



**XLIX LECCIÓN CONMEMORATIVA
JIMÉNEZ DÍAZ**

Madrid, 18 mayo 2017

**“Diabetes, hipertensión y enfermedad renal.
La tormenta perfecta”**

Jesús Egido, MD, PhD
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid



Buenos días.

Querida Secretaria de Estado, queridos patronos de la Fundación Conchita Rábago, querido Director médico, querido Decano, queridos compañeros, queridos amigos.

En primer lugar, quisiera agradecer a los miembros del Comité científico de la Fundación Conchita Rábago por elegir mi nombre para impartir esta Lección Conmemorativa, honor en el que me han precedido científicos ilustres que contribuyeron al avance de la ciencia en los últimos 50 años.

Pueden comprender la emoción que me embarga al dirigirme a Ustedes en esta Aula Magna, cargada de historia y, probablemente, una de las más bonitas del mundo, en ésta Institución, que es la mía desde hace 40 años.

Antes de comenzar con la Lección, quisiera recordar, aunque sea brevemente, la figura del Profesor Jiménez Díaz, de Don Carlos, dado que justamente hoy se cumplen 50 años de su fallecimiento. Desde el inicio de su carrera, y con menos de 30 años, ya soñó con aunar en una única Institución, los tres pilares fundamentales de su visión de la Medicina: la docencia universitaria, el trabajo clínico hospitalario y la investigación al servicio de la Medicina, ideas entonces apenas introducidas en nuestro país y que algunos tacharon de revolucionarias. En 1935, en un ambiente prebélico, Carlos Jimenez Díaz tiene el coraje de fundar el Instituto de Investigaciones Médicas, que desaparece con nuestra trágica guerra civil. El Instituto renace el 13 de febrero de 1940. En 1955, el Instituto de Investigaciones Médicas y la Clínica de la Concepción ocupan ya la sede actual. En 1962 se constituye la Fundación Jiménez Díaz y tras su fallecimiento, en 1970 se integra en la Universidad Autónoma de Madrid.

Además de su ingente obra médica y científica, Don Carlos fue el fundador de la Revista Clínica Española en 1940, y del Bulletin of the Institute for Medical Research en 1948, a través del cual quería extender los hallazgos de su Institución a lo largo y ancho del mundo.

Entre los varios libros que escribió Don Carlos, dos me impactaron particularmente. “Los métodos de exploración clínica y su valoración” y “La historia de mi Instituto”. Siendo yo estudiante de Medicina en la Universidad de Zaragoza tuve ocasión de leerlos y creo que, en algún modo, contribuyeron a lo que ha sido luego el leit motiv de mi actividad profesional. Mi amor por el cuidado de los enfermos y mi pasión por la investigación clínica.



Nunca conocí personalmente a Don Carlos, pero lo considero, sin duda, uno de mis maestros.

Hoy, en esta lección, abordaré tres situaciones clínicas, la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal, tres entidades muy comunes, causas de una gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y que constituyen un gran reto para las autoridades sanitarias de todo el planeta. Estas tres enfermedades interesaron particularmente al Profesor Jiménez Díaz y a ellas dedicó, junto con sus colaboradores, varios años de su vida.

Desde el inicio de los años 90, el estudio de la carga de enfermedades a nivel mundial ha proporcionado importante información sobre las prioridades en salud pública en cada una de las regiones del planeta. En sus predicciones sobre las enfermedades infecciosas para los próximos 15 años pronostican un descenso global en todas ellas, excepto en las relacionadas con el virus VIH. Por el contrario, estiman que las enfermedades crónicas, o no comunicables, van a aumentar de manera notable, en particular las enfermedades cardiovasculares que ya son responsables de la mitad de todas las enfermedades crónicas. En el top ten de los factores de riesgo globales figuran la hipertensión arterial, la obesidad/diabetes, el aumento del colesterol y la enfermedad renal crónica.

Comencemos por la hipertensión arterial.

El aumento de la tensión arterial constituye un problema de salud pública de alcance global. La hipertensión mata en el mundo a más de 7,5 millones de personas. Durante el período 1975- 2015, el número de adultos con hipertensión aumentó desde 594 millones a más de 1100 millones, sobre todo en los países con recursos medios y bajos. Aproximadamente, el 50% de los 17.3 millones de personas que fallecen anualmente de enfermedades cardiovasculares se atribuyeron a la hipertensión. Más de un cuarto del millón de personas que fallecen anualmente por enfermedad renal crónica son debidas al aumento de la tensión arterial.

En un análisis de 844 estudios en 154 países y 8.69 millones de participantes se observó que la causa de muerte o incapacidad ligada a la hipertensión fue la enfermedad coronaria, seguida del ictus hemorrágico o isquémico, y la enfermedad renal.



Aunque aún se discuten las cifras óptimas en ciertas situaciones clínicas, unos valores de tensión igual o inferior a 140/90mmHg, o igual o inferior a 130/80 mmHg en pacientes con varios factores de riesgo, reducen los eventos cardiovasculares y renales. A nivel general, cada 10mmHg de descenso en la presión sistólica reduce un 20% el riesgo de eventos cardiovasculares.

A finales de los años 40, Don Carlos, junto con el Dr. Barreda, Molina y Alcalá, habían publicado varios trabajos en revistas españolas sugiriendo que la estimulación vagal inducía la secreción arterial de una sustancia que provocaba hipertensión arterial en perros. Experimentos adicionales de identificación de la sustancia presora constituyeron la base de la publicación en *Circulation* (1954). Aunque no lograron definir bien la sustancia presora, este trabajo contribuyó a asentar el concepto de que la hipertensión arterial puede ser producida por la aparición de una sustancia presora liberada a la circulación por la pared arterial.

En 1980 Furchgott y Zawadzki identificaron una sustancia vasodilatadora proveniente del endotelio, que 8 años más tarde se identificó como óxido nítrico por Moncada y colaboradores. El Dr. Robert Furchgott recibió el premio nobel de Medicina en 1998 por estos estudios.

En ese mismo año Yanasigawa y Masaki identificaron un potente péptido vasoconstrictor producido por las células endoteliales al que llamaron endotelina. Este péptido inducía en muestras de arterias coronarias una respuesta constrictora de forma dosis dependiente y un aumento de la presión arterial cuando se inyectaba in vivo. También demostraron que la endotelina madura se genera a través de un proceso proteolítico muy particular.

¿Se podía haber descubierto la endotelina por Don Carlos en la Fundación Jiménez Díaz?

Ciertamente no existían aún las técnicas adecuadas que permitieran identificar el péptido y todo el complejo mecanismo de síntesis. Sin embargo los trabajos realizados en la Fundación ayudaron a establecer el concepto de la existencia de sustancias vasoregulatoras procedentes del endotelio vascular y su importancia en el control de la hipertensión arterial sistémica.



Poco tiempo después de la publicación del trabajo de Yanagisawa, se comenzó a trabajar sobre la endotelina en la Fundación Jimenez Díaz. Con Antonio López Farré y Dulcenombre Gómez Garre observamos que además de su efecto vasopresor, la endotelina era capaz de activar los neutrófilos incrementando el calcio citosólico, su agregación y su adhesión a células endoteliales en cultivo y a los corazones perfundidos. Estos trabajos, en alguna medida, contribuyeron a establecer una asociación entre neutrófilos, endotelina e infarto de miocardio.

Con Marta Ruiz-Ortega, Dulcenombre Gómez Garre y Raquel Largo también observamos que la endotelina tenía propiedades proinflamatorias y profibróticas pudiendo, por tanto, implicarse en el daño cardiovascular.

En el área renal observamos que la administración de un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, como el Bosentan, disminuía la proteinuria de manera muy importante y mejoraba las lesiones renales. Este trabajo fue uno de los primeros en demostrar que la endotelina estaba implicada en la génesis de la proteinuria y que los antagonistas podían tener un papel terapéutico en la clínica. Así, en los últimos años varios estudios están examinando el efecto de varios antagonistas de la endotelina y su papel en las enfermedades renales. De todos ellos, el más avanzado es el estudio SONAR utilizando Atrasentan, un antagonista específico del receptor ETA en 4000 pacientes con nefropatía diabética, en cuyo estudio participa nuestro grupo y cuyos resultados se conocerán el próximo año.

El uso clínico potencial de los antagonistas de la endotelina se ha extendido a otras situaciones clínicas como la hipertensión arterial pulmonar, la esclerosis sistémica y otras enfermedades fibrogénicas, varios tipos de cáncer, enfermedades renales y a la hipertensión arterial resistente.

Otro péptido vasoconstrictor al que nuestro grupo le ha dedicado particular atención es la angiotensina II, el péptido más potente del llamado Sistema Renina Angiotensina. La angiotensina II se origina tras la conversión del angiotensinógeno hepático a angiotensina I merced al enzima renina y la conversión de ésta a angiotensina II gracias a la ECA, enzima convertidor de la angiotensina.

Nuestro grupo ha trabajado particularmente en la implicación de la angiotensina II en la génesis y perpetuación del daño orgánico renal y cardiovascular. En varios trabajos demostramos que la Angiotensina II, a



través de la activación del factor nuclear KB que regula una enorme cantidad de genes proinflamatorios, posee un tremendo efecto proinflamatorio. También demostramos que la angiotensina II a través de la activación del TGF- β y del CTGF (Connective Tissue Growth Factor) participa en la fibrosis tisular. Los trabajos de nuestro grupo han contribuido a apoyar el concepto del efecto órgano protector de fármacos de amplio uso clínico como el Enalapril o el Losartan, más allá de sus efectos antihipertensivos.

En resumen, hemos demostrado que dos péptidos vasopresores, como la endotelina y la angiotensina II, comparten una serie de acciones como la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular, así como efectos proinflamatorios. Ambos péptidos tienen además potentes efectos antiproteinúricos. De hecho, varios estudios de nuestro grupo sugirieron que la combinación de fármacos interfiriendo con las acciones de la angiotensina y la endotelina podrían ser de utilidad en enfermedades renales con proteinuria intensa. En la actualidad existe un estudio clínico testando el compuesto, Sparsentan, con propiedades duales, en pacientes con Glomerulosclerosis focal y segmentaria, una enfermedad renal caracterizada por proteinuria intensa y pérdida progresiva de la función renal.

Tras la hipertensión arterial, otras situaciones clínicas que representan una carga de enfermedad muy importante a nivel global son las alteraciones nutricionales. Conviene recordar que la malnutrición es aún un problema mayor en varias áreas geográficas en particular en el África subsahariana. Otro tipo de malnutrición se está observando en las sociedades avanzadas en las que 1 de cada 10 ancianos están sufriendo o están en riesgo de malnutrición. En esta paradoja nutricional, las enfermedades relacionadas con la sobrenutrición como la obesidad y la diabetes se extienden como una verdadera pandemia constituyendo un reto para la salud universal. Hasta un 20% de los niños en muchos países presentan sobrepeso importante. Existen estudios que correlacionan el número de horas que los niños pasan delante de una pantalla o el número de anuncios con bebidas azucaradas y el incremento de peso en esa franja de edad.

En los últimos 300 años el consumo de azúcar como número de kg por individuo ha crecido de manera marcada en el Reino Unido y en Estados Unidos, sobre todo en los últimos 50 años. El incremento del consumo de azúcar se asoció de manera muy directa con la prevalencia de diabetes en estos dos países. En comparación con los años 70, el pasado siglo, la



ingesta calórica media en los Estados Unidos ha aumentado a más de 500 kcal/día, lo que supone 182.500 kcal por año, unos 12-14 kg año. La obesidad se está convirtiendo hoy en día en una pandemia universal. En un estudio reciente se estudió la tendencia de índice de masa corporal en 200 países desde 1975 a 2014 incluyendo 19.2 millones de participantes. En estos 40 años aproximadamente de seguimiento la prevalencia de la obesidad global en el hombre ha pasado de 3.2% en 1975 a 10.8 % en 2014 esperando un incremento al 18% en 2025. Aunque el incremento de peso está ocurriendo en todos los países del mundo, es en Asia y en particular en el medio oriente y norte de África donde se aprecian mayores aumentos. Las cifras de obesidad en la mujer son aún más dramáticas. En 1975 la prevalencia de obesidad era del 6.4% ascendiendo al 15% en 2015 y una previsión del 21% para el 2025. La distribución por países de mujeres obesas es muy similar a la descrita en los hombres, pero con una mayor dimensión.

En concordancia con las cifras de obesidad hoy en día la diabetes constituye una emergencia global, una verdadera epidemia en el siglo XXI. A nivel mundial se estima que en 2015 existían 415 millones de diabéticos con una previsión de aumento a 642 millones en 2040. Europa es la región geográfica con menos incremento esperable, pero las cifras son dramáticas en el Pacífico Oriental pasando de 153 millones en 2015 a 241 millones, y aún más en el sudeste asiático, en 2040. A nivel de países, la estimación en porcentaje de diabéticos es del 10.4% en España, 12.8% en EEUU, 14.7 % en México, 10.6 % en China y 17.6% en Arabia Saudita.

Las complicaciones de la diabetes se observan en múltiples órganos, con particular atención en el ojo causando (retinopatía) enfermedad coronaria o cerebrovascular, nefropatía, neuropatía y afectación vascular periférica que puede llegar a la amputación. Un estudio reciente realizado en 304.136 pacientes del National Health Survey ha demostrado que la diabetes contribuye a más muertes en EEUU que lo que pensado previamente, con unas cifras del 12% del total de los fallecimientos, pudiendo considerarse la 3ª causa de muerte, después de las enfermedades del corazón y el cáncer. Conviene recordar, además, que las causas más importantes de muerte en el paciente diabético son la enfermedad cardiovascular (70%) y la enfermedad renal crónica (10%).

La aparición de complicaciones relacionada con la diabetes ha disminuido, sin embargo, de manera marcada en los últimos 20 años. La tasa de infartos de miocardio descendió un 68%, la del ictus y amputaciones un 52% y un 64% de la mortalidad por hiperglucemia.



Aunque el descenso también se observó en la enfermedad renal terminal, el descenso fue menos marcado con un moderado 28%. A pesar de esta buena noticia en el descenso de complicaciones, tres amenazas inciden en el incremento del número de pacientes diabéticos, como son el crecimiento de la población, la obesidad y el envejecimiento.

El registro nacional de diabetes sueco también nos ha mostrado que, tanto en la diabetes tipo 1 como en el tipo 2, existe un descenso en la mortalidad global y cardiovascular. En particular en los pacientes con diabetes tipo 2 se observó un descenso en la mortalidad de cualquier causa, mortalidad por enfermedad cardiovascular, y mortalidad por enfermedad coronaria, así como en la hospitalización por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, este descenso de mortalidad fue muy inferior en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los pacientes con enfermedad cardiovascular no diabética.

La mejora en el descenso de las complicaciones y la mortalidad del paciente diabético se debe, entre otras causas, al uso generalizado de fármacos efectivos y accesibles en muchas poblaciones a lo largo del planeta. El descenso del colesterol, fundamentalmente con estatinas, ha sido clave en esos efectos beneficiosos. Además del colesterol LDL, la inflamación crónica participa en la génesis de la aterosclerosis, así como en los mecanismos de la rotura de la placa. En la placa ateromatosa, además de lípidos, existe acúmulo de células inflamatorias como monocitos y macrófagos que liberan citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas, entre otros, contribuyendo a la rotura de la pared vascular y la formación del trombo que causa infarto. Nuestro grupo desde hace más de 15 años se interesó por las acciones adicionales de las estatinas más allá del control del colesterol. Así observamos muy tempranamente que una estatina, como la atorvastatina, poseía un potente efecto antiinflamatorio disminuyendo el número de macrófagos y citoquinas en la placa ateromatosa. Así mismo, observamos que la atorvastatina era capaz de inducir apoptosis en células de músculo liso vascular en crecimiento remedando a lo que podría ocurrir in vivo en un vaso coronario con intenso crecimiento de la neoíntima. También demostramos que las estatinas disminuían la actividad de los linfocitos T citotóxicos implicados en la rotura de la placa. En conjunto, nuestros datos proporcionaron información adicional a los efectos beneficiosos de las estatinas en la placa ateromatosa más allá del descenso del colesterol.



Nuestro grupo ha estado muy interesado a lo largo del último año en la búsqueda e identificación de nuevos biomarcadores que pudieran preluir la aparición de un evento coronario. En colaboración con el Dr. Vivanco establecimos una plataforma en la cual mediante varios abordajes ómicos estudiamos el plasma, los monocitos o piezas de vaso obtenidas en determinadas cirugías en pacientes con enfermedad cardiovascular. Entre las diferentes técnicas utilizadas fue de particular interés el estudio del secretoma de las proteínas liberadas por pequeñas muestras de vasos coronarios o placas carotídeas en condiciones apropiadas de cultivo. Entre los varios biomarcadores identificados prestamos particular atención al TWEAK (Tumor Necrosis Factor Like - Induced Apoptosis), un miembro de la super familia del TNF implicado en muchos procesos fisiopatológicos sobre todo inflamatorios. Hemos explorado la implicación de TWEAK en el área cardiovascular liderada por Luis Blanco-Colio y en el área renal por Alberto Ortiz.

Solamente unos datos para indicar la posible importancia de la modulación de esta citoquina en el área de la prevención y progresión de la aterosclerosis. En dos modelos distintos de daño vascular exploramos el efecto de la administración de anticuerpos anti-TWEAK sobre varias áreas vasculares. En concreto, nos fijamos en las lesiones que ocurren en la arteria innominada en el ratón hipercolesterolémico, que se asemejan mucho a la placa ateromatosa humana, tales como la presencia de xantomas, hemorragia intraplaca, erosión de la media o la presencia de un núcleo necrótico y cápsula fina fibrosa. La administración de los anticuerpos anti-TWEAK indujo un descenso significativo en todas las lesiones comentadas. En el modelo de animal diabético la administración de anticuerpos anti-TWEAK redujo de manera significativa la carga aterosclerótica y el tamaño de la lesión.

La tercera situación clínica que voy a comentar es la enfermedad renal crónica, que contribuye de una manera importante a la carga global de enfermedades no comunicables. Aproximadamente el 5-7% de la población mundial presenta enfermedad renal crónica, siendo aún más elevada en los países en desarrollo. La enfermedad renal es muy frecuente en los pacientes diabéticos alcanzando un 25-40% al cabo de los 20 años del comienzo de la diabetes. Además, la diabetes es la causa más importante de enfermedad renal terminal que requiere diálisis, representando un 44% del total, seguida por la hipertensión en un 28%. Se estima que en 2015, 418.000 pacientes diabéticos fallecieron a causa de la nefropatía. En este contexto se necesitan tratamientos más efectivos para



la enfermedad renal del diabético, más allá del control de la hiperglucemia, la hipertensión y el colesterol elevado. Las complicaciones de la diabetes constituyen, sin duda, una necesidad no cubierta en el cuidado de la salud pública.

La inflamación juega un papel importante en las complicaciones de la diabetes en todos los órganos. En los últimos años varias compañías farmacéuticas se han interesado por abordajes terapéuticos que disminuyan la migración o activación de las células reclutadas desde el torrente sanguíneo. Las células activadas en la zona lesional inducen la liberación de citoquinas, proteasas, especies reactivas del oxígeno atrayendo adicionalmente más células inflamatorias. La hipoxia tisular generada contribuye a la aparición de angiogénesis, elemento clave en algunas complicaciones como la retinopatía diabética.

Nuestro grupo lleva más de 10 años interesado en la modulación de señales intracelulares tan importantes como NF-Kb y la vía JAK/STAT. En este contexto, en nuestro grupo Carmen Gómez-Guerrero ha desarrollado diversos inhibidores peptídicos para ambas vías, aunque hoy solo les voy a mencionar brevemente resultados obtenidos en la modulación de la vía JAK/STAT. Esta vía está sobreactivada en el paciente diabético y está regulada de manera muy sensible por varias proteínas, entre ellas la proteína SOCS (Supressors Of Cytokine Signaling), un regulador negativo de la vía JAK/STAT. Carmen Gomez Guerrero diseñó un péptido que mimetizaba la región inhibitoria de la quinasa. Con este péptido, en condiciones de penetrabilidad celular, se estudió su potencial terapéutico en varios modelos de ratones diabéticos en particular la nefropatía, la retinopatía diabética y el daño vascular por aterosclerosis.

El péptido mimético de SOCS 1, inyectado por vía sistémica, mejoró de manera muy importante el daño renal en ratones diabéticos, con un descenso muy llamativo de la albuminuria, tanto en fases tempranas como tardías, en contraste con la ausencia de efecto del péptido mutado. El péptido mimético de SOCS 1 inhibió también de manera muy marcada la infiltración de linfocitos y macrófagos M1 en el área renal. Así mismo se observó un descenso significativo en las lesiones de fibrosis, tanto en las fases tempranas como en las tardías. Un beneficio adicional del potencial uso clínico de este péptido es su efecto vasculoprotector. En varios modelos de aterosclerosis observamos que el péptido mejoró la composición de la placa proporcionando características placa estable



Una posible aplicación del péptido SOCS 1 es en la prevención y tratamiento de la retinopatía diabética. La retinopatía diabética puede conducir a ceguera en el 75% de los individuos con más de 20 años de duración de la diabetes. Hoy es conocido que en estadios iniciales de la diabetes, aunque no existan signos oftalmológicos de retinopatía, existe ya neurodegeneración retiniana y un cierto componente de inflamación. Posteriormente si la retinopatía progresa aparecen lesiones no proliferativas, que pueden desembocar en edema macular o en proliferación de neovasos y hemorragias. En estas situaciones el abordaje terapéutico suele ser bastante agresivo, como es la fotocoagulación con láser, la inyección intravitreal de corticoesteroides o de anticuerpos anti VGF, y por último la cirugía vitroretiniana. Teniendo en cuenta que la vía JAK/STAT está crónicamente activada en la retinopatía diabética, abordamos el estudio del efecto terapéutico potencial del péptido de SOCS mediante aplicación tópica ocular en dos modelos experimentales de retinopatía diabética en fase inicial. Los resultados fueron sorprendentemente muy positivos observando una prevención de la neurodegeneración, la inflamación y la presencia de edema macular y hemorragias. En conjunto, nuestro producto podría emplearse en fases iniciales de la retinopatía diabética, es fácil de administrar por el mismo paciente y los estudios realizados hasta el momento muestran ausencia de efectos sistémicos adversos. En la actualidad estamos en el desarrollo preclínico con esperanzas de que pueda pasar a fases clínicas ulteriores.

¿Cómo se pueden abordar bajo el punto de vista clínico y de salud pública las tres situaciones comentadas? Conviene recordar que la diabetes, la hipertensión renal y la enfermedad renal crónica son enfermedades silentes, invisibles y que raramente producen síntoma. Un porcentaje importante de pacientes con cada una de estas enfermedades permanece sin diagnosticar. Así ocurre en el 40% de los hipertensos, el 50% de los diabéticos y el 90% de los enfermos renales crónicos. Por tanto, es sumamente importante concienciar al público en general y a la sociedad sobre estas enfermedades, así como facilitar su detección temprana. Para esto no se necesitan aparatos sofisticados sino actuaciones bien sencillas. Medir la tensión arterial, examinar los niveles sanguíneos de glucosa y creatinina y de albumina en la orina.

Existen muchos estudios acerca de la eficacia de las modificaciones del estilo de vida en el tratamiento de la obesidad y la prevención de la diabetes, así como de la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo convencionales en la enfermedad coronaria podrían explicar casi el 90%



de los atribuibles a esa entidad. Para conocer mejor la asociación entre la influencia del estilo de vida preindustrial, en un trabajo reciente publicado en *Lancet* se examinó una población indígena en la selva boliviana cuya dieta estaba basada en frutos secos y vegetales, la caza y la pesca. El examen de la aterosclerosis coronaria se basó en la estimación del calcio coronario determinado mediante tomografía computerizada sin contraste. Como grupo comparativo se tomaron los datos de 6.814 participantes del estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). 596 (85%) de los 705 indígenas estudiados no presentaban calcio coronario y los restantes un score muy bajo. La media del LDL-c fue de 91mg/dL. La presencia de obesidad, hipertensión o glucemia elevada fue muy rara en esos indígenas. Estos datos sugieren que la aterosclerosis coronaria podría evitarse en la mayoría de las personas, incluso mayores, manteniendo niveles disminuidos de LDL, tensión arterial, glucosa e índice de masa corporal normal, sumado a una actividad física importante.

Los cambios de estilo de vida también contribuyen de manera muy importante a la reducción en la incidencia de diabetes en personas de alto riesgo, como se demostró hace más de 20 años en el Diabetes Prevention Program (DPP). Lo que ya es menos conocido es si la intervención farmacológica, además de un cambio del estilo de vida, proporciona una reducción en las complicaciones diabéticas en sujetos con discreta hiperglucemia. Para abordar este aspecto, se diseñó el estudio e-PREDICE, bajo el patrocinio el FP7 Health Program en el que nuestro grupo tiene un papel muy activo. Se incluyeron 2000 participantes que fueron aleatorizados de manera homogénea a cambios del estilo de vida más placebo o cambios del estilo de vida más metformina, linagliptina o la combinación. El estudio tendrá inicialmente dos años de seguimiento con un examen cuidadoso del daño orgánico temprano a nivel ocular, renal, vascular y neurológico. Además, se pretende realizar determinaciones de nuevos biomarcadores potenciales que pudieran predecir las complicaciones tempranas. La fecha estimada de su término es a finales del 2018.

La predicción de la mortalidad futura y las expectativas de vida es necesaria para establecer planes adecuados que sirvan de guía a los Servicios sociales y de salud pública. En un trabajo reciente publicado en *Lancet* se estudió en un grupo de 35 países industrializados las estimaciones de incrementar la expectativa de vida, tanto desde el nacimiento como en sujetos con 65 años de edad. Corea del Sur es el país número 1 con mayor expectativa de vida esperable al nacimiento en el año 2030. Esta posición



se estima que es, en gran medida, consecuencia de las mejoras económicas y sociales, incluida la educación, que han contribuido a la mejora en la nutrición durante la infancia y adolescencia. Corea del Sur mantiene el índice de masa corporal y tensión arterial más bajos de la mayoría de los países occidentales, además del marcado descenso en el número de mujeres fumadoras. Además, Corea del Sur, junto con Japón, tiene uno de los índices más bajos de desigualdad en la salud, lo que revierte en la disminución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cáncer. Otros países con alta proyección de expectativa de vida, incluida España, se están beneficiando de excelentes sistemas sanitarios públicos.

Por el contrario las expectativas de vida proyectadas es más baja en los países con desigualdades en los sistemas sanitarios y desigualdades sociales. Entre los países con perspectivas menos optimistas destaca Estados Unidos, cuya expectativa de vida al nacer es ya más baja que en la mayoría de los países económicamente avanzados, y con proyección de caída en las expectativas de vida al nacer para el 2030. EEUU tiene la mortalidad materna e infantil más alta de los países desarrollados, así como la tasa de homicidios y el índice de masa corporal. Además, EEUU es el único país de la OECD sin cobertura sanitaria universal.

El 60% de las muertes globales debidas a enfermedades cardiovasculares y a enfermedad renal crónica en 2010 se atribuyeron a 4 causas metabólicas prevenibles como la hipertensión arterial, obesidad, diabetes y colesterol elevado. Los servicios sanitarios de cada país deberían implementar medidas adecuadas para disminuir de manera importante la frecuencia de esas causas en gran medida evitables, aunque la obesidad constituye una excepción por su dificultad de tratamiento. Obviamente se necesitan medidas en la educación desde la infancia, la prevención en la salud, medidas económicas y finalmente recursos adicionales para el avance de la investigación biomédica. Uno de los grandes retos a nivel de la salud mundial es alcanzar lo que se está ya denominando hoy en día como envejecimiento sano.

Para terminar quisiera hacer un breve recuerdo del Profesor Luis Hernando Avendaño fallecido hace unos pocos días. Entre otras muchas cosas fue el fundador y Jefe de Servicio de Nefrología en la Fundación durante casi 30 años, y Maestro de muchos nefrólogos españoles. A él le gustaría ser recordado como médico y haber implantado la Nefrología en España.



También quisiera rendir un homenaje a la Fundación Conchita Rábago, el alma de la investigación en nuestra Institución y sin la cual la Fundación Jiménez Díaz no hubiera sido la misma. Obviamente también quiero rendir homenaje a todos los jóvenes investigadores y médicos que me han acompañado en estos años desde la fundación de un pequeño laboratorio de Nefrología hace ya más de treinta años al moderno grupo actual dedicado a las enfermedades renales, la patología vascular y la diabetes. Este premio es tanto suyo como mío pues sin ellos nada de lo que he presentado podría haberse realizado. También mi cariño y admiración a todos los médicos y enfermeras del Servicio de Nefrología e Hipertensión pasados y presentes por su excelente labor en el cuidado de los pacientes. Obviamente mi mayor reconocimiento hacia la Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma de Madrid que han sido mis dos hogares durante tantos años. Mi agradecimiento a todas las Instituciones públicas y privadas que nos han ayudado a lo largo de estos años, en particular la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo de cuyo patronato formo parte desde hace varios años.

Para terminar, una mirada cálida y unos consejos a los estudiantes, a los jóvenes médicos y jóvenes investigadores.

En primer lugar os aconsejaría la lectura del libro Dr. Jiménez Díaz, La persecución de un sueño, escrito por el Prof. Mariano Jiménez Casado. Creo que todos los que trabajáis en esta Institución deberíais aprender de cómo era su fundador en su vida y en su obra. Quisiera deciros que sois afortunados por haber elegido esta profesión, que os permite hacer un trabajo de una gran responsabilidad e implicación social, así como perseguir vuestros sueños de continua progresión en el aprendizaje. Sed entusiastas, nunca os deis por vencidos, seguid siempre vuestros sueños e intentad ser felices.

Gracias a todos ustedes por su presencia en este acto, tan entrañable para mí. Gracias de nuevo.