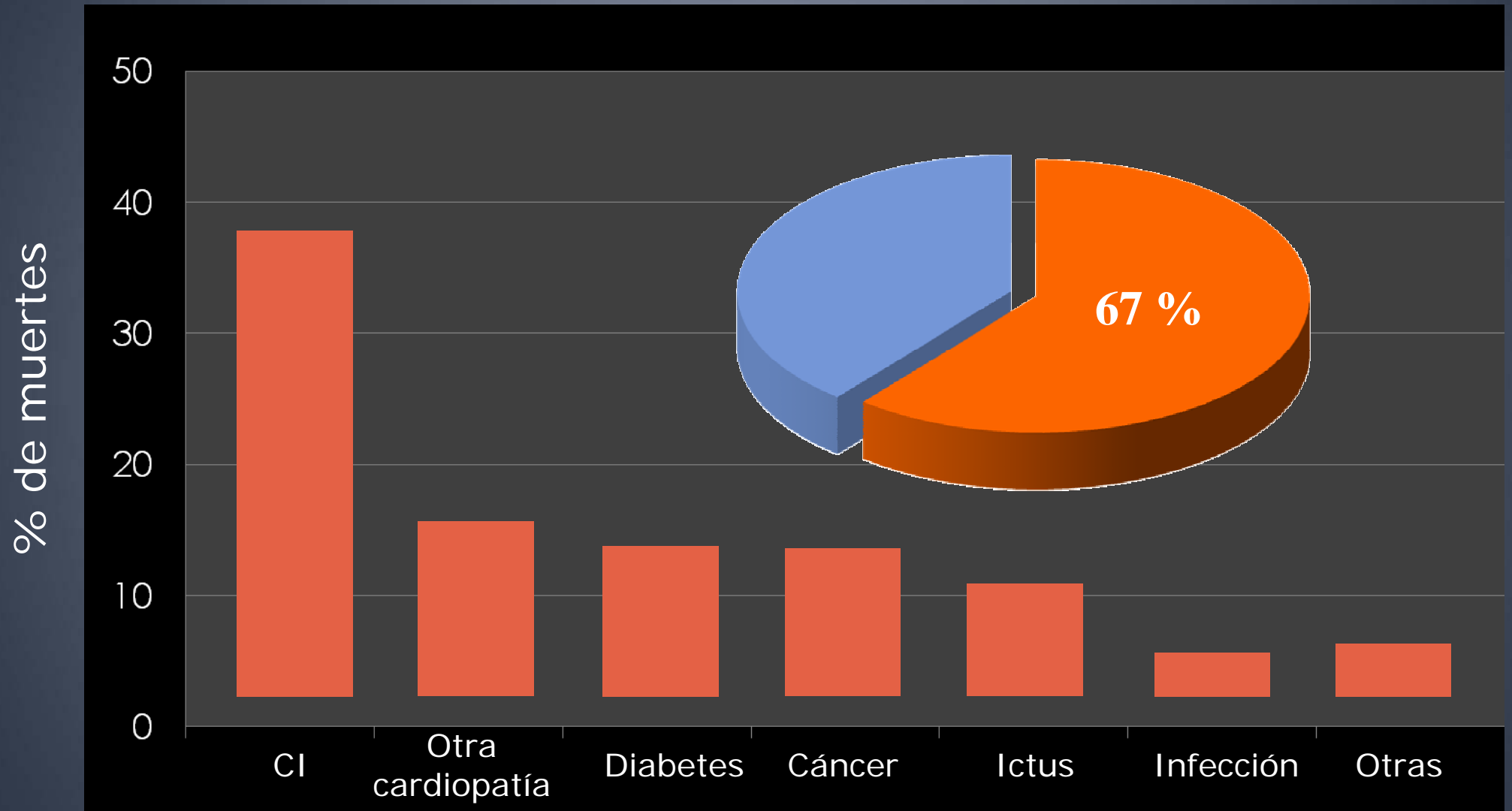


Dislipemia diabética

Jose María Mostaza Prieto
Unidad de Arteriosclerosis
Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos III

Mortalidad en pacientes diabéticos

Causas de muerte

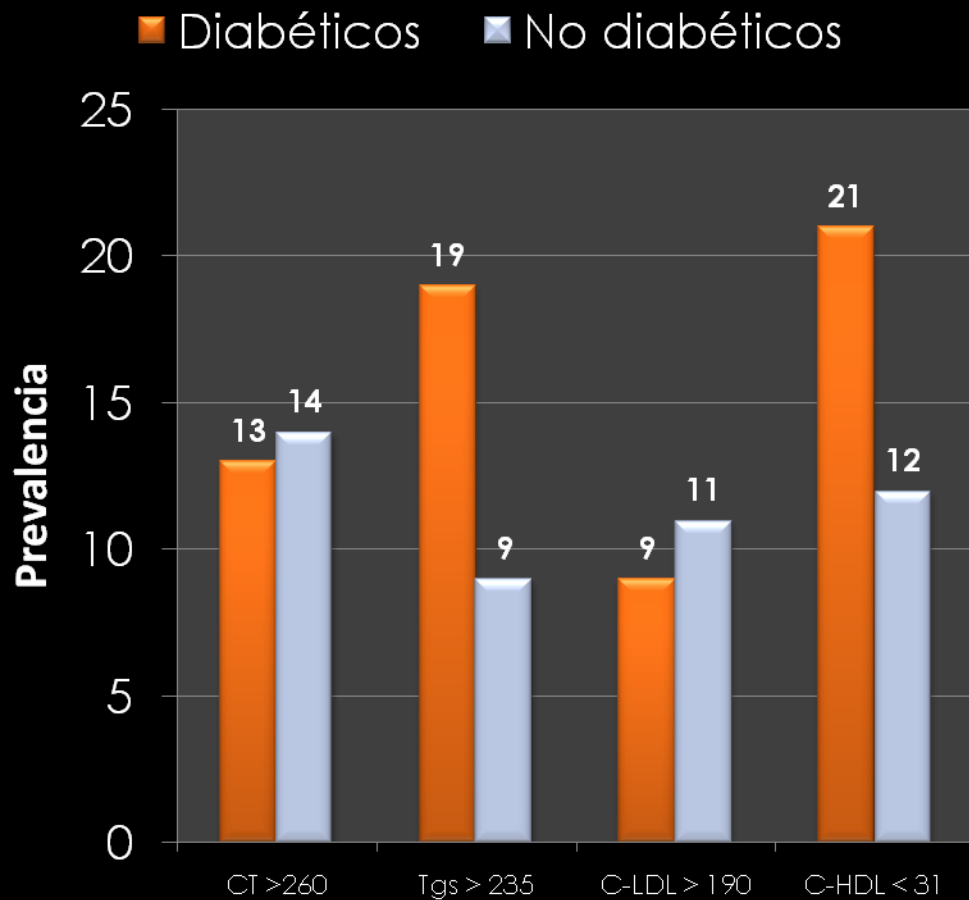


Estudio Framingham: Mortalidad por CI en DM

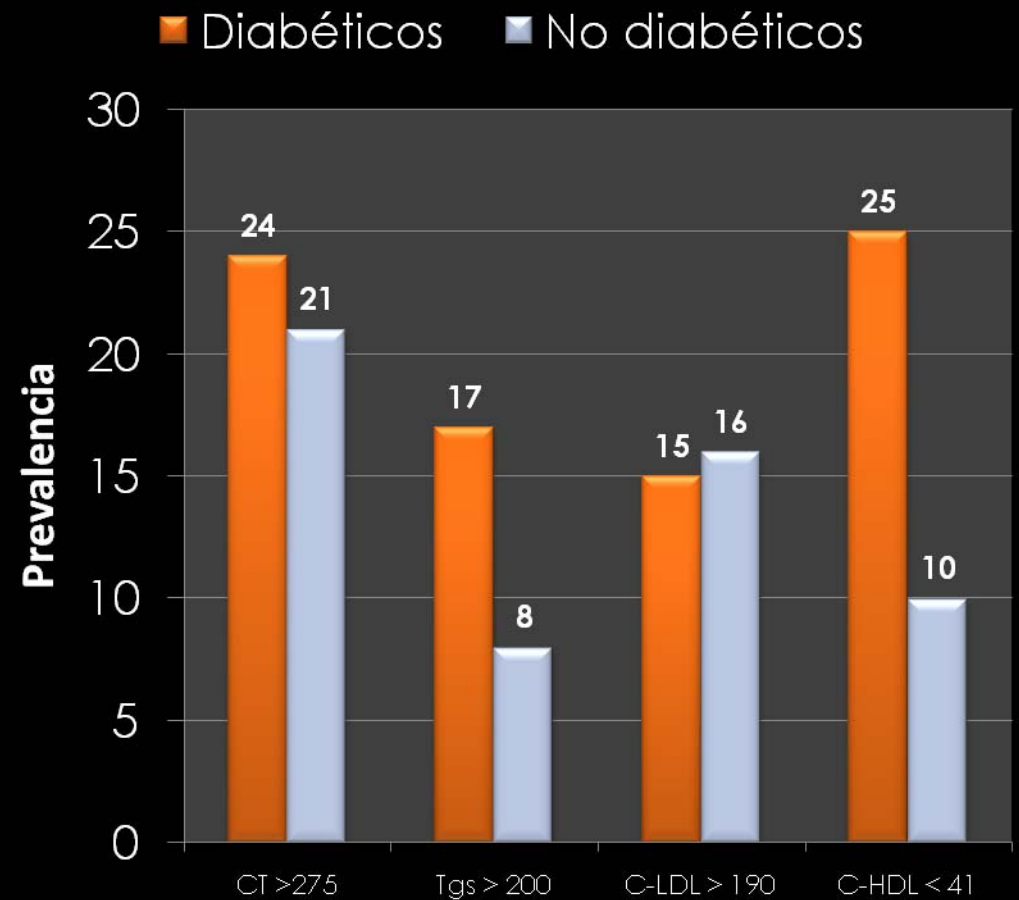
20 Años de seguimiento



Prevalencia de alteraciones lipídicas en la diabetes tipo II



Varones

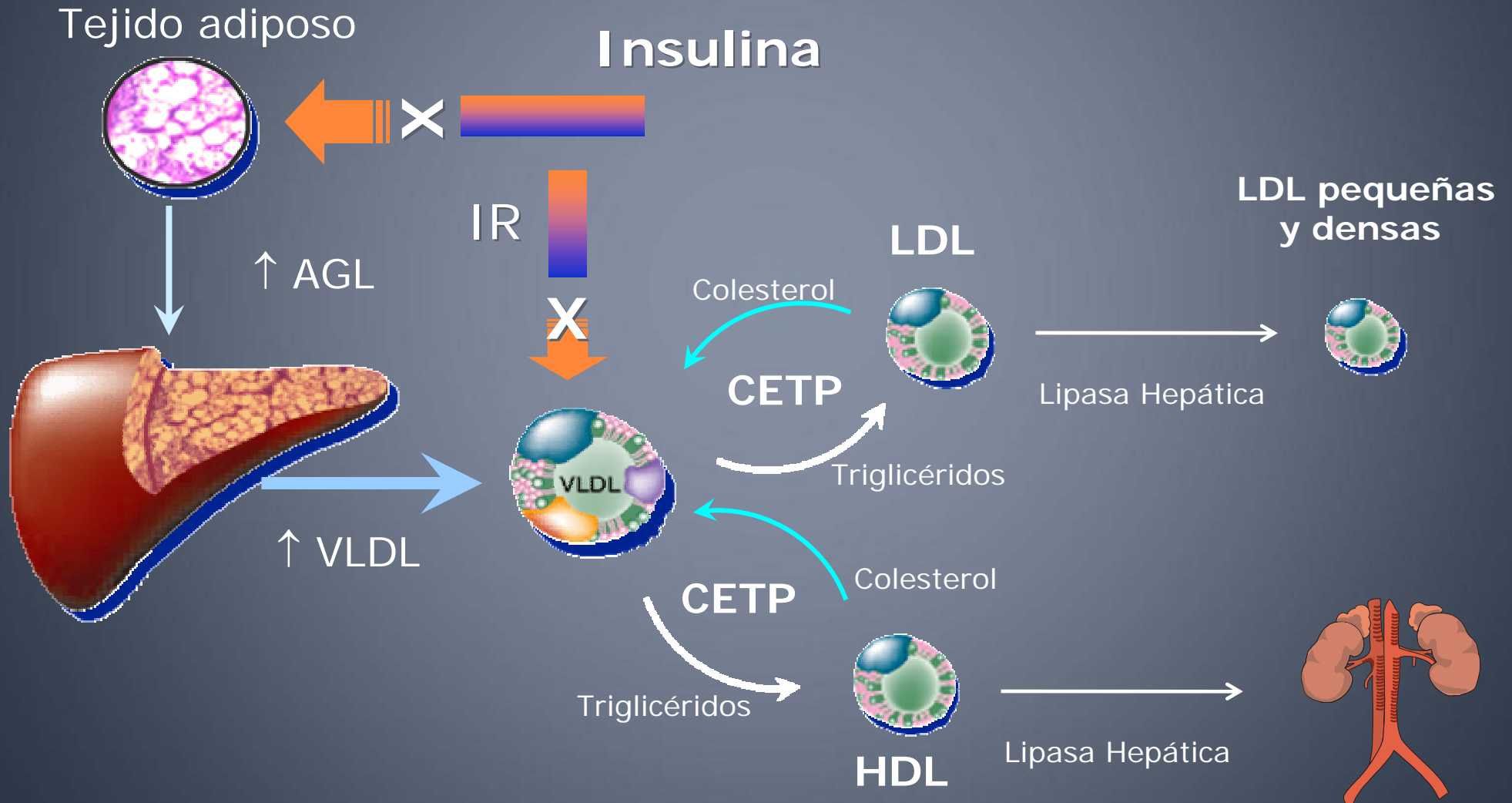


Mujeres

↑ Triglicéridos

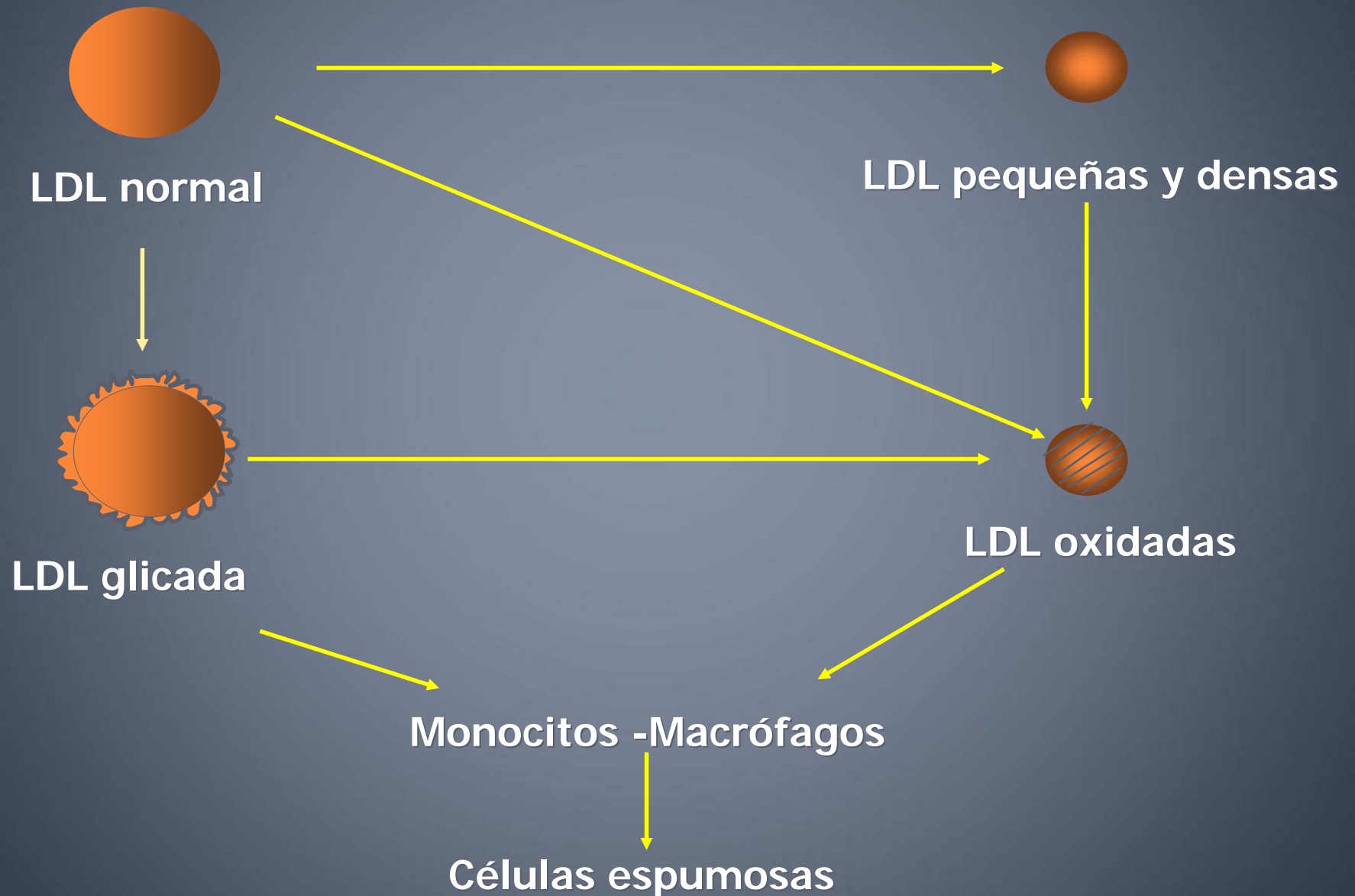
↓ Colesterol-HDL

En la resistencia insulínica aumenta la producción de AGL desde el tejido adiposo y se reduce la actividad lipolítica y el catabolismo de VLDL

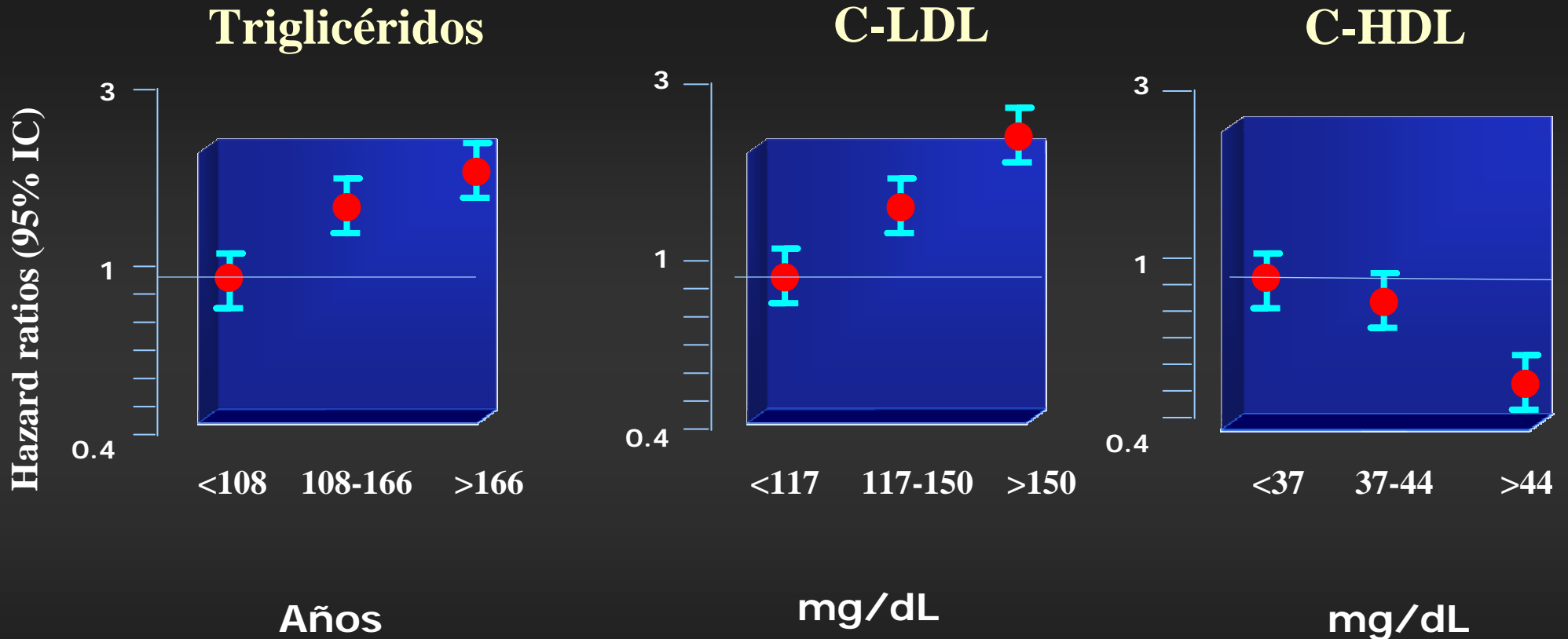




Aterogenicidad de las LDL en pacientes diabéticos



UKPDS: Factores de riesgo para CI en 3055 diabéticos seguidos 8 años



UKPDS: Principales factores de riesgo de enfermedad coronaria en diabéticos tipo II

Ajustado por edad y sexo

	% de aumento del riesgo de CI
↑ C-LDL de 1 mmol/l (38,7 mg/dl)	57
↓ C-HDL de 0,1 mmol/l (3,9 mg/dl)	-15
↑ Presión arterial sistólica de 10 mm Hg	15
↑ Nivel de HbA1c del 1%	11

Estrategias terapéuticas en el manejo de la dislipemia diabética



Reducción
del
colesterol-LDL



Corrección de
otras alteraciones
lipídicas

CARDS: Prevención 1ª de la ECV con atorvastatina en la DM tipo 2

Población:

- Edad: 40-75 años
- LDL-C \leq 160 mg/dL
- Triglicéridos \leq 600 mg/dL
- DM tipo 2
- Sin enfermedad vascular conocida
- 1+ Factor de riesgoCV

2838 pacientes

Atorvastatina 10 mg/día
(n=1428)

Placebo
(n=1410)

Seguimiento 4 años

Objetivo primario:

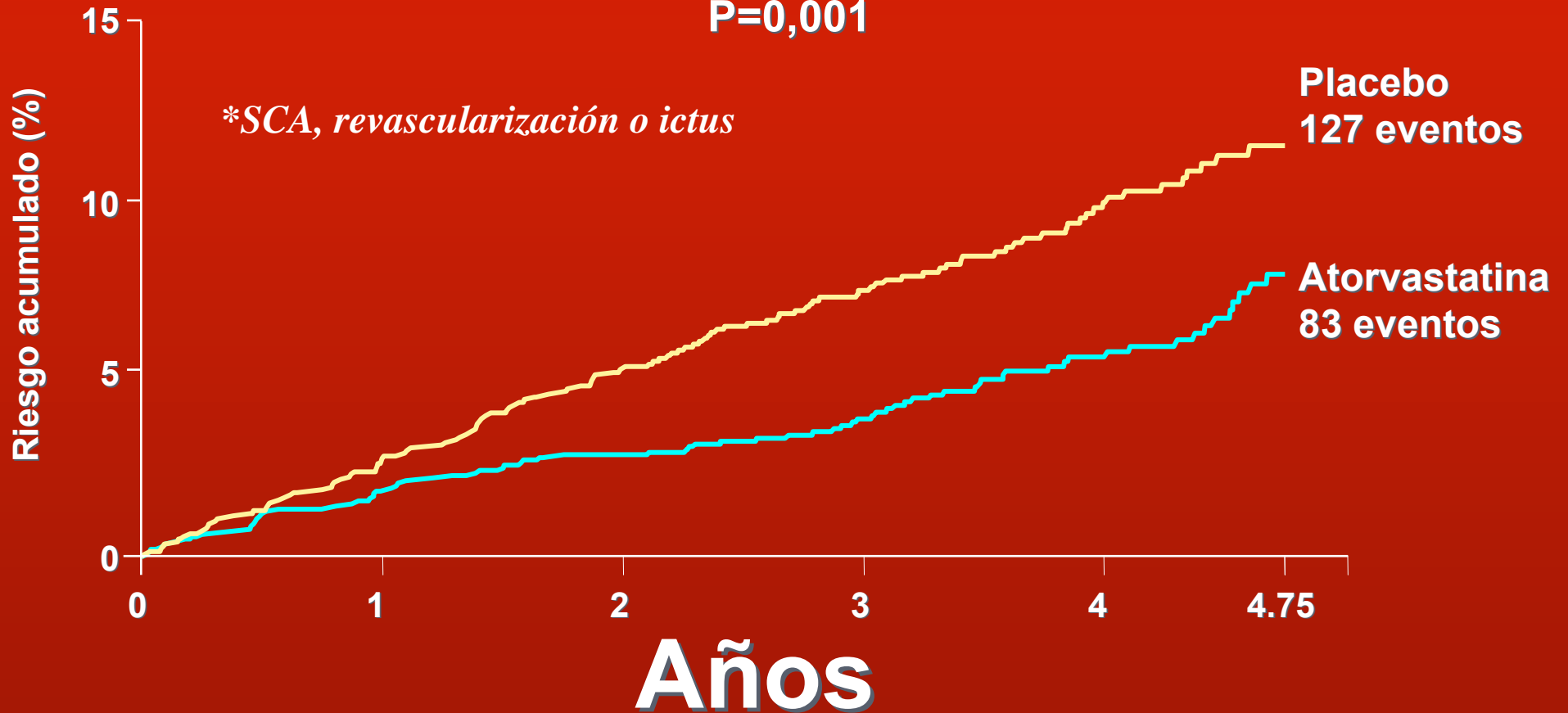
- Incidencia de eventos cardiovasculares mayores:
 - Muerte CV
 - IAM no fatal
 - Ictus
 - Parada resucitada
 - Angina inestable
 - Procedimiento de revascularización coronario

El estudio se paró 2 años antes por resultados significativos

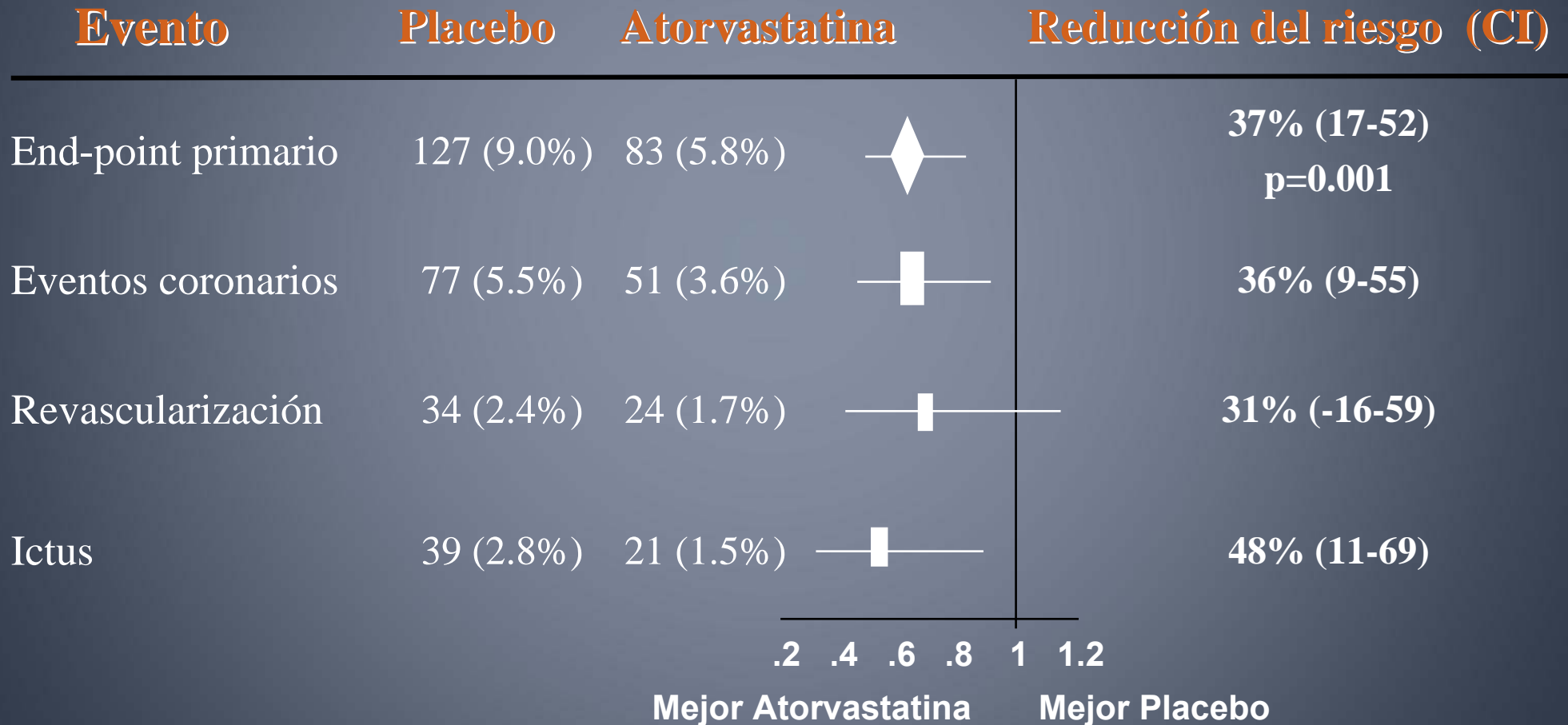
Estudio CARDS: Objetivo primario*

Reducción relativa del riesgo 37% (95% CI: 17-52)

P=0,001



Estudio CARDS



Estudios de prevención 1ª con estatinas que han incluido pacientes diabéticos

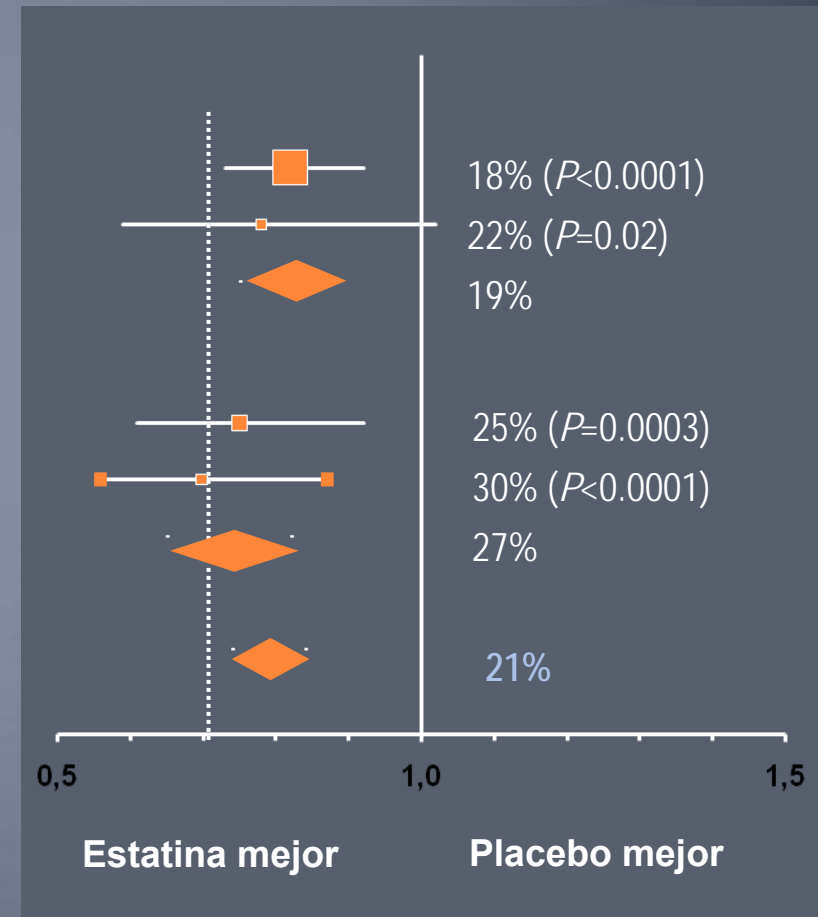
	Fármaco	Nº	Reducción riesgo EC
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatina	155	-44% (NS)
CARDS	Atorvastatina	2838	-37% (p<0,001)
HPS	Simvastatina	2912	-33% (p<0,0003)
ASCOT	Atorvastatina	2532	-16% (NS)
PROSPER	Pravastatina	623	+27% (NS)

Estudios de prevención 2ª con estatinas que han incluido pacientes diabéticos

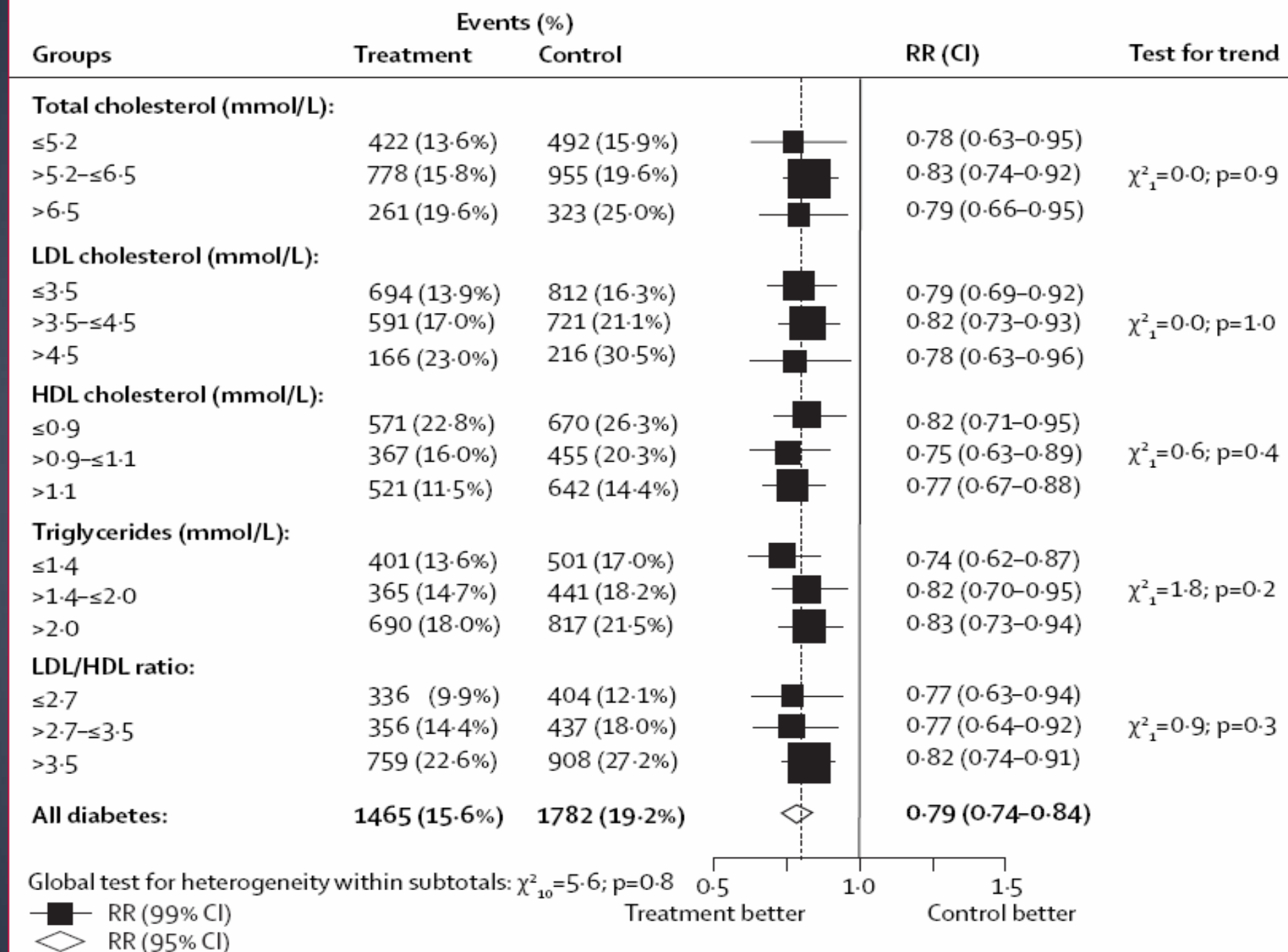
	Fármaco	Nº	Reducción riesgo EC
CARE	Pravastatina	586	-25% (p=0,05)
4S	Simvastatina	202	-55% (p<0,002)
LIPID	Pravastatina	1077	-19% (NS)
LIPS	Fluvastatina	202	-47% (p=0,04)
HPS	Simvastatina	3051	-18% (p<0,002)
4D	Atorvastatina	1255	-8% (NS)

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: Eventos cardiovasculares mayores en Diabetes

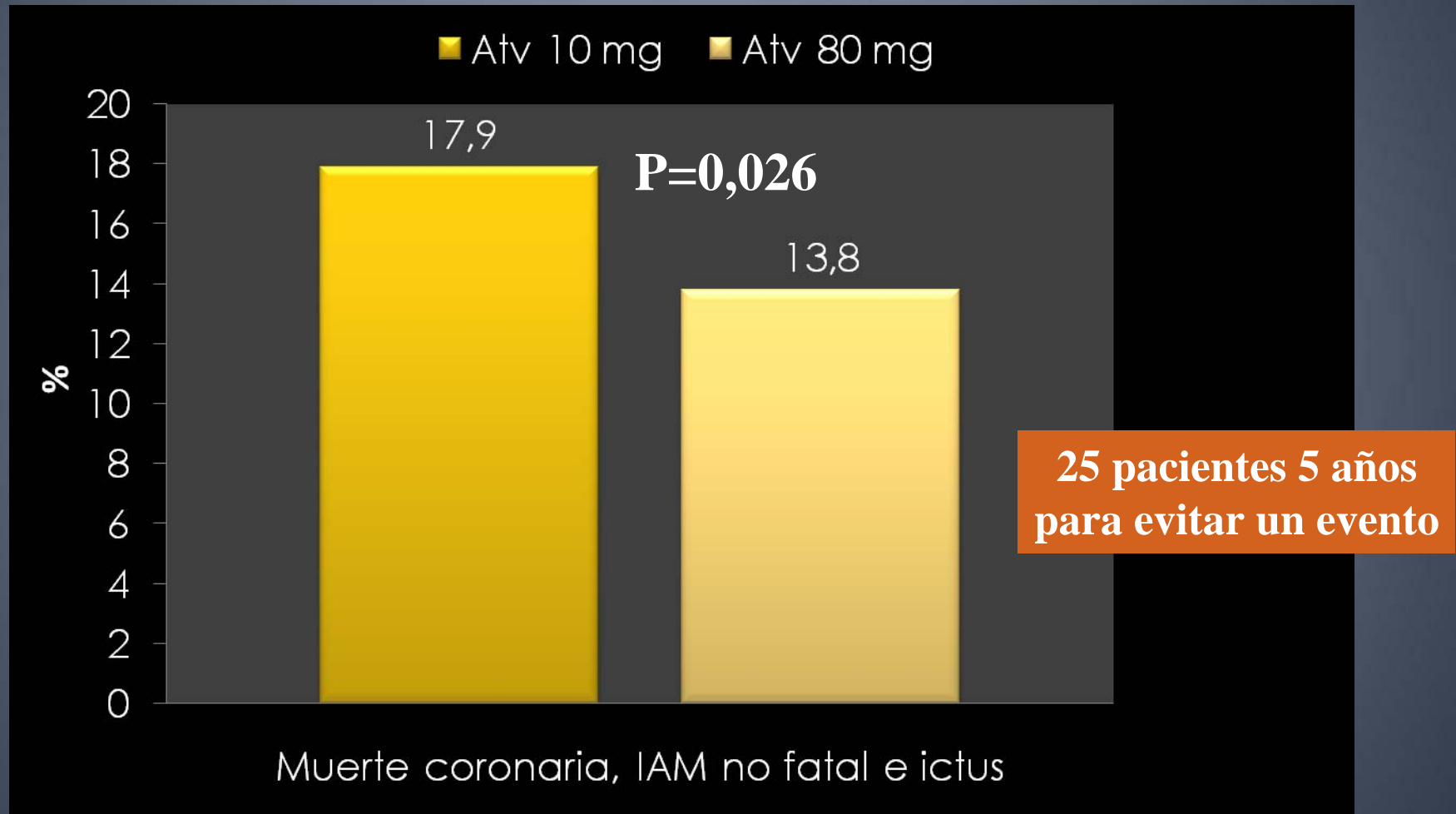
	Tasa eventos n (%)	
	Estatina	Control
Diabetes + ECV		
Enfermedad coronaria	779 (30.3)	918 (36.2)
Otra enfermedad vascular	127 (15.8)	156 (20.7)
Subtotal	906 (26.8)	1074 (32.6)
Diabetes sin ECV		
Hipertensos	422 (10.0)	504 (12.0)
No hipertensos	137 (7.7)	204 (11.2)
Subtotal	559 (9.3)	708 (11.8)
Todos los diabéticos	1465 (15.6)	1782 (19.2)



Groups	Events (%)			RR (CI)	Test for heterogeneity or trend
	Treatment	Control			
Type of diabetes:					
Type 1 diabetes	147 (20.5%)	196 (26.2%)		0.79 (0.62-1.01)	$\chi^2_1=0.0$; p=1.0
Type 2 diabetes	1318 (15.2%)	1586 (18.5%)		0.79 (0.72-0.87)	
Sex:					
Men	1082 (17.2%)	1332 (21.4%)		0.78 (0.71-0.86)	$\chi^2_1=0.1$; p=0.7
Women	383 (12.4%)	450 (14.6%)		0.81 (0.67-0.97)	
Age (years):					
≤65	701 (13.1%)	898 (17.1%)		0.77 (0.68-0.87)	$\chi^2_1=0.5$; p=0.5
>65	764 (18.9%)	884 (21.8%)		0.81 (0.71-0.92)	
Currently treated hypertension:					
Yes	1030 (16.3%)	1196 (19.1%)		0.82 (0.74-0.91)	$\chi^2_1=2.7$; p=0.1
No	435 (14.2%)	586 (19.3%)		0.73 (0.63-0.85)	
Body-mass index:					
<25.0	276 (15.7%)	362 (20.4%)		0.78 (0.64-0.95)	$\chi^2_1=0.5$; p=0.5
≥25.0-<30.0	639 (15.9%)	774 (19.8%)		0.77 (0.68-0.88)	
≥30.0	532 (15.1%)	628 (17.6%)		0.82 (0.71-0.95)	
Systolic blood pressure (mm Hg):					
<160	993 (15.0%)	1276 (19.1%)		0.76 (0.69-0.85)	$\chi^2_1=1.3$; p=0.3
≥160	472 (17.1%)	505 (19.2%)		0.83 (0.71-0.96)	
Diastolic blood pressure (mm Hg):					
≤90	1176 (16.5%)	1417 (19.8%)		0.81 (0.73-0.89)	$\chi^2_1=1.7$; p=0.2
>90	288 (12.9%)	364 (17.1%)		0.73 (0.61-0.87)	
Smoking status:					
Current smokers	266 (17.5%)	347 (22.5%)		0.78 (0.64-0.96)	$\chi^2_1=0.0$; p=0.9
Non-smokers	1199 (15.2%)	1435 (18.5%)		0.79 (0.72-0.87)	
Estimated GFR (mL/min/1.73m²):					
<60	415 (20.6%)	477 (24.0%)		0.83 (0.71-0.97)	$\chi^2_1=2.9$; p=0.09
≥60-<90	816 (15.5%)	961 (18.4%)		0.81 (0.72-0.91)	
≥90	194 (12.5%)	286 (18.7%)		0.65 (0.50-0.84)	



TNT Resultados en pacientes con diabetes



Estrategias terapéuticas en el manejo de la dislipemia diabética



Reducción
del
colesterol-LDL



Corrección de
otras alteraciones
lipídicas

Ensayos de prevención con fibratos en población diabética: Análisis de *Subgrupos*

Study	Fármaco (dosis)	Nº	LDL-C basal mg/dl	Δ LDL-C	Reducción eventos
<i>Prevención primaria</i>					
Helsinki Heart Study	Gemfibrozil (1200 mg/d)	135	203	6%	68% NS
<i>Prevención secundaria</i>					
VA-HIT	Gemfibrozil (1200 mg/d)	627	112	–	24% P=0,05
DAIS	Fenofibrato (200 mg/d)	418	130	6%	23% NS

Koskinen P et al. *Diabetes Care* 1992;15:820-825. | Rubins HB et al. *N Engl J Med* 1999;341:410-418. | DAIS Investigators. *Lancet* 2001;357:905-910.

Diseño FIELD

9795 pacientes, edad 50-75 años, Diabetes mellitus tipo 2 sin clara indicación para tratamiento hipolipemiante (Colesterol total 116-251 mg/dL, mas ratio colesterol total/colesterol-HDL ≥ 4 o triglicéridos $>88,6$ mg/dL)

5 años

Fenofibrato

n=4895

Placebo

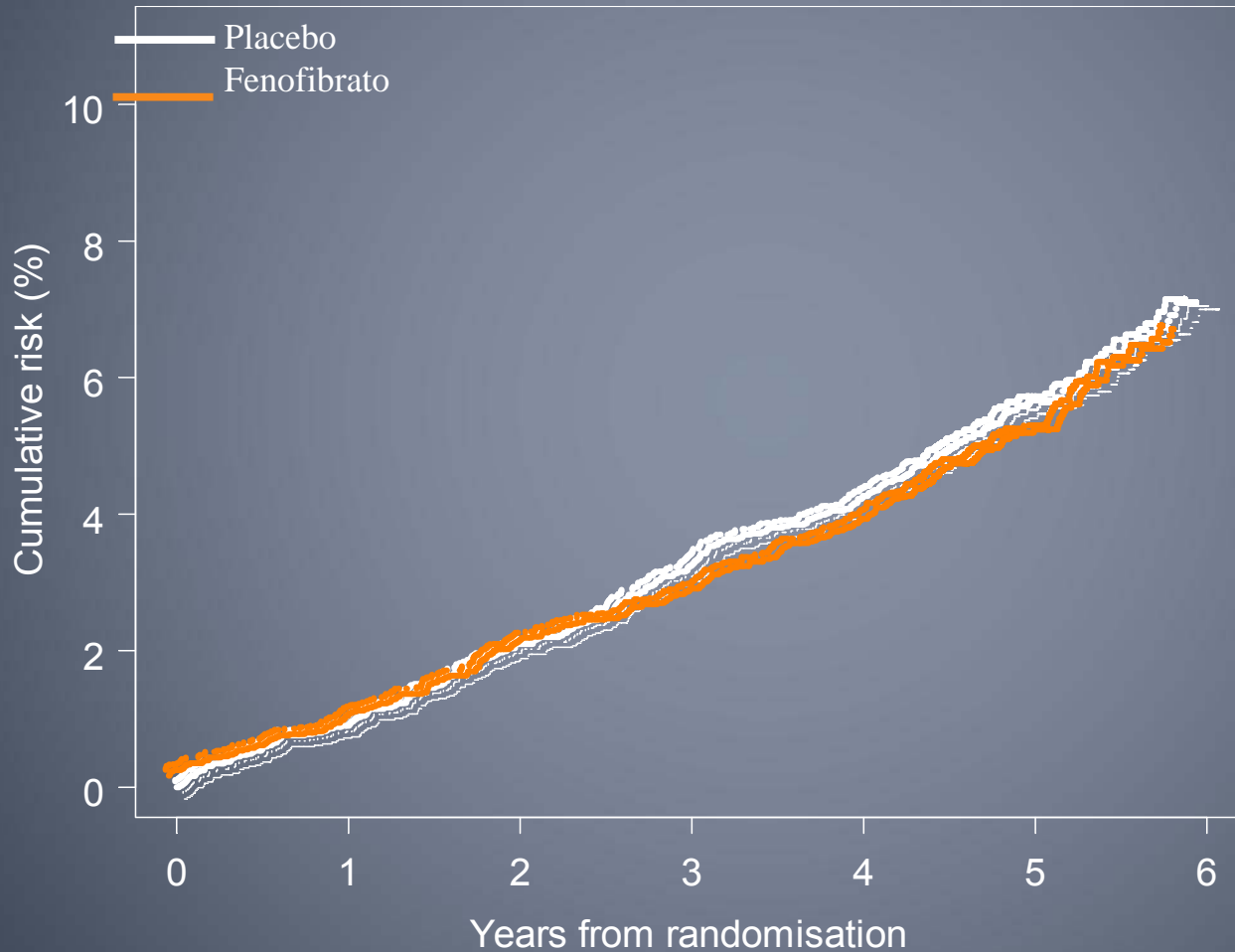
N=4900

Objetivos:

- Primario – Mortalidad coronaria o IAM no fatal
- Secundario – Eventos CV totales, mortalidad CV, mortalidad total, ictus, revascularización coronaria y todas las revascularizaciones.

Resultados: Objetivo primario

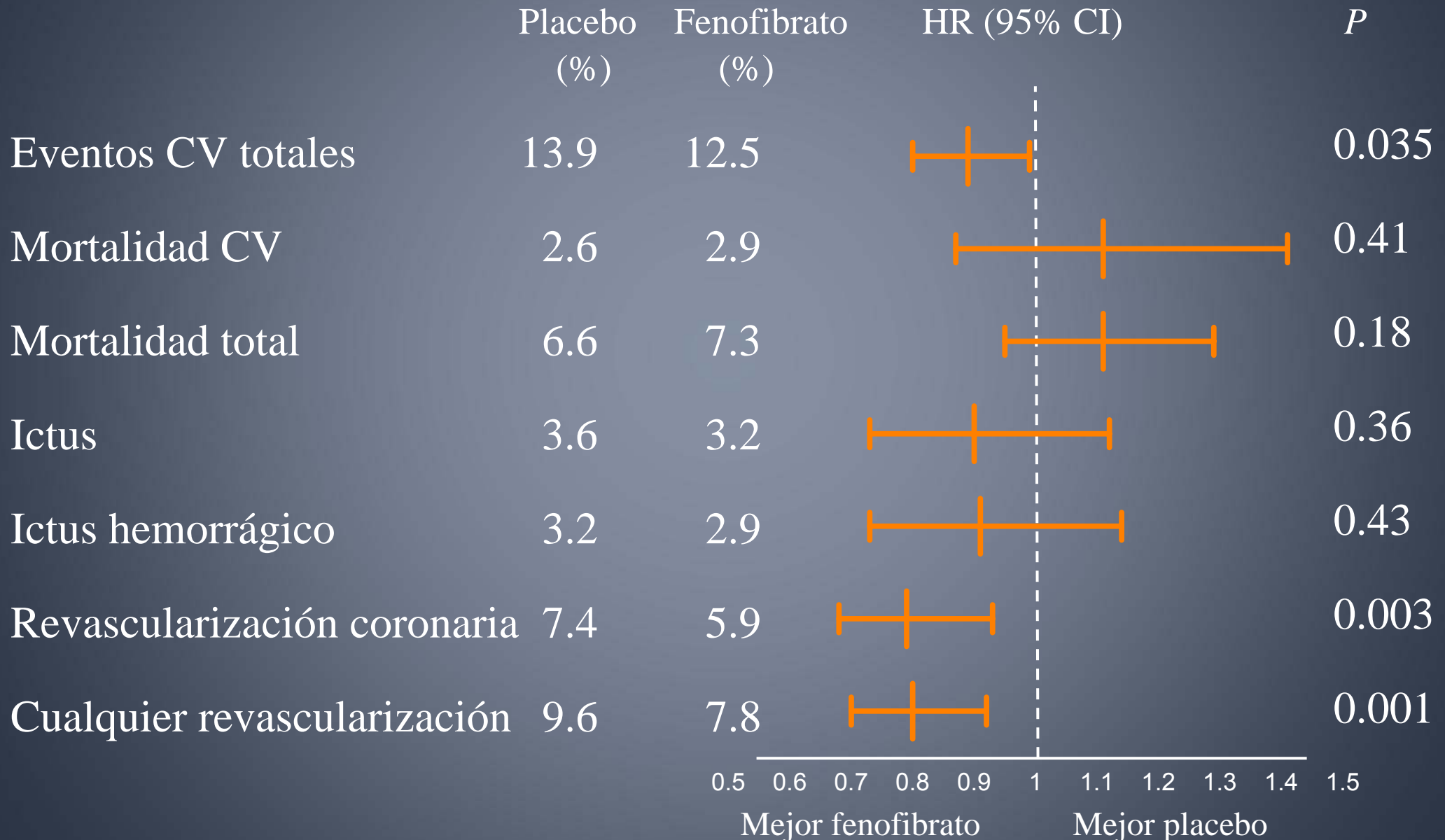
Eventos coronarios (Muerte coronaria + IAM no fatal)



HR = 0,89
95% CI = 0.75–1.05
P=0,16

Placebo	4900	4835	4741	4646	4547	2541	837
Fenofibrate	4895	4837	4745	4664	4555	2553	850

Resultados: Objetivos secundarios



- ¿Deben utilizarse fibratos si persiste hipertrigliceridemia o C-HDL bajo tras el tratamiento con estatinas?

ACCORD Lipid Trial

N=5.800

Diabetes tipo 2 de alto riesgo

Tratamiento: simvastatina 20 mg asociado a

2.900 con
Fenofibrato

2.900 con
Placebo

Seguimiento 4 años
Eventos CV mayores

ATP III recomendaciones

	Objetivo 1 ^a	Objetivo 2 ^o	Comentarios
Enfermedad vascular	C-LDL < 70 mg/dl	Si triglicéridos > 200 mg/dL = ↓ C-no HDL < 100 mg/dL	Siempre se deben añadir estatinas independientemente de la concentración de C-LDL
Sin enfermedad vascular	C-LDL < 100 mg/dl	Si triglicéridos > 200 mg/dL = ↓ C-no HDL < 130 mg/dL	Siempre se deben añadir estatinas independientemente de la concentración de C-LDL

A todo paciente se le debe recomendar una dieta baja en grasas saturadas, ácidos grasos trans y colesterol, el conseguir un peso cercano al ideal y ejercicio físico diario.

ADA 2009 recomendaciones

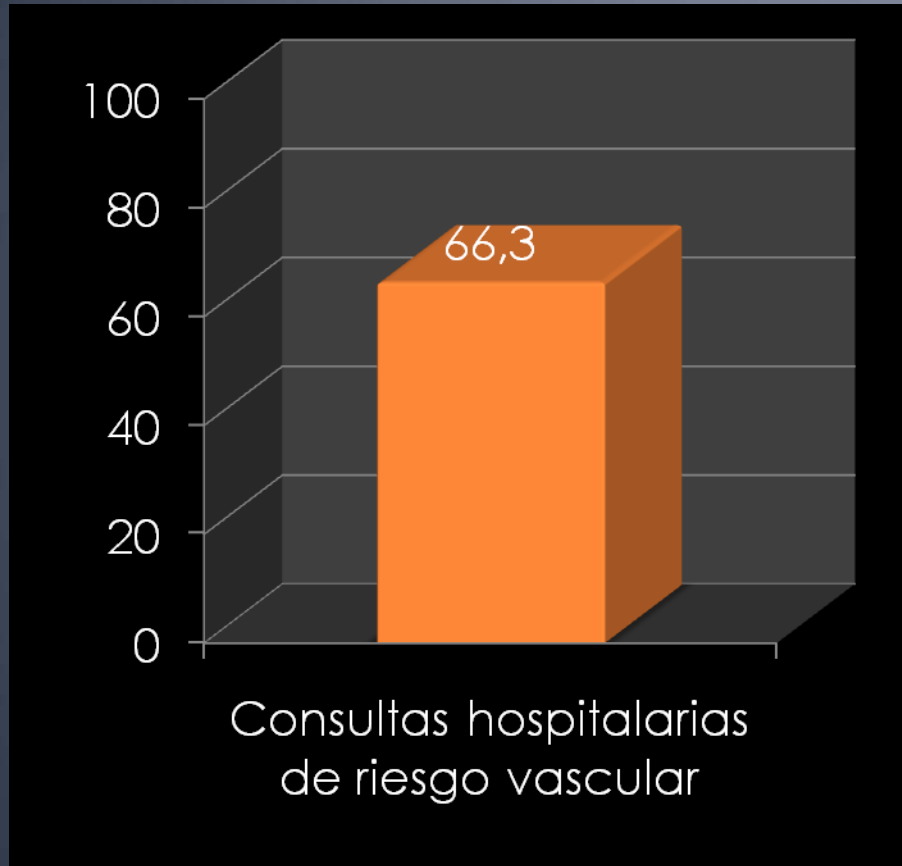
	Objetivo 1 ^a	Objetivo 2 ^o Si no se alcanzan los 1 ^{os} con dosis altas de estatinas o si C-LDL poco por encima de 100	Comentarios
Enfermedad vascular	C-LDL < 70 mg/dl	↓ C-LDL 30-40%	Estatinas independientemente de la concentración de C-LDL*
>40 años con al menos un factor de riesgo	C-LDL < 100 mg/dl	↓ C-LDL 30-40%	Estatinas independientemente de la concentración de C-LDL*
< 40 años	Recomendable C-LDL < 100 mg/dl		

* Se pueden añadir otros hipolipemiantes si no se alcanzan objetivos y ↓ C-LDL < 30-40%

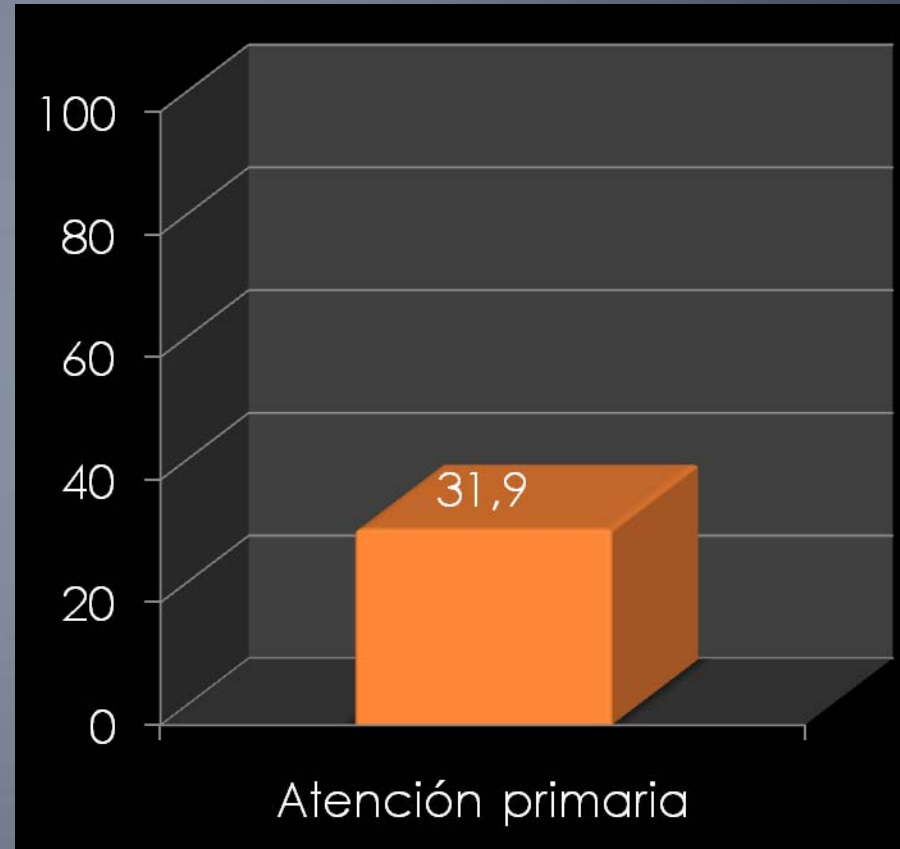
A todo paciente se le debe recomendar una dieta baja en grasas saturadas, ácidos grasos trans y colesterol, el conseguir un peso cercano al ideal y ejercicio físico diario. El mejor control glucémico mejora el perfil lipídico

Los triglicéridos > 500 son un objetivo para reducir el riesgo de pancreatitis

Tratamiento hipolipemiante en prevención 1ª en DM tipo 2

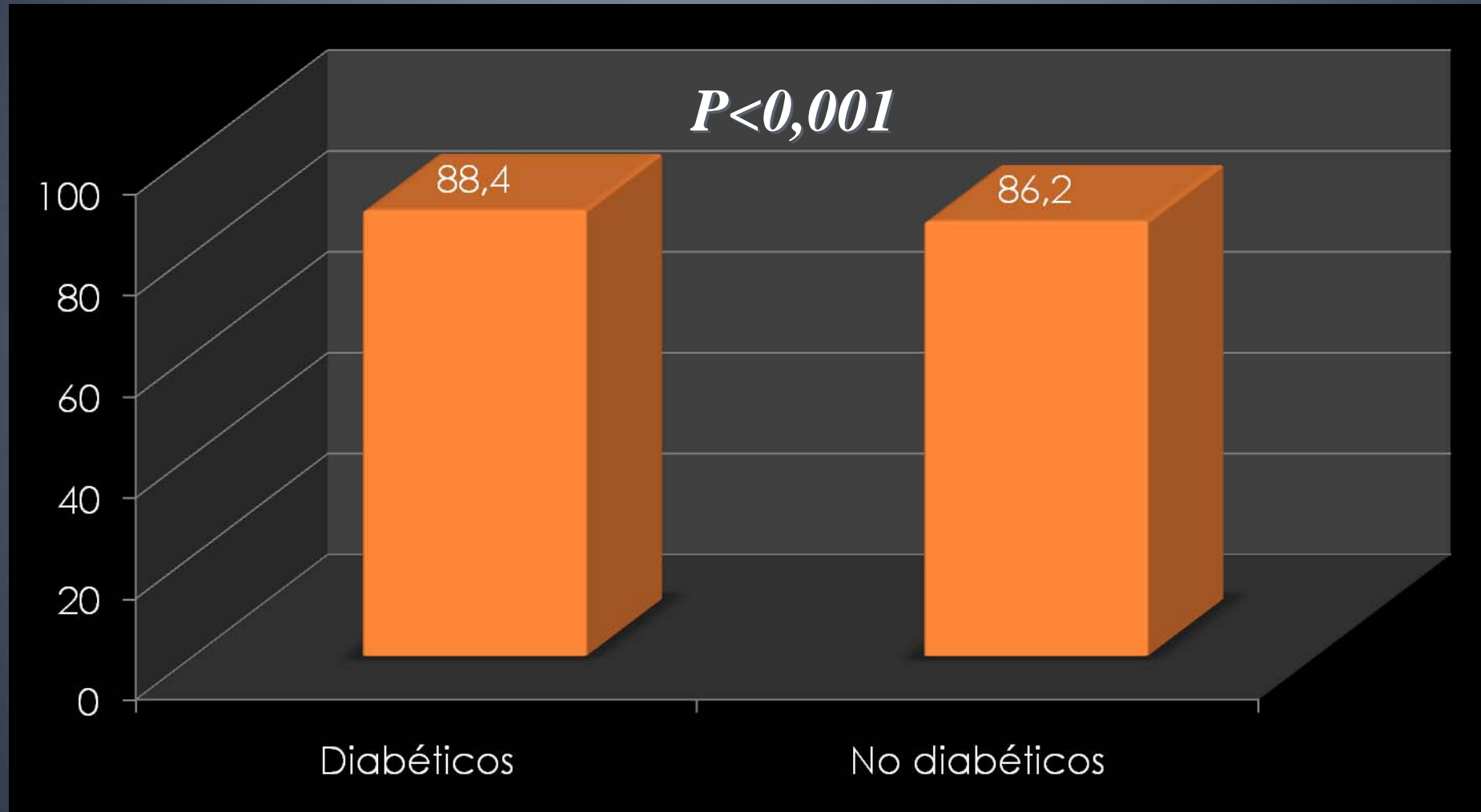


JM Mostaza et al.
Eur J Intern Med 2008; 19: 255-60.

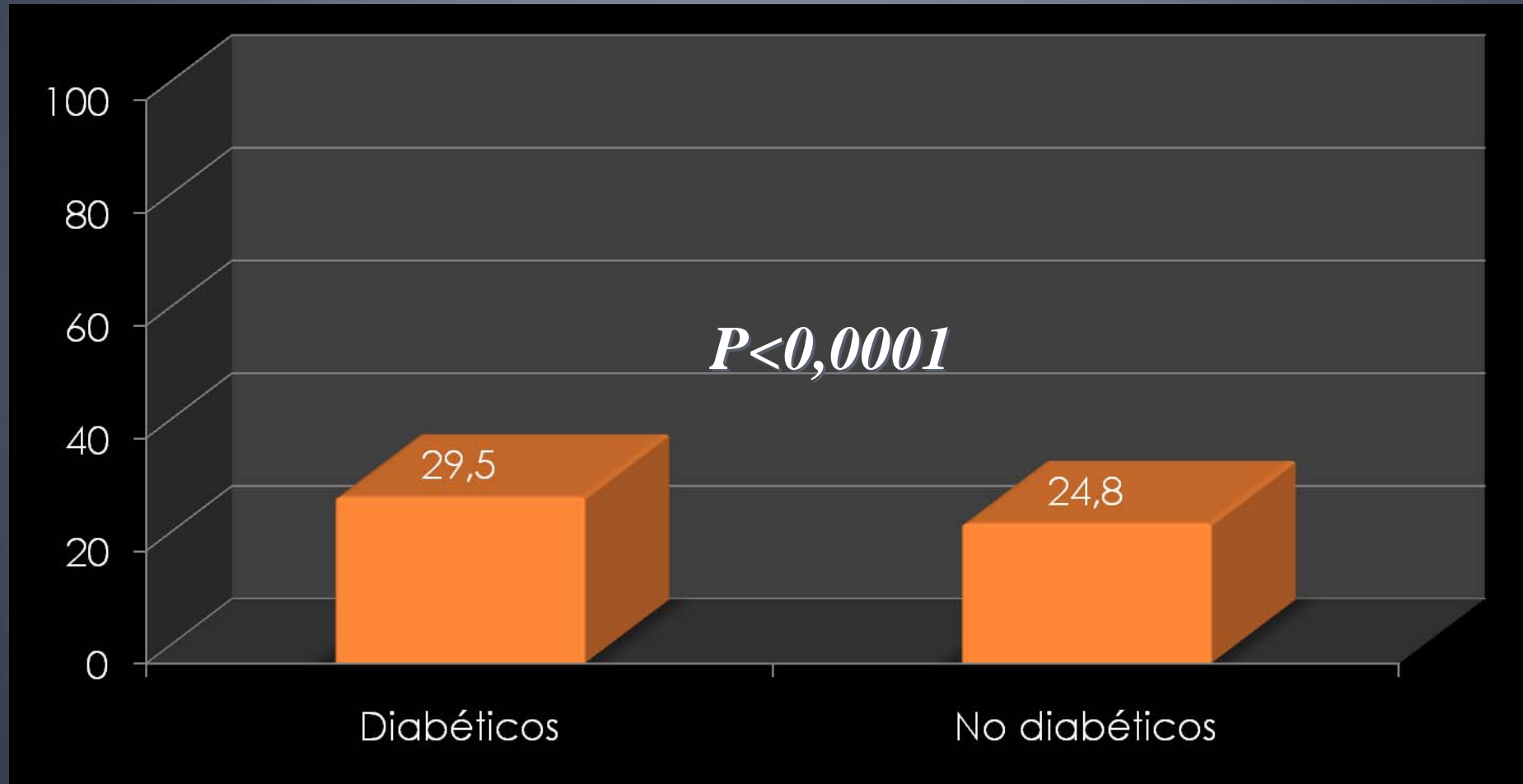


I Vicente et al.
Rev Clin Esp 2006; 206: 225-9.

Tratamiento hipolipemiante en prevención 2ª en DM tipo 2*



Consecución de c-LDL < 100 mg/dl en prevención 2ª en DM tipo 2



El colesterol no-HDL incluye todas las clases de lipoproteínas aterógenas

Atherogenic Lipoproteins
Non-HDL; Apo B100-containing

VLDL

Very low-density lipoprotein

- Made in the liver
- TG >> CE
- Carries lipids from the liver to peripheral tissues

IDL

Intermediate-density lipoprotein

Formed from VLDL due to loss of TG
Also known as a VLDL remnant

LDL

Low-density lipoprotein

Formed from IDL due to loss of TG
CE >> TG

Lp(a)

Lipoprotein (a)

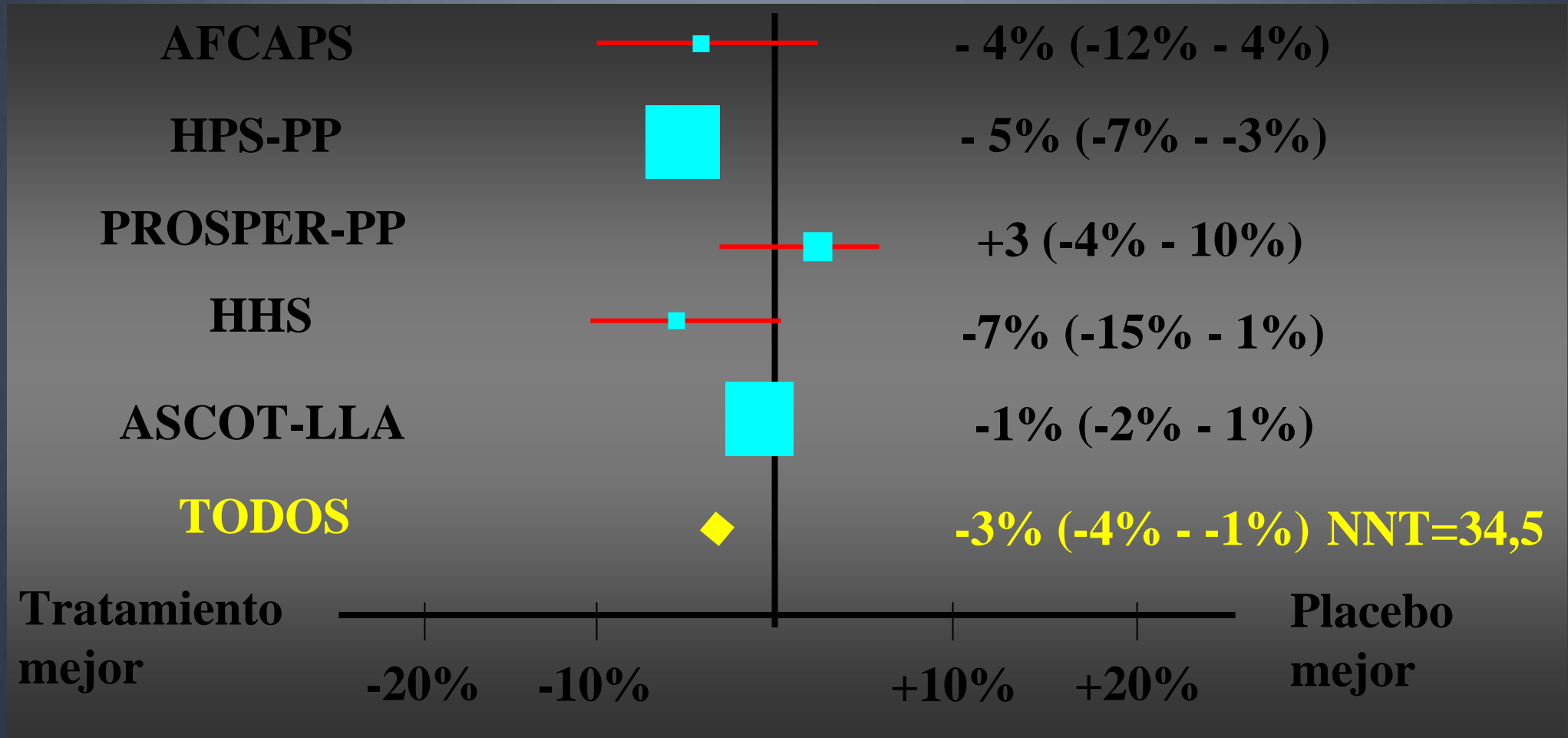
Formed from LDL w/ addition of apo (a)?
Very atherogenic

HDL

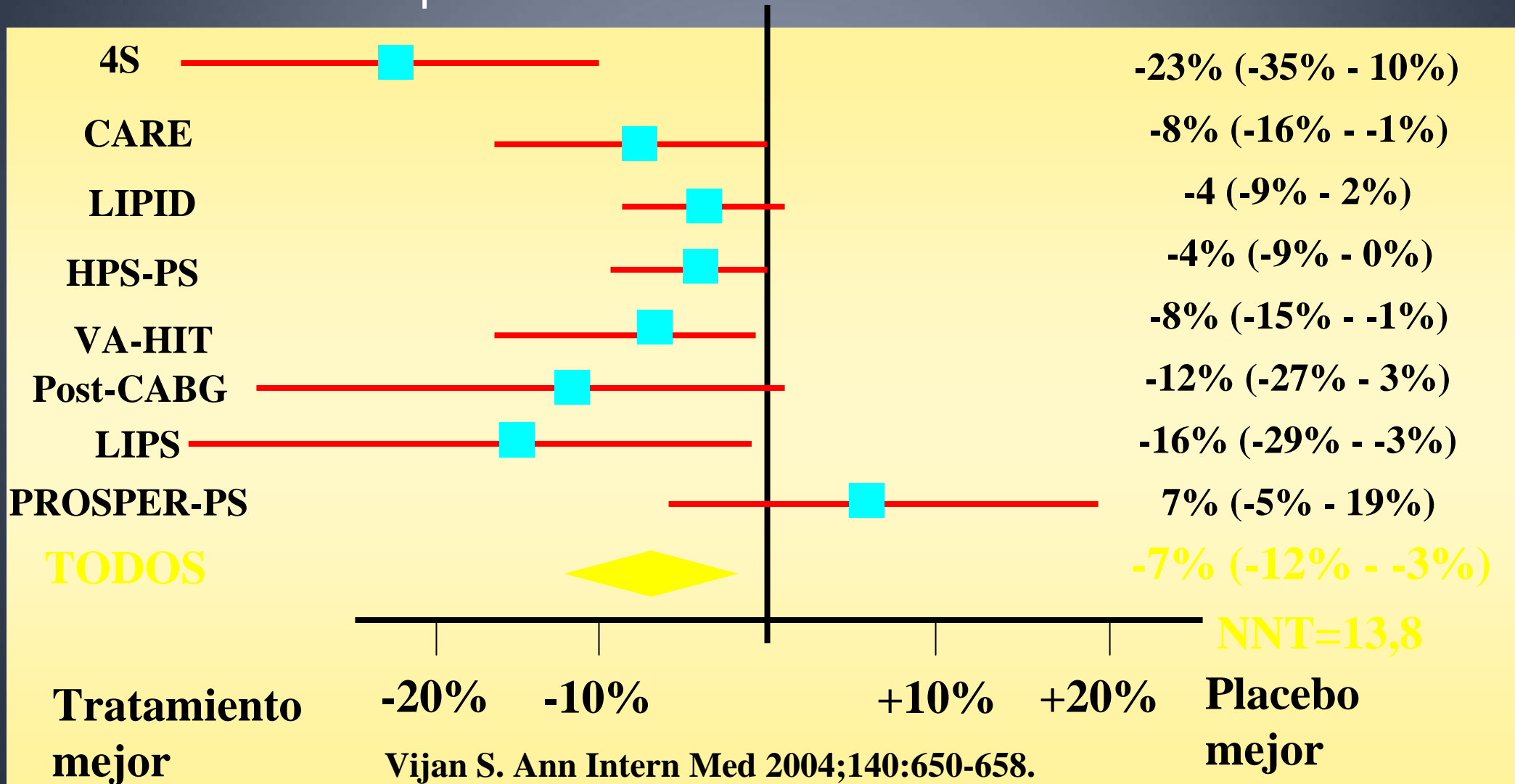
High-density lipoprotein

Removes cholesterol from peripheral tissues

Reducción de riesgo absoluto de ECV con tratamiento hipolipemiante en diabéticos en prevención primaria



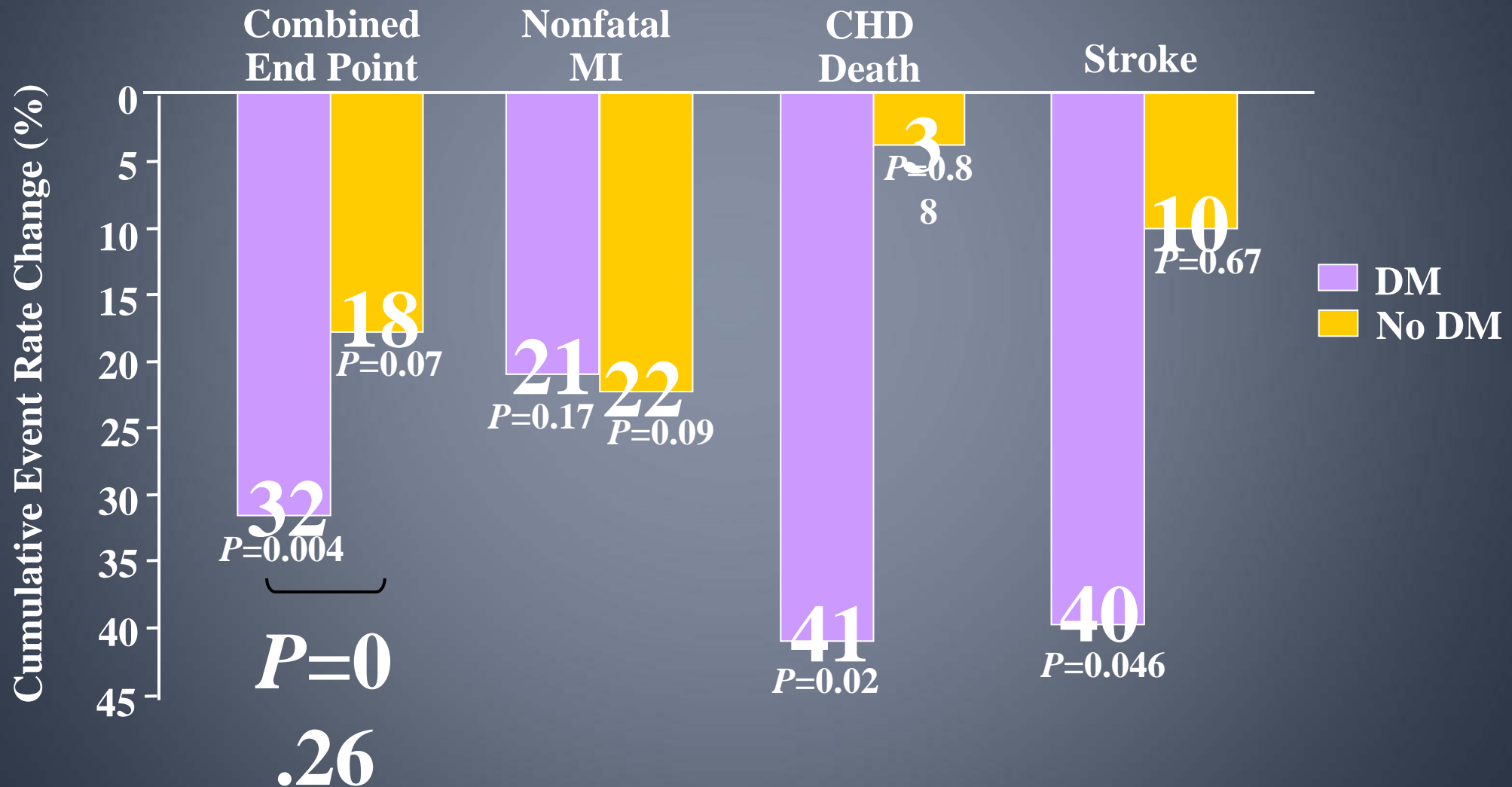
Reducción de riesgo absoluto de ECV con tratamiento hipolipemiante en diabéticos en prevención secundaria



CHD Prevention Trials with Statins in Diabetic Patients Subgroup Analyses

			<u>CHD % Risk↓</u>	
			Overall	Diabetes
Primary prevention				
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatin	155	37	43 (NS)
HPS	Simvastatin	2913	24	20 (P<0.0001)
ASCOT-LLA	Atorvastatin	2532	36	16 (NS)
Secondary prevention				
CARE	Pravastatin	586	23	25 (P=0.05)
4S	Simvastatin	202	32	55 (P=0.002)
LIPID	Pravastatin	782	24	19 (NS)
4S reanalysis	Simvastatin	483	32	42 (P=0.001)
HPS	Simvastatin	3050	24	18.4 (P<0.0001)
Primary/Secondary				
ALLHAT	Pravastatin	3648	9	11 (=NS)

VA-HIT: CVD Risk Reduction with or w/o Diabetes



HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

STUDY DESIGN

- NIH-funded, 3 yr, double-blind, PBO-controlled, factorial trial
- N=160 patients with angiographically proven CAD
- HDL-C < 35 mg/dL (0.9 mmol/L) ; LDL-C < 145 mg/dL (3.7 mmol/L)
- Primary angiographic endpoint: mean change in % stenosis in 9 proximal coronary segments by quantitative angiography
- Primary clinical endpoint: composite of: fatal/nonfatal MI, hospitalization for unstable angina, stroke, revascularization

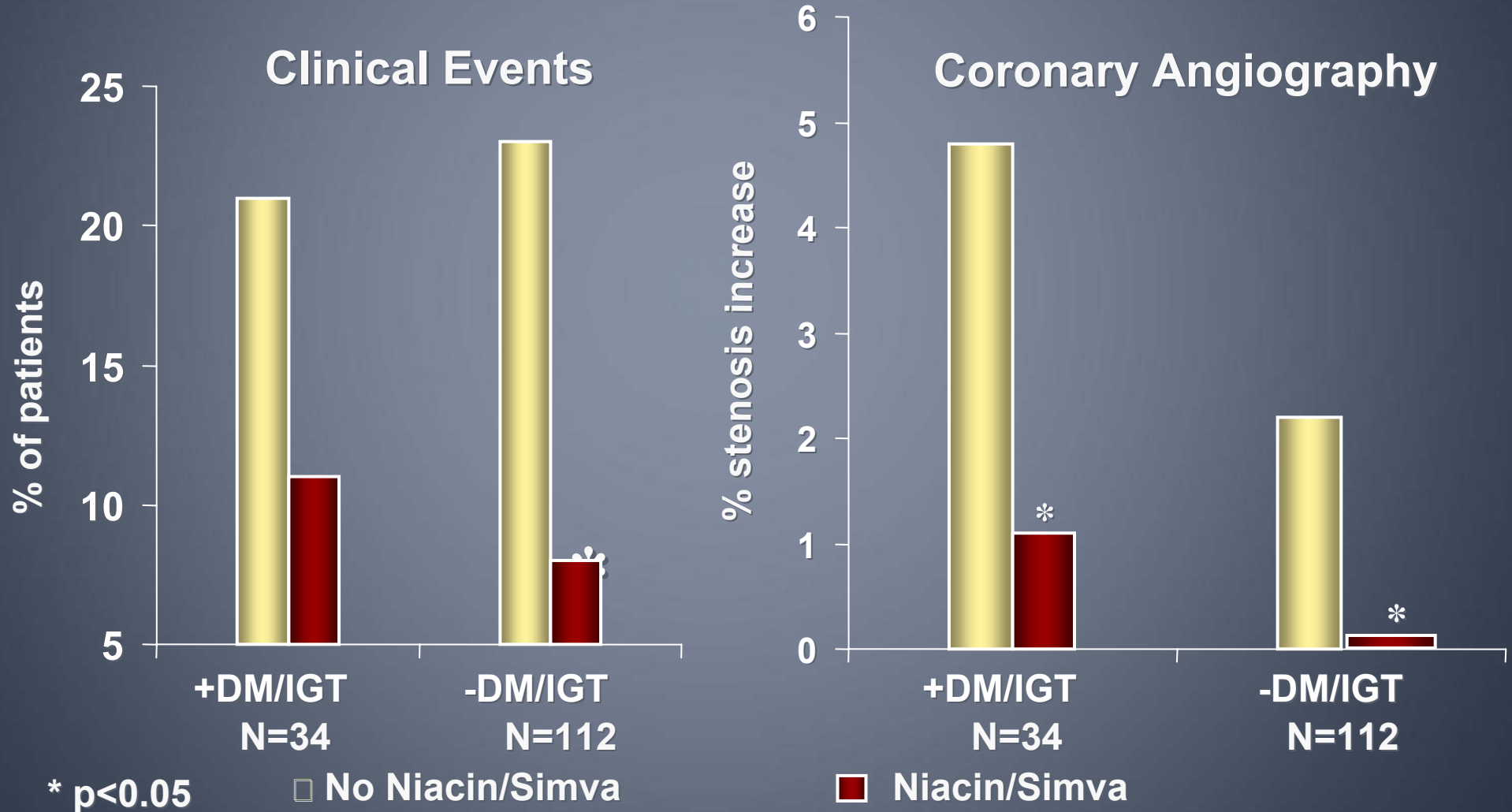
HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

RANDOMIZED TREATMENT ASSIGNMENT

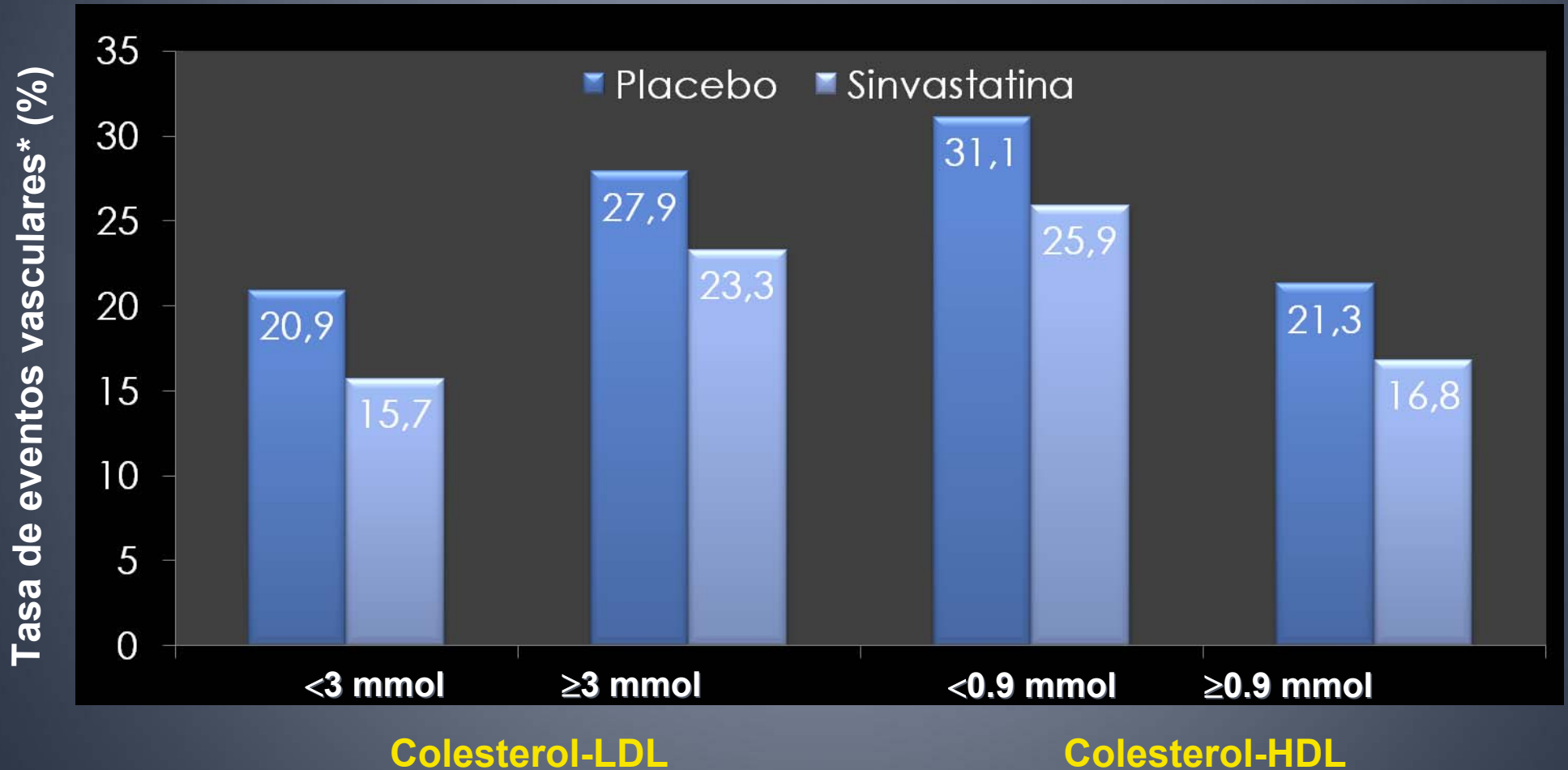
- 1. Niacin (2-4 grams/day) / Simvastatin (10-20 mg/day)
+ Placebo**
- 2. Antioxidant Vitamins + Placebo**
- 3. Niacin (2-4 grams/day) / Simvastatin (10-20mg/day)
+ Antioxidant Vitamins**
- 4. Placebo + Placebo**
Antioxidant Vitamins = Vitamin E 800 IU, Vitamin C 1000 mg,
Beta Carotene 25 mg, Selenium 100 mcg

HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

Patients with Diabetes Mellitus or IGT

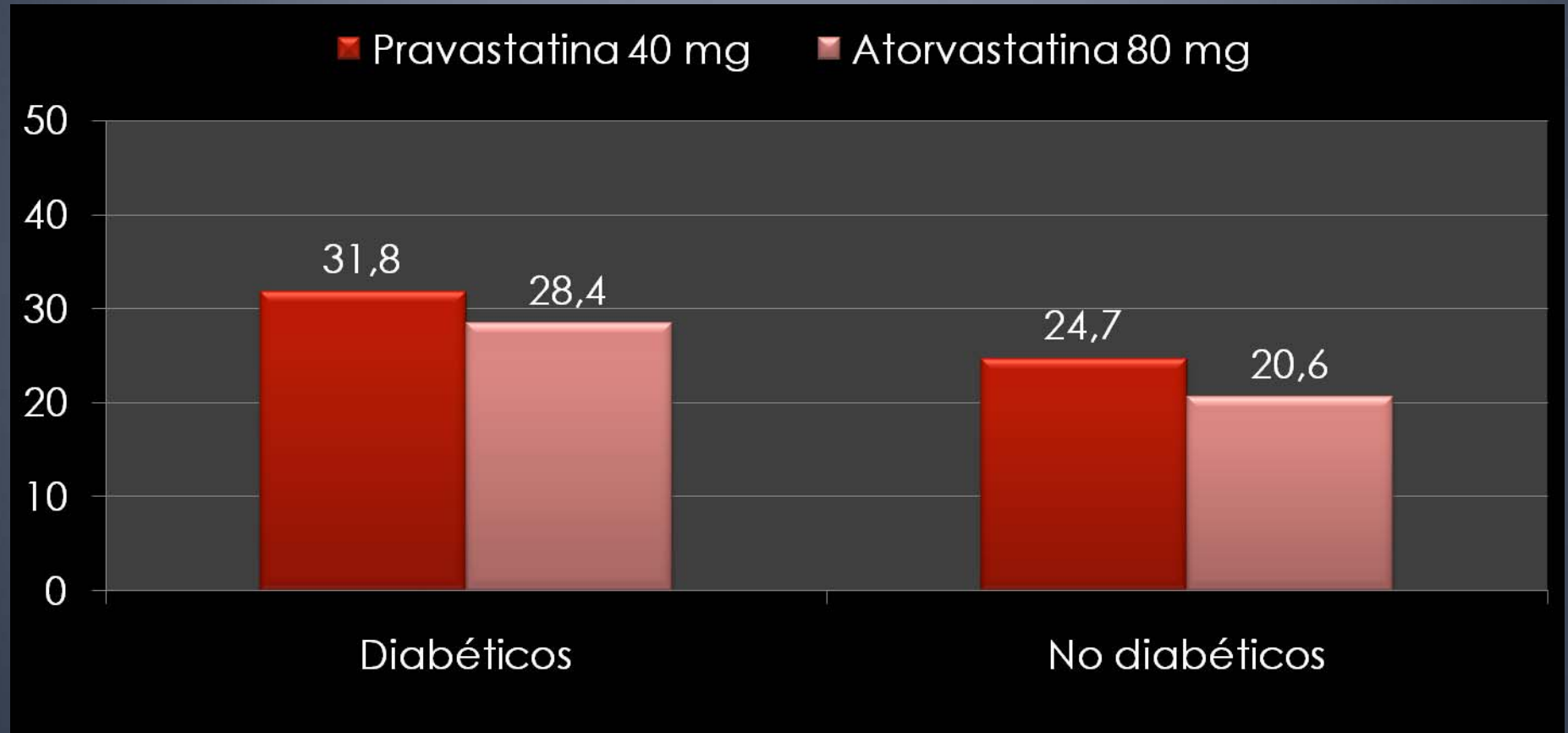


HPS: Los diabéticos se benefician del tratamiento independientemente del C-LDL y HDL n=5963



*IAM, ictus, revascularización o muerte CV

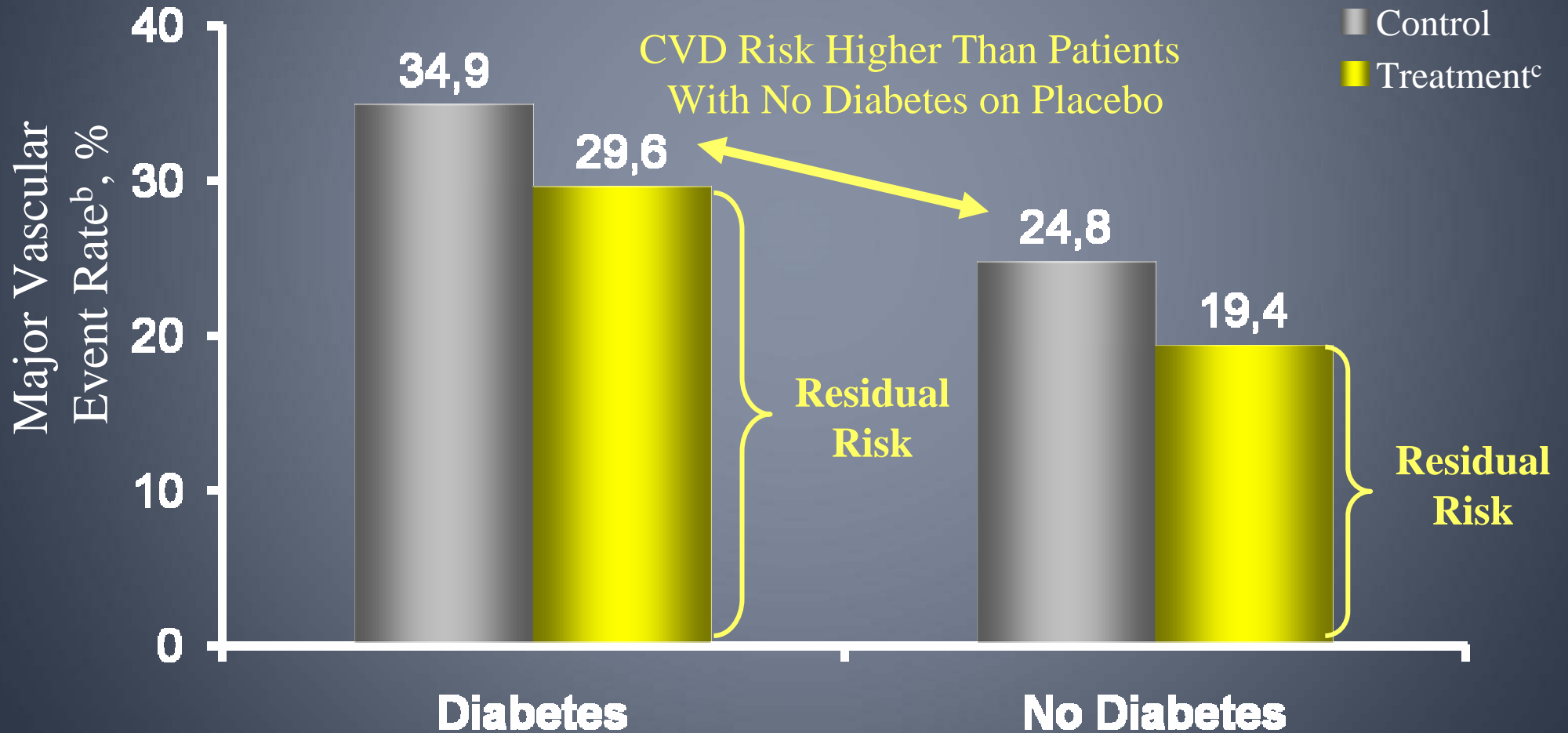
Estudio PROVE-IT: Resultados del objetivo principal según diabetes



Statin Therapy Reduces CVD Events in DM Approximately to Un-Rx'd Risk in Non-Diabetics

CTT Meta-Analysis of 14 Statin Trials^a

CTT Collaborators. *Lancet*. 2008;371:117-125.



^a4.3-year mean follow-up of 18 686 patients with diabetes; n = 71 370 patients with no diabetes

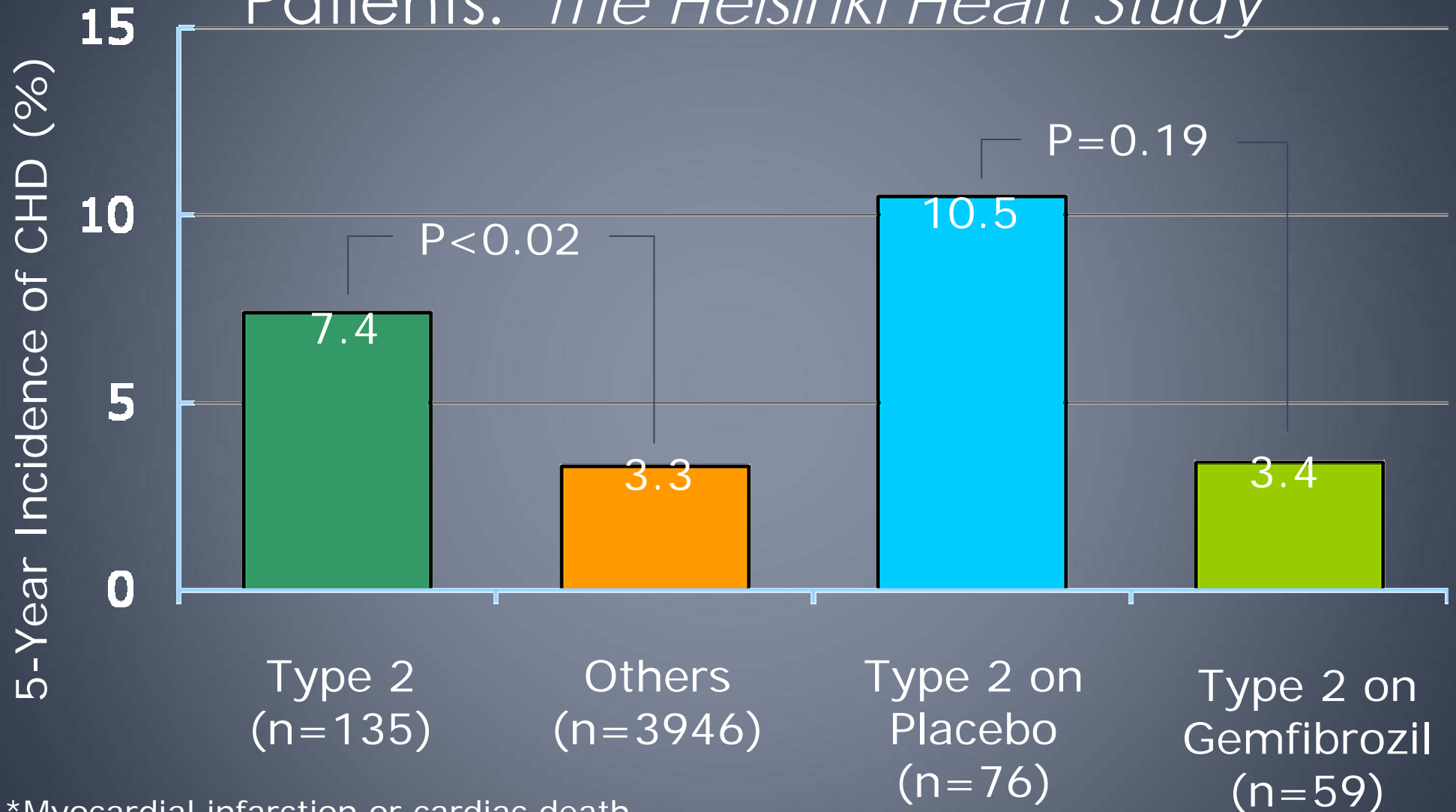
^bNonfatal MI, CHD death, stroke, or coronary revascularization

Helsinki Heart Study (HHS)

- 4.081 varones.
- Edad media 47,3 años.
- Prevención primaria.
- Duración: 5 años.
- Gemfibrozilo 600mg/12h versus placebo.
- Inclusión: colesterol no HDL >200 mg/dL.
- CT 289, C-HDL 47, TG 175

Frick MH. N Engl J Med 1987;317:1.237-45.

Primary CHD* Prevention in Type 2 Diabetic Patients: *The Helsinki Heart Study*



*Myocardial infarction or cardiac death

Adapted from Koskinen P et al. *Diabetes Care* 1992; 15:820-825.

Estudio VA-HIT

(Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial)

- n = 2.531
- Prevención secundaria.
- C-LDL <140mg/dL, C-HDL <40 mg/dL.
- Gemfibrozil 1.200 mg/d.
- Duración 5 años.
- Objetivo primario: IAM no fatal o muerte de causa coronaria.

VA-HIT: Death Due to CHD, Nonfatal MI, and Confirmed Stroke in Diabetic Patients

	<i>Placebo*</i>	<i>Gemfibrozil*</i>	<i>Risk Reduction</i>	<i>P Value</i>
Diabetes	116/318 (36)	88/309 (28)	24%	0.05
No diabetes	214/949 (23)	170/955 (18)	24%	0.009

*Values are numbers with events/total numbers (%)

Adapted from Rubins HB et al. N Engl J Med 1999;341:410-418.

DAIS: Impact of Aggressive Therapy on Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes

Study population

- N=418 (305 men, 113 women)
- Type 2 diabetes
- ≥ 1 minimal lesion on angiography
- Mild elevations of LDL-C or TG + TC:HDL-C ≥ 4

Treatment

- 8 weeks on Step I diet
- Randomized, blinded to micronized fenofibrate (200 mg/d) and placebo

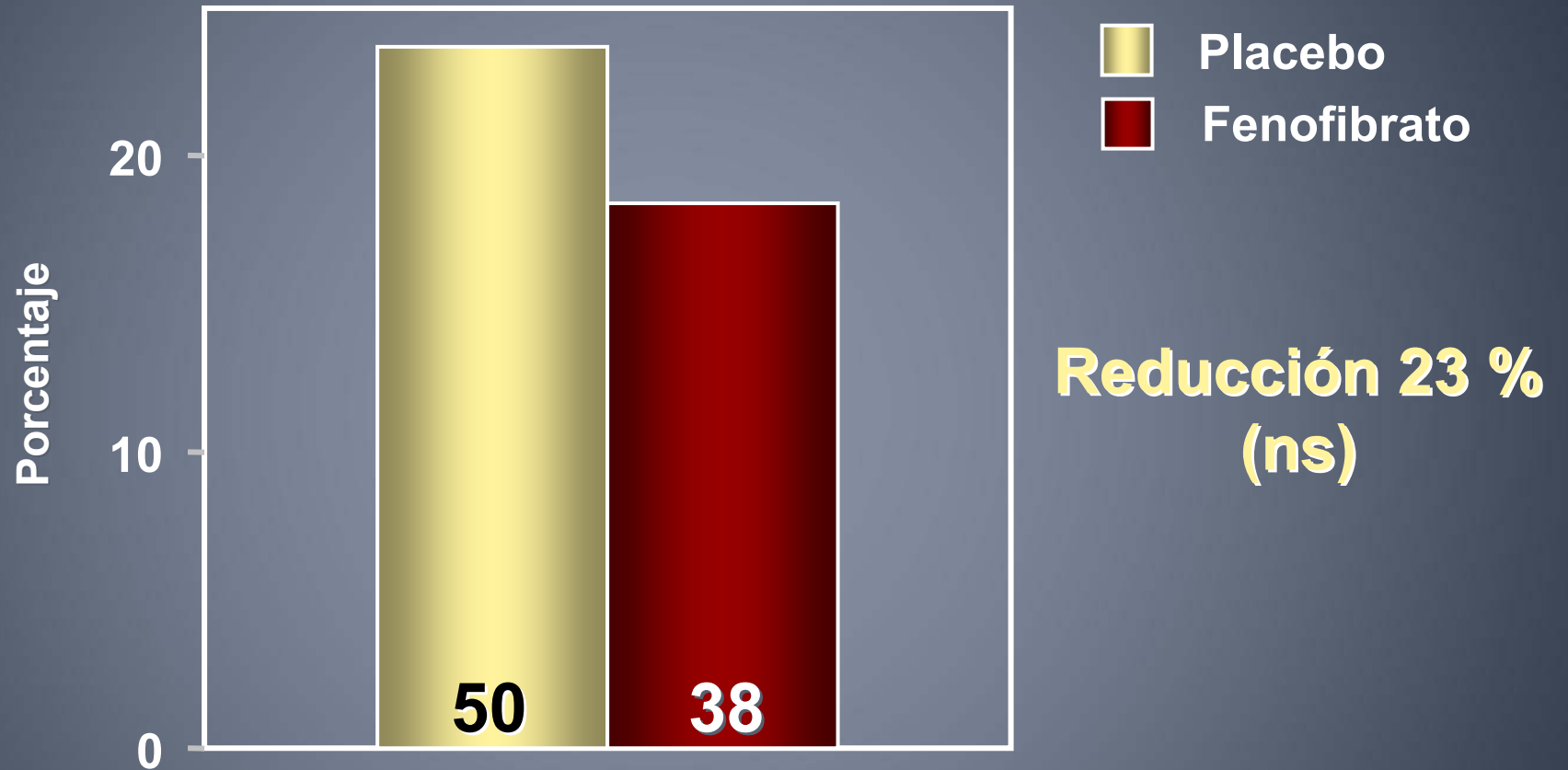
Primary end point

- Progression or regression of CAD on quantitative angiography

DAIS=Diabetes Atherosclerosis Intervention Study.

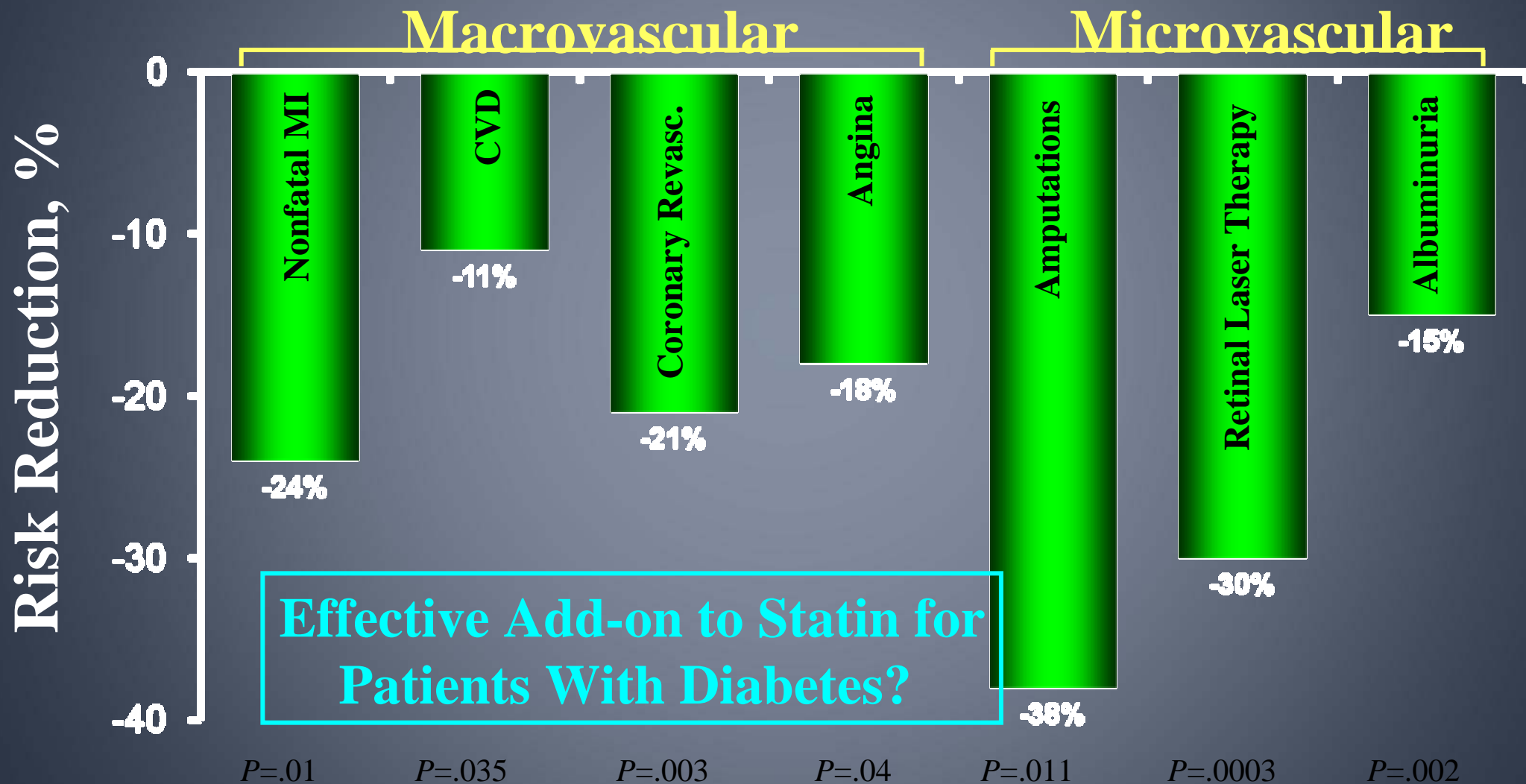
Steiner G et al. *Am J Cardiol.* 1999;84:1004-1010.

DAIS: End-points combinado*



* N° participantes con al menos un evento CV

FIELD: Fenofibrate Reduces the Risk for Vascular Complications of Diabetes



Keech A, et al. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861.

Keech A. *Atherosclerosis Supplements*. 2006;7:342. Abstract