

Diabetes mellitus:

Enfermedad cardio-renal metabólica

Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo
Ex Presidente, Sociedad Puertorriqueña de
Endocrinología y Diabetología (SPED)



Diabetes mellitus y relación cardio-renal

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de alta prevalencia en Puerto Rico. Estadísticamente es la tercera causa de muerte, siendo el caso que la mayoría de personas con diabetes mueren de infarto al corazón. Además, es una de las principales causas de fallo renal, de diálisis, de hospitalizaciones por fallo cardiaco, de amputaciones no traumáticas y de ceguera.

Solemos asociar la diabetes con la glucosa elevada, y hacemos su diagnóstico determinando niveles de glucosa en sangre (glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl, o una hemoglobina glucosilada sobre 6.5 %, o niveles de glucosa sobre 200 mg/dl con síntomas típicos de la enfermedad o en prueba de tolerancia a la glucosa). Sin embargo, la diabetes es una enfermedad sistémica mucho más compleja ya que, además de alterarse el metabolismo de la glucosa, lo está también el de las grasas y las proteínas. Se trata de una enfermedad inflamatoria. Esta inflamación acelera la arteriosclerosis, lo que altera la función principal de los vasos sanguíneos y capilares, que es llevar oxígeno a nuestros órganos y tejidos. El riñón también se afecta por la inflamación y se sabe que existen mecanismos que enlazan la enfermedad cardiaca con la enfermedad renal y con el metabolismo en general.

El paciente diabético tiene más riesgo de desarrollar fallo cardiaco, al igual que el paciente de fallo cardiaco tiene mayor riesgo de desarrollar diabetes.

El paciente que padece de diabetes y de enfermedad renal tiene más riesgo de tener fallo cardiaco, muerte cardiovascular, enfermedad vascular periférica y apoplejía que aquel paciente que, aunque diabético, no ha progresado a tener enfermedad crónica renal.

Evaluación y recomendaciones preventivas

El enfoque del tratamiento debe dirigirse a minimizar el impacto de esta condición y de sus complicaciones y comorbilidades.

La educación sigue siendo el pilar principal para detener el avance de la diabetes y minimizar sus complicaciones.

Se debe promover cambios en los estilos de vida para lograr una salud física y mental armoniosa:

- Dejar de fumar (en caso fume);
- Incorporar el ejercicio a la rutina diaria de vida;
- Tener como meta un peso saludable;
- Mantener niveles de glucosa adecuados e individualizados; se deben hacer evaluaciones periódicas sobre niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada (controlándola se ayuda a evitar complicaciones como la retinopatía y la nefropatía;
- Controlar el nivel de colesterol y de triglicéridos y mantener la presión sanguínea en nivel óptimo para evitar complicaciones cardiacas y la reducción en el progreso de la arteriosclerosis;
- Reducir la grasa corporal (en especial la grasa intrabdominal) es de suma importancia ya que la diabetes tipo 2 aumenta en los obesos; se asocia el nivel de grasa intrabdominal a la inflamación del sistema vascular y al desarrollo de proteinuria;
- Se debe medir la cintura: más de 35 pulgadas en mujeres y de 40 pulgadas en hombres es una mala señal para la salud cardiovascular. Un buen ensayo de prevención se basa en llevar una dieta apropiada y aumentar el gasto de calorías con cambios en la rutina alimentaria, según se recomiende;

- Se debe consultar a un oftalmólogo para que evalúe la retina y la salud visual del paciente, y
- Es de suma importancia la determinación de proteína en orina y la evaluación de la función renal. Se sabe que en muchas ocasiones se detecta un problema renal recién cuando la situación está ya muy avanzada. Tenemos que ser proactivos en la prevención. Por eso, la determinación de proteína en orina se debe realizar en todo paciente con diabetes tipo 2 desde la primera visita o evaluación. En el caso de la diabetes tipo 1, esta determinación se realiza a los 5 años de haberse hecho el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento debe de ser individualizado –pues no se puede dar a todos las mismas recomendaciones– y es importante mantener comunicación con todos los especialistas que estén trabajando en un caso. Con los nuevos descubrimientos de fármacos que tienen efectos múltiples en la glucemia así como en la enfermedad renal y cardiovascular, la comunicación interdisciplinaria entre el médico primario con el endocrinólogo, el cardiólogo, el nefrólogo, el nutricionista y el educador en diabetes es de suma importancia para que nuestro paciente siempre permanezca en el **centro** del eje multidisciplinario.

Es importante seleccionar tratamientos seguros y efectivos. La FDA exige que los medicamentos para el control de la glucosa que salgan al mercado sean efectivos y que, a su vez, prueben seguridad cardiovascular. Esta es una herramienta útil para el médico, al seleccionar aquellos medicamentos que sean efectivos controlando la glucosa y que, además, no causen problemas cardiovasculares.

El paciente –que es el centro en todo este complicado esquema de tratamiento– debe participar activamente en el proceso, en el que la educación es fundamental. Así, estará más dispuesto a cooperar para lograr el éxito que queremos en las metas para el tratamiento.

Metformina: esta es la piedra angular en el tratamiento de diabetes tipo 2. No es nefrotóxica, pero no debe utilizarse si la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min, pudiendo hacerse ajustes de dosificación siguiendo las últimas guías publicadas tanto por los endocrinólogos como por los nefrólogos.

Las nuevas guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) indican que cuando un paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 y, **además**, tiene enfermedad cardiovascular establecida, hay que utilizar medicamentos que hayan probado ser beneficiosos en detener el progreso de las complicaciones cardiovasculares. Esto es independiente del nivel de glucemia del paciente.

Si un paciente está bien controlado de su glucemia pero tiene enfermedad cardiovascular establecida, se deben añadir medicamentos que hayan probado *superioridad* en disminuir eventos cardiovasculares en esta población:

Los agonistas de GLP-1: estos difieren en sus propiedades farmacológicas, efectos en el peso y en la tolerabilidad:

- Lixisenatida y exenatida han probado su seguridad cardiovascular (además de su efectividad en el control glucémico);
- Liraglutida, dulaglutida, semaglutida y albiglutida han probado **superioridad** en disminuir eventos cardiovasculares mayores incluyendo la apoplejía; son agentes inyectables, pero no son insulina. Semaglutida también viene en forma oral; tiene muy buen perfil en el control glucémico y en la pérdida de peso en el paciente diabético tipo 2. Hay estudios con buenos resultados sobre su seguridad cardiovascular, pero no así sobre una superioridad cardiovascular como sí lo tiene la forma inyectable de semaglutida; y
- Ningún agonista de GLP-1 ha probado superioridad en evitar hospitalizaciones por fallo cardiaco.

CVOT in DM2 GLP-1RA



Trial	Primary Outcome	CVD death	MI	stroke	All cause Mort	HHF
LEADER	P=0.01	P=0.007	P=0.046	NS	P=0.02	NS
SUSTAIN-6	P=0.02	NS	NS	P=0.04	NS	NS
ELIXA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
EXSCEL	P=0.06	NS	NS	NS	NS	NS
REWIND	P=0.02	NS	NS	P=0.01	NS	NS

El uso de agonistas de GLP-1 está asociado a la pérdida de peso. No deben ser utilizados en pacientes con historial de carcinoma medular tiroideo, con historial de pancreatitis o que tengan familia con el síndrome de MEN (adenomatosis endocrina múltiple). La dosificación es gradual a fin de evitar náuseas. En términos generales, son muy bien tolerados y tienen gran aceptación en los pacientes.

Recientemente salió al mercado tirzepatida, un **agonista de GIP y de GLP-1** inyectable, que tiene indicación para diabetes mellitus tipo 2. Hasta el presente, ha demostrado seguridad cardiovascular. Tiene muy buen efecto en pérdida de peso en el paciente obeso con diabetes tipo 2. Se espera que próximamente se publiquen los estudios en curso sobre sus efectos sobre el corazón y los riñones.

Terapias basadas en incretinas en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Cuando comemos, el intestino secreta hormonas intestinales que estimulan al páncreas a producir insulina. Estas hormonas solo actúan si la glucosa está alta. De esta manera, no causan bajones de azúcar. Tenemos dos modos de mejorar los niveles de incretinas: evitando que se degraden (inhibidores de la enzima DPP-4) o utilizando agentes inyectables que no se degradan en el sistema.

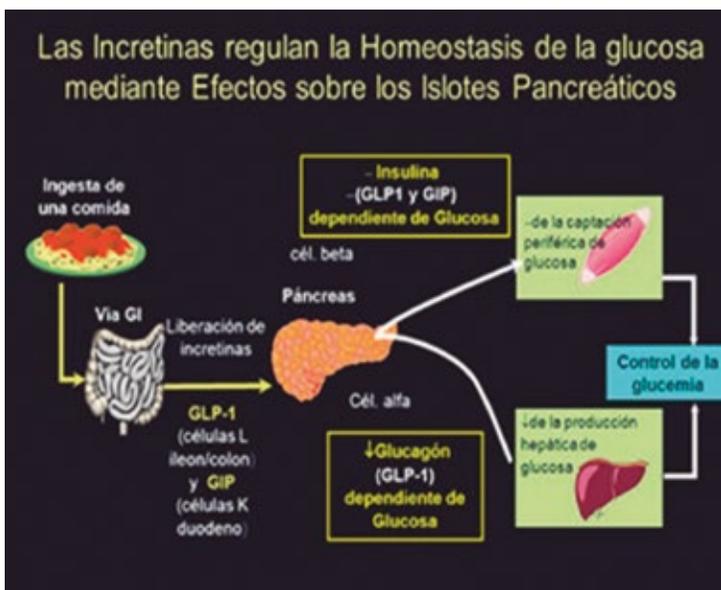
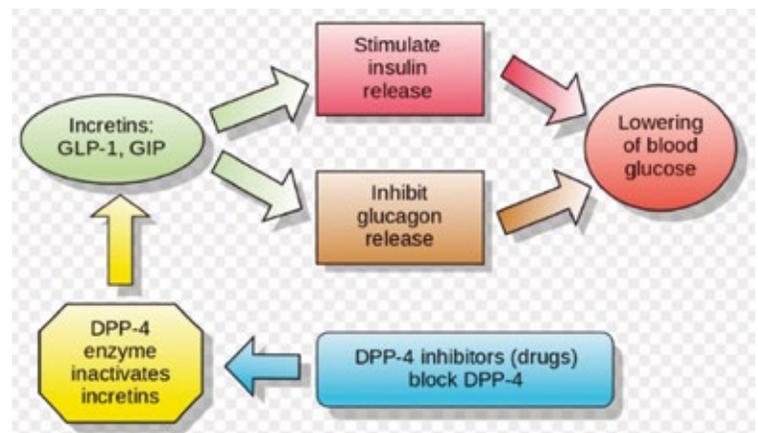


Figura 2: Mecanismo de acción de las incretinas.

Para disminuir la degradación, se utilizan agentes orales como sitagliptina, saxagliptina, linagliptina o alogliptina. En términos generales, los inhibidores de DPP-4 no han demostrado la superioridad que tienen algunos de los agonistas de GLP-1 en su impacto en eventos cardiovasculares.

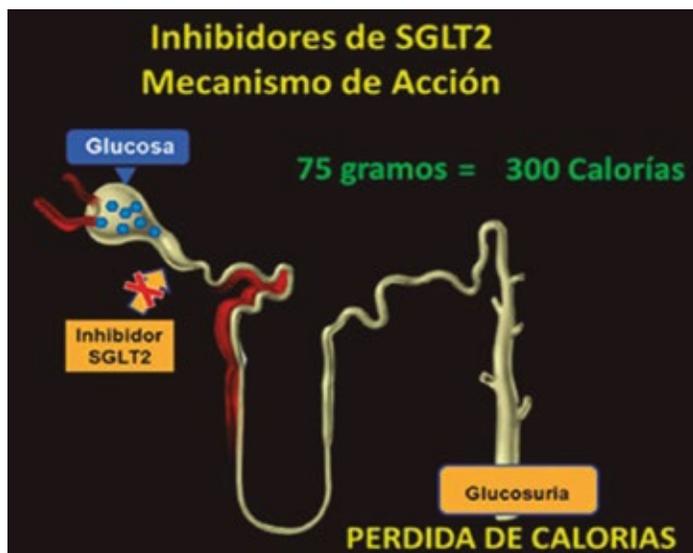
Cuando el paciente requiere terapia combinada y no desea utilizar los agonistas de GLP-1 (ya que son agentes inyectables), podemos utilizar (entre otros) un **inhibidor de DPP-4** (sitagliptina, alogliptina, saxagliptina, linagliptina (esta última no requiere ajuste por función renal)). Estos agentes (inhibidores de DPP-4) son de efectividad similar entre su clase, pero no son tan potentes en su efecto glucémico como los agonistas de GLP-1. En los estudios de eventos cardiovasculares hubo un señalamiento de aumento de hospitalizaciones por fallo cardiaco, en saxagliptina y alogliptina; por esto, en abril de 2016, la FDA modificó la hoja de empaque de estos fármacos (saxagliptina y alogliptina) para añadir una advertencia sobre estos riesgos (aumento de fallo cardiaco).



Mecanismo de acción de los inhibidores de DPP-4.

Inhibidores de SGLT-2:

Cuando un paciente diabético tipo 2 tiene evidencia de complicación renal, proteinuria o fallo cardiaco, la balanza se inclina a utilizar como primera línea de tratamiento un inhibidor de SGLT-2, independientemente del control glucémico del paciente. Así, canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina han demostrado *superioridad* en disminuir el progreso de enfermedad renal y de hospitalizaciones por fallo cardiaco.



Los inhibidores del transporte tubular de glucosa (SGLT-2) disminuyeron el riesgo de fallo cardiaco y de hospitalizaciones por fallo cardiaco, así como de muerte cardiovascular. Este no fue el caso con los agonistas de GLP-1, a pesar del beneficio demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares con liraglutida y semaglutida, dulaglutida y albiglutida. Ninguno demostró beneficio en fallo congestivo, tal como se vio con los inhibidores de SGLT-2.

aumenta el proceso inflamatorio que afecta el riñón y el sistema cardiovascular del paciente. Cuando se añade este fármaco, se ha podido demostrar un impacto positivo en la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular.

Combinaciones de terapia:

Sabiendo que en el paciente diabético tipo 2 hay una muy compleja alteración de mecanismos –que abonan a la mortalidad y morbilidad del paciente– es posible que en muchos casos podamos utilizar terapias combinadas con:

- Inhibidores de SGLT-2;
- Agonistas de GLP1;
- Inhibidores del receptor de mineralocorticoides;
- Lo anterior unido a terapia máxima tolerada de bloqueadores del sistema renina angiotensina (ARB/ACE);
- Estatinas;
- Agentes antiplaquetarios; y
- Además, se debe insistir en EDUCAR al paciente.

Comentario

El futuro nos depara interesantes oportunidades para tratar al paciente con diabetes tipo 2. Es importante que prestemos atención a las señales de fallo cardiaco y de enfermedad renal y vascular. Utilicemos agentes que no estén asociados con aumento de peso –de ser posible– y evitemos la hipoglucemia en la búsqueda del buen control glucémico.

La diabetes no es solo un problema de la glucosa; es una enfermedad cardio-renal metabólica en que la principal causa de muerte es cardiovascular. Muchos de los pacientes en diálisis son diabéticos. Además, todo lo que podamos hacer para prevenir la diabetes será en beneficio de nuestra población. [G](#)

Referencias

- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. On behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and CV and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
- Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
- Margulies K, University of Pennsylvania, PA, Aug. 2017.
- De Over IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle K, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45(12):3075-3090.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022.

CVOT in DM2 in SGLT-2 inh Trials

Trial	primary Outcome	cvo death	MI	stroke	all cause mortality	HHF
Empa-reg	p=.04	p<.001	NS	NS	p<.001	<.001
CANVAS	p=.02	NS	NS	NS	NS	p=.002
DECLARE-58	NS	NS	NS	NS	NS	.005
VERTIS	NS	NS	NS	NS	NS	.006
SCORED	.001	NS	+/-	+/-	NS	.001

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides: Recientemente se han modificado las guías de la ADA para incluir en el tratamiento al fármaco finerenona – un antagonista del receptor de mineralocorticoides a nivel renal–. La activación de los receptores de mineralocorticoides que ocurre en el paciente con diabetes 2