

CONGRESOS

CONFERENCIA PEDRO ESCUDERO: Una persona con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico-reno-cardiovascular. Evidencias, dudas, omisiones

PEDRO ESCUDERO CONFERENCE: A person with type 2 diabetes and metabolic-renal-cardiovascular syndrome. Evidence, doubts, omissions

RESUMEN

En esta presentación se hará una revisión de los mecanismos implicados en el síndrome, la terapéutica del mismo a partir de evidencias interpretadas por el profesional actuante y por fin la interacción del mismo con otros especializados.

A partir de una persona con obesidad clase 2, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e hipertensión, datos de hígado graso asociado a metabolopatía, enfermedad renal crónica, con antecedentes de accidente isquémico transitorio y de angioplastia por angina inestable (estadio 4 del síndrome cardiovascular-reno-metabólico [CRM]), se hipotetiza sobre la posible historia evolutiva del síndrome (reordenándolo como metabólico-reno-cerebro-cardiovascular) y de las evidencias sobre interacciones poco exploradas en el mismo (hepato-renal, reno/hepato-cerebral y cerebrovascular-corazón). Se mencionan también las evidencias sobre las oportunidades perdidas con intervenciones previas al estadio actual y aquellas disponibles (no farmacológicas y con medicamentos antihiper-glucémicos cardiorenoprotectores y sus combinaciones) en esta etapa avanzada para mejorar la calidad y duración de la sobrevida. Asimismo, se incursiona sobre nuevos fármacos hipolipemiantes y renoprotectores disponibles en nuestro medio que podrían emplearse en interacción con otros especialistas.

Lo previo lleva inevitablemente a evaluar cómo el clínico diabetólogo tiene un rol fundamental en el manejo de las evidencias y de las dudas existentes para que, sin perder fidelidad a las mismas, ejecute su transposición al paciente.

Y esto lo podrá hacer a través de su entrenamiento y del acceso transdisciplinario que compromete a múltiples actores: vaya como ejemplo que, al numeroso grupo de especialistas convocados por la *American Heart Association* (AHA) para el documento antes citado, habría que haber agregado hepatólogos, lipidólogos, nutricionistas y entrenadores físicos, que no lo integraron.

Pensando en esto, y en que es una etapa que va más allá de la multidisciplina y de la interdisciplina y que hay escasa información transdisciplinaria en nuestra área de actividad (que por ahora se pueden enriquecer con algunas pocas experiencias que provienen de temáticas similares), opino que su concreción es un desafío a futuro probablemente apoyado por progresos de la informática trasladables al consultorio médico.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; síndrome metabólico-reno-cardiovascular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (110-118)

ABSTRACT

This presentation will review the mechanisms involved in the syndrome, its treatment based on evidence interpreted by the attending physician, and finally, its interaction with other specialized physicians.

Based on a patient with class 2 obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia and hypertension, with evidence of fatty liver disease associated with metabolic disease, chronic kidney disease, and a history of transient ischemic attack and angioplasty for unstable angina (stage 4 cardiovascular-renal-metabolic syndrome [CKMS]), we hypothesize about the possible evolutionary history of the syndrome (reclassifying it as metabolic-renal-cerebro-cardiovascular) and the evidence on little-explored interactions within it (hepato-renal, renal/hepato-cerebral, and cerebrovascular-heart).

Evidence is also mentioned regarding missed opportunities with interventions prior to the current stage and those available (nonpharmacological and with antihyperglycemic cardiorenal protective medications and their combinations) at this advanced stage to improve the quality and duration of survival. Likewise, new lipid-lowering and renal protective drugs available in our setting are explored, which could be used in interaction with other specialists.

This inevitably leads to an evaluation of how the diabetologist plays a fundamental role in managing the evidence and existing doubts so that, without losing fidelity to them, they can implement their translation to the patient.

And this can be done through their training and transdisciplinary access, which involves multiple actors. For example, the large group of specialists convened by the American Heart Association (AHA) for the aforementioned document should have included hepatologists, lipidologists, nutritionists, and physical trainers, who were not included.

Considering this, and considering that it is a stage that goes beyond multidisciplinary and interdisciplinary approaches, and that there is little transdisciplinary information in our area of activity (which for now can be enriched with a few experiences from similar topics), I believe that its realization is a future challenge, probably supported by advances in computer science that can be transferred to the clinical practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus; metabolic-renal-cardiovascular syndrome.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (110-118)

Dr. Isaac Sinay

Médico Endocrinólogo, Consultor del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Contacto del autor: Isaac Sinay

E-mail: isasinay@intramed.net

Fecha de trabajo recibido: 10/6/2025

Fecha de trabajo aceptado: 11/6/2025

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Es esta la versión impresa, no literal, de la presentación oral que resulta como expresión del reconocimiento a una trayectoria en asistencia e investigación clínica en diabetes. El objetivo es analizar cuáles pueden ser los aportes creativos de la clínica en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con impacto orgánico instalado por haberse obviado medidas de prevención de las mismas, incorporando entonces un análisis crítico de las posibilidades diagnósticas, terapéuticas y tecnológicas disponibles en nuestro medio para reducir el riesgo prospectivo. Para ello, se considera útil partir de una consulta diabetológica habitual.

Teniendo en cuenta las comorbilidades más frecuentes coincidentes con la DM2, puede plantearse que la prevención sería fundamental ante la presencia del síndrome metabólico (SM) tomando los criterios del Panel de expertos en colesterol y análisis posteriores¹⁻². En realidad, la misma sería fundamental con la presencia aislada de marcadores genéticos, epigenéticos y ambientales anteriores a la identificación de las comorbilidades.

La reciente toma de posición de la *American Heart Association* (AHA) en torno a lo que denomina síndrome cardio-reno-metabólico (*cardiovascular-renal-metabolic syndrome*, CKMS)³ puede considerarse como un recorrido temporal que va desde el SM y antes, hasta etapas con eventos instalados. El ejemplo clínico a continuación ilustra la precisión de dicho documento, como así también áreas no profundizadas y otras no analizadas u omitidas.

Caso clínico

Mujer de 56 años, posmenopáusica con DM2, con hipertensión y dislipidemia diagnosticadas 8 años atrás coincidentes con su menopausia, que había presentado un cuadro de accidente isquémico transitorio a los 51 años y a los 53 años un cuadro de angina inestable que determinó una angioplastia coronaria con colocación de dos stents farmacológicos. Llega así a la consulta con un cardiólogo que la deriva dentro de la institución al área diabetológica para definir una conducta terapéutica específica.

La medicación que recibe es metformina AP 1000 mg, semaglutida 0,5 mg/semana, valsartán 160/amlodipina 5/hidroclorotiazida 12,5 mg, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg y atorvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg (estos dos últimos reemplazando a 20 mg de atorvastatina exclusiva previa a la consulta con el derivador).

Su historia personal registra un peso neonatal de 4500 g luego de que su gesta coincidiera con diabetes gestacional, sin eventos de salud y con una actividad competitiva intensa en natación iniciada desde la primera infancia y prolongada hasta su segundo parto a los 28 años. Allí, por razones familiares y económicas, debe iniciar un trabajo sedentario que coincide con un aumento de peso llegando al actual a los 45 años, con consultas exclusivamente ginecológicas hasta la menopausia. Nunca fumó.

Como antecedentes familiares relevantes, relata dos embarazos sin complicaciones y dos hijos nacidos por vía vaginal a término con peso adecuado. Padre con muerte súbita a los 48 años, madre y hermano diabéticos y obesos, presentando el último coronariopatía isquémica crónica.

Actualmente continúa sedentaria y solo restringe hidratos de carbono en su alimentación, no realiza automonitoreo capilar de glucemia, asintomática, pero con dolores intensos en los antebrazos y los muslos, y de presentación ulterior a la consulta cardiológica.

Aporta (datos previos a la consulta cardiológica) una glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 142 mg/dl, HbA1c 7,6%, CKD-EPI 47,6 ml/min/1,73 m² y una relación albuminuria/creatininuria (RAC) en muestra aislada de 272 y 248 mg/g. Cálculo por FIB-4: 2.14, γ GT 56 UL, plaquetas 130000/ml, ferritina 120 mg/L, colesterol total 140 mg/dl, HDLc 42 mg/dl, no HDLc 98 mg/dl, LDLc 78 mg/dl, triglicéridos 265 mg/dl. CPK 354/422 U/L. Actualmente sin datos de necrosis miocárdica, FEV 64%, buena perfusión coronaria, hipertrofia ventricular concéntrica moderada y disfunción diastólica leve. Examen clínico: IMC 35,8 Kg/m², perímetro cintura 96 cm, PA sentada, tercera toma 128/78 mm/Hg, resto sin particularidades (Figura 1).

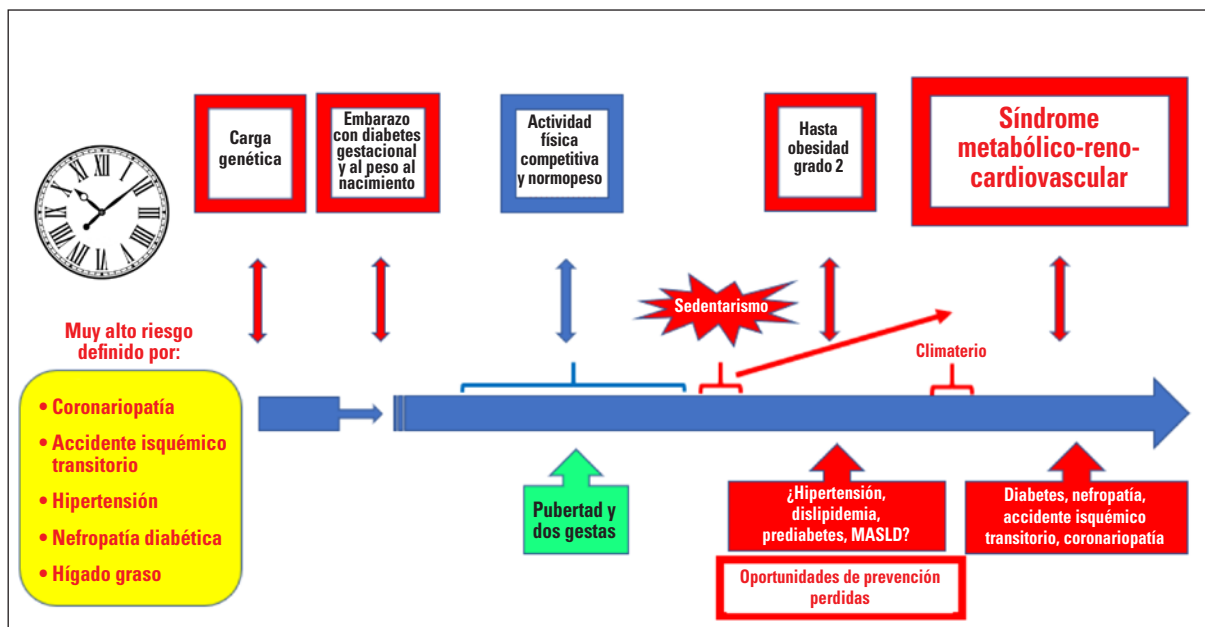


Figura 1: Evolución y epicrisis de la paciente.

Aspectos fisiopatológicos asociados al modelo clínico involucrado

Evidencias

Hay fuertes evidencias⁴ que conectan la obesidad centralizada grado 2 que presenta la paciente con mecanismos inflamatorios asociados a la insulinoresistencia, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial implicados etiológicamente en la génesis de la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglucemia. Esto origina, como eventos orgánicos precoces, hiperfiltración glomerular y aumento de la grasa ectópica hepática que a su vez potencian el SM observado. Son también numerosas las investigaciones que destacan que lo descrito conduce tempranamente a la activación neurohormonal, el incremento de la albuminuria, el aumento del volumen plasmático, el comienzo de la esclerosis glomerular y de la fibrotubulopatía renales, a disfunción y remodelado miocárdicos. Y, finalmente, ante el eventual fracaso de medidas terapéuticas, se producen los impactos más estudiados: enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardíaca coronaria (ECC), enfermedad cerebrovascular (ACV/ accidente isquémico transitorio [AIT]), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad vascular periférica (EVP) que terminan en muerte cardiovascular (MCV) o muerte renal (MR).

Dudas

Si bien por sus datos se puede ubicar a la paciente en estadio 4 del CKMS (Cuadro), cabría un redimen-

sionamiento de la trascendencia que el documento de la AHA atribuye dentro del síndrome a las asociaciones del hígado graso asociado a metabolopatía (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) con ERC existiendo observaciones de mayor prevalencia (OR 1.50) y de mayor prevalencia ajustada (HR 1.35) de la patología renal cuando hay hígado graso⁵. Además, existen datos que indican que, cuando remite el MASLD, hay menor incidencia de ERC, pero manteniéndose más elevada que cuando nunca hubo patología hepática metabólica⁶.

Sobrepeso u obesidad centralizadas, prediabetes o diabetes
MASLD en etapa de esteatohepatitis o cirrosis
+
TFG <60 ml/min/1,73 m ² ± albuminuria A2/A3
+
Impacto cardíaco: coronariopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias
Enfermedad vascular periférica
Stroke o accidente isquémico transitorio

TFG: tasa de filtración glomerular; MASLD: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*.

Cuadro: Estadio 4 del síndrome cardio-reno-metabólico (American Heart Association).

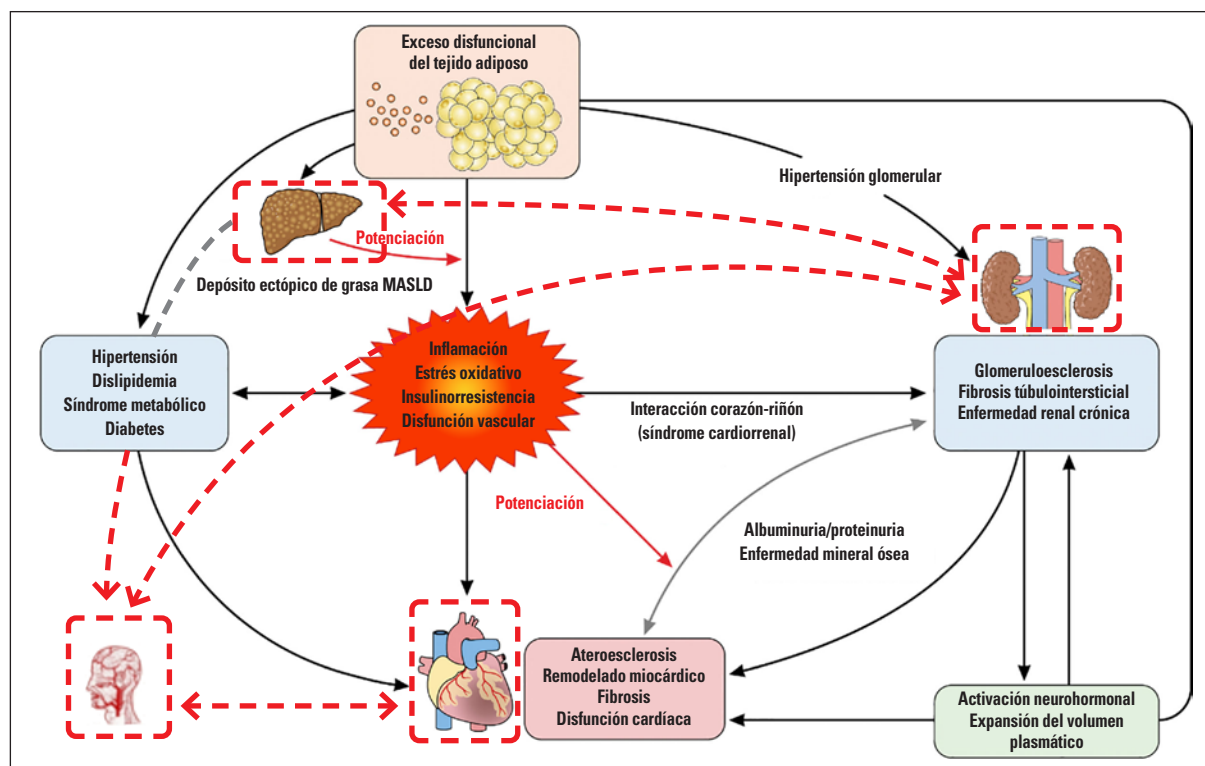
Omissiones

En el documento no se menciona que se ha encontrado una asociación de MASLD cuando coexiste con ERC en presencia de DM (HR 1.36), y tampoco si hay sobrepeso u obesidad (HR1.30)⁷. Se omite también la interacción fisiopatológica del

cuadro sindrómico de EVP y su eventual interacción con eventos cerebrovasculares, ERC y ECC⁸⁻⁹.

Tampoco está incluido explícitamente en el CKMS cerebrovascular que tiene características diferenciales con los impactos circulatorios y metabó-

licos cardíacos que son trascendentes dada sus interacciones¹⁰⁻¹¹, los datos que conectan la ECC con la microvasculopatía cerebral y la leucoarairosis¹². Todo lo previo se destaca en las líneas y recuadros punteados en el esquema de la AHA (Figura 2).



Modificado de referencia 3.

Figura 2: Síndrome cardio-reno-metabólico (*American Heart Association*), evidencias destacando omisiones y dudas.

Aspectos terapéuticos asociados al modelo clínico involucrado

La aparente discrepancia entre la denominación de síndrome metabólico-reno-cardiovascular (SMRCV) y el síndrome cardio-reno-metabólico empleado por la AHA es intencional por dos razones: la primera apunta a respetar la cronología evolutiva del cuadro, que es común en los pacientes que presentan un cuadro como el de la persona ejemplificada en el caso clínico, y la segunda permite incluir áreas fisiopatológicamente excluidas o no jerarquizadas como se menciona anteriormente. Esto tiene claras implicancias para las intervenciones que se pasan a proponer. Las mismas implican la posibilidad de prevención terciaria para limitar el eventual impacto del alto riesgo, siendo obvio que el ámbito institucional puede facilitar un intento transdisciplinario en la medida en que se acompañe de accesibilidad terapéutica.

Aspectos terapéuticos en el área diabetológica

La propuesta, como siempre opinable, tiene como objetivo mejorar el control metabólico paralelizándolo con mejorar el pronóstico de los impactos hepato-reno-cardiovasculares de la persona tomada como modelo. Se basa en incorporar un plan de alimentación adecuado, actividad programada aeróbica y de resistencia (CEV), manteniendo la metformina (MET) y la semaglutida (AR-GLP1), sumando a las mismas un inhibidor del cotransporte sodio-glucosa2 (iSGLT2).

Plan de alimentación y de actividad programada

Es altamente probable que en lo metabólico en pacientes con control regular (HbA1c 7%-8%) alcance para llegar a un objetivo 6,5-6,9%. Pero sería de interés intentar un descenso de peso en el primer año >10%, pues si bien en el Look AHEAD (el estudio más importante con CEV y objetivos CV) no se obtuvo reducción signifi-

va de los mismos versus la rama control¹³, en un subestudio del 53% de participantes que disminuyó el 10% o más el peso corporal en el primer año, estos sí redujeron significativamente el objetivo CV compuesto (MACE) en 21% y el MACE ampliado que sumaba a infarto de miocardio (IM) y ACV no fatales y muerte CV expresiones varias de EVP, hospitalización por IC y muerte por cualquier causa en 24%¹⁴ cuando el mismo finalizó. Estaríamos entonces colaborando con la eventual protección para eventos que puedan tener ciertas clases farmacológicas.

Mantenimiento de la metformina y AR-GLP1, y agregado de iSGLT-2

Ya pensando en un paciente con los eventos previos descriptos, datos clínicos, estudios y los riesgos a futuro asociados con los mismos, el mantenimiento de la metformina es el primero de los puntos con ciertos niveles de discusión como se desprende de posiciones internacionales, como la de la *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (ADA/EASD)¹⁵ no absolutamente concordante con la de la *European Society of Cardiology* (ESC)¹⁶.

Sin embargo, debemos recordar que en los estudios pivotaes con objetivos cardiovasculares, tanto con AR-GLP1 como con iSGLT-2, un 75% de los pacientes incluidos sumó los medicamentos en estudio a metformina. Y, si bien los análisis *post hoc* parecen mostrar que las reducciones de riesgo se mantienen en los subgrupos que no recibían metformina, siempre existe el riesgo de no haber controlado en los mismos todos los posibles confundidores como lo destacan los autores de dicha revisión¹⁷. Si a esto agregamos un interesante estudio de la vida real como el de cohorte de todos los usuarios del Registro Nacional Danés de Diabetes¹⁸, en el que se analizó el riesgo de MACE y muerte por cualquier causa en pacientes con terapéuticas duales y triples que incluyen MET con resultados ajustados a un amplio número de confundidores y que abarcaron a más de 66000 personas con seguimiento de 5 años luego de iniciada la combinación farmacológica; cuando se analiza exclusivamente en el mismo las asociaciones de MET con iSGLT-2, con AR-GLP1 o con ambos, siempre mostraron superioridad versus otras asociaciones duales. Debemos destacar que la asociación triple mostró para MACE superioridad versus MET+iSGLT-2 y similar protección que MET+AR-GLP1, pero para muerte por cual-

quier causa la asociación triple mostró superioridad versus cualquiera de ambas duales. Además, debemos recordar que el mantenimiento de MET, agregando insulinosensibilización a la promoción de secreción de insulina por incretinas y a la pérdida urinaria de glucosa por iSGLT-2, no incrementa el riesgo hipoglucémico.

Particularizando ahora en la ERC que presenta la paciente podría limitarse su progresión por la semaglutida en base a la evidencia del estudio FLOW¹⁹; debemos recordar que en el mismo la dosis empleada fue de 1 mg mayor que la que recibe la paciente. Esto justifica también el empleo de un iSGLT2 basado en los estudios EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD²⁰⁻²¹. Además, el estudio colaborativo SMART-C²² muestra en 11 estudios con más de 78000 pacientes que el impacto de los iSGLT-2 sobre el MACE es neutro para muerte por *stroke* o IM, y el beneficio está fundamentalmente traccionado por la reducción que estos tienen sobre muerte súbita y por IC (y nuestro modelo clínico tiene alto riesgo para IC) estudio que además plantea la complementariedad de este grupo con los AR-GLP1 al que nos referiremos más adelante.

Teniendo en cuenta esto último, si bien hay datos del AIT como predictor de *stroke* a corto plazo²³ y que se discute si ese riesgo se mantiene más tardíamente, además de una eventual consulta neurológica, es recomendable mantener la semaglutida teniendo en cuenta la reducción del 39% de *stroke* no fatal en SUSTAIN-6²⁴.

Beneficios eventuales sobre eventos por empleo combinado de AR-GLP1 e iSGLT-2

Además de recordar las evidencias de beneficios para la combinación del estudio SMART²² antes mencionado, es muy interesante la observación de Ahmad et al.²⁵, quienes en un metaanálisis y revisión observacional de esta combinación versus el empleo individual de cualquiera de ambos medicamentos, muestran cómo el objetivo primario (muerte por cualquier causa) se reduce significativamente un 51% con la combinación. Deben, sin embargo, destacarse como limitaciones a este estudio que la certeza de la observación analizada por GRADE es baja y que la ausencia de datos suficientes impidió analizar la MCV.

Aspectos terapéuticos en otras áreas del SMRCV

Intolerancia a estatinas en pacientes de alto riesgo

La persona con intolerancia al aumento de dosis de estatinas (y tolerancia a una dosis previa,

pero inadecuada al nivel de riesgo que presenta) y el empleo de inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) y ácido bempedoico (BEM) es una disyuntiva a discutir con la interacción del equipo transdisciplinario que en esta área tiene como actores fundamentales al cardiólogo y al lipidólogo, quienes deberán dirimir cuál emplear y si hacerlo en forma exclusiva o como agregado a la dosis de estatinas tolerada. Debemos tener en cuenta que los iPCSK9 tienen gran impacto sobre los niveles de colesterol, pero con difícil accesibilidad por costos y recordando algunas discusiones sobre diferencias en los beneficios sobre eventos entre los distintos fármacos de este grupo disponibles en nuestro país²⁶. En relación al BEM, el estudio CLEAR²⁷ muestra una reducción de los niveles de colesterol menor que las estatinas y un claro beneficio CV, pero con reducciones no significativas en la MCV, *stroke* o muerte por cualquier causa.

Antiagregantes adecuados y cuánto tiempo en pacientes diabéticos de alto riesgo

La paciente está recibiendo aspirina como antiagregante dado que en esta etapa, en relación a los eventos, no se justifica la antiagregación dual²⁸, reservada para un período que va de los 6 a los 18 meses posevento. Sin embargo, algunos datos recientes²⁹ podrían hacer relevante nuestra interacción y la del cardiólogo con un hematólogo, pues en el estudio HOST-EXAM en estos momentos de monoagregación se concluyó que en los pacientes diabéticos con clopidogrel versus aspirina había una reducción del 31% del MACE clásico ampliado con hospitalización por síndrome coronario agudo y hemorragia mayor.

Antagonismo del receptor mineralocorticoide (aRMC) en pacientes diabéticos de alto riesgo

Los aRMC no esteroideos y altamente selectivos para los receptores de este tipo con ubicación en el riñón y el sistema CV son de gran interés, dado que la aldosterona, cuando es excesivamente estimulada, tiene impacto profibrótico y proinflamatorio³⁰⁻³¹. La finerenona (FIN) es un representante de estos aRMC de tercera generación que en pacientes diabéticos con enfermedad renal tuvieron dos estudios (FIGARO-DKD con objetivo primario sobre beneficios renales y FIDELIO-DKD con objetivo primario sobre impactos CV) que llevaron a la publicación de FIDELITY³², donde se analizan en conjunto los datos de ambos con objetivo primario doble: CV que mostró un RR del

14% y renal con reducción del 23% del mismo versus placebo en pacientes con criterios de inclusión similares al que mencionamos como ejemplo y que estaban con óptima medicación desde el comienzo de los estudios. Todo esto con un riesgo de hipercalcemia mucho menor que el que se produce cuando se emplean otros aRMC, como la espironolactona o la esplerenona. Es obvio, entonces, que los nefrólogos deben integrarse a la decisión del empleo de este fármaco en personas con estas patologías, sobre todo por evidencias muy recientes y posteriores a la conferencia que mostraron en el estudio CONFIDENCE³³ en pacientes con características de inclusión idénticas a la ejemplificada que la asociación de FIN con iSGLT-2 aumentaba significativamente la reducción de RAC en un 29% versus FIN sola y en 32% versus el iSGLT2.

Posibilidades de empleo de la pioglitazona en el SMRCV

Dos son las áreas en las que se podría emplear la pioglitazona en interacción con las opiniones de neurólogos y hepatólogos (recordando siempre las contraindicaciones y los efectos adversos de la misma, que pueden limitar su administración pese a los múltiples beneficios que tiene esta molécula)³⁴.

En lo neurovascular, en un análisis *post hoc* del estudio IRIS³⁵, se observa que el subgrupo de prediabéticos (75% del total de pacientes randomizados) que había presentado *stroke*/AIT previo, reducía con pioglitazona versus placebo en un 43% el objetivo primario, que era un combinado de *stroke* recurrente o IM. Esta y otras evidencias hacen que la Sociedad Española de Neurología plantee que “en prevención de ictus recurrente o de otras complicaciones vasculares en pacientes diabéticos con ictus previo, las evidencias actuales apoyan el uso de la pioglitazona”³⁶. En el tema de MASLD, que posee como antes se menciona, por prevalencia e interacciones un papel probablemente central junto con la obesidad para el SMRCV, tiene pocos agentes farmacológicos no discutidos en las distintas etapas desde la infiltración grasa, pasando por inflamación para llegar a fibrosis. Sin embargo, la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) ubica a la pioglitazona como medicamento preferencial para el tratamiento de la DM2 coexistiendo con MASLD³⁷ debido a evidencias de mejoría en las tres etapas evolutivas del MASLD excepto en cirrosis, ubicando luego a los AR-GLP1 debido a datos³⁸ que destacan que este grupo reduce la progresión a cirrosis en pacientes medicados en

etapas prefibróticas. Debemos mencionar que en un documento conjunto reciente de las asociaciones europeas para el estudio del hígado, de la diabetes y de la obesidad³⁹ se destaca que el resmetirom (agonista β del receptor la hormona tiroidea), aún no disponible en nuestro país, puede emplearse con beneficios en etapas fibróticas precirróticas ubicando en cambio como medicamento preferido, en caso de coexistir DM2, al AR-GLP1 no mencionando, en cambio, a la pioglitazona y marcando así diferencias con los endocrinólogos de Estados Unidos.

Lo previo implica que las acciones terapéuticas diabetológicas que hemos analizado determinan la oportunidad de conformar un equipo transdisciplinario que incorpore al paciente, a las áreas de acción en actividad física y nutrición, y a los médicos clínico, diabetólogo, cardiólogo, nefrólogo, neurólogo y hepatólogo.

Teniendo en cuenta que la resolución propuesta ante la derivación de la paciente presenta evidencias fuertes y algunas áreas opinables, nos parece oportuno resumir esquemáticamente lo expuesto hasta acá (Figura 3).

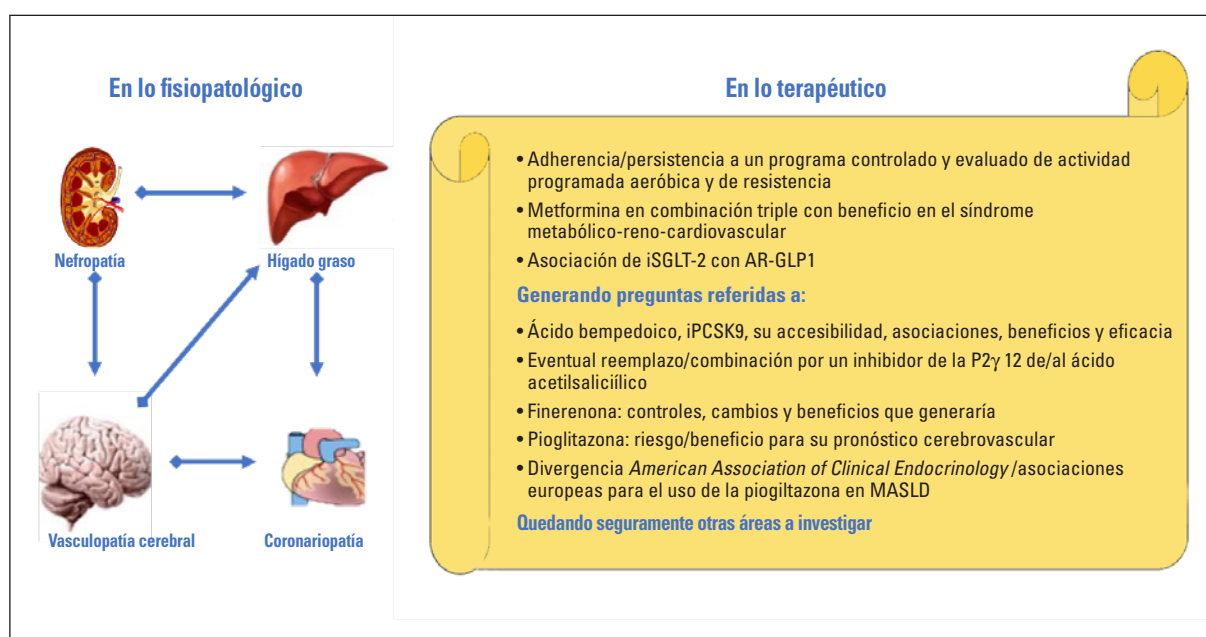


Figura 3: Áreas fisiopatológicas no suficientemente exploradas en el síndrome cardiorrenal-metabólico (*American Heart Association*). Propuesta terapéutica metabólica e interrogantes en otras áreas para el modelo elegido.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, podemos recordar lo que mencionaba el filósofo estructuralista Roland Barthes: "Hay una edad en que se enseña lo que se sabe, pero inmediatamente viene otra en la que se enseña lo que no se sabe: eso se llama investigar"⁴⁰. Por ello, la Conferencia Escudero y esta versión impresa han transcurrido entre lo que sabemos y lo incierto, sin clausurar opciones, inten-

tando mejorar la vida de quien nos consulta, priorizando sus opiniones y su seguridad. El ser médico obliga a respetar las evidencias, y también a ejercitar constantemente el pensamiento creativo.

Agradecimientos

A mi país, a mi familia, a todos los colegas con quienes trabajé, y a la Sociedad Argentina de Diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willet D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criterion of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *Am J Cardiol* 2007;99:541-548.
- Ndumele CH, Neeland I, Tuttle K, Chow S, Mathew R, Khan S, et al. A synopsis of the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-1664.
- Sebastian SA, Padda I, Jahal MA. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. A state of the art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:10234.
- Agustanti N, Soetedjo N, Damara FA, et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2023;17(5):102780.
- Gao J, Li Y, Zhang Y, et al. Severity and remission of metabolic dysfunction-associated fatty/steatotic liver disease with chronic kidney disease occurrence. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032604.
- Li Y, Wu S, Gao J, et al. Association of stroke with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with and without CKD. *Am J Kidney Dis* 2024;83(4):477-488.
- Allison M, Hiatt W, Hirsch A, et al. A high ankle-brachial index associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;13:1292-1298.
- Gornik HL, Aronow HD, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the management of lower extremity peripheral disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149(24):e1313-e1410.
- Hu J-R, Abdullah A, Nanna M, et al. The brain-heart axis. Neuroinflammatory interactions in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:1745-1758.
- Fan X, Cao J, Li M, et al. Stroke related brain-heart crosstalk: pathophysiology, clinical implications, and underlying mechanisms. *Adv. Sci* 2024;11:2307698.
- Greenland M, Blaha M, Budoff M, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:434-447.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-154.
- The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913-921.
- Davies M, Aroda V, Collins B, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-1966.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* 2023;44:4043-4140.
- Baker Ch, Retzik-Stahr C, Singh V, et al. Should metformin remain the first-line for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12:1-13.
- Jensen M, Kjolby M, Hejlesen O, et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management. A cohort study of all danish esers. *Diabetes Care* 2020;43:1209-1218.
- Perkovic V, Tuttle K, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-121.
- The EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127.
- Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- Appeloo E, Neuen B, Rletcher R, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptors agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:545-557.
- Wu C, McLaughlin K, Lorenzetti D, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:2417-2422.
- Marso SP, Bain SC, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
- Ahmad A, Sabbour H. Effectiveness and safety of the combination of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovascular Diabetology* 2024;23:99-121.
- Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diab* 2022;21:107-121.
- Nissen S, Lincoff M, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
- Bhatt D, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1720.
- Rhee T-M, Bae J-W, Park K, et al. Aspirin vs clopidogrel for long-term maintenance after coronary stenting in patients with diabetes: a post hoc analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA Cardiol*;2023: 535-544.
- LvR, Xu L, Liu S, et al. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanisms of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol* 2023;14:115693. doi: 10.3389/fendo.2023.1125693.
- Georgianos P, Agarwal R. The nonsteroidal mineralocorticoid-receptor-antagonist finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the art review of the literature. *Am J Hypert* 2023;36:135-143.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Europ Heart J* 2022;43:135-143.
- Agarwal R, Green J, Heerspink H, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2410659.
- De Fronzo R, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16:133-143.
- Spence JD, Viscoli C, Inzucchi S, et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019;76:526-535.

36. Fuentes B, Viscoli C, Alonso de Lencina M, et al. Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Study Group, Spanish Society of Neurology. *Neurol* 2021;36:305-323.
37. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28: 528-562.
38. Kanwal F, Kramer J, Li L, et al. GLP-1 receptor agonists and risk for cirrhosis and related complications in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JAMA Int Med* 2024;184:1314-1323.
39. Tacke F, Horn P, Wai-Sun V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepat* 2024;81:492-542.
40. Barthes R. Fragmentos de un discurso amoroso. Siglo Veintiuno Editores, 1977.