

Diabetes mellitus: Enfermedad cardiometabólica



Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo
Ex Presidente, Sociedad Puertorriqueña de
Endocrinología y Diabetología

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de alta prevalencia en Puerto Rico; estadísticamente es la tercera causa de muerte; la mayoría de personas con diabetes mueren de infarto cardiaco.

Solemos asociar la diabetes con la glucosa, 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). Sin embargo, la diabetes es una enfermedad mucho más compleja ya que, además de alterarse el metabolismo de la glucosa, se altera también el de las grasas y las proteínas. Se trata de una enfermedad inflamatoria en la que la 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 paciente diabético tiene más riesgo de desarrollar fallo cardiaco, al igual que el paciente de fallo cardiaco tiene mayor riesgo de desarrollar diabetes.

Evaluación y tratamiento

El enfoque del tratamiento debe dirigirse a minimizar el impacto de esta condición en las complicaciones:

- Manteniendo unos niveles de glucosa adecuados;
- Controlando el nivel de colesterol y de triglicéridos;
- La presión sanguínea debe estar en un nivel óptimo; y
- La reducción de la grasa corporal (en especial la grasa intraabdominal) es de suma importancia ya que la diabetes tipo 2 aumenta en los obesos. Debemos 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 ejercicio regular.

El control de glucosa ayuda a evitar complicaciones como la retinopatía y la nefropatía. Pero necesitamos mucho más: controlar la presión, el colesterol y los triglicéridos para evitar complicaciones cardiacas y la reducción en el progreso de la arteriosclerosis (que se asocia a problemas circulatorios e infartos cardiacos y cerebrales).

El tratamiento debe ser individualizado –pues no se pueden dar a todos los pacientes las mismas recetas y recomendaciones– siendo además muy importante que podamos mantener comunicación con todos los especialistas que estén trabajando en el mismo caso. Se deben hacer evaluaciones periódicas sobre los niveles de glucosa, de hemoglobina glucosilada, de colesterol y control de la presión sanguínea, así como consultar a un oftalmólogo para que evalúe la retina del paciente en adición a la detección de glaucoma.

Es importante seleccionar tratamientos seguros y efectivos. La FDA evalúa que se hagan estudios sobre los distintos medicamentos para el control de la glucosa y que, a su vez, prueben su seguridad cardiovascular. Esta es una herramienta útil para el médico, al seleccionar aquellos medicamentos que sean efectivos controlando la glucosa pero que no causen problemas cardiovasculares.

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

La metformina es la piedra angular en el tratamiento de la 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 por la FDA.

Al tratar al paciente diabético, siempre hay que individualizar y considerar –además de los cambios en el estilo de vida– el nivel de elevación de la hemoglobina glucosilada, ya que esto va a determinar si vamos a utilizar monoterapia, terapia combinada o iniciar insulina, según sea el caso.

En el caso en que la metformina no sea útil en el paciente a tratar, tenemos disponibles otros agentes como los agonistas de GLP-1, los inhibidores de DPP4 o los inhibidores del transporte tubular de glucosa/sodio a nivel del túbulo renal (SGLT-2).

Con estos agentes hay que considerar la función renal del paciente para los ajustes en su dosificación:

	Metformin	DPP-4 Inhibitors	GLP-1 RAs	SGLT2 inhibitors
Dose adjustment needed	Yes, eGFR = 30 to 45 mL/min/1.73 m ²	Yes, for moderate and severe renal dysfunction No dose adjustment needed for linagliptin	NA	Yes, eGFR = 45 to 60 mL/min/1.73 m ² , do not use dapagliflozin; use the lower dose of canagliflozin
Do not use	Do not initiate in patients with eGFR <45 mL/min/1.73 m ² Discontinue use if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	NA	Exenatide is contraindicated for use when CrCl <30 mL/min	eGFR <45 mL/min/1.73 m ²

CrCl = creatinine clearance; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NA = not applicable; RA = receptor agonist; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.

Tabla 1:
Medicamentos para diabetes y ajustes según la función renal.

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 DPP4 (sitagliptina, alogliptina, saxagliptina, linagliptina –esta última no requiere ajuste por función renal–).

Estos agentes son de efectividad similar y en los estudios de eventos cardiovasculares hubo un señalamiento de aumento de hospitalizaciones por fallos cardiacos, en saxagliptina y alogliptina; por ello, en abril de 2016 la FDA modificó la hoja de empaque de estos fármacos (saxagliptina y alogliptina) para añadir una advertencia de estos riesgos (aumento en casos de fallo cardiaco desde 2,8% y en grupo placebo desde 3,3% a cifras porcentuales de 3,5% y 3,9% en grupo medicado, respectivamente).

Los inhibidores de SGLT-2: 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 lo agonistas de GLP-1, a pesar del beneficio demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares con liraglutide y semaglutide. Liraglutide no demostró beneficio en fallo congestivo, tal como se vio en los inhibidores de SGLT-2.

Trial	Drug/Comparator	Patients, N	Average Follow-Up, y	Primary Endpoint	Endpoint vs Comparator
LEADER ^[29]	Liraglutide/placebo	9340	3.8	CV death, MI, or stroke	<i>P</i> < .001 for noninferiority; <i>P</i> = .01 for superiority
ELIXA ^[30]	Lixisenatide/placebo	6068	2.1	CV death, MI, UA, or stroke	<i>P</i> < .001 for noninferiority; did not demonstrate superiority to placebo
SUSTAIN-6 ^[31]	Semaglutide 0.5 mg or 1.0 mg"/placebo	3297	1.99	CV death, MI, or stroke	<i>P</i> < .001 for noninferiority; <i>P</i> = .02 for superiority
EMPA-REG OUTCOME ^[32]	Empagliflozin 10 mg or 25 mg"/placebo	7020	3.1	CV death, MI, or stroke	<i>P</i> < .001 for noninferiority; <i>P</i> = .04 for superiority

Tabla 2:
Estudios sobre fármacos para diabetes y riesgo cardiovascular.

El estudio CANVAS–CANVAS-R para evaluar canagliflozin confirma la importancia del tratamiento individualizado, ya que pesar de demostrar la reducción de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular, hospitalizaciones por fallo cardiaco, regresión de albuminuria o disminución en el progreso de proteinuria, hubo un aumento en amputaciones de extremidades inferiores y dedos de los pies (riesgo de que pueda requerirse una amputación: 0,63%, en grupo placebo: 0,34%). Esto se dio principalmente en pacientes que habían tenido amputaciones previas, neuropatía periférica y enfermedad periferovascular significativa. La FDA añade esta precaución en la hoja de empaque del producto.

Agonistas de GLP-1: de acuerdo con el estudio LEADER, para evaluar liraglutide y eventos cardiovasculares, se determinó beneficio en eventos cardiovasculares, pero no en fallo cardiaco.

Otros estudios: se están realizando otros estudios para evaluar los efectos sobre la función renal (CREDENCE: para canagliflozin; DAPA-R: para dapagliflozin; y BI/Lilly: para empagliflozin).

Esperamos ansiosos los resultados de estas investigaciones.

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 periferovascular, y que 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 cardiometabólica 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. 

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.

Now 4 CVOTs Demonstrate CV Benefit

EMPA-REG OUTCOME ^(a) Endpoint, n (%)	Empagliflozin (n = 4687)	Placebo (n = 2333)	HR (95% CI)
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	490 (10.5)	282 (12.1)	0.86 (0.74, 0.99) <i>P</i> = .04
LEADER ^(b) Endpoint, n (%)	Liraglutide (n = 4668)	Placebo (n = 4672)	HR (95% CI)
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	608 (13.0)	694 (14.9)	0.87 (0.78, 0.97) <i>P</i> = .001
SUSTAIN-6 ^(c) Endpoint, n (%)	Semaglutide* (n = 1648)	Placebo (n = 1649)	HR (95% CI)
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	108 (6.6)	146 (8.9)	0.74 (0.58, 0.95) <i>P</i> = .02
CANVAS ^(d) Endpoint, participants with event per 1000 patient years (%)	Canagliflozin (n = 4795)	Placebo (n = 4347)	HR (95% CI)
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	26.9	31.5	0.86 (0.75, 0.97) <i>P</i> = .02

*The FDA has not yet approved this medication for use.

a. Zinman B, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128; b. Marso SP, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322; c. Marso SP, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844; d. Neal B, et al. *N Engl J Med*. 2017. [Epub ahead of print]

Tabla 3:
Resumen de resultados de estudios para riesgo cardiovascular.