el aumento de la tensión arterial (hipertensión arterial)
- la obesidad

Y otros menos importantes, pero que también influyen en la aparición de la arteriosclerosis como son:

- la diabetes mellitus
- el sedentarismo
- el aumento de los triglicéridos en la sangre y otros.

Veamos a continuación cómo en función de los factores de riesgo que presente una persona, va a variar de manera significativa el riesgo de aparición, de las enfermedades que genera la arteriosclerosis como son el infarto de miocardio, la trombosis cerebral o la falta de circulación en las piernas.

Imagine una persona de 40 años, que tiene la tensión arterial normal, el colesterol y los triglicéridos normales, no es diabética, no es obesa y practica ejercicio físico de una manera regular,

el riesgo de que esa persona padezca un infarto de miocardio en los próximos cinco años es de un uno por ciento. Por el contrario si esa misma persona de 40 años fuma un paquete de tabaco al día, el riesgo de infarto aumenta en este caso a un diez por ciento. Pero si además empieza a tener la tensión arterial elevada y no se la trata correctamente el riesgo sube a un veinte por ciento.

Si además tiene el colesterol elevado y no toma la medicación que debe tendría un riesgo de un cuarenta por ciento. Si es diabético y no se controla el riesgo será aún mayor y así podríamos seguir.

Cuanto más factores de riesgo acumule una persona más posibilidades tendrá de padecer una arteriosclerosis con las complicaciones que esta enfermedad produce.

De todo esto, podemos deducir que un paciente diabético debe, ante todo, intentar que su control metabólico sea lo mejor posible pero sin olvidar que si tiene algún otro factor de riesgo añadido además de su diabetes debe corregirlo o tratarlo inmediatamente.

MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA

La otra enfermedad que puede afectar al sistema vascular y que es específica de la diabetes mellitus es la microangiopatía diabética. Afecta sólo a las arterias más finas y a los capilares.

Dependiendo del órgano en que se produzca dará lugar a la retinopatía diabética si es en los ojos, a la nefropatía diabética si es en los riñones, y a la neuropatía diabética si es en los nervios.

El mal control de la diabetes es el responsable de que aparezca la microangiopatía si bien también es cierto que hay personas más predisuestas que otras para el desarrollo de esta complicación.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Es la afectación de las arteriolas, pequeños vasos y capilares del riñón por la diabetes.

En condiciones normales la cantidad de proteínas que se pierden por el riñón es muy pequeña, menor de 30 mg en 24 horas.

Si se contabilizan entre 30 y 300 mg se habla de microalbuminuria: se dice que un paciente diabético tiene microalbuminuria positiva cuando se han realizado tres análisis en 6 meses, y como mínimo en dos de ellos ha tenido entre 30 y 300 mg de microalbuminuria en 24 horas.

La microalbuminuria positiva es un dato muy importante por varias razones.

1. Indica que el riñón se ha afectado por la diabetes.
2. Es un análisis fácil de hacer.
3. La microalbuminuria es positiva varios años antes de que aumente la urea en el paciente.
4. Es importante saber que el buen control de la diabetes puede disminuir e incluso desaparecer la microalbuminuria. Si además del buen control de la diabetes la microalbuminuria no remite se dispone de medicamentos, los inhibidores de la ECA (encima de conversión de la angiotensina), que hacen que disminuya y, por tanto,

protegen al riñón, para que no evolucione a la insuficiencia renal crónica.

Además de los inhibidores de la ECA hay otros fármacos, como los antagonistas de la angiotensina, que también disminuyen la microalbuminuria.

Para terminar quiero dejar claros algunos hechos:

1. La nefropatía diabética sólo afecta a un tercio de las personas con diabetes tipo 1, aunque no se controlen bien. Si se mejora el control disminuirá la incidencia de nefropatía diabética.
2. Una persona con diabetes tipo 1, tiene mayor riesgo de sufrir una nefropatía diabética si alguno de sus familiares de primer grado tiene hipertensión arterial. Con estos pacientes hay que tener una especial vigilancia.
3. Se ha observado que cuando un diabético tiene microalbuminuria positiva, suele sufrir alteraciones en la tensión arterial, como que no le baja por las noches, como suele ser habitual. Si la microalbuminuria es positiva, hay que utilizar los medios que sean precisos para conseguir que la tensión arterial no pase de 13/8,5 pues, de no ser así, empeorará rápidamente la función renal.

Todo paciente con diabetes mellitus insulínica de cinco o más años de evolución debe hacerse periódicamente determinaciones de microalbuminuria en orina para ponerse el tratamiento adecuado, inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina, si sale positiva.

Si la microalbuminuria es positiva deberá someterse a un control es-

tricto de la tensión arterial para que ésta no pase de 13/8,5.

Si un paciente con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria positiva no se controla bien y no toma la medicación adecuada, cada vez las membranas basales, engrosarán más y poco a poco se irá obstruyendo, no dejarán pasar nada a su través con lo que el riñón dejará de hacer bien su función y se producirá una insuficiencia renal que podrá ser detectada por el aumento de urea en la sangre.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retina es la parte del ojo donde se forma la imagen de lo que estamos viendo. Es como la película de una cámara fotográfica. Por tanto cualquier alteración que se produzca en la retina hará que la imagen no se forme bien.

Se llama retinopatía diabética a las lesiones producidas en la retina por la diabetes. Se producen por el depósito de glucosa unido a proteínas en la membrana basal de los capilares de la retina.

En una primera fase de afectación de la retina sólo se produce un engrosamiento de la membrana basal. Más adelante evoluciona hacia una dilatación de los capilares que recibe el nombre de microaneurismas. Esta fase se puede detectar al mirar el fondo de ojo con un aparato llamado oftalmoscopio.

En esta primera fase la retinopatía diabética se puede estabilizar e incluso mejorar con un buen control de la diabetes.

Si no se controla bien la diabetes esas membranas basales aumentarán de

grosor, como sucedía en el riñón, y se harán más permeables permitiendo el paso de sustancias que hay en la sangre como proteínas o grasas que se desparramarán por la retina, dando lugar a los llamados exudados duros, unas manchas que se observan en la retina con el oftalmoscopio y que han sido producidas por las proteínas y grasas que se han salido de los vasos sanguíneos.

Si la diabetes no se controla y la retinopatía sigue avanzando, esos capilares que habían engrosado sus membranas basales dejan paso a células de la sangre, hematíes, que producen hemorragias en la retina y más adelante obstruirán los capilares. Al obstruirse esos capilares habrá zonas de la retina a las que no les llegará sangre. Esas zonas se observan con el oftalmoscopio de color pálido blanquecino y se llaman exudados algodinosos.

Y, por último, si la diabetes sigue sin controlarse y no se le aplican los tratamientos médicos adecuados en las fases anteriores, la retina, en un intento de que la sangre riegue las zonas donde no llega por la obstrucción, comienza a formar nuevos vasos, dando lugar a la temida retinopatía diabética proliferativa.

Del conocimiento de cómo se produce la retinopatía se han de sacar las siguientes conclusiones:

1. La diabetes bien controlada, evita la aparición de esta complicación.
2. Si se diagnostica en una fase precoz, la retinopatía puede mejorar con un buen control de la diabetes. Por tanto es muy importante hacer fondo de ojo, exploración que sirve para ver la retina, a todo paciente

con diabetes mellitus tipo 1 que lleve 5 o más años de evolución, y luego repetirlo de forma periódica, más o menos frecuente según las características del paciente. A veces es necesario hacer una angiografía fluoresceína, que es una radiografía de los vasos sanguíneos de la retina, para poder verlos adecuadamente.

En estas fases, además del buen control de la diabetes, existen también medicamentos que hacen que la retinopatía progrese más lentamente.

Si se encuentra ya en las fases avanzadas de la enfermedad, existen también tratamientos como el laser que evitan que se produzca la retinopatía proliferativa y si ésta ya se ha iniciado, para contener su avance.

3. La hipoglucemia es muy perjudicial para la retinopatía por los siguientes motivos: La retina está formada por células que necesitan oxígeno y glucosa para desarrollar bien su función. Cuando hay una hipoglucemia el organismo, en un intento de mantener el aporte suficiente de glucosa a las células de la retina, envía más sangre, es decir, aumenta el flujo sanguíneo hasta en un 30%. Si los vasos de la retina están afectados, han engrosado sus paredes y tienen aumentada la permeabilidad, al aumentar el flujo de sangre, aumenta la presión dentro de ellos y los lípidos y hematíes traspasan las paredes y se salen aumentando los exudados y las hemorragias. Por tanto una razón más para evitar la hipoglucemia.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Se llama neuropatía diabética a las lesiones que la diabetes mal controlada produce en los nervios.

Cualquier nervio de los existentes en el organismo puede ser afectado por la diabetes, pero nos referiremos fundamentalmente a la afectación de los nervios de las piernas y pies que da lugar a la neuropatía periférica diabética.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA DIABÉTICA

Es la afectación por la diabetes de los nervios de las piernas y los pies y presenta los siguientes síntomas:

- Sensación de hormigueo, acorchamiento y frialdad desde los dedos de los pies hacia los tobillos y las piernas.
- Pérdida de sensibilidad en los pies.
- A veces dolor intenso en las piernas y los pies sobre todo por la noche cuando el diabético se acuesta.

La causa de la neuropatía diabética es el mal control crónico de la diabetes, por tanto para evitarla lo mejor es controlar bien la diabetes. Si la neuropatía ya está establecida los síntomas experimentarán una notable mejoría con un buen control de la diabetes. En todo caso disponemos de medicamentos que disminuyen e incluso hacen desaparecer el dolor tales como el triptizol, la carbamazepina o una pomada anestésica llamada «Capsidol» y, últimamente ha aparecido un nuevo fármaco, la gabapentina, que está dando muy buenos resultados.

MESA REDONDA. VISIÓN DE LA DIABETES

Visión de la diabetes desde el punto de vista del diabético, educador y diabetólogo, a escala nacional e internacional

F.L. Sánchez Martínez

Presidente de la Federación Diabéticos Españoles

La diabetes para los que nos toca sufrirla es una carrera de fondo en la que te ves obligado a participar.

Los diabéticos debemos aprender a correr este tipo de maratones, y es aquí donde encontramos toda clase de dificultades.

Creo que para poder llevar una enfermedad crónica, como la diabetes, además de tener todos los medios sanitarios a nuestro alcance, falta todavía por desarrollar lo que creo debe ser la pieza clave donde se articularán los elementos que conforman el tratamiento de la diabetes (alimentación, ejercicio, e insulina o hipoglucemiantes orales) para que éste sea un tratamiento integral. Esta pieza clave es la educación diabetológica, «formación».

En otro orden de cosas creemos que la información sanitaria resulta necesaria para que el individuo tenga un adecuado conocimiento de sus problemas de salud y, en consecuencia, adopte las decisiones personales que crea más oportunas.

El derecho a la información sanitaria está recogido en el artículo 43 de la Constitución Española a favor de todos los ciudadanos. Además, la Ley General de Sanidad (L.G.S.), en su artículo 10 recoge expresamente:

«Todos tienen derecho a»:

- La información sobre los servicios sanitarios a que puede acceder y los requisitos necesarios para su uso (párrafo 2).
- Que se les dé, en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento (párrafo 5).

- Que se les extienda certificado acreditativo de su estado de salud (párrafo 8).
- Recibir un informe de alta” (párrafo 11).

Pero, como puede comprobarse, el derecho a la información que se recoge en este artículo 10 está fundamentalmente enfocado sobre los aspectos asistenciales.

En consecuencia, deberíamos cuestionarnos si, conforme a la L.G.S., el ciudadano tiene derecho a la información sanitaria general, es decir, derecho a aquella información que resulta necesaria para tener un adecuado conocimiento de los problemas de salud, y, en consecuencia, poder adoptar las decisiones oportunas.

Cuando se le da la información hablada:

1. Nunca hay tiempo suficiente para una información mínima.
2. Diagnósticos poco o nada comprensibles para el paciente y sus familiares debido a la gran cantidad de tecnicismos.
3. Cuando le informan sobre la enfermedad, al mismo tiempo le están escribiendo las recetas y le están comentando cómo tratarle, a todo esto sin mirarle.

En cuanto a la información escrita que se le da:

1. Le niegan el acceso a su información sanitaria poniendo dicha información en sobre cerrado.
2. El informe tiene un lenguaje indescifrable («letra de médico») en la mayoría de los casos, ya sea para el paciente, familia e incluso para otros profesionales.
3. No le dejan por escrito si el tratamiento debe de ir acompañado de

comidas, antes o después de éstas, con alcohol o sin él, si se puede hacer ejercicio o no, etc.

Pudiendo derivar todo esto en un incumplimiento del tratamiento. Porque se sabe que el paciente cumple el tratamiento con más facilidad si mantiene una buena relación con su médico. La comunicación recíproca es la mejor vía, ya que casi todo el mundo desea formar parte del proceso de toma de decisiones. Si el paciente participa en la planificación de su propia asistencia sanitaria, asume también la responsabilidad y tiene más probabilidades de seguir con el tratamiento establecido.

También es importante recibir explicaciones claras y entender las razones del tratamiento.

Si el médico, la enfermera, el farmacéutico y el resto del personal sanitario siguen el tratamiento con interés, el paciente lo hará también con más interés. Los estudios demuestran que los pacientes que reciben explicaciones de su médico están más satisfechos y lo aprecian más. A medida que aumenta este aprecio, aumenta también el grado de cumplimiento. Las instrucciones escritas resultan muy útiles para evitar los errores causados por el olvido.

La relación recíproca entre el médico y el paciente debe comenzar con un intercambio de información, porque compartiendo esta información sanitaria es un buen punto de partida para involucrar y motivar al paciente, llegando a aceptar la gravedad de su enfermedad y evaluar con conocimiento de causa las ventajas y desventajas del tratamiento propuesto.

Aquellos pacientes que asumen la responsabilidad de vigilar los efectos

positivos y negativos del tratamiento y de discutirlos con su médico, o profesional sanitario tienen más posibilidades de obtener mejores resultados.

Todo esto se agrava con enfermedades crónicas, en las que más que la simple información, el usuario necesita *educación*, pues tendrá que vivir con su enfermedad no unos días, sino toda la vida, y las necesidades de información cambian durante el curso de la enfermedad, como ocurre en la diabetes.

En las enfermedades crónicas esta Educación debe ser terapéutica, hecha a medida, según las posibilidades de cada individuo, y hasta donde se quiera involucrar el enfermo, es decir, cuánto tiempo y esfuerzo quiere dedicar a su salud, quedando claro así que el individuo deja de ser *paciente* para pasar a ser *agente* de su propia salud y que primero requiere de una *educación individualizada* y más tarde de una *educación grupal*.

Pero todo esto no se cumple casi nunca, teniendo el paciente que conseguir la información de otras fuentes como enfermeras, grupos u organizaciones de pacientes, sobre todo, en un primer momento de angustia y ansiedad para el paciente. Unas veces por la falta de tiempo en las consultas y otras porque la relación que ha habido entre el médico y el paciente ha sido siempre asimétrica o «paternalista», es decir, los médicos tenían el poder de tomar decisiones que afectaban a los pacientes sin solicitar su opinión o permiso, negándoles toda capacidad de decisión sobre su propia enfermedad.

Afortunadamente, los avances sociales y culturales están haciendo posible un cambio de actitud, primero en

los pacientes y después en los médicos, que está provocando una nueva forma de relación médico-paciente, basada en la información mutua y en la toma de decisiones compartidas.

Llegando a este punto es conveniente definir el papel del médico en la información sanitaria al paciente:

El profesional sanitario es el que está al servicio de la población a la que atiende y el que tiene la obligación de informar, adecuadamente, sobre su estado de salud y sobre las medidas comunitarias que influyen en su estado de salud, respetando la soberanía, el nivel y la capacidad individual de comprensión del paciente.

Así, la frase conocida:

«Trata como quieras ser tratado»

podríamos cambiarla por la de:

«Informa como quieras ser informado»

No podemos olvidar que en la atención sanitaria existen otros profesionales que toman parte en la función de informar.

Al margen de estos profesionales se han creado otras asociaciones relacionadas con el mundo de la diabetes, estas asociaciones se han creado gracias a los diabéticos, pues éstos se empezaban a involucrar cada vez más, y afortunadamente; los avances sociales y culturales están haciendo posible un cambio de actitud; primero, como ya he dicho, en los diabéticos y después en los médicos, que está provocando una nueva forma de relación médico-paciente, basada en la información mutua y en la toma de decisiones compartidas. Considerar a los diabéticos como personas adultas, autónomas y responsables de sus acciones está muy alejado de la relación clásica

sica de sumisión, acatamiento y veneración que históricamente la sociedad ha dispensado a los médicos o profesionales sanitarios. Esa información médica que poseen los profesionales es lo que las asociaciones de diabéticos estamos luchando para que compartan con nosotros, los diabéticos; este es un punto clave para las asociaciones, que se establezca una buena comunicación entre profesionales y diabéticos. La comunicación recíproca es la mejor vía, ya que casi todo el mundo desea formar parte del proceso de toma de decisiones. Si el paciente participa en la planificación de su diabetes, asume también la responsabilidad de seguir con éxito el tratamiento establecido.

En definitiva, asociándonos lo que queremos conseguir es que la persona con diabetes logre entender, que es la única que tiene un poder real sobre la diabetes y que su dolencia es su responsabilidad. Frecuentemente el profesional de la salud, con su actitud paternalista, conserva el poder de las decisiones respecto al tratamiento y convierte al diabético en una persona dependiente, cuando lo que tratamos es de conseguir todo lo contrario.

Creo que para afrontar esta dolencia se necesita de todas las personas interesadas en el mundo de la diabetes, sin importar si este interés viene de trabajar o vivir con el problema. Para combatir la diabetes se requiere de la destreza de los médicos, enfermeros, economistas, psicólogos, dietistas, abogados, administradores y más. Nadie sobra para esta lucha, es necesario unir esfuerzos y voluntades. Para lograr un mejor mundo para la diabetes cada uno de nosotros debemos

empezar en el pequeño círculo que nos toca vivir.

Otros problemas importantes que se nos plantean a los diabéticos, o personas que padecemos cualquier dolencia crónica, es que nos es difícil conseguir libros de divulgación científica (la divulgación de las ciencias se puede interpretar de forma general como el proceso por el cual se hace llegar a un público no especializado y amplio el saber producido por los especialistas en una disciplina de la ciencia), en nuestro caso la disciplina específica es la diabetes.

Porque la divulgación de la diabetes (ciencia) se plantea hoy como una necesidad ligada a los procesos de democratización. La ciencia no tiene sentido si no llega a los ciudadanos.

Por otro lado, si hasta hace pocos años se podía percibir el mundo de la ciencia y de los científicos como alejado de la vida cotidiana (aunque la ciudadanía disfrutara o sufriera los efectos del desarrollo científico y tecnológico) en los últimos años se está demostrando que determinados planteamientos de la ciencia constituye una parte central de la inquietud social en lo que concierne a las decisiones políticas, éticas o profesionales que afectan a la calidad de vida. El desarrollo de la medicina, la informática, la biotecnología o la ecología está en primer plano del interés de grupos de ciudadanos, que solicitan no sólo mantenerse informados sino adentrarse en los conocimientos que se están abriendo paso (más aun en dolencias crónicas como la diabetes, con la que tienes que convivir a diario).

De aquí se deriva la problemática de la divulgación: unos saberes, orga-

nizados, contruidos y producidos como he dicho antes por una comunidad restringida (los médicos) han de poder llegar a los no científicos, a grupos más amplios de la población (en nuestro caso los diabéticos).

Para nosotros los diabéticos pedimos que para resolver este problema de comunicabilidad de la ciencia en el exterior de su propio mundo no se utilizará un lenguaje excesivamente técnico, pues no es garantía de más saber y, a veces, no es más que un modo de ocultar la ignorancia.

Como conclusión, creo que todo lo expuesto anteriormente en mi ponencia quiere señalar la necesidad de una educación diabetológica que debe ser además una educación terapéutica, es decir, una educación "recetada" por el médico o enfermero/a al diabético para que este último pueda comprender y entender mejor la diabetes y cuando esto se consiga, podrá entonces llevarla fácilmente en cualquier momento, situación o complicación que tenga el diabético a lo largo de su vida.

Ésta debe ser una educación individual, es decir, como un traje a medida, hecho especialmente para lo que necesite cada diabético en particular y, más tarde, complementarla con una educación grupal.

En esta educación individual lo que se pretende es implicar activamente al diabético en el control de su diabetes, en la medida de sus posibilidades y hasta el nivel que quiera conseguir.

La educación terapéutica no debe ser una mera transmisión de información, sino que debe motivar al diabético para que realice los cambios necesarios en sus hábitos (alimentarios, laborales, etc.), y que ayuden a un mejor

control de su diabetes. Esto se hace en base a la elaboración de un plan de cuidados, individual para cada diabético según su estilo de vida, e intentando evitar esquemas rutinarios, facilitando información teórica y práctica.

Como podéis ver, apuesto por la educación diabetológica a todos los niveles, desde niños a personas mayores, y la impartimos en el lugar y con el método que más conviene para cumplir nuestro primer objetivo que es: *educar al individuo diabético.*

La calidad de vida del diabético, a medio y a largo plazo, dependerá en gran parte de lo que el equipo asistencial haga con él o, más precisamente, de lo que consiga que el propio diabético haga con su dolencia.

Por último, recordar a los señores políticos y dirigentes de cualquiera de los estamentos relacionados con la salud, que la única forma de ahorrar es a través de la educación diabetológica.

**EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA
= BUEN CONTROL = AHORRO**

Habría que recordarles que un diabético mal controlado supone un gran gasto para la Sanidad (hospitales, tratamientos, medicamentos, etc.); pero éste se puede incrementar mucho más, cuando por falta de información, es decir, por falta de esa educación diabetológica, un diabético llega a tener una complicación aguda (retinopatía, nefropatía, etc.) disparándose así el coste sanitario, laboral y personal, repercutiendo a la larga en un incremento de los impuestos.

MESA REDONDA. ASPECTOS SOCIALES Y LABORALES

Integración psicosocial vs discriminación social

A. Tejedor Azpeitia

1. La diabetes no es sólo un problema biológico, sino fundamentalmente un problema personal y social (hoy es una enfermedad crónica que requiere una serie de aprendizajes - un tratamiento complejo - y de actitudes - toma de decisiones, autonomía y autocontrol, tolerancia a la frustración, adaptabilidad - para hacer una vida normal), que afecta a la vida cotidiana del diabético, así como a su entorno familiar y social.

Por eso, entendemos que requiere una educación y una atención global a la persona con diabetes: por ejemplo, si se siente aislada o diferente, eso influirá en el pronóstico de la enfermedad; también habrá que contar con los efectos que puede tener el entorno familiar (la sobreprotección, o la excesiva permisividad o el abandono) y el entorno social (la discriminación, el aislamiento, la marginación...) en la aceptación y la evolución de la diabetes.

Por un lado, si no se cuenta con la participación activa del diabético, difícilmente se llevará adelante el tratamiento de su enfermedad; por otro, el medio social es importante como para influir en la evolución de la enfermedad. (Ejemplo de influencia sanitaria, social, familiar...: a unos les enseñan a pescar y a otros les dan los peces para comer, ergo los pescadores serán autónomos y los otros siempre dependerán del educador, los padres, el gobierno...).

2. Cada vez tenemos más indicadores de que los factores psicológicos no sólo afectan a la calidad de vida de las personas, sino que son capaces de influir y mediatizar su funcionamiento somático. Por eso debemos ocuparnos, no sólo de evitar las complicaciones de

la diabetes, sino también de las interacciones del diabético con su entorno y con las situaciones donde se gestan su capacidad de hacer frente a la incertidumbre o al temor, su autocontrol ante las situaciones de riesgo o de estrés y su tolerancia a la frustración.

3. El diabético tiene un papel tan activo en su enfermedad como el controlar racionalmente (mediante el razonamiento) y hacer las funciones que un organismo sano hace automáticamente (en términos neuropsicológicos, corticaliza su función pancreática), y ha de hacerlo con el equilibrio emocional suficiente como para no desfallecer con el tiempo.

4. La evolución y el futuro del diabético no dependen exclusivamente de un tratamiento médico correcto (medicación, dieta, ejercicio físico...), sino que dependerá en gran medida de factores como:

- La personalidad previa y actual de la persona con diabetes.
- La elaboración que hagan él y su entorno sobre la crisis que supone el debut.
- La etapa evolutiva en que aparece la enfermedad (infancia, juventud, madurez, o en ancianos).
- El cómo se han ido desarrollando esas distintas etapas evolutivas en el diabético y en su entorno a lo largo del tiempo de duración de la enfermedad.
- Su vivencia de la diabetes y su experiencia en relación a la misma y su familia, sus amigos, su trabajo, su médico u otros sanitarios...

5. Por eso, la adaptación y seguimiento de la enfermedad puede traer aparejados ciertos trastornos psicológicos y de comportamiento (depresi-

vos: tristeza, desinterés, aislamiento social...; ansiosos: rituales y obsesiones, fobias y miedos; de conducta: desafíos y conductas de riesgo).

Sin llegar al tratamiento psicológico profesional, el apoyo social aquí es básico y consiste en: la ventilación emocional, la empatía (ponerse en su lugar con la perspectiva de no estarlo), reforzar sus recursos para superar conflictos y cualquier paso en positivo, la relación con otras personas con diabetes que entiendan lo que un diabético puede sentir (por ejemplo, a través de las asociaciones), etc.

6. Factores psicosociales de riesgo:

Personales:

- inactividad y aislamiento
- baja autoestima

Familiares:

- sobreprotección
- excesiva permisividad
- culpabilización

Sociales:

- presión de amigos, compañeros...
- hipoglucemias e ingresos repetidos
- desinformación

Factores psicosociales de protección:

Personales:

- autoestima y autoconcepto
- autonomía y autocuidado

- asertividad y percepción de autocontrol
- expresión emocional y comunicación

Familiares:

- aceptación de la diabetes
- apoyo en autoestima y autonomía
- educación y negociación
- participación e implicación en aprendizaje

Sociales:

- apoyo social y emocional: amigos...
- entorno social de vida normalizada
- entorno que no establezca diferencias de trato

Además en las personas mayores es más fácil encontrar problemas asociados no solo de salud física, sino también de tipo depresivo o ansioso. Habrá que contar con factores como una mayor ausencia de relaciones interpersonales, a veces la pérdida del conyuge o la ruptura familiar, la jubilación, la disminución de las gratificaciones ambientales con sentimientos de desvalimiento, vulnerabilidad, inutilidad, etc.

7. Para la total integración y para evitar la marginación social del diabético es fundamental la información (de profesionales y de otros diabéticos) y

la educación sanitaria (en este caso en diabetes), lo que permite al enfermo crónico ser él mismo su propio cuidador y valerse por sí mismo en salud.

Asimismo es fundamental la influencia que tiene en la sociedad la extensión de la información sanitaria en los medios de comunicación (prensa, radio, TV, Internet), como medio de información a la población general sobre esta problemática, pues supone, por esa generalización de la información, un soporte social que permite disminuir el estrés y la marginación del enfermo crónico.

Esto es muy importante en diabetes, pues la imagen popular del diabético todavía en muchos ambientes es penosa, ya que lo que más se conoce son los problemas que conlleva: ceguera, diálisis, amputaciones, etc. En ellos se sabe mucho menos de la buena evolución de la diabetes con los conocimientos y el control adecuados.

8. La diabetes es una enfermedad crónica que afecta de forma global a la vida cotidiana del diabético. Por ello, el tratamiento y el pronóstico de la misma se basan en y dependen de los factores médico-biológicos, personales y psicológicos, y socio-familiares que se contemplan.

MESA REDONDA. ASPECTOS SOCIALES Y LABORALES

¿Existe discriminación laboral?

J.M. Gómez Moreno

Discriminar, según el Diccionario de la Real Academia Española, significa separar, distinguir, diferenciar una cosa de otra. Una segunda definición consiste en dar trato de inferioridad a una persona o colectividad por motivos raciales, religiosos, políticos, etc.

La pregunta que da título a esta intervención es de sencilla respuesta: sí, existe discriminación laboral por el hecho de que una persona sea diabética, el problema es, como la mayoría de las veces, la cuestión de la prueba.

Existe discriminación laboral por motivos de salud, así como por motivos de sexo, raza, diferencias sociales, etc. Un mercado laboral tan competitivo y difícil como el actual promueve estas situaciones, incluso causas de este tipo han llegado a los tribunales.

Cuando hablamos de las dificultades de una persona diabética para encontrar empleo nos referimos a una discriminación cierta, pero que en demasiadas ocasiones nos resulta difícil demostrar, ya que el empleador es quien elige a la persona que considere más apta para el puesto de trabajo que desea cubrir. El problema es cuando el empleador no está valorando solamente la capacidad laboral de la persona, sino otras circunstancias que no deberían ser tomadas en cuenta.

Incluso nuestros legisladores, que la inmensa mayoría de las veces van por detrás de la realidad social, se han dado cuenta de que existe discriminación laboral por estos motivos, y han tipificado en el artículo 314 del Código Penal, el *delito de discriminación laboral por motivos de salud*.

Otra cuestión es el que haya empleos más recomendables que otros para una persona diabética (punto iróni-

co cuando tan difícil está el mercado laboral). Estas ocupaciones son las que sean constantes en sus horarios y en los esfuerzos que exijan, a ser posible sin demasiado estrés. En cualquier caso, a mayor amplitud de conocimientos y entrenamiento en el cuidado de la diabetes, mayor será el abanico de posibilidades en el mundo laboral.

Por ello, y apartando únicamente aquellas profesiones de alto riesgo, hay que defender que el empleador, sea éste público o privado, se fije en la competencia laboral de la persona designada para el puesto, y deje de lado cualquier otra circunstancia.

También he de añadir que, mientras que todo lo que rodea al cuidado, calidad de vida y autonomía de la persona con diabetes, ha avanzado de una manera que pocos habríamos imaginado, existen conceptos y normativas ancladas en el pasado y que sería conveniente que se actualizasen, de acuerdo con esos enormes avances médicos y científicos.

Al hilo de estas ideas nos surge la pregunta de cómo luchar y avanzar en la defensa de nuestros derechos laborales, las posibilidades son muy distintas si hablamos de defender nuestros derechos frente al empleador público o frente al empleador privado.

EMPLEO PÚBLICO EN ESPAÑA (PROHIBICIONES EXISTENTES EN NUESTRO PAÍS)

Por encima de la capacidad personal individual de una persona diabética para desarrollar un trabajo, debemos tener en cuenta las numerosas prohibiciones legales existentes en nuestro or-

denamiento, algunas de ellas de muy dudosa consistencia.

Profesiones prohibidas legalmente en nuestro país son, por ejemplo: Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado, Policías Autonómicas, Policías Locales, Pilotos de Aviación Civil y Comercial, Servicios Civiles de Seguridad, Fuerzas Armadas, Cuerpos de Bomberos, Controladores Aéreos, Determinadas Escalas de la Entidad Pública Empresarial Correos y Telégrafos (aunque esta misma institución reconoce que esta prohibición es obsoleta), determinados empleos dentro de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias, etc.

En las distintas Administraciones Públicas existen varias maneras de regular el ingreso de las personas, a través de una oposición, en lo que se refiere a las circunstancias médicas.

Tenemos desde la cláusula que expresamente nos excluye como diabéticos (como en los casos mencionados anteriormente), la que más o menos deja el camino abierto a que seamos excluidos, hasta la cláusula más genérica que suele decir:

«No padecer enfermedad, ni estar afectado por limitación física o psíquica, que sea incompatible con el desempeño de las correspondientes funciones»

Esta cláusula cae por su propio peso, ya que si tus circunstancias son incompatibles con el trabajo a desarrollar, no sería necesario ni tan siquiera el esfuerzo de incluirla. No obstante, cláusulas de este tipo pueden abrir el camino a posibles interpretaciones restrictivas de los Tribunales Médicos o Tribunales Calificadores de las pruebas de acceso.

La Administración ha de ser más

clara en las bases de sus convocatorias, alejándose de ambigüedades, y en lo que respecta a las personas diabéticas, tenemos colectivos que nos representan y que puedan interpelar a los órganos de las diferentes administraciones para que trabajen en ese sentido. No es desde luego satisfactorio estar a expensas de que un determinado tribunal médico considere que la diabetes es o no es circunstancia que impida realizar una oposición.

PROBLEMÁTICA DE LA DISCRIMINACIÓN EN EL EMPLEO PRIVADO

Dentro del empleo privado no existen prohibiciones, pero existen barreras más difíciles de advertir y por lo tanto, contra estas últimas es más difícil luchar.

En cuanto a profesiones no recomendables, aunque no prohibidas legalmente, han sido siempre tres las fuentes de posibles limitaciones: **en primer lugar tenemos la falta de regularidad en el horario**, ya que cualquier profesión con horarios irregulares o en turnos rotatorios no es aconsejable. **En segundo lugar está el riesgo de hipoglucemia**, en este punto entra toda profesión en la que la hipoglucemia implique un riesgo para el diabético o los demás (por ejemplo el trabajador que maneja maquinaria o sustancias peligrosas). **Por último están las posibles complicaciones a largo plazo**, por ejemplo en el caso de pérdida de agudeza visual como consecuencia de una posible retinopatía.

Aparte de la lógica de estos últimos consejos, la persona diabética debe ha-

cer un ejercicio de auto-responsabilidad que, junto con su médico, evaluará la posibilidad o no de desarrollar este tipo de trabajos.

Aunque las cosas han cambiado bastante, son muchos los que siguen mirando a la población diabética en conjunto, cuando lo conveniente y más justo sería individualizar y no fijarse en estereotipos.

Sin embargo, cuando un trabajador que ya está desempeñando un trabajo en una empresa es diagnosticado como nuevo diabético, es posible que el trabajo que desarrolle no sea compatible con los nuevos cuidados que su salud va a necesitar o incluso sea contraproducente para su salud. En este caso la empresa está obligada por Ley a cambiar de puesto de trabajo a esta persona, por otro en el que su salud no se vea perjudicada.

Todavía existen reticencias por parte de muchos empresarios a contratar personas diabéticas. Los empresarios aducen para ello que las bajas, periodos de incapacidad y jubilaciones tempranas son más frecuentes que en otros trabajadores. En este punto los empresarios hacen más caso de rumores infundados que de estudios serios como el realizado por la OMS, en donde se indica que no es cierto este rumor y que las ausencias laborales son prácticamente las mismas salvo en un muy pequeño grupo de sujetos que quizá no han asumido como debieran su autocuidado y autocontrol, o quizá no han tenido la oportunidad y la necesaria información para hacerlo.

De nada sirven todos estos datos y explicaciones si encima tenemos una situación de paro como la que actualmente existe. El caso es que el traba-

jador diabético, si llega a ser contratado, debe serlo en las mismas condiciones que cualquier otro trabajador, salvo que tuviese una certificación que le declare como minusválido, pero esto no se consigue nunca solamente por ser diabético, la diabetes sólo es un punto más a tener en cuenta.

Esto último en lo que respecta a los trabajadores por cuenta ajena en los trabajadores por cuenta propia o trabajadores autónomos, sus limitaciones serán únicamente las legales y las derivadas de sus circunstancias personales.

Aquí debemos recordar el artículo 314, ya mencionado, del nuevo Código Penal, que es sumamente importante para nosotros y para cualquier persona que, como nosotros, pueda verse discriminada por motivos de salud.

Pero la mayor dificultad la encuentra lógicamente el joven diabético que busca empleo por primera vez, o el diabético que busca una nueva ocupación. En este caso la discriminación es difícil de demostrar, pues las empresas ponen sus propios requisitos y muchas veces se fijan mucho más allá de las circunstancias laborales del futuro empleado. Por lo tanto, sería importante que esta defensa abarcara también al solicitante de trabajo, que es donde más podría darse esta discriminación.

EMPLEO PÚBLICO Y PRIVADO (COMPARACIÓN CON PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO)

Ya hemos hablado antes de las opo-

siciones a las diferentes Administraciones Públicas. Lo sorprendente de todas ellas es que se prohíbe al diabético acceder a estos empleos, aunque una vez dentro, si surge la diabetes, no se les da de baja ni pasan a un retiro en su profesión. Algunos permanecen en sus puestos, mientras que otros simplemente son destinados a otras ocupaciones dentro de su misma profesión, haciendo algo similar a lo que la Ley establece para los trabajadores por cuenta ajena en el ámbito privado del mundo laboral.

Parece ser que nuestros legisladores han regulado este tema a medias, la diabetes no es motivo suficiente por sí sola para obtener una certificación de minusvalía del 33%, sin embargo sí es un punto importantísimo de limitación a la libre elección de profesión y oficio como la constitución expone.

La situación teórica en el entorno europeo en lo que al empleo se refiere es parecida con ligeras diferencias, aunque he de reconocer que posiblemente están en un escalón más cercano a la integración en todos los aspectos que nosotros. En España las personas diabéticas que buscan trabajo se plantean si es conveniente o no exponer su condición de diabética en una entrevista de trabajo, mientras que en los países del entorno europeo (Reino Unido, Finlandia, Noruega, etc.) las asociaciones aconsejan a todas las personas diabéticas que expongan su condición sin ningún tipo de cortapisa, ya que en el caso de sentir dudas respecto al tratamiento que se les ha dado en

un proceso de selección de personal o en un trabajo que ya se está realizando, existen órganos y medios de presión encargados de vigilar una conducta libre de discriminaciones.

CONSECUENCIAS (DISCRIMINACIÓN SOCIAL O DISCRIMINACIÓN LABORAL)

Es difícil encontrar dónde está la barrera entre prohibiciones lógicas y cuáles son injustas. Una prohibición injusta lleva a una discriminación laboral y social, pues se minusvalora a un grupo o a un individuo sin motivos justificados, y en estos dos ámbitos, a medio y largo plazo, es dónde están las soluciones.

Uno de los primeros pasos han de darlo las administraciones públicas, regulando y actualizando sus criterios en lo que a la diabetes se refiere. A la vez, una medida importante y más justa sería individualizar, pues no todas las personas diabéticas son iguales, esto nos llevaría a poner el menor número de trabas posible.

La persona con diabetes tiene algo muy importante que hacer, y con ella las asociaciones que les representan, a la hora de cambiar la mentalidad de la sociedad que le rodea, y es asumir en la mayor medida posible sus responsabilidades en su cuidado y no usar su diabetes para conseguir ciertas prebendas que a la larga se volverán en su contra y en contra del resto de nosotros.

MESA REDONDA. ASPECTOS SOCIALES Y LABORALES

Permiso de conducir: ¿qué hacer?

A. Torres Moliner

REGLAMENTO ACTUAL

Del seno de la Unión Europea surgen directivas que los Estados miembros deben reflejar en sus leyes nacionales.

En nuestro caso, la transposición de la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas 91/439, CEE de 29 de julio, sobre el permiso de conducir, modificada por las Directivas 94/72, CE de 19 de diciembre y 96/47, CE de 23 de julio, son antecedentes para aprobar en España el Reglamento General de Conductores, por R.D. 772/1997, de 30 de mayo.

ANTECEDENTE CASI DESCONOCIDO

La Escuela de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, reúne a 66 participantes en un Curso de Medicina de Tráfico para Centros de Reconocimiento de Conductores, que se celebra del 17 de mayo al 8 de junio de 1996. En este curso colaboran expertos de diferentes asociaciones (Asociación Española de la Carretera, ...) y organismos oficiales (D.G.T., ...). Se abordaron temas sobre el borrador de la inminente nueva normativa de conductores. Desde la negativa a conceder permiso profesional con más de 8 dioptrías, hasta la necesidad de una homogenización del reconocimiento médico y psicológico, pasando por la formación continuada de los profesionales de Medicina del Tráfico; las tarifas; el mantenimiento del secreto profesional, mediante el uso de códigos en el informe que ha de llegar a la Jefatura de Tráfico; la detección de drogas en los

conductores, y también se abordó el acceso al permiso de conducir profesional a personas con diabetes tipo I, a los portadores de marcapasos o con prótesis valvulares.

Desconozco si entre los 66 participantes estuvo algún representante de las personas con diabetes. Posiblemente hubiera sido interesante su intervención a la hora de redactar las conclusiones del curso. Entonces el Reglamento era un borrador.

ANTECEDENTES CONOCIDOS

Sí se conoce la consulta que desde la Subdirección General de Investigación y Formación Vial del Ministerio del Interior se formuló con fecha 23 de abril de 1996 a la Sociedad Española de Diabetes. En su petición se indicaba que debería tenerse en cuenta «el avance técnico y científico» para emitir el informe sobre condiciones médicas y psicológicas exigidas a las personas con diabetes para prorrogar u obtener el permiso de conducir.

En su respuesta del 25 de octubre de 1996, la S.E.D. expone que la aparición de nuevos métodos de control ha cambiado el pronóstico de las complicaciones de la diabetes, así como su seguimiento, dándose mayor importancia al concepto de autorresponsabilidad personal en su control y, por tanto, al nivel de conocimientos y educación diabética del propio interesado.

El mejor o peor control va a depender de la responsabilidad personal del diabético, bajo la supervisión del especialista.

La respuesta de la S.E.D. añade que los medidores de glucosa permiten co-

nocer a la persona con diabetes su situación real en el momento que desee, evitando, si está bien educado en el control de su diabetes, complicaciones agudas como la hipoglucemia, que pueden influir en la conducción.

En este sentido, la Canadian Diabetes Association, a pesar de sostener que no existen evidencias de que las personas con tratamiento insulínico tengan mayores riesgos de sufrir un accidente con respecto a los no diabéticos, esta asociación da una serie de consejos a la hora de conducir y, por supuesto, reconoce que deben tomarse una serie de precauciones como la de hacerse una glucemia una hora antes de ponerse a conducir, y luego cada cuatro horas aproximadamente mientras se conduce; y sugiere detener la conducción por debajo de una glucemia de 108 mg/dL. Recomienda que cuando una persona con diabetes conduce, lleve siempre los siguientes accesorios: equipo de autoanálisis, glucosa de absorción rápida e insulina y material de inyección.

La S.E.D. remarca que es más importante conocer el nivel educativo, la autorresponsabilidad en el manejo de la diabetes y su autocontrol, que si la diabetes es o no dependiente de la insulina. No obstante, parece razonable esta división en orden a necesitar un mayor nivel educativo en uno u otro caso.

La British Diabetic Association, que critica las restricciones y limitaciones existentes en su país para la obtención del permiso de conducir por parte de los diabéticos, insiste en la concienciación de los interesados para que los de tipo I, recién diagnosticados, no conduzcan hasta estabilizar su diabe-

tes o hasta que reconozca los primeros síntomas de su hipoglucemia; asimismo, recomienda no conducir a quienes tengan problemas de visión o afectación de las extremidades por neuropatía. Propone vigilar la glucemia antes de conducir y durante un viaje largo. Recomienda consultar a su especialista si se tienen dudas, evitando asimismo largas jornadas, estrés y el cansancio. En cualquier caso, la persona tratada con insulina o antidiabéticos orales debe informar a la agencia de licencias para vehículos y conductores (DVLA) y comunicarle cualquier cambio en su situación.

La S.E.D. propone al diabético y a su especialista como responsables en el informe favorable o negativo para la prórroga o la concesión del permiso de conducción, y que las revisiones deben hacerse desde este nivel. Siendo el endocrinólogo quien informe sobre la situación real del diabético.

No obstante, en el Reglamento se observa que el informe que se solicita en el caso de los permisos del grupo 1 (moto/coche), el permiso «familiar», los informes son de «médico», mientras que para el grupo 2 (camión/autocar), el permiso «profesional», el informe debe proceder de un «endocrinólogo». Entiendo que se marca la diferencia claramente; en un caso es médico llanamente y en el otro es un especialista, un endocrinólogo. En ambos casos se trata de informar sobre la diabetes mellitus, con tratamiento insulínico o con A.O. Personalmente me cuesta creer que el tamaño del vehículo a conducir marque esa diferencia, cuando se trata de alcanzar el objetivo global del Reglamento que es el de garantizar la aptitud de los conductores para manejar los vehículos con

el menor riesgo posible. Opino que el informe debe ser firmado siempre por el especialista.

PUNTUALIZACIONES A REGLAMENTO Y DIABETES

Por otra parte, la hipoglucemia es la diana de las causas que se interponen en la consecución o prórroga del permiso de conducción.

Casos conocemos y existen, que estando afectado de una hipoglucemia el diabético conductor ha sido protagonista de un accidente. Aquí habría que recordar a los diabéticos conductores que los síntomas de la hipoglucemia se modifican con los años de evolución y también se modifica la cifra de glucemia que aproxima a la pérdida de conciencia; esta cifra puede ser cada vez más baja. El conductor con diabetes debe conocer y reconocer estos extremos y su repercusión en sí mismo. Si una diabetes puede ser lábil a la hora de pedir exenciones fiscales o en el momento de solicitar beneficios que desgraven tributos, o de incluso presentar alegaciones para obtener incapacidades, también la diabetes puede ser lábil con un volante en las manos.

Sin entrar en consideraciones de que un centro de reconocimiento que es un ente privado, requiere de informes de especialista de la red sanitaria que es pública, el hecho es que ante discrepancias o informes poco explícitos, o a iniciativa propia de las Jefaturas de Tráfico, se puede o debe solicitar un nuevo informe a servicios sanitarios públicos o de la Administración, para esclarecer dudas y no perjudicar al interesado.

En cuanto a los períodos de tiempos que deben transcurrir para las revisiones, el actual Reglamento parece no haber tenido en cuenta los avances de la diabetológica, ni el grado de responsabilidad de los propios afectados, que regularmente acuden a su especialista para «control», ni atiende la importante posibilidad que puede representar poseer permiso de conducir para trabajar.

ALGUNAS POSIBLES MEJORAS

Todos sabemos que las leyes están para cumplirlas, y que ni siquiera su desconocimiento nos excusa de estar sujetos a ellas. Sentada esta premisa y utilizando los cauces existentes, se pue-

de llegar a conseguir que el informe que se requiere cada seis meses o cada año, se incluya junto a la documentación que se puede enviar por correo para la obtención de la prórroga del permiso de conducir, manteniendo los períodos ordinarios como para cualquier persona, para el reconocimiento psicotécnico general.

Otro aspecto que debería quedar más claro en el Reglamento son las expresiones de «inestabilidad metabólica severa», «cuadros de hipoglucemia aguda», las «asistencias hospitalarias» o esas «pérdidas de conciencia». En otra parte queda indeterminado lo que se pide al médico y/o endocrinólogo, que haga constar en el informe; además se podrían conocer cuáles son los criterios a tener en cuenta por el faculta-

tivo para reducir el período de vigencia del permiso de conducir, en el caso de diabetes tipo II, con A.O. para el grupo 1 de permiso familiar.

FINAL

Posiblemente en este Reglamento, algunos vean lagunas de forma e incluso de fondo. De momento debemos respetarlo y cumplirlo. Queda la tarea de participar activamente a través de los cauces que existen legalmente para mejorarlo, y aprender la lección para que en los futuros borradores de cualesquiera reglamentos, los interesados seamos partícipes de cualesquiera normativa que directa o indirectamente afecten a las personas con diabetes.

MESA REDONDA. ASPECTOS SOCIALES Y LABORALES

Cobertura sanitaria. Nuestros derechos

J. Sanhonorato Vázquez

ACERCA DEL TÍTULO

El desarrollo de este tema podría ocupar perfectamente un Congreso completo, pues son muchos los conceptos capitulares que confluyen.

Por ello voy a huir, en la medida en que pueda, de los ejemplos. Me ceñiré a la Ley, utilizaré métodos tradicionales de interpretación jurídica y técnicas similares a lo que en el ámbito médico se denomina «medicina basada en la evidencia», como experiencia científica. Intentaré hacer que confluyan y expondré posibles soluciones que destierren problemas actuales. Dentro del término «cobertura sanitaria» incluyo también las prestaciones farmacéuticas. En el horizonte, y presente siempre, está la atención integral y multidisciplinar, como un todo sistematizado que obedece a un fin último: mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes protegiendo su derecho a la salud.

Este es el derecho constitucionalmente reconocido que, junto con otros a los que va unido indefectiblemente, proporciona una gama de facultades/potestades que iremos desgranando con brevedad en las próximas líneas.

ARTICULACIÓN NORMATIVA

Partimos de la Constitución Española (C.E.) como vértice de la pirámide normativa.

El art. 43.1 reconoce el derecho a la protección de la salud. En el art. 49 se hace una llamada a los poderes públicos para que lleven a cabo políticas de prevención, tratamiento, rehabilitación e integración de los disminuidos físicos, sensoriales y psíquicos. Si bien minusvalía y diabetes no están unidas es necesario incidir en el aspecto de las políticas de

prevención como arma arrojada ante la displicencia administrativa.

Imposible dejar de mencionar el art. 14 que ampara la igualdad de todos los españoles ante la ley, y el imponente art. 9.2: «Corresponde a los poderes públicos promover las condiciones para que la libertad y la igualdad del individuo y de los grupos en que se integra sean reales y efectivas; remover los obstáculos que impidan o dificulten su plenitud y facilitar la participación de todos los ciudadanos en la vida política, económica, cultural y social». Así como el art. 1.1: «España se constituye en un Estado social y democrático de derecho».

Acabamos este viaje constitucional volviendo al art. 43, esta vez en su punto 3, que ordena a los poderes públicos establecer los medios para fomentar la educación sanitaria. De la necesidad de hacer efectivo el derecho a la protección de la salud surgen normas como la Ley General de Sanidad (L.G.S.) y el Real Decreto sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (Catálogo de prestaciones), entre otras normas tanto estatales como autonómicas. Nos interesan estas dos pues son necesarias, junto con la C.E., para fundamentar cualquier propuesta o petición de cobertura sanitaria deficiente.

La L.G.S., si se me permite la expresión, es una norma fetén. Además, por ser norma básica, es aplicable a todo el territorio del Estado independientemente de las normas de desarrollo y complementarias que dicten las Comunidades Autónomas (CC.AA.) que puedan. Sin embargo está infrautilizada. Cuestión poco entendible pues es desarrollo inmediato del mandato constitucional de los arts. 43 y 49.

Es imprescindible partir de su art. 1, que reconoce expresamente el derecho a

obtener las prestaciones del Sistema Nacional de Salud (S.N.S.), con el fin de hacer efectivo el derecho a la protección de la salud. A partir de aquí la L.G.S. se desborda en un abanico de principios y en un verdadero catálogo de derechos para el paciente. Partiendo de la universalización del derecho a la asistencia sanitaria, interesa destacar, como principios:

- la garantía de la igualdad territorial y social,
- una concepción integral del sistema sanitario,
- la participación comunitaria,
- la promoción de la salud y la reinserción social del paciente,
- prevención de las enfermedades,
- educación sanitaria de la población,
- la eficacia, racionalidad, economía, celeridad, flexibilidad, organización, coordinación e integración de los servicios y recursos sanitarios públicos.

Y entre los derechos, los del art. 10, luego desarrollados a lo largo de la L.G.S., los siguientes:

- a la información sanitaria, asistencial y terapéutica,
- a no ser discriminados,
- a la elección de médico,
- a la corresponsabilidad en el tratamiento,
- a que el proceso quede enteramente reflejado en la historia clínica,
- a obtener los medicamentos y productos sanitarios necesarios.

Y, como derivados de todos estos principios y derechos, otros dos:

- a una asistencia integral y
- a que se planifique adecuadamente la asistencia.

El Catálogo de prestaciones regula aquellas prestaciones de carácter sanitario que han de facilitarse por el S.N.S. con financiación pública. Va a incidir sobre bastantes de los principios y derechos apuntados, excluye de su regulación la prestación farmacéutica, aclara

la legitimidad de las CC.AA. en la reglamentación de sus propias actividades y prestaciones sanitarias y ordena estas prestaciones. Incido en lo siguiente:

- A. Atención primaria, que comprende, entre otras, la asistencia en los centros de salud y domiciliaria, actividades programadas de prevención, promoción de la salud y la atención a la mujer, a la infancia y al anciano, la remisión a la especializada.
- B. Atención especializada, que comprende la asistencia ambulatoria especializada en consultas o en «hospital de día» y la asistencia hospitalaria, que desgrana, y toda una suerte de servicios de los que no es objeto este trabajo.
- C. Servicios de información y documentación sanitaria.

Conviene destacar que existen grupos de Trabajo para el estudio y abordaje de diferentes aspectos relacionados con las prestaciones sanitarias.

ESQUEMA DE PROBLEMAS

A pesar de todo este elenco de derechos nuestro S.N.S. adolece de varias cualidades negativas:

- Inexistencia de sistematización en la educación en diabetes,
- falta de una política de prevención en diabetes y de las complicaciones crónicas,
- falta de personal medicosanitario especializado,
- no hay voluntad de coordinar la A.P y la A.E.,
- inadecuadas prestaciones farmacéuticas.

LAS SOLUCIONES.

UNA PROPUESTA PARA SU ESTUDIO

El reconocimiento constitucional del derecho a la protección de la sa-

lud comporta la obligación y responsabilidad de las Cámaras y del Gobierno, así como de las Autoridades Sanitarias en particular, de garantizar, no sólo la asistencia y prestaciones sanitarias y farmacológicas, sino también la promoción de las acciones necesarias para la rehabilitación funcional y reinserción social del enfermo y, con más fundamento aún, en el caso de una colectividad que soporta una patología que precisa de un tratamiento de por vida.

¿Cómo no hacer un planteamiento integral de las causas de la desigualdad efectiva durante la vida de un paciente crónico, con una clara disfunción de su sistema endocrino? La protección de la salud en el caso de patologías crónicas debe ser tratada de manera especial, nunca restando prestaciones, sino integrándolas en una estructura formalizada.

Es más, si la diabetes es un problema de salud que afecta a entre un 4% y un 6% de la población española, y de entre ellos a un porcentaje muy elevado de nuestros mayores, ¿cómo no atender al art. 50 C.E. que ordena a los poderes públicos atender sus problemas específicos de salud? No olvidemos tampoco la especial protección a la infancia del art. 39.4 C.E.

Igualmente, como usuarios del sistema sanitario público de por vida, las personas con diabetes deben tener un plus de garantía y defensa del derecho a la protección de su salud, según el art. 51.1 y 2 C.E.

Ningún operador jurídico puede olvidar que el derecho a la protección de la salud informa la legislación positiva, la práctica judicial y la actuación de los poderes públicos, tal y como manifiesta el art. 53.3 C.E.

Con todo este bagaje jurídico-legal nos debemos considerar legitimados para reclamar soluciones. Soluciones es-

estructurales y no de compromiso y coyunturales como hasta ahora se ofrecen.

¿Cómo hacer efectivo y real el derecho a la protección de la salud en el caso de las personas afectadas por diabetes?

Las soluciones en las que debemos participar todos los implicados pasan por:

A. Puesta en marcha de un Plan Integral de Educación.

Educación sanitaria, para la población, a través de las redes de Centros Públicos existentes, infrautilizados: centros escolares, centros culturales, centros de salud, teatros... Aprovechando, igualmente, infraestructuras privadas de medianas y grandes empresas, sindicatos, partidos políticos... Formación continuada para los profesionales sanitarios tanto facultativos como no facultativos, valorada e incentivada.

Educación diabetológica *stricto sensu*, dirigida al paciente y a su familia, individualizada y grupal, no hospitalaria, continuada, y atendiendo a las necesidades de cada persona.

B. Dotación de medios a los equipos de atención primaria (E.A.P.).

El seguimiento de muchos pacientes diabéticos, sobre todo tipo 2, se realiza en los centros de salud, considerados como «centros integrales de la atención primaria», atención que debe efectuarse mediante equipos de trabajo. Hay que primar y facilitar este trabajo en equipo con la dotación de los medios materiales y humanos necesarios para evitar derivaciones a la atención especializada (A.E.) cuando aún esté indicada la asistencia por los E.A.P. Igualmente debe existir un contacto fluido y continuado con suficiente y óptima transferencia de información entre A.P. y A.E.

C. Titulación oficial de especialista en diabetes.

Se deben reconocer por las Administraciones las aptitudes y capacidades del personal sanitario facultativo y no facultativo que presta asistencia a pacientes diabéticos.

D. Creación de institutos clínicos de tratamiento integral de la diabetes dentro de la propia estructura hospitalaria. Esta figura de gestión clínica que comienza a despegar de nuevo es la que mejor se acompasa con las necesidades asistenciales de muchos pacientes diabéticos, pues está pensada para patologías multisistémicas y se basa en la atención integral al paciente o *patient focus care*. Consiste básicamente en organizar, dentro de la propia estructura hospitalaria, un sistema de trabajo fluido y multidisciplinar entre diversos servicios clínicos, con una dotación de medios específica para la asistencia completa de la persona con diabetes que lo requiera. Se fomenta así la especialización, el recorte de las listas de espera, una mejor atención, la prevención de complicaciones y/o atajarlas a tiempo. Si nos atenemos a los datos epidemiológicos, es la mejor solución a medio plazo.

E. Programas de atención sociosanitaria a nuestros mayores.

Pasados los 65 años la incidencia de la diabetes aumenta considerablemente. Hemos de tener en cuenta que el 95 por ciento de los mayores padece alguna enfermedad crónica. Para ofrecer soluciones que contengan una positiva carga de vida de calidad hemos de pasar por: potenciar la formación de los profesionales, la mejora de las infraestructuras de los centros de atención, y la creación de planes específicos que integren junto con los profesionales, sanitarios y no sanitarios, al propio paciente y a las asociaciones en que se integren.

F. Regulación mediante Ley de la prestación farmacéutica.

El suministro y dispensación a pacientes diabéticos no hospitalizados de los medicamentos y productos sanitarios precisos para el control y tratamiento de su diabetes debe regularse por Ley. Es el único sistema que puede ofrecer, a la vez, seguridad jurídica y justicia social (o distributiva). La base debe ser la prescripción del facultativo libre y sin presiones de recortes, presupuestarios u órdenes contradictorias desde las gerencias. El único límite que debe existir a la libertad de prescripción por parte del médico debe ser la propia libertad del paciente responsable para elegir de entre las posibilidades que se le ofrecen, el tratamiento más adecuado para sentirse integrado socialmente con normalidad.

G. Actuación del Consejo Interterritorial de Salud.

Es fundamental para evitar las desigualdades territoriales existentes. Hablamos de igualdad, no de identidad. La igualdad supone también el trato desigual a los desiguales. No hablamos de detraer de aquellas Comunidades que puedan estar consiguiendo mejores avances asistenciales, para que otras las alcancen. Hablamos de solidaridad territorial, hablamos de mayores esfuerzos presupuestarios para avanzar donde se necesite, hablamos de una «bolsa común» que sirva para acercar más las posiciones entre Comunidades.

H. Ley de Prevención y Control de la Diabetes.

No específicamente sanitaria sino profundamente social, que sirva de base para solucionar los problemas presentes y futuros de las personas afectadas por diabetes.

MESA REDONDA. ASOCIACIONISMO

Ventajas del asociacionismo

A. Almansa Bernal

Presidente Asociación de Diabéticos de Málaga (ADIMA)

La Declaración Universal de Derechos Humanos de 10 de diciembre de 1.948, en su artículo 25, indica: *«toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure la salud..., el bienestar..., la asistencia médica... y los servicios sociales necesarios»*. Nuestra Constitución, en su artículo 43, reconoce el derecho a la protección de la salud, haciendo recaer la organización y tutela de la misma sobre los poderes públicos, a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios.

La protección de la salud es un derecho reconocido constitucionalmente y la promoción, una meta del Servicio Nacional de Salud, recogida en la Ley General de Sanidad. Ambos aspectos forman un objetivo único. La protección implicaría un concepto estático, mientras que la promoción nos llevaría a comprender la salud como un proceso dinámico.

La Ley de 15 de junio de 1998, de Salud de Andalucía, establece entre los derechos de los ciudadanos, en su artículo 6º, lo siguiente: las personas que padecen enfermedades crónicas tienen derecho a actuaciones y programas sanitarios y preferentes, así como a la participación en los servicios y actividades sanitarias a través de los canales legales.

De otra parte, el artículo 20 de la Declaración mencionada, refiere el derecho de toda persona a la libertad de reunión y de asociación pacífica. Nuestra Constitución reconoce el mismo derecho en su artículo 22.

Sabido es que los derechos están para ejercerlos, ya que, de lo contrario, quedarían vacíos de contenido, siendo meros enunciados o principios.

Los preceptos aludidos, a la vez de resaltar el derecho a la salud, lo hacen igualmente con el derecho de asociación. Ello nos lleva ya a pensar que una de las vías para hacer efectiva esa protección y promoción de la salud es el asociacionismo.

Hemos de reconocer, sin embargo, que nuestro país no se ha destacado hasta ahora en esta clase de movimientos, observándose un incremento reciente del asociacionismo, dada la necesidad de lograr objetivos o defender intereses inalcanzables, desde un punto de vista individual. Se refleja especialmente este movimiento al tratarse de pacientes crónicos y ello es así porque, como de todos es conocido, en el que hoy nos ocupa, la diabetes, existe una delegación del tratamiento por parte del médico en el paciente que ha de vivir y convivir con ella. Todo ello, porque hoy día hay que luchar por una mejor calidad de vida de los diferentes colectivos y por haberse superado los objetivos tradicionales de la medicina, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, por la modificación de las estructuras económicas y educativas.

Las ventajas, pues, del asociacionismo, a nuestro entender, son bastante obvias. Pero a veces no llegamos a comprender su importancia debido bien, a la miopía administrativa, al no impulsar estos movimientos, bien a la desidia de los potenciales miembros de una asociación, por esa idiosincrasia o connotación histórica que a lo largo del tiempo nos ha ido acompañando.

Basta consultar cualquier estatuto de una asociación y más concretamente de diabéticos, para comprender las ventajas de pertenecer a la misma. Así la nuestra, ADIMA, aprobada el 10 de

mayo de 1989, tiene como objeto, contribuir a la ayuda moral, física y educativa de todas las personas afectadas de diabetes mellitus, así como la prevención y lucha contra ésta, mediante el desarrollo de todas las actividades necesarias, sanitarias o sociales.

Vamos a intentar, ir desgranando algunos de los fines de estas asociaciones y así comprenderemos las ventajas que conlleva pertenecer a las mismas. En nuestro caso, ese reguero de ventajas llevó al Consejo de Ministros de 22 de abril de 1997 a declararnos de Utilidad Pública.

Los fines de una asociación van en función de las necesidades de la misma y del modo de satisfacerla. A nuestro juicio, las necesidades de los pacientes diabéticos, entre otras muchas, se constriñen a las siguientes: diagnóstico rápido; formación diabetológica; apoyo psicológico; apoyo socioeconómico e industria farmacéutica y laboratorios. Creemos que para conseguir cualquiera de estas necesidades, son imprescindibles la existencia de estos movimientos civiles en marcha, por unos objetivos concretos, que son las asociaciones de diabéticos, de tal forma, que si no existiéramos, convencidos estamos de que habría que crearlas.

Diagnóstico del paciente, mediante una formación al distinto personal sanitario implicado en el tratamiento de este padecimiento crónico. Personal sanitario variado debido al carácter multidisciplinar de la diabetes.

Formación diabetológica, como otro fármaco más en el tratamiento de la diabetes y que incluya tanto al personal sanitario, médicos, enfermeros, pacientes y familiares, ya que el paciente necesita mediante la información

apoyo reconocimiento y recompensa. Necesita motivación para su responsabilidad.

Apoyo psicológico, por la importancia del diagnóstico de una enfermedad crónica; por el impacto personal, familiar, profesional; por las fases de ansiedad, depresión, adaptación e integración. Este apoyo debe manifestarse en grupos psicopedagógicos que servirán para amortiguar el sufrimiento interno (el dolor y el psíquico) y el externo (el llanto, el silencio, los sentimientos...).

Apoyos socioeconómicos, tanto desde la vertiente sanitaria, en cuanto a prestaciones técnicas por parte de las Administraciones Públicas; a tratamientos farmacológicos; a adecuados tratamientos en centros de salud u hospitalarios, así como necesidades de tipo sociolaboral. Entre estas últimas y sin intención de agotar ni mucho menos el tema, dejamos señalados los aspectos sociolaborales derivados de nuestra Constitución, del Estatuto de los Trabajadores o de la OMS, por lo que se refiere a la no discriminación; incapacidad temporal; jornadas continuadas; traslado de puesto de trabajo; trabajos nocturnos; comedores de empresas, etc.

Desde otro punto de vista y dentro de este mismo apartado, la existencia de discriminación en la asistencia sanitaria privada; las trabas y costos de los seguros de vida; la problemática del seguro del automóvil junto al carnet de conducir; los productos para pacientes diabéticos; la información sobre los derechos en cuanto a posibles reducciones, exenciones y deducciones fiscales; valoraciones de secuelas en un accidente de tráfico; profesiones no aconsejables o prohibidas, etc.

Industria farmacológica y laboratorios con su estímulo para la investigación y el avance en el tratamiento de este padecimiento.

Indiscutiblemente los puntos reseñados no son posibles llevarlos a cabo si no es a través de movimientos asociativos. Las asociaciones se convierten así en la vía por la cual los pacientes pueden conocer sus derechos para poder exigirlos; estén informados de todo lo relacionado con su tratamiento y a través de todo ello, potenciar una mejor calidad de vida.

Las asociaciones, movimientos civiles, que sirven para la denuncia social contra la desprotección, para sensibilizar a la sociedad, al personal sanitario y al planificador de la salud sobre el tema que nos ocupa; para concienciar a los pacientes diabéticos y a sus familiares de la utilización de lo positivo que ya tienen a su alcance y que quizás le es desconocido.

Asociaciones, para no bajar la guardia ante las Administraciones Públicas, en relación a los temas burocráticos, que con este padecimiento se relacionan (material, tiras, jeringas, visados, etc. Todo ello, siendo consciente de que la Administración, dejó ya hace tiempo de responder a los cánones del «papá estado».

Las Asociaciones deben enmarcarse dentro de la sociedad y luchar por sus colectivos como otro movimiento más de plataforma de voluntariado, procurando el bienestar de todas las personas con diabetes y habiéndonos reconocido legalmente nuestra participación comunitaria en materia de salud, debemos estar presentes en las distintas comisiones asesoras que puedan existir a nivel central o autonómico; de

lo contrario reivindicar nuestra participación.

Lo que llevamos expuesto responde en gran medida a los principios contenidos en esa Constitución del paciente diabético que es la Declaración de Saint Vincent de 1989, ya que la misma entre sus objetivos destaca la promoción de la independencia, igualdad y autosuficiencia para niños, adolescentes, personas en edad laboral, así como en la tercera edad, a través de agencias nacionales, regionales, de la OMS, y todo en activa colaboración con la organización de pacientes diabéticos.

Si, como parece, los casos de diabetes se duplicarán en los países de la Unión Europea en los próximos 15 años y si no se hace nada para prevenir el desarrollo de esta enfermedad, los gastos, que tanto preocupan a nuestros economistas, relacionados con la diabetes, podrían representar hasta el 15% de los gastos de salud, a finales de la presente década en los países de la Unión Europea.

Así, nuestras asociaciones vienen haciendo una gran labor, pero creo que aún queda mucho por hacer. Deben servir de puente entre la labor puramente asistencial que a veces nos puede parecer algo rutinaria y esa otra labor de asesoramiento y orientación, sin olvidar funciones complementarias, a las cuales la administración no llega: charlas; jornadas para jóvenes, adultos, mayores, padres de niños diabéticos, jornadas para adolescentes, mesas redondas, formación de monitores, realización de colonias, promoción de deporte, actividades lúdicas y de ocio, etc...; amén de contribuir a la formación diabetológica de determinados profesionales, cuales pueden ser, profesorado, agentes de la autoridad y medios de comunicación social que tantas ventajas pueden reportar al movimiento asociativo si captan bien nuestro mensaje, siempre y cuando bien lo hayamos transmitido.

Finalmente, estas asociaciones servirían para aglutinar un sentimiento co-

lectivo que vencería la resistencia solitaria del paciente crónico, haciéndole partícipe de que sus problemas son equivalentes a los de otras personas, lo que sin duda le motivaría a favor de los demás e intercambiando sus propias experiencias.

Por último, siendo quizás el problema vital de la diabetes, el estado de la mente, hay que redoblar el esfuerzo imaginativo para generar recursos y fuentes de financiación que permitan llenar los años de una mayor calidad de vida. Y ya que, a pesar de la proclamación de la igualdad, como valor fundamental de nuestro Estado, siguen existiendo tremendas desigualdades que no han podido ser cercenadas, y de que todavía ninguna norma ha podido incidir en el reparto igualitario del azúcar en nuestro organismo, también desde nuestras asociaciones, se invita a luchar contra la soledad compartida, de ese páncreas, que se encuentra por debajo y detrás del estómago, de todos aquellos que lo dejaron, un día, vagar.

EXPERIENCIAS PERSONALES EN DIABETES

Experiencias personales en diabetes

V. Casas Gutiérrez

PRESENTACIÓN

Mellamo Víctor Casas Gutiérrez, tengo 39 años y soy diabético tipo A-1 con una retinopatía; lo que seguidamente les voy a contar es simplemente mis ganas de vivir.

A la edad de 8 años me diagnosticaron la diabetes y entre los 11 y los 18 años padecí tres comas diabéticos, lo cual me llevó a ir de médico en médico hasta llegar al Hospital Clínico de Barcelona, en donde me educaron como diabético, devolviéndome la confianza en mí mismo.

En el transcurso de estos años ha habido grandes cambios a nivel de control de azúcar, de dietas, de insulina y del material para inyectar, los cuales bajo mi punto de vista han ido mejorando la calidad de vida, ya que se ha ido convirtiendo en un sistema más práctico tanto para la vida normal como para las actividades que realizo.

Seguidamente, como verán en las diapositivas, les muestro la manera de desenvolverme fuera de mi lugar habitual. Llevo marcados los B-D-Pens con cinta adhesiva de diferente color para reconocer los diferentes tipos de insulina, de color rojo y azul para las insulinas de mañana y mediodía y la que está sin marcar, la de la noche; la bolsa donde llevo los B-D-Pens está adaptada por mí, de manera que dentro de ella llevo material para bastante tiempo en caso de apuros; aparte de este material llevo lima de uñas, parches para ampollas, tijeras, etc., para cualquier problema que me ocurra en los pies.

Muchas de las ascensiones de larga duración que realizo en parte son posibles debido a que tanto el sistema de inyectarse como los analizadores de hoy

en día han reducido volumen y peso y son prácticos a la hora de usarse.

PÉRDIDA DE VISIÓN

En el año 1979 se me declaró una retinopatía diabética, por lo que en muy poco tiempo perdí la visión total del ojo derecho y parcial del izquierdo, el cual con el tiempo ha quedado estabilizado.

Esto supuso que desde el año 1979 al 1988 estuviera totalmente inactivo debido a la pérdida de visión, que al ser tan rápida me hizo perder el norte de mi vida.

Fueron momentos de confusión, de decepciones, de aprender de nuevo, de replantear la vida y de tomar la decisión de seguir adelante e intentar realizar mis actividades de montaña aunque fuera a otro ritmo.

REGRESO A LAS ACTIVIDADES

A partir del año 1988 regresé a mi actividad como alpinista, con la ayuda de mi buen amigo Jordi Ballbé, y empecé poco a poco a salir a la montaña.

Mis primeras salidas fueron en baja y media montaña, donde debido al esfuerzo de acostumbrarse otra vez al terreno y a los años de inactividad, tenía a menudo hipoglucemias, las cuales pude ir controlando haciendo pruebas de cantidad de insulina y de alimentos a medida que iba saliendo de excursión, con lo cual decidimos subir el nivel de dificultad, y en el invierno de 1990 nos propusimos empezar a tocar nieve.

Las primeras salidas fueron por el Pirineo Oriental y poco a poco nos fuimos desplazando al Pirineo Central.

Después de diversas ascensiones como el Aneto, Possets, Monte Perdido, decidimos irnos a los Alpes italianos, en donde conseguimos la cima de 4.215 metros de la Pirámide Vincent.

Al regresar de los Alpes, dándome cuenta de que para hacer alpinismo debía tener una mejor condición física, me apunté en un polideportivo municipal, en el cual fui aceptado e inicié un camino de integración, pues la gente no estaba acostumbrada a entrenar con una persona con discapacidades sensoriales, les sorprendía ver un crono diseñado por mí, el cual abulta mucho, mi manera de mirar muy cerca las cosas, las equivocaciones de vestuario y la manera de funcionar de las personas de estas características, que despertó un interés para conocer mi funcionamiento, pues no era normal ver a una persona en mis condiciones entrenar por la calle.

El grupo del que formaba parte entrenaba por la noche y durante una época tuve problemas de equivocarme de calles, ponerme a hablar con una señal de tráfico pensando que era la entrenadora, debido a la poca luz del lugar de entreno, etc.; hasta que conseguí que la gente entendiera mi problemática y empezaran los compañeros y la entrenadora a turnarse para señalizarme los puntos que podían ser problemáticos para mí, como socavones, vallas de obras, etc.

Todo ello me llevó, por propuesta del club, a competir en la marcha atlética como un integrado; competía con la gente de alto nivel y tuve que hablar con los jueces para cambiar el sistema de aviso de las penalizaciones, que ellos marcaban al principio con cartulinas, y con suerte para mí no representó ningún problema para los jueces

decírmelo en viva voz; esto representó que durante 3 años estuve compitiendo en Cataluña en la categoría senior de marcha atlética al lado de los campeones olímpicos y del mundo, y como anécdota les diré que en mis condiciones siempre iba el último destacado, pero conseguí el reconocimiento de toda la gente del mundo de la marcha atlética, como un discapacitado integrado.

Por problemas de lesiones tuve que dejar la marcha atlética, pero sigo entrenando para hacer alpinismo en un gimnasio del barrio, donde entreno a diario para mejorar mi condición física; el entreno me hace sentir bien conmigo mismo, me ha servido para coger experiencia para controlar más mi diabetes en el mundo del deporte, lo cual me ha llevado a realizar pequeñas colaboraciones con clubs de personas con otro tipo de discapacidades, y les he podido demostrar que ellos también, con ganas e imaginación y cada uno a su nivel, pueden hacer mucho más de lo que algunos de ellos creen; y a mí me ha servido para enriquecerme como persona, ya que se me ha incapacitado para cualquier tipo de trabajo. También estoy en un centro excursionista, donde he conseguido integrarme bastante; realizo diferentes actividades como ski de fondo, cicloturismo, kayak, donde la gente colabora en señalizarme los diferentes obstáculos del terreno; todo ello en salidas esporádicas, creo, personalmente, que he ayudado a romper muchas barreras, para que personas en mis condiciones o similares puedan hacer actividades deportivas, y que la gente entienda que con un poco de colaboración y sin demasiado esfuerzo para ellos pueden hacer que a personas como yo les

sea más fácil llevar sus problemas. Desde hace pocos meses estoy haciendo Aikido con el maestro Joan Rabell, el cual me ha aceptado en sus clases; el Aikido es un arte marcial de defensa que procede de la danza y no es un ejercicio de contracción, sino de extensión, lo que beneficia mi salud; con el tiempo, cuando haya aprendido, mi discapacidad en este caso será una ventaja.

Hace cuestión de un año atrás tuve la idea de hacer una travesía por el Macizo del Mont Blanc, de dificultad media, y empecé a buscar un *sponsor* en las instituciones y se cerraban todas las puertas, hasta que un compañero me comentó que quizá los laboratorios estuvieran interesados en mi trabajo; lo cual me llevó a ponerme en contacto con los Laboratorios Lilly, y con gran sorpresa por mi parte, fui tratado de una manera muy cordial, lo cual me sorprendió, y recibí su ayuda para poder contratar un guía para irme a los Alpes y hacer el Mont Blanc con la travesía de los cuatro miles si las condiciones eran favorables.

Lamentándolo mucho, por causa de problemas de ansiedad (los cuales estoy ahora solucionando), tuve que abandonar la ascensión; no obstante, sigo haciendo alpinismo y entrenando para poder volver a realizar la ascensión.

PLANES DE FUTURO

La mayoría de las personas siempre tenemos un sueño a realizar en un futuro, que no se sabe si está cerca o lejos, si se realizará o no, pero está ahí; mi sueño es ir algún día al Aconcagua y al Kilimanjaro, dos de los gigantes del mundo.