

IX REUNIÓN DE DIABETES Y OBESIDAD



30-31 de Enero de 2015



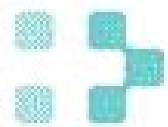
Dislipemia diabética

Fernando Civeira

Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis

Servicio de Medicina Interna

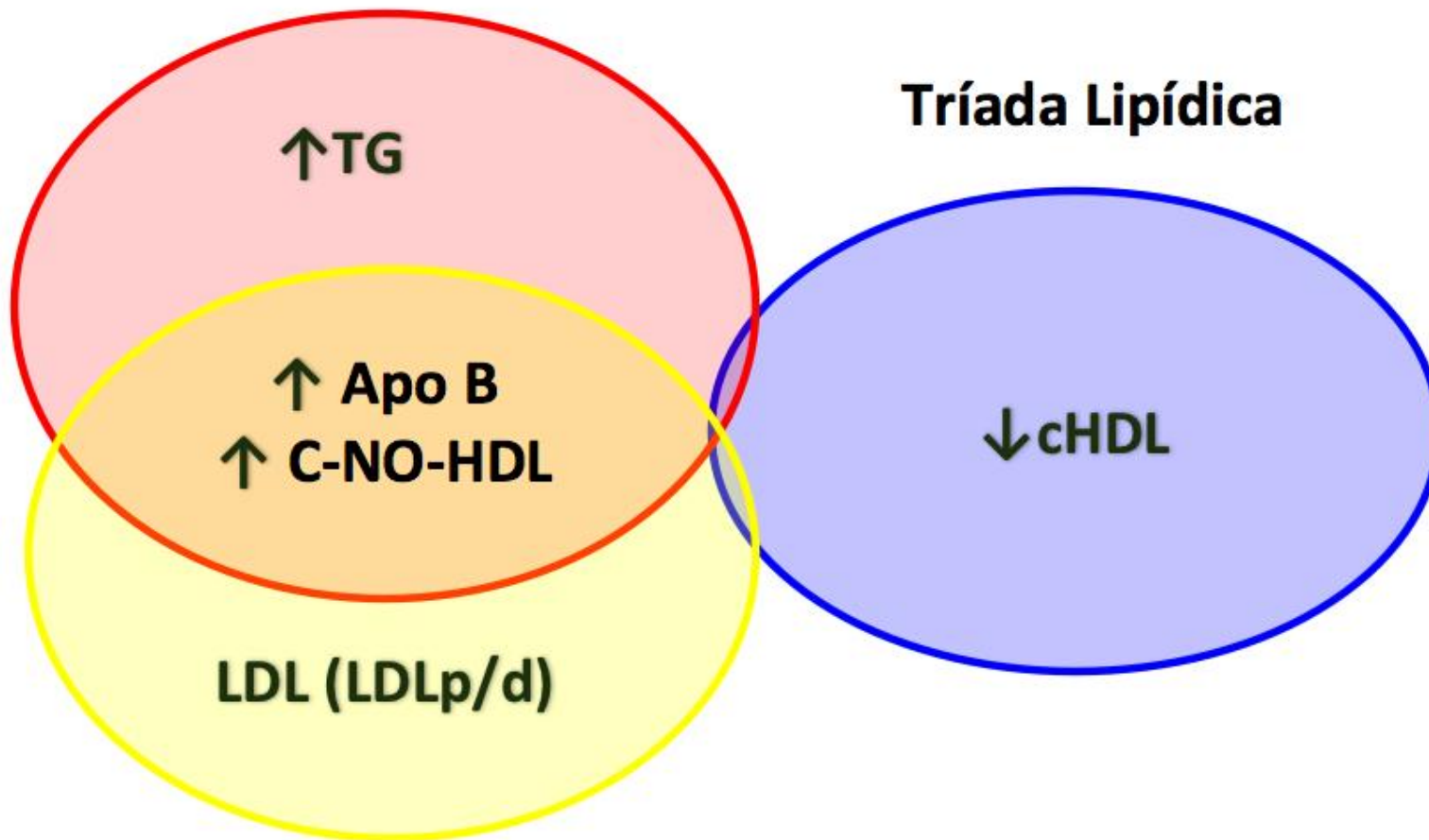
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza



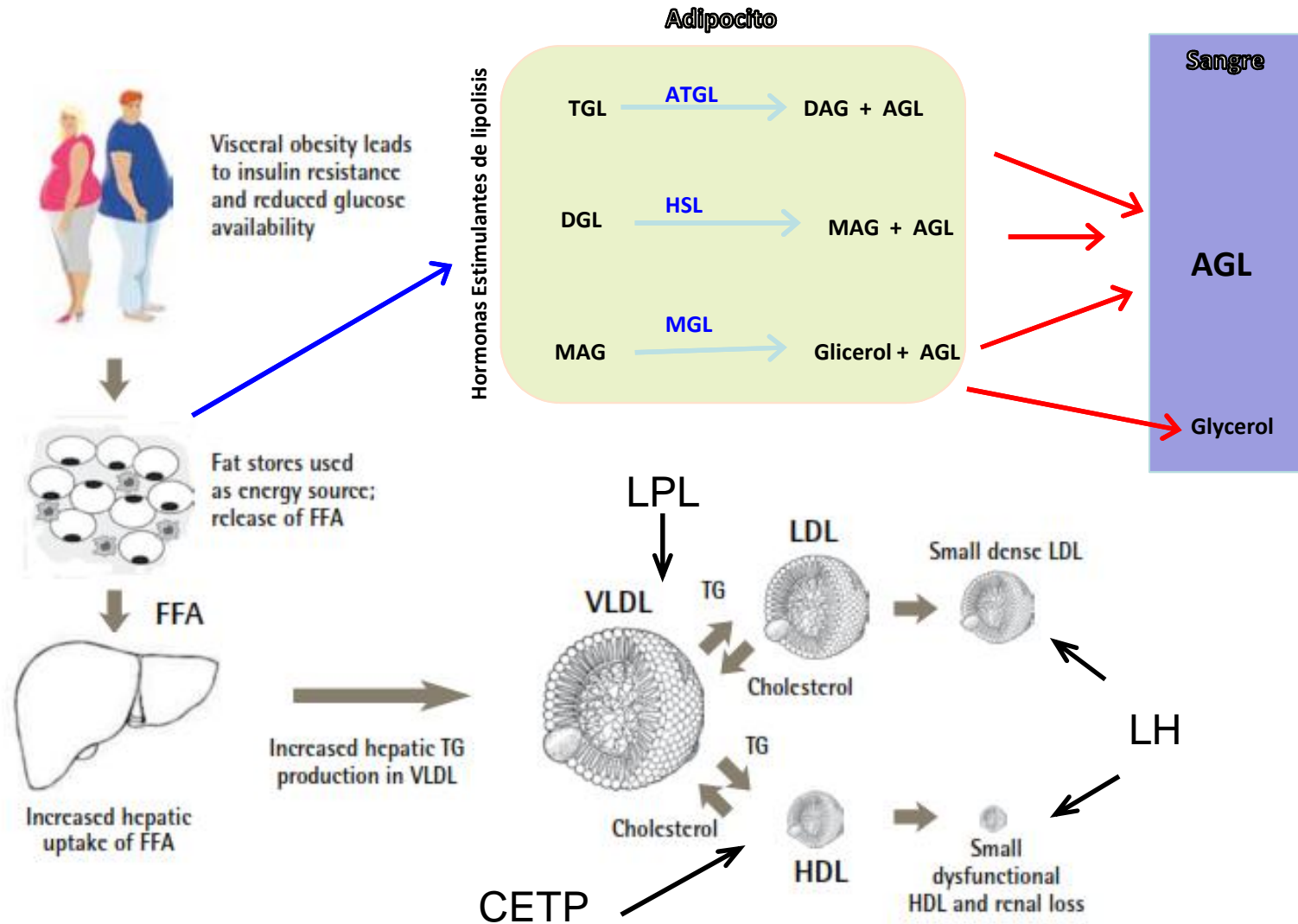
Hospital Universitario
Miguel Servet



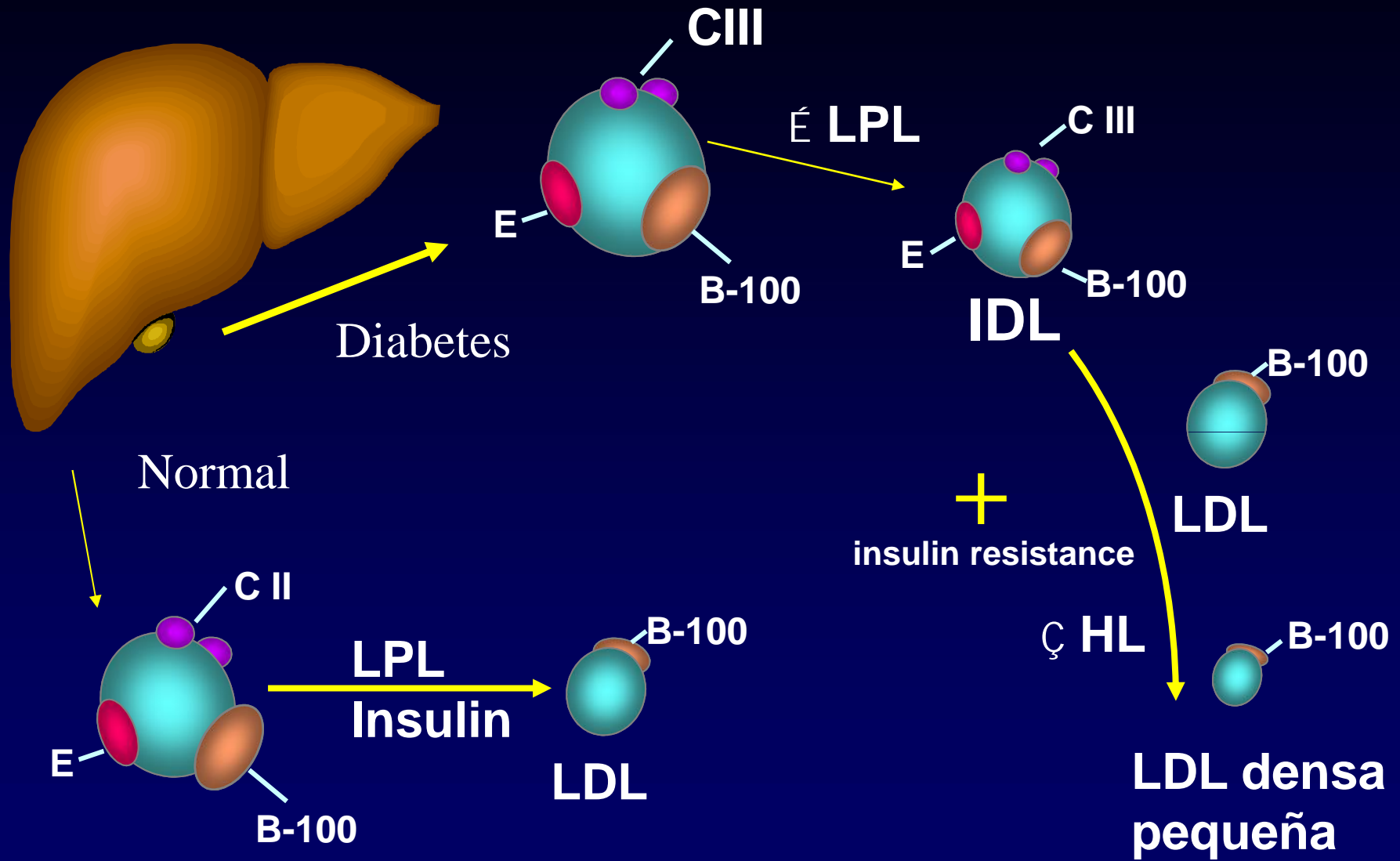
Dislipemia diabética



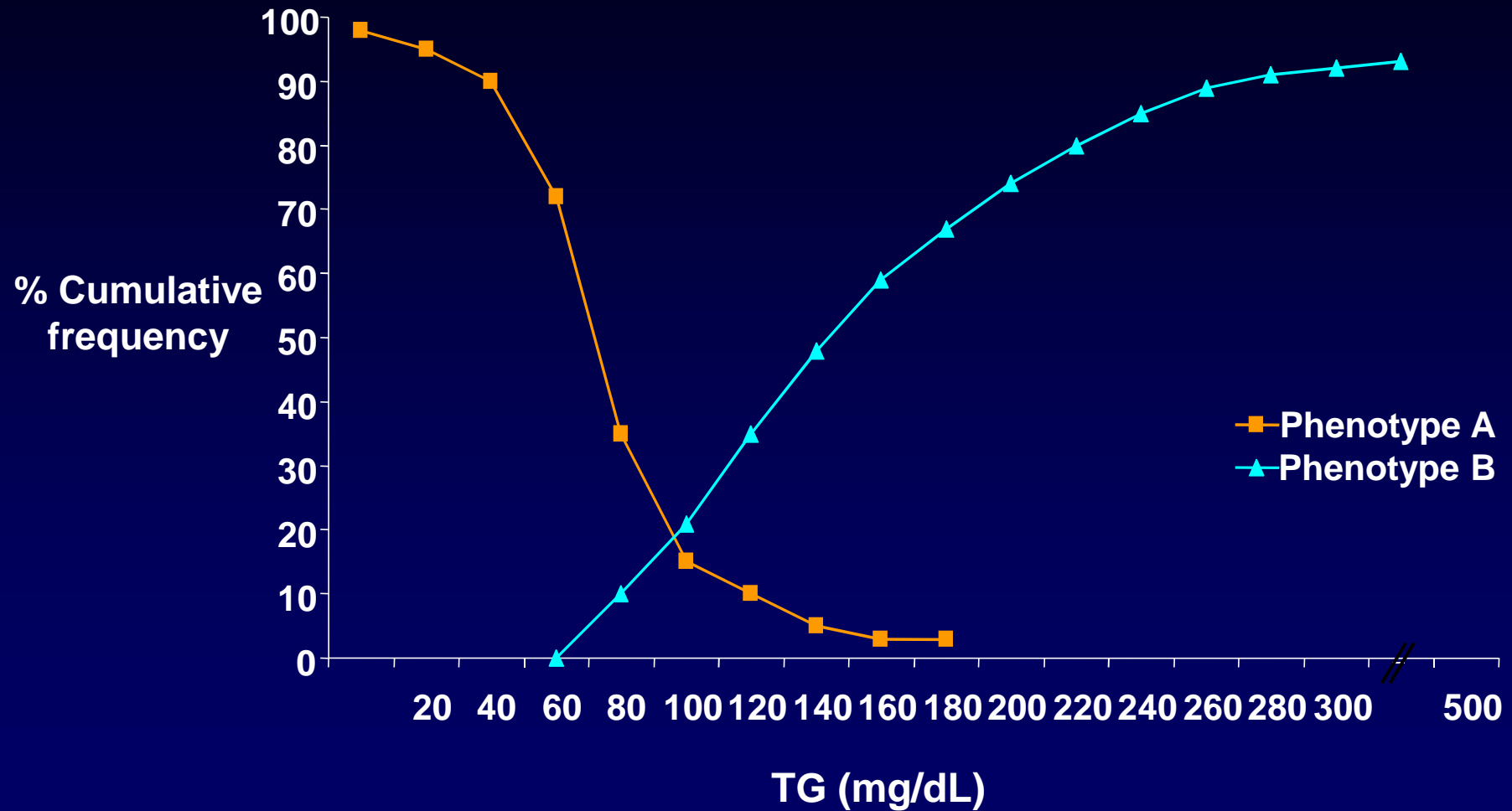
Patogenia dislipemia diabética



Metabolismo lipídico en Diabetes

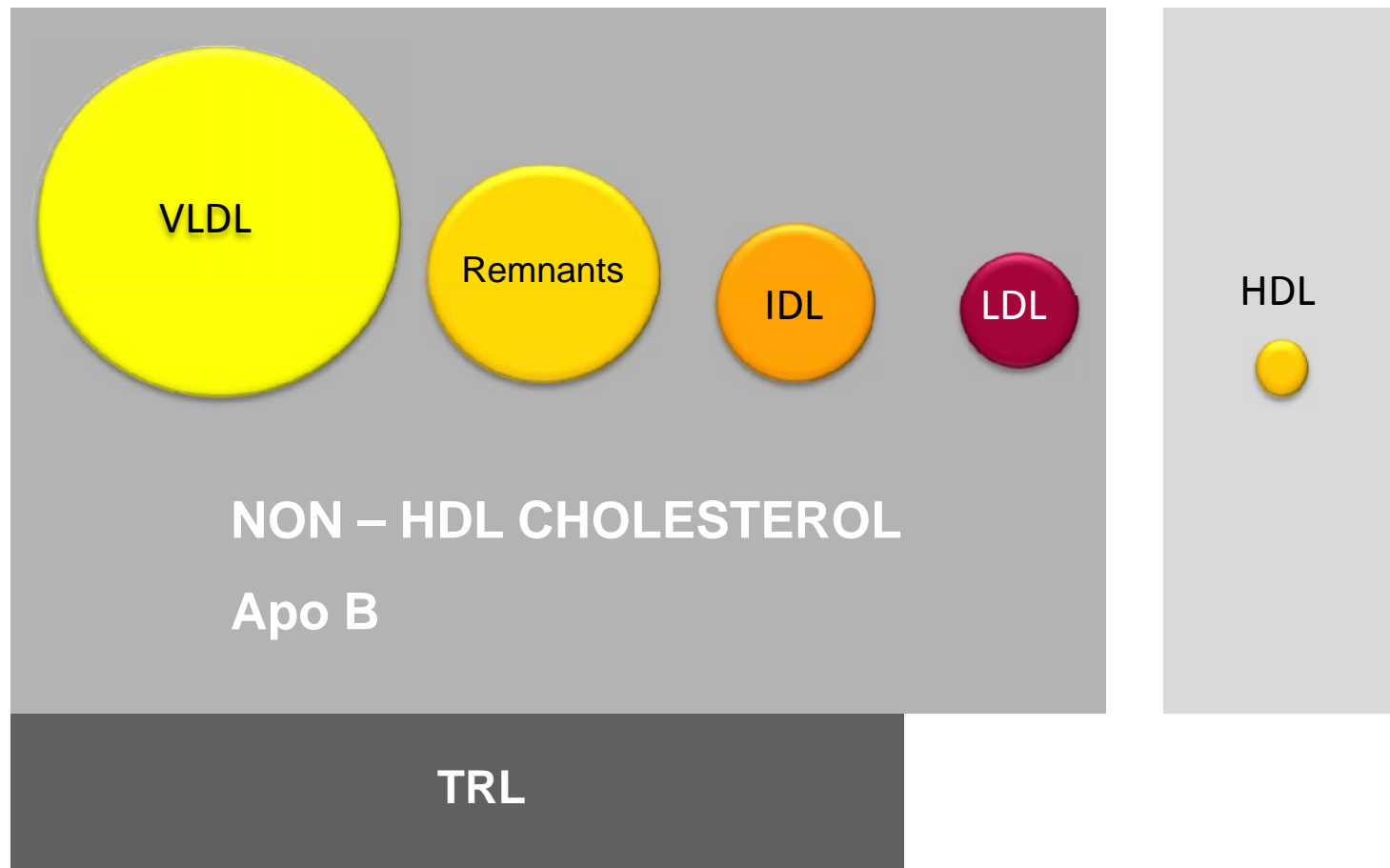


Distribución del fenotipo de LDL y triglicéridos

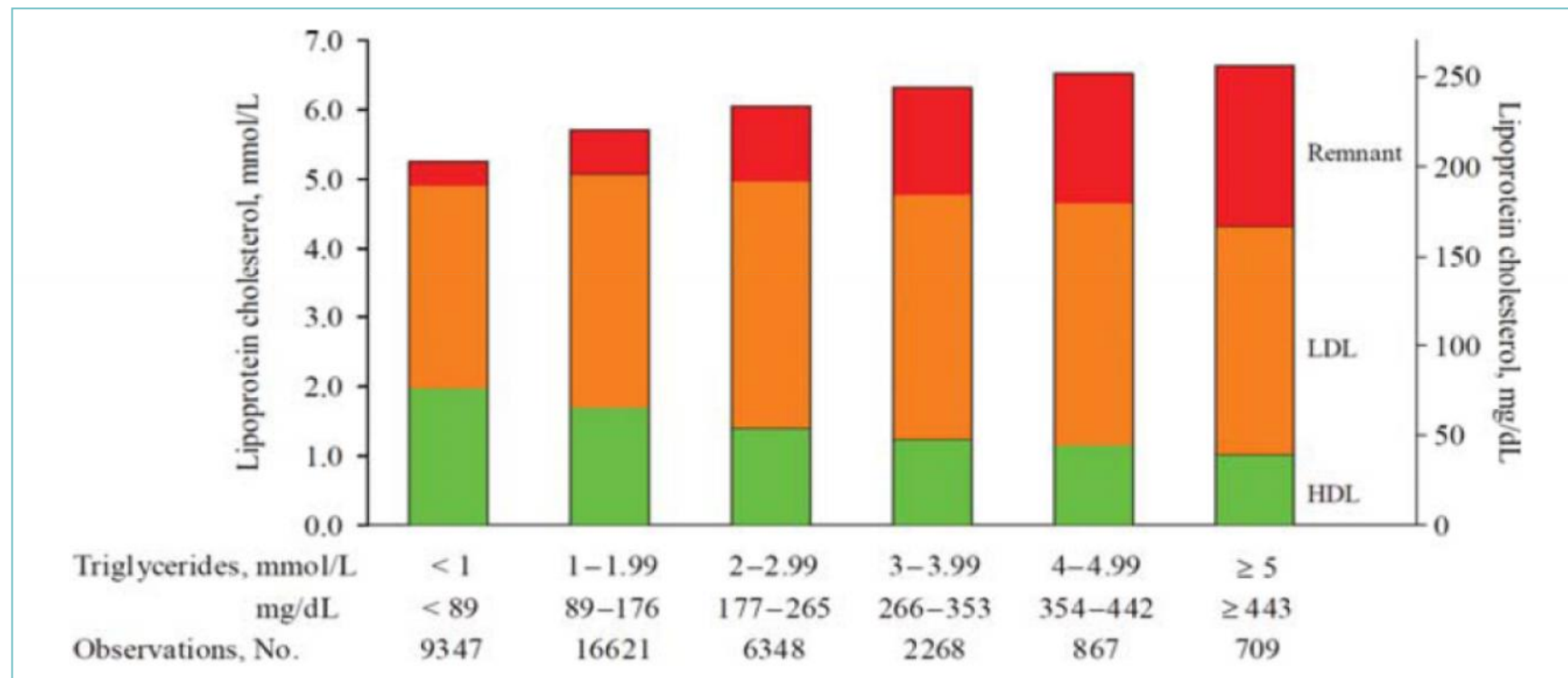


Austin M, et al. *Circulation* 1990;82:495-506.

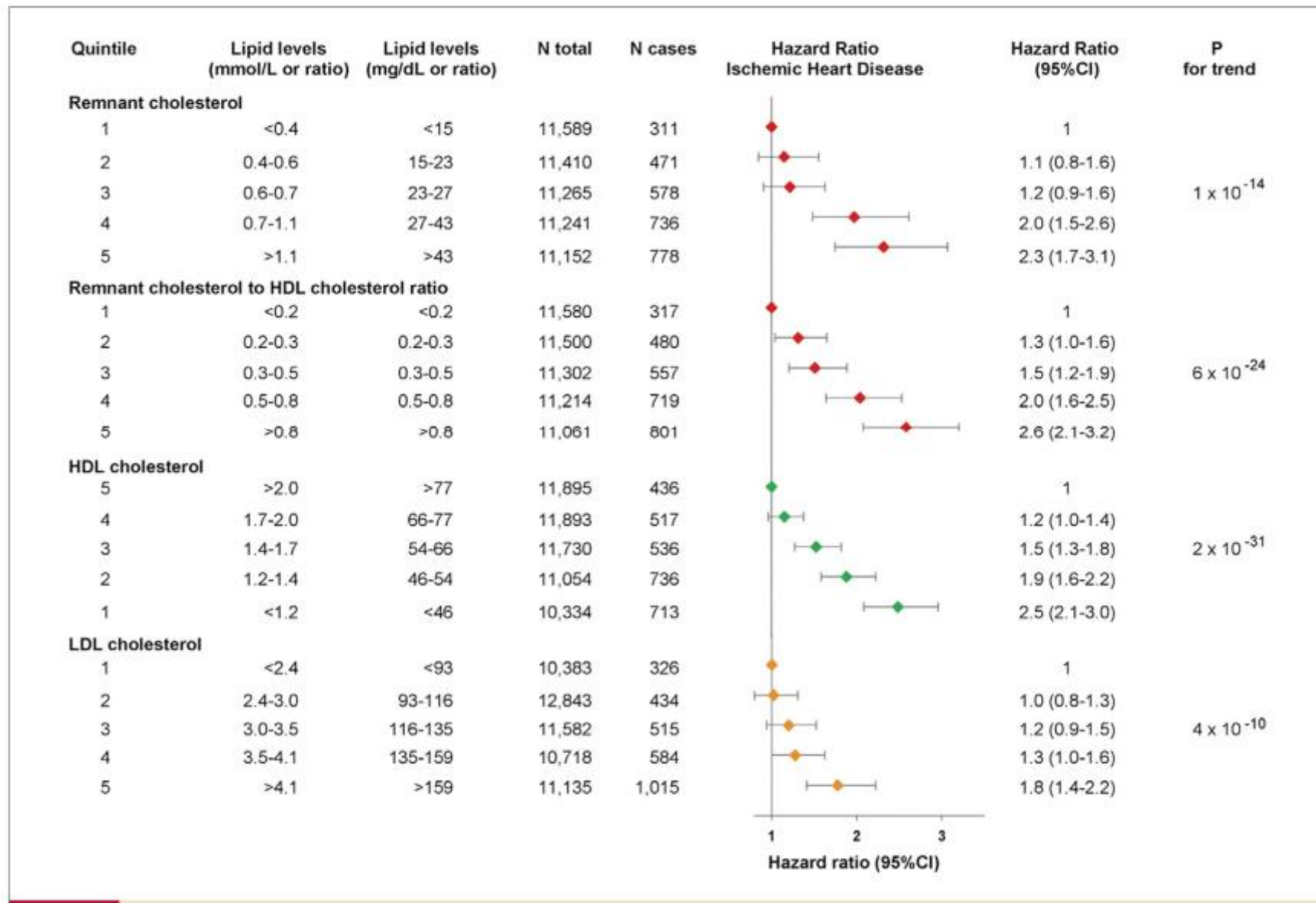
Lipoproteínas en la dislipemia diabética



Importancia de las partículas remanentes en la dislipemia diabética



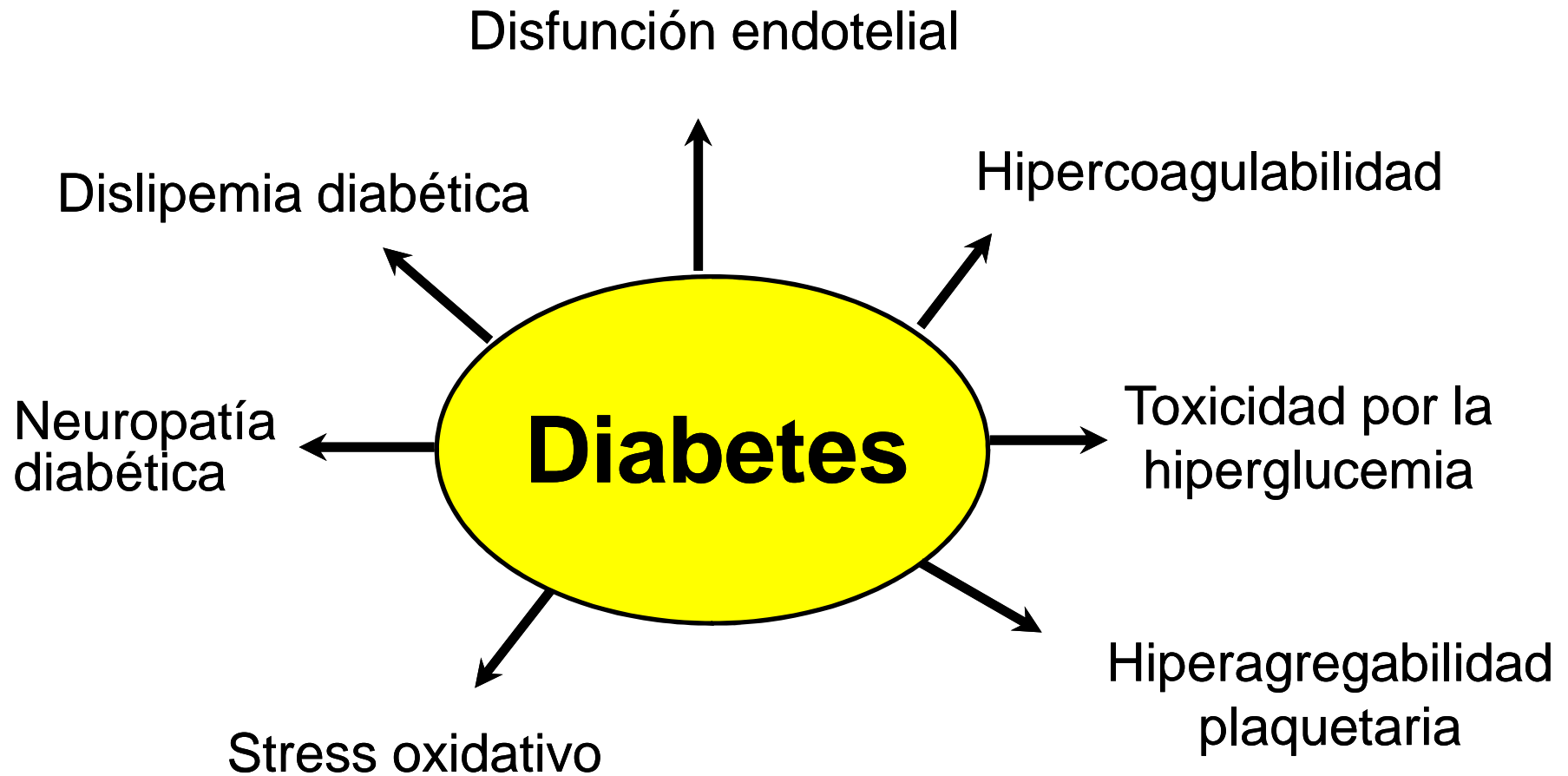
Riesgo de CHD según quintiles de lipoproteínas



IMPORTANCIA LDL PEQUEÑAS Y DENSAS

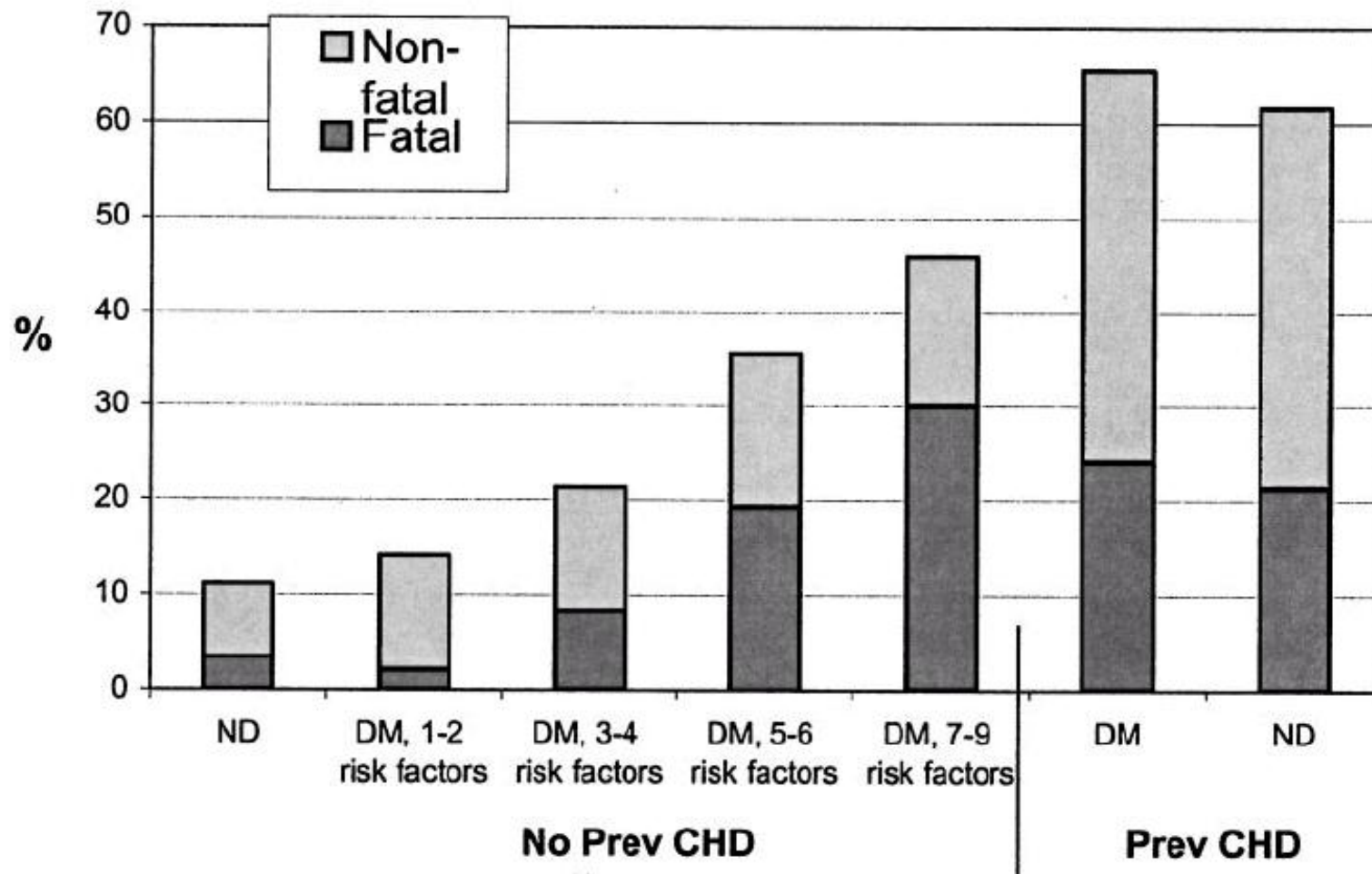
- **Se asocian con hipertrigliceridemia, aumentos de LDL-c y HDL-c bajo**
- **Favorecen permabilidad endotelial**
- **Mayor captación arterial**
- **Mayor captación por macrófagos**
- **Mayor susceptibilidad a oxidación**
- **Menor afinidad por LDLR**

Mecanismos de la arteriosclerosis en la Diabetes Mellitus



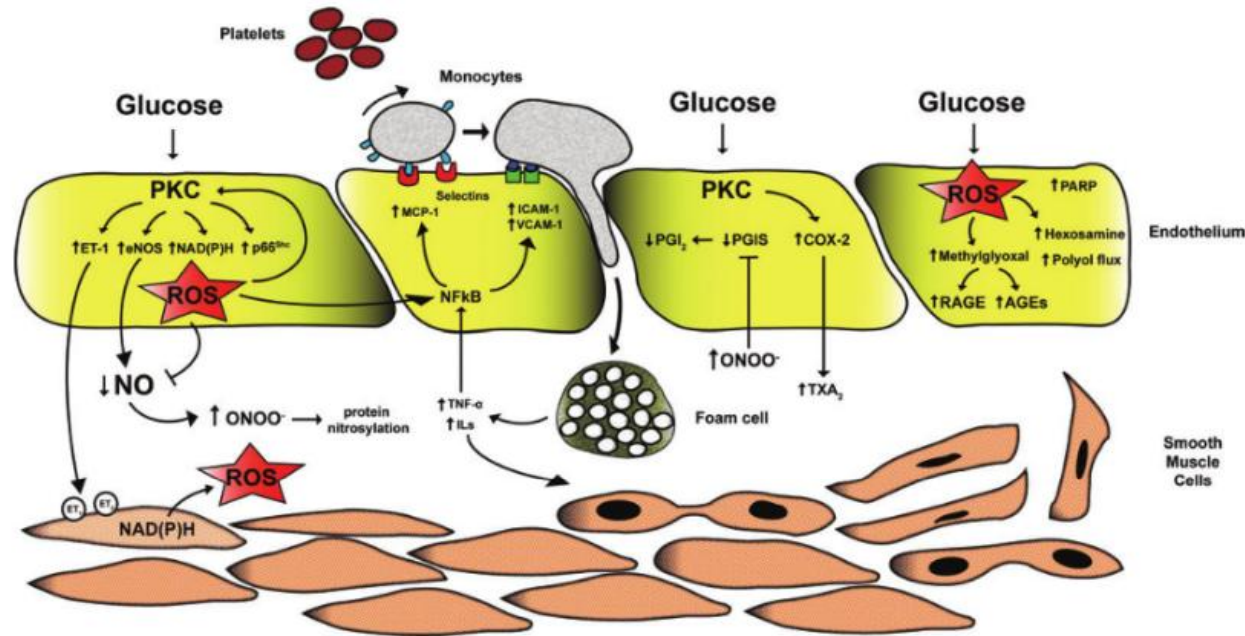
La incidencia de enfermedad coronaria en la diabetes es dependiente de los factores de riesgo asociados*

Strong Heart Study 4.549 indios americanos entre 45-75 años, seguimiento de 12,6 años



*FR: sexo, LDLc > 100, albuminuria, HTA, HDL-c < 40, TG > 150, tabaquismo, fibrinógeno > 4º cuartil (352)

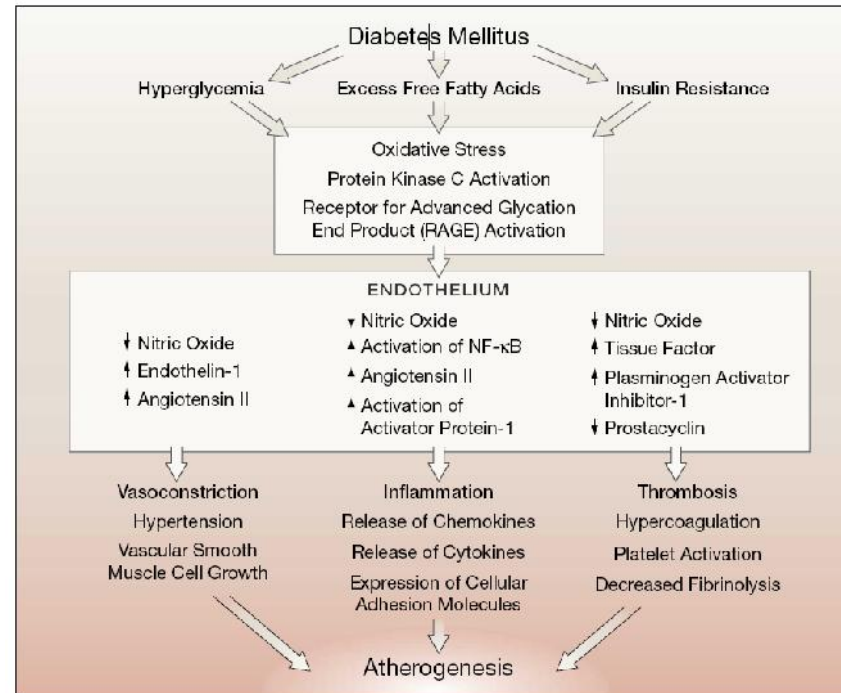
Evidencias en la prevención cardiovascular de la diabetes



• **La medicación hipoglucemiante con objetivos de HbA1c 6-6,5% para reducir la enfermedad cardiovascular no es beneficioso y puede ser perjudicial al comparar con HbA1c >7%**

- ACCORD. Gerstein, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–59
- ADVANCE. Patel, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–72.
- Veteranos. Duckworth, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–39.
- SAVOR. Scirica et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(1317-26..

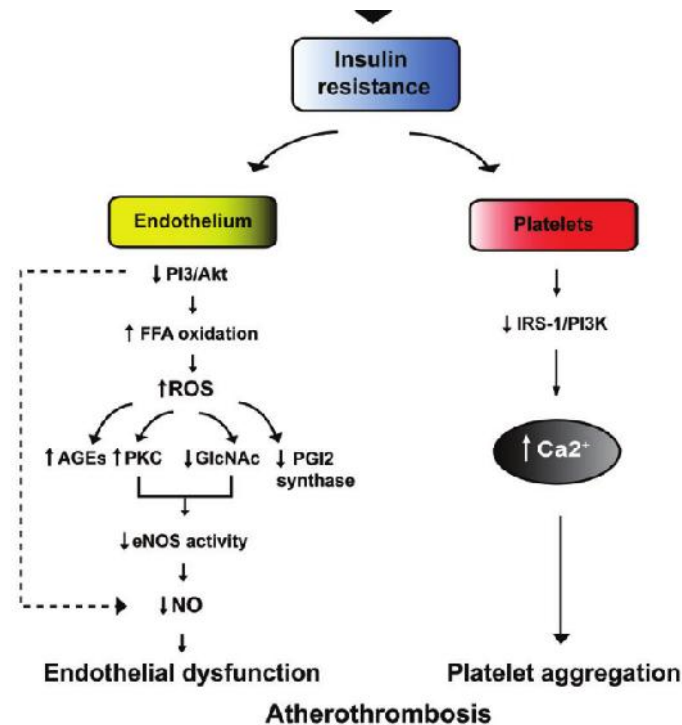
Evidencias en la prevención cardiovascular de la diabetes



- **La tensión arterial debe reducirse hasta <140/90 mmHg, pero >120/80 mmHg**

- ALLHAT. Furberg et al. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.
- ACCORD-Blood Pressure. Cushman et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575–85.

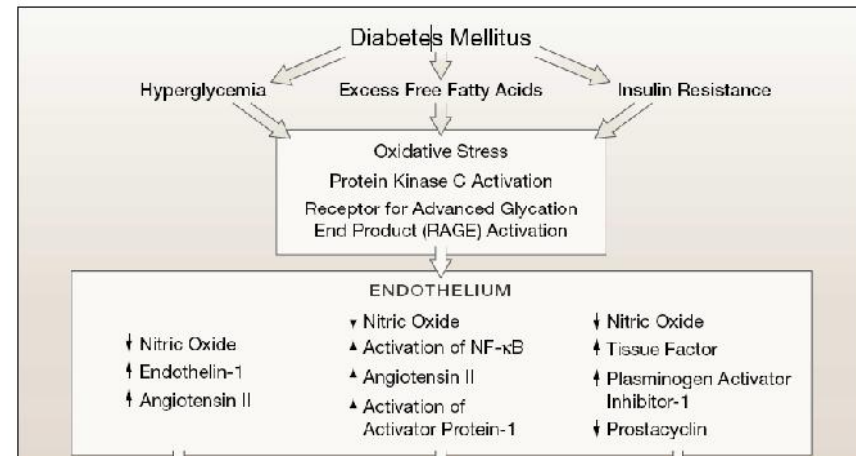
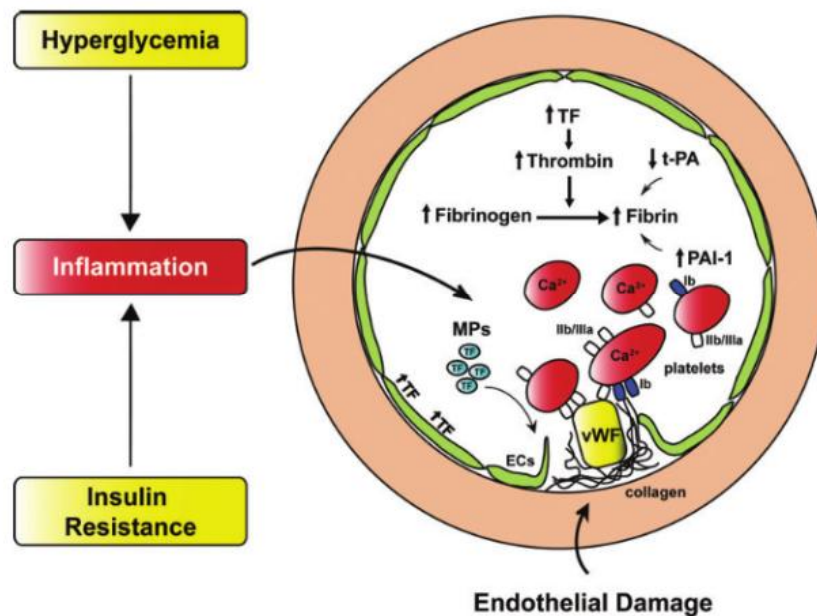
Evidencias en la prevención cardiovascular de la diabetes



- **La utilidad de los antiagregantes en prevención primaria no está demostrada.**

- JPAD. Ogawa et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134–41.
- POPADAD. Belch et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840

Evidencias en la prevención cardiovascular de la diabetes



- **Los antiinflamatorios y los antioxidantes no tienen demostrado ningún papel en la prevención de la arteriosclerosis en la diabetes**

• Beckmann, European Heart Journal. 2013;34:2444–56

Consecuencias de la obesidad



Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

This article was published on June 24, 2013, at NEJM.org.

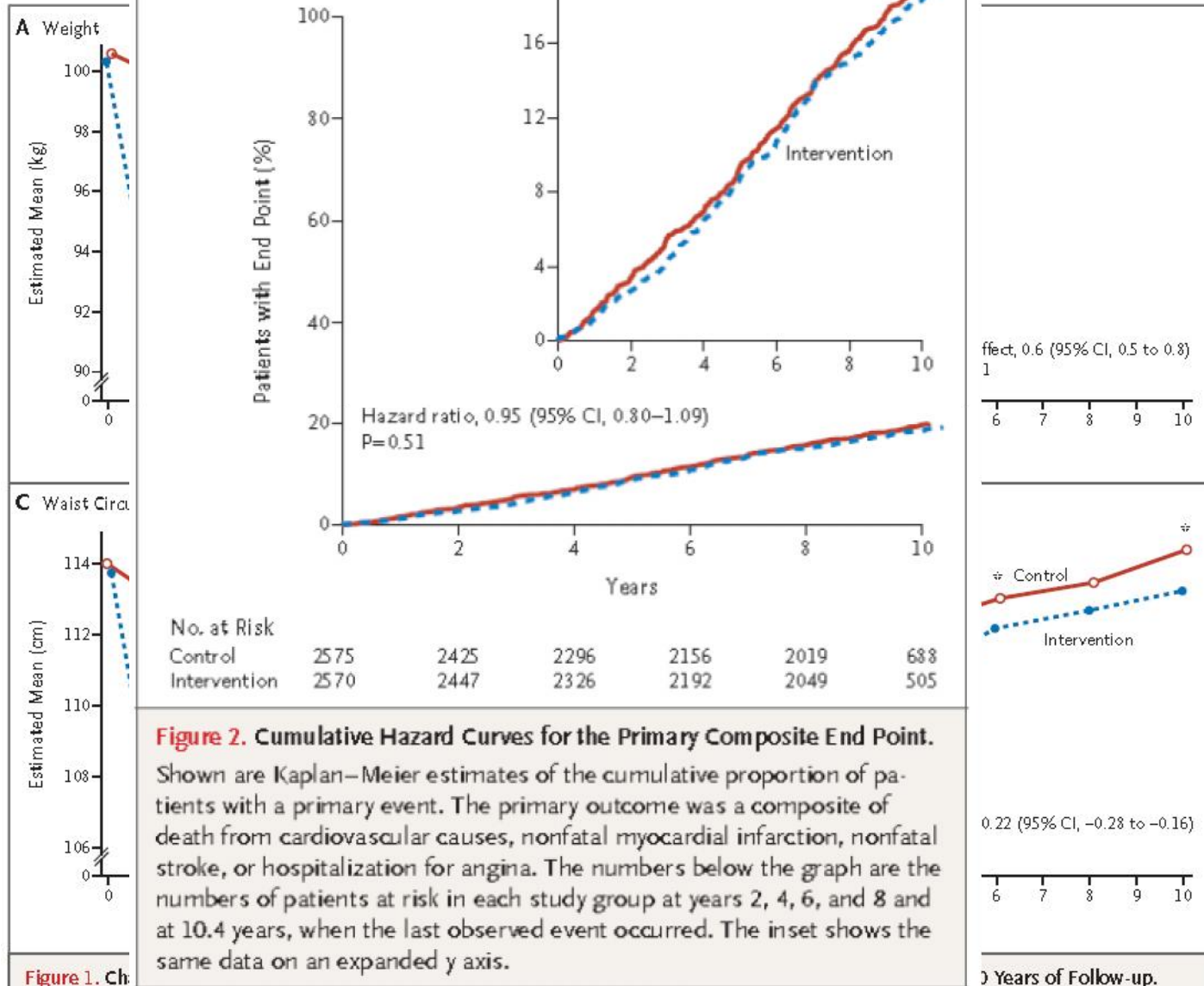


Figure 1. Ch

MRC/BHF Heart Protection Study (HPS)

5963 diabéticos tipo 2 con (3051) y sin (2912) enfermedad CV, randomizados a simvastatina 40 mg o placebo, seguidos 5 años

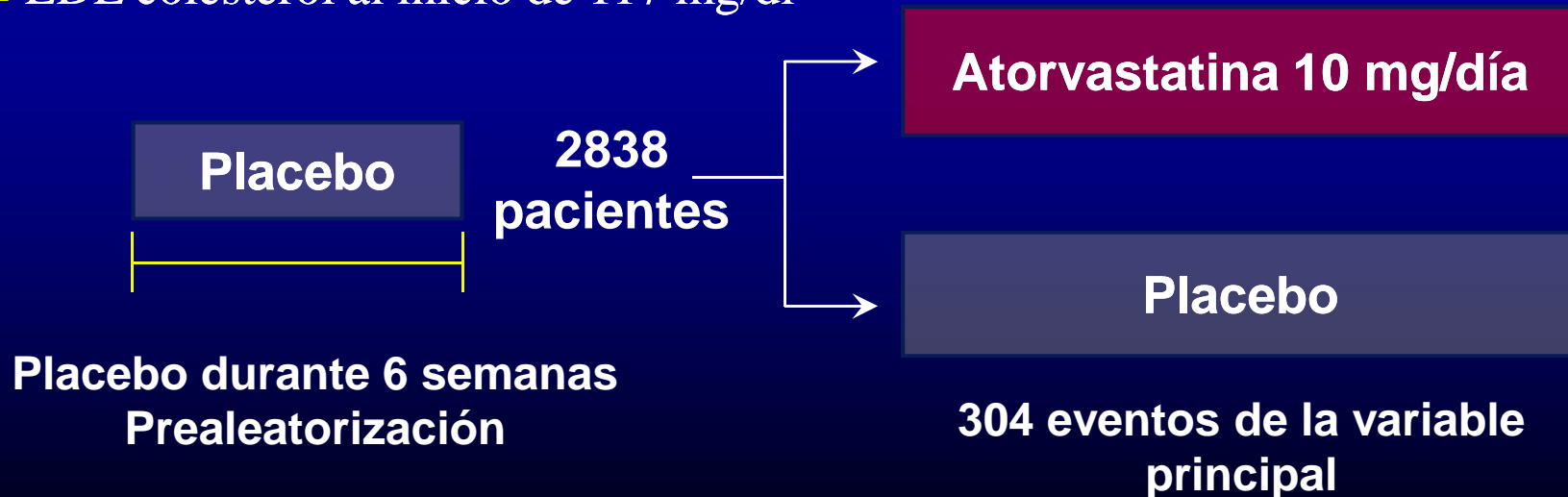
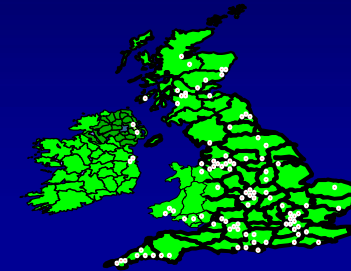


Benefit (SE) per 1000 allocated simvastatin

-1 (6)	13 (8)	34 (9)	47 (10)	51 (15)	58 (48)
--------	--------	--------	---------	---------	---------

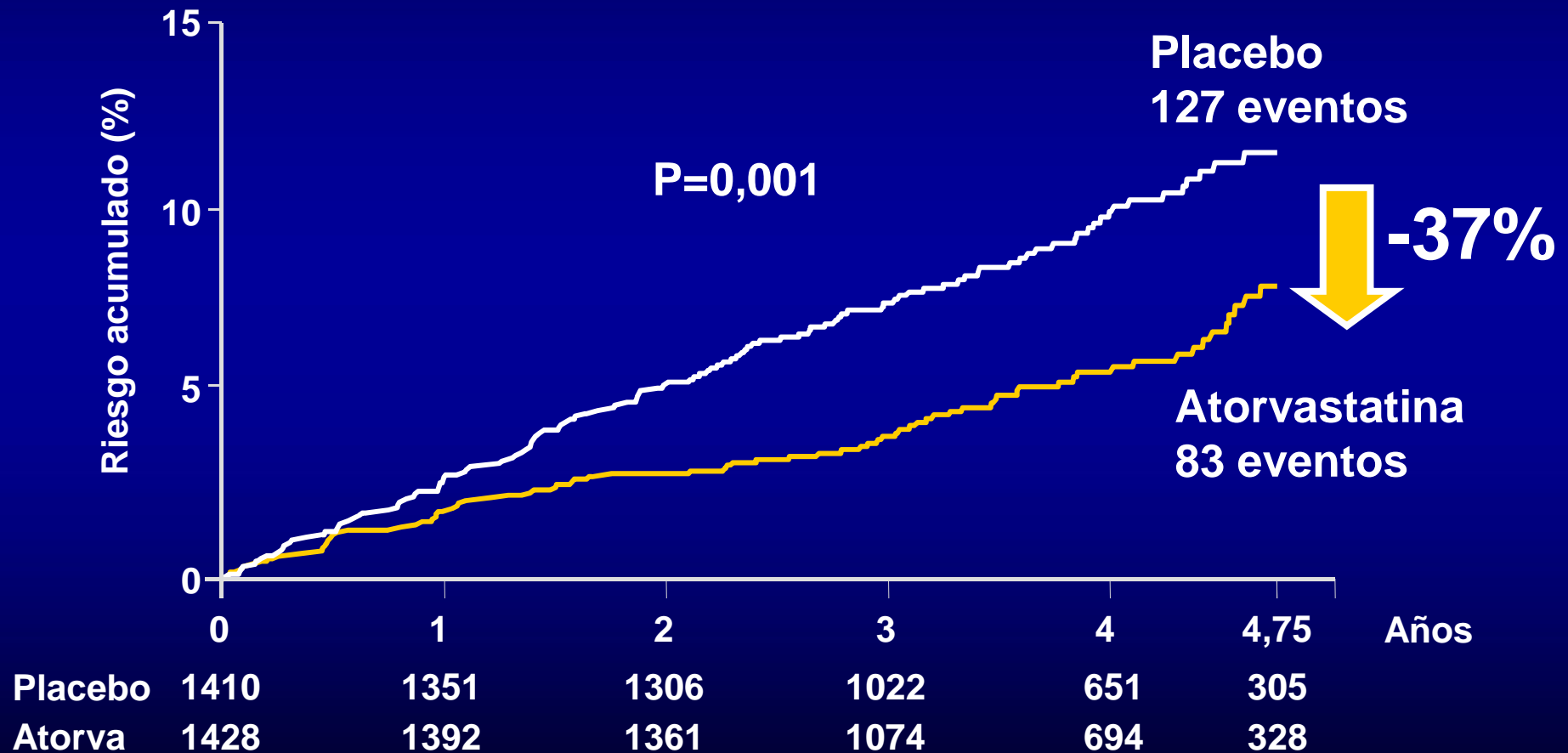
The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)

- Diabetes tipo 2 sin IM o enfermedad coronaria previa
- 1 factor de riesgo de EC junto con $4,14 \text{ mmol/l}$ de C-LDL (160 mg/dl) y TG $6,78 \text{ mmol/l}$ (600 mg/dl)
- Edad entre 40 y 75 años
- LDL colesterol al inicio de 117 mg/dl



Estudio CARDS. Efecto de atorvastatina sobre el parámetro principal de eficacia: Eventos cardiovasculares mayores, con ictus incluido

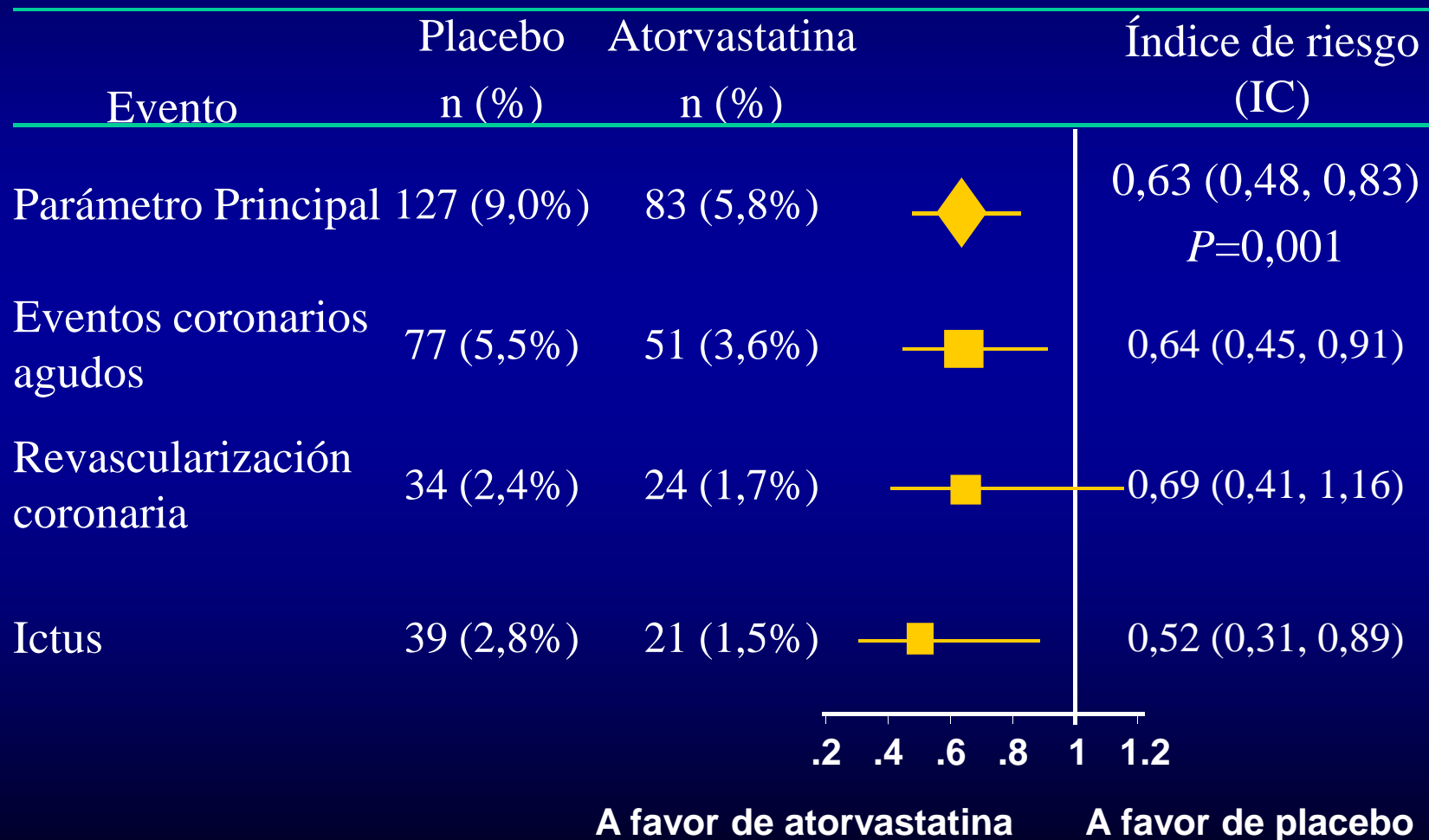
2.838 diabéticos tipo 2 con 1 FRCV adicional, sin enfermedad CV, LDL c < 160 mg/dl, randomizados a atorvastatina o placebo, seguidos 3,7 años



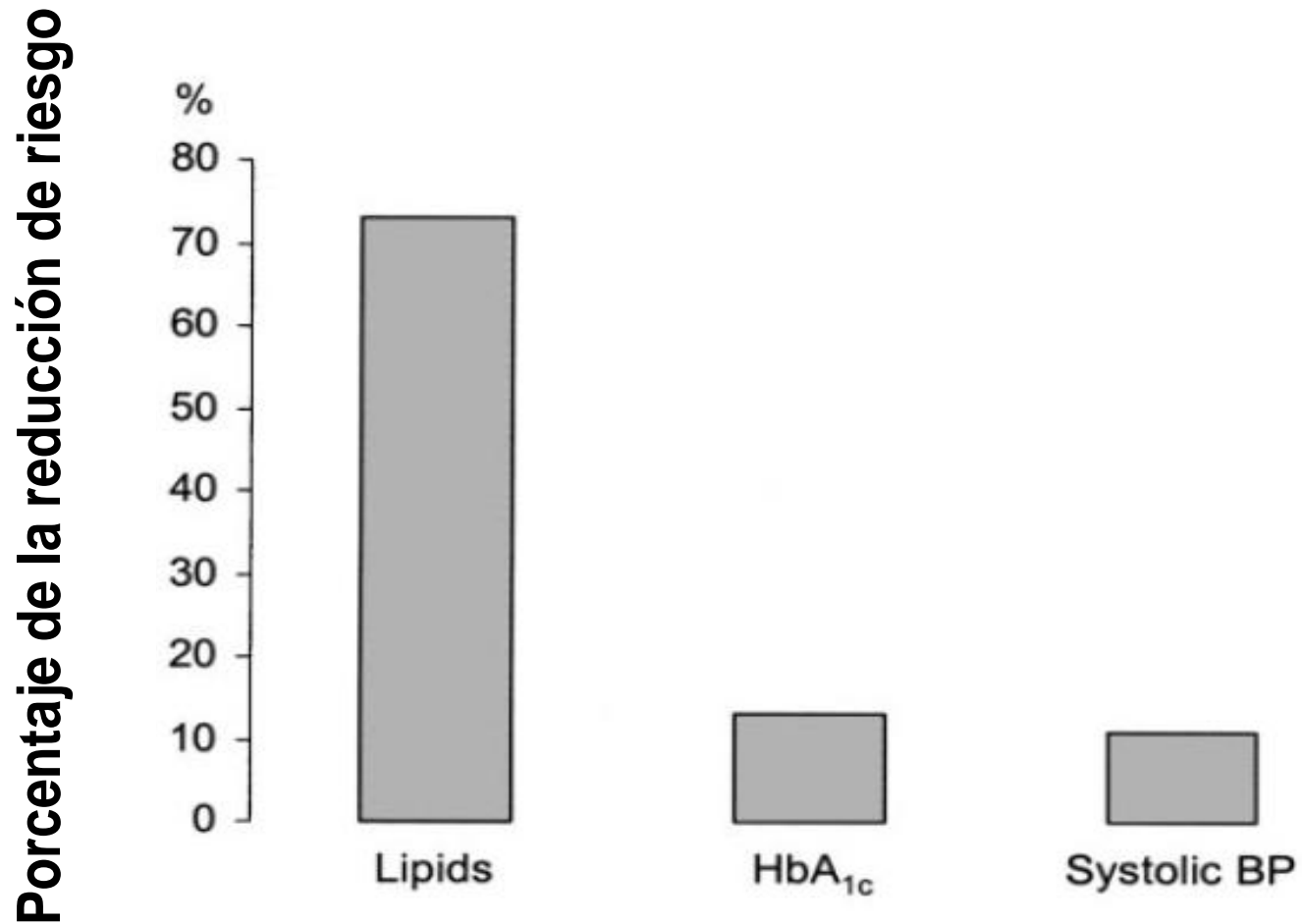
Colhoun HM, et al. *Lancet*. 2004;364:685-696.

cards

Estudio CARDS. Efecto de atorvastatina sobre el parámetro principal de eficacia

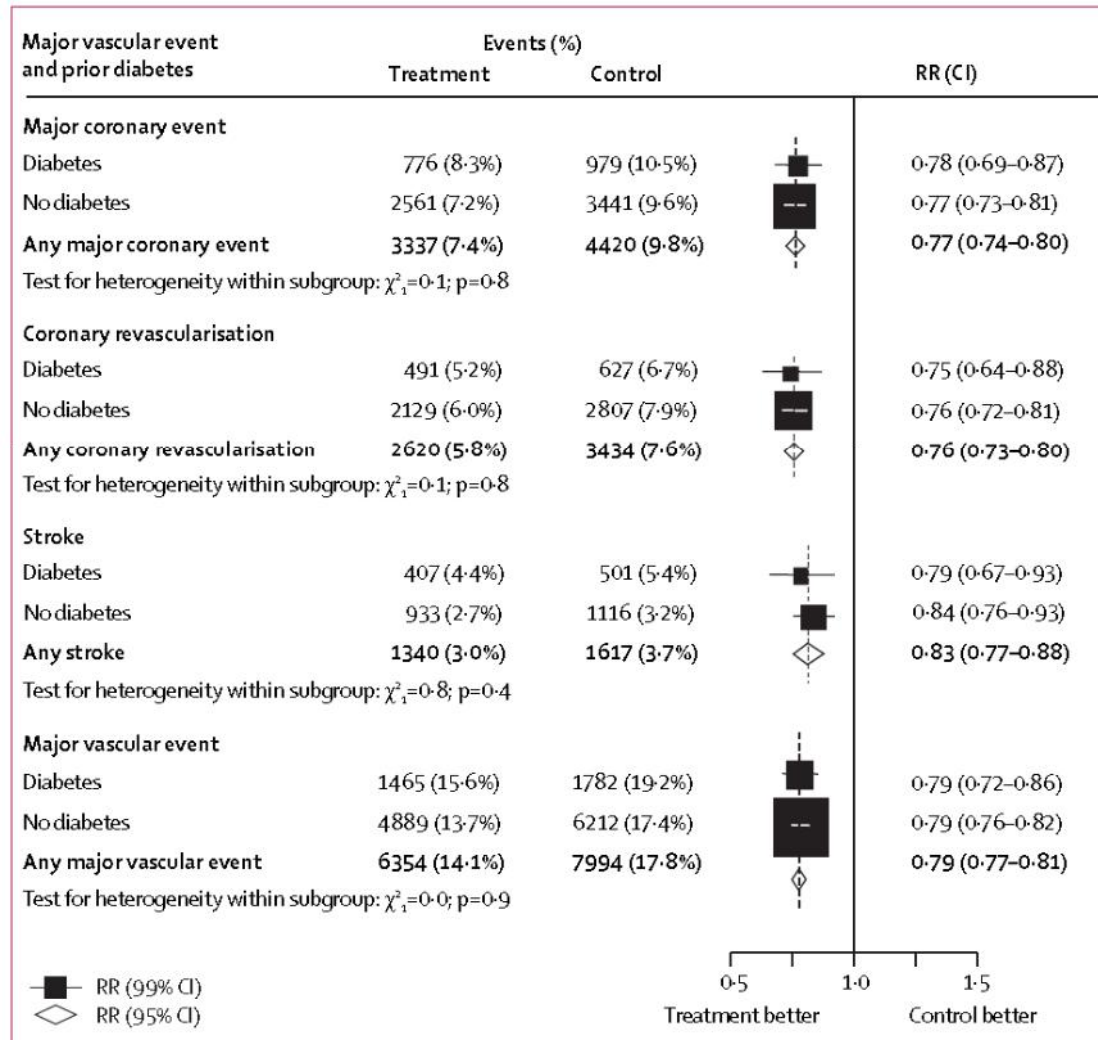


Porcentaje de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular atribuida a cada intervención terapéutica en el estudio STENO 2



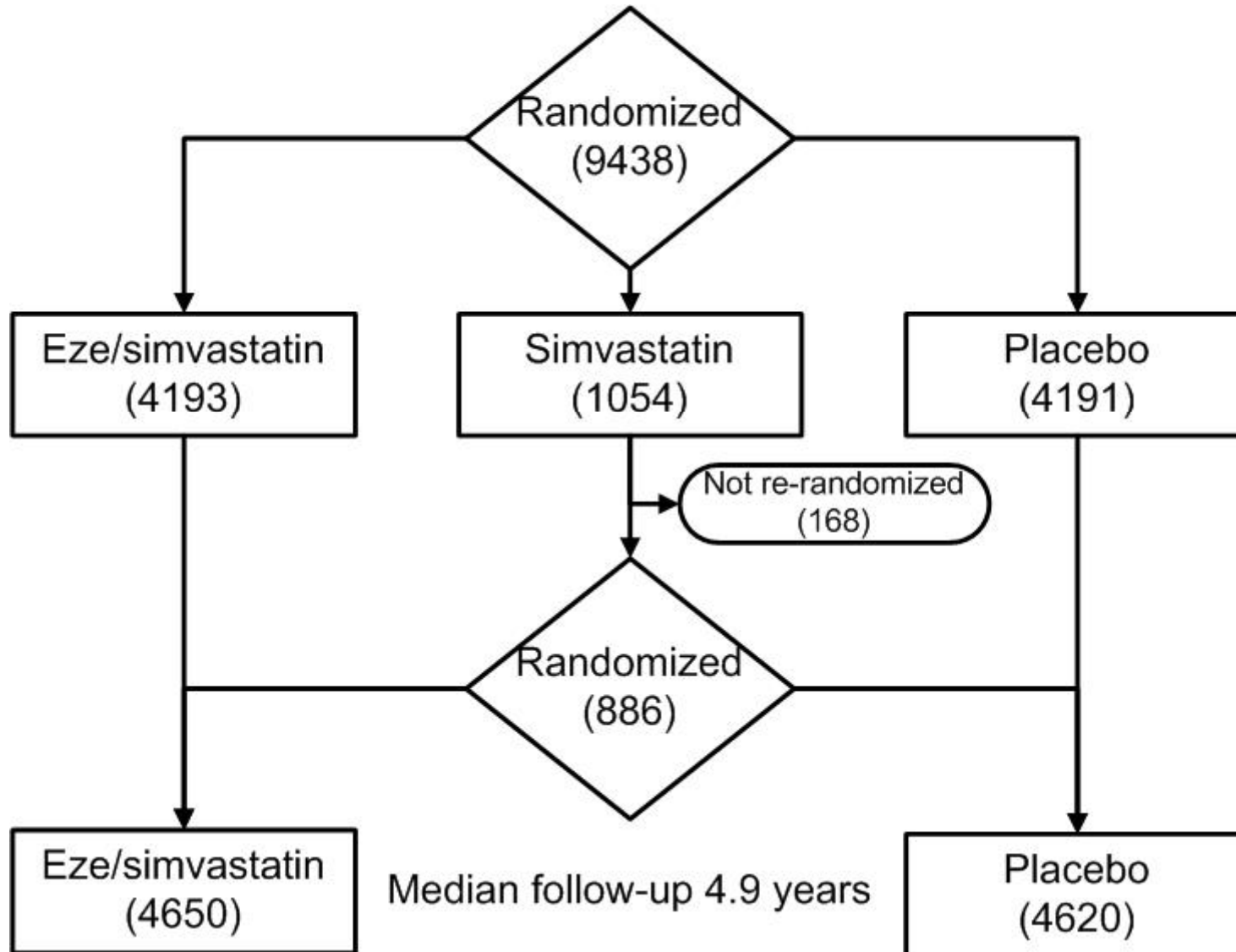
Gæde P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53:Suppl 3:S39-S47

Efecto sobre los episodios vasculares graves por cada mmol/L (38,7 mg/dL) de reducción en la concentración de colesterol LDL obtenido con estatinas



Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Lancet. 2008;371:117-25.

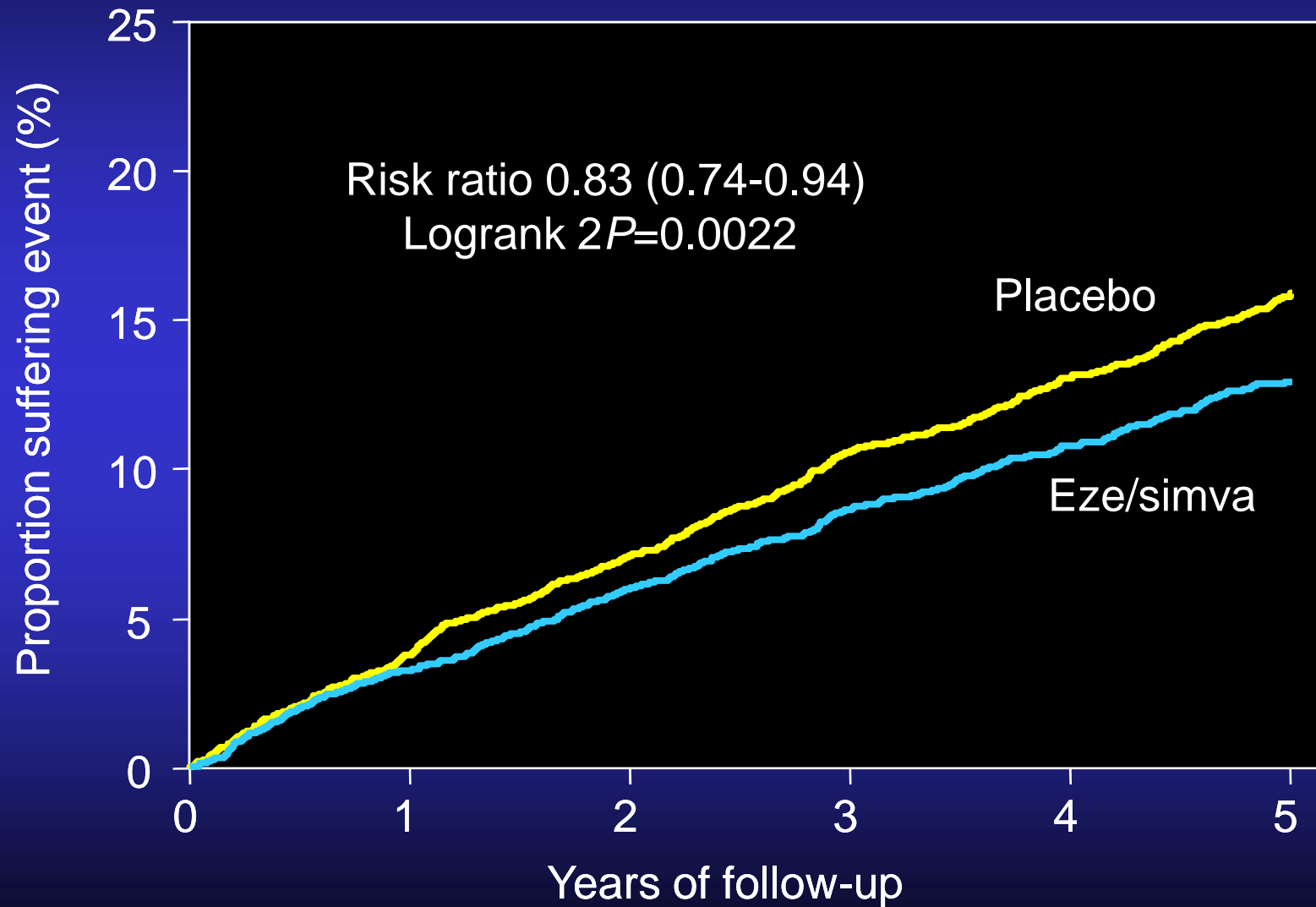
SHARP: Assessment of LDL-lowering



SHARP: Baseline characteristics

Age (years)	62 ± 12
Men	63%
Systolic BP (mmHg)	139 ± 22
Diastolic BP (mmHg)	79 ± 13
Body mass index (kg/m ²)	27 ± 6
Current smoker	13%
Vascular disease	15%
Diabetes mellitus	23%
Non-dialysis patients only (n=6247)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	27 ± 13
Albuminuria	80%

SHARP: Major atherosclerotic events



IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting With Acute Coronary Syndrome



Study Design

Patients stabilized post ACS 10 days:
LDL-C 50–125*mg/dL (or 50–100**mg/dL if prior lipid-lowering Rx) *3.2mM
**2.6mM

N=18,144

Standard Medical & Interventional Therapy

**Simvastatin
40 mg**

*Uptitrated to
Simva 80 mg
if LDL-C > 79
(adapted per
FDA label 2011)*

**Ezetimibe / Simvastatin
10 / 40 mg**

Follow-up Visit Day 30, every 4 months

*90% power to detect
~9% difference*

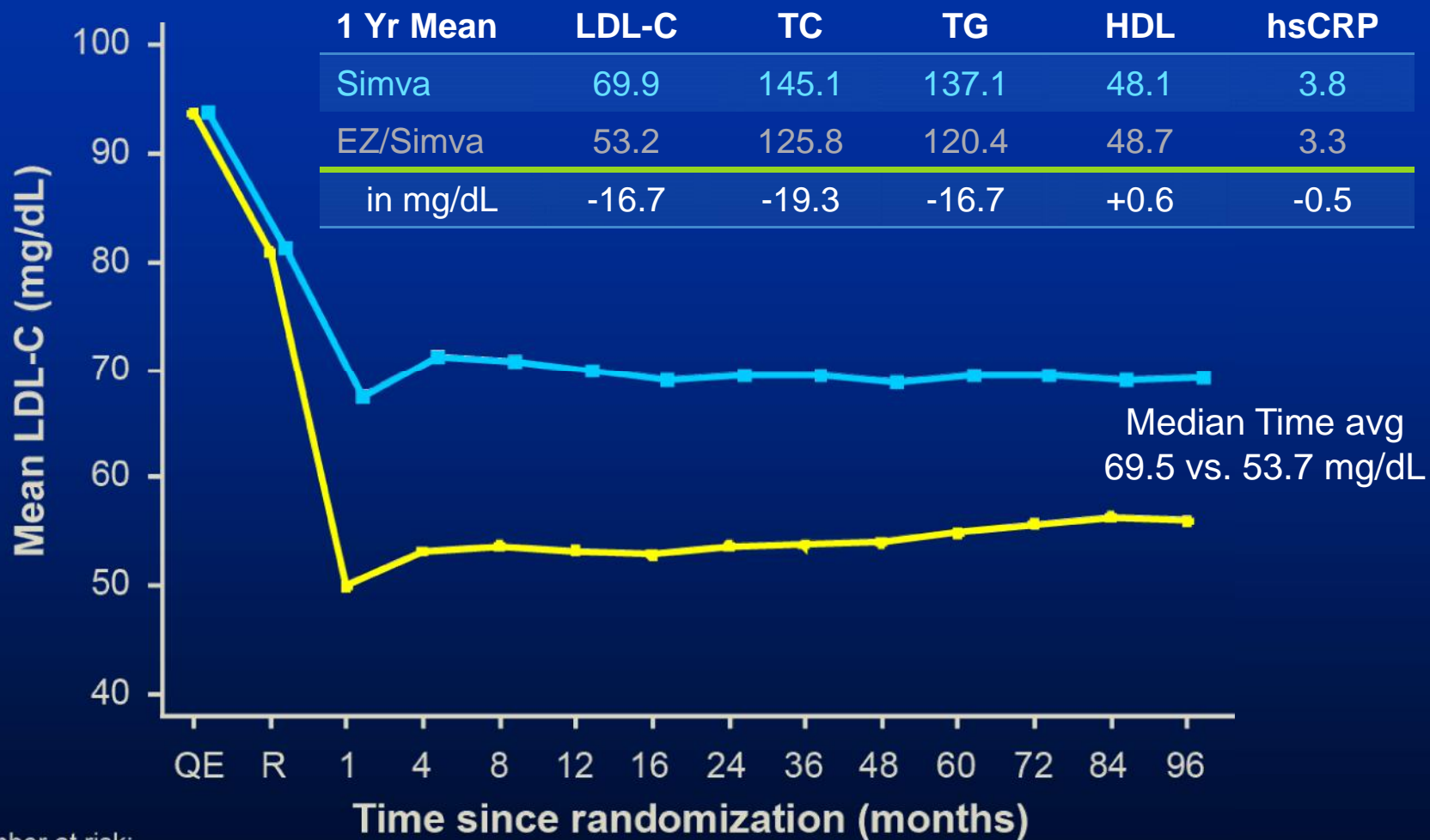
Duration: Minimum 2 ½-year follow-up (at least 5250 events)

Primary Endpoint: CV death, MI, hospital admission for UA, coronary revascularization (30 days after randomization), or stroke

Baseline Characteristics

	Simvastatin (N=9077) %	EZ/Simba (N=9067) %
Age (years)	64	64
Female	24	25
Diabetes	27	27
MI prior to index ACS	21	21
STEMI / NSTEMI / UA	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
Days post ACS to rand (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
Cath / PCI for ACS event	88 / 70	88 / 70
Prior lipid Rx	35	36
LDL-C at ACS event (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

LDL-C and Lipid Changes

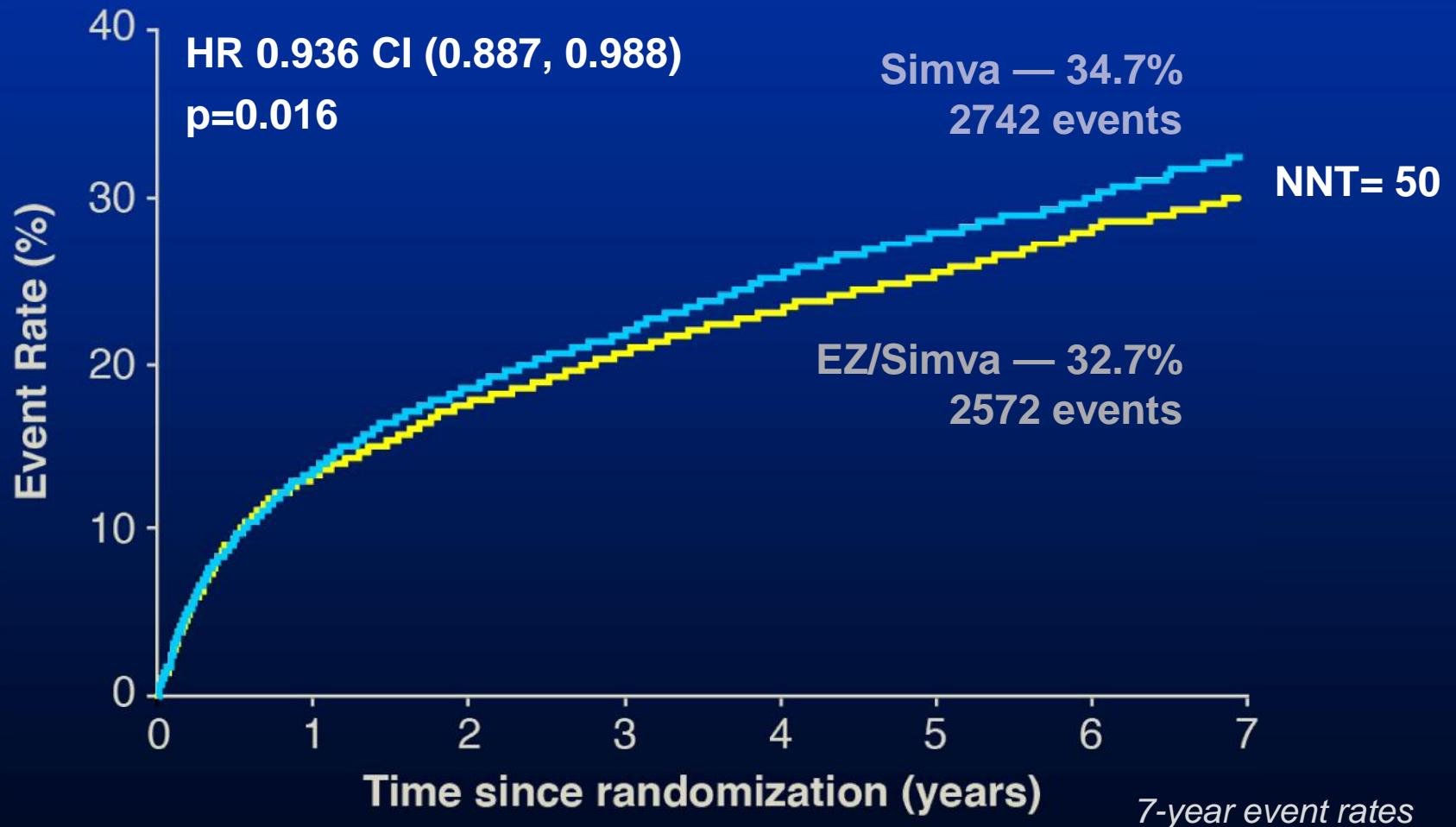


Number at risk:

EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

Primary Endpoint — ITT

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (< 30 days), or stroke



Major Pre-specified Subgroups



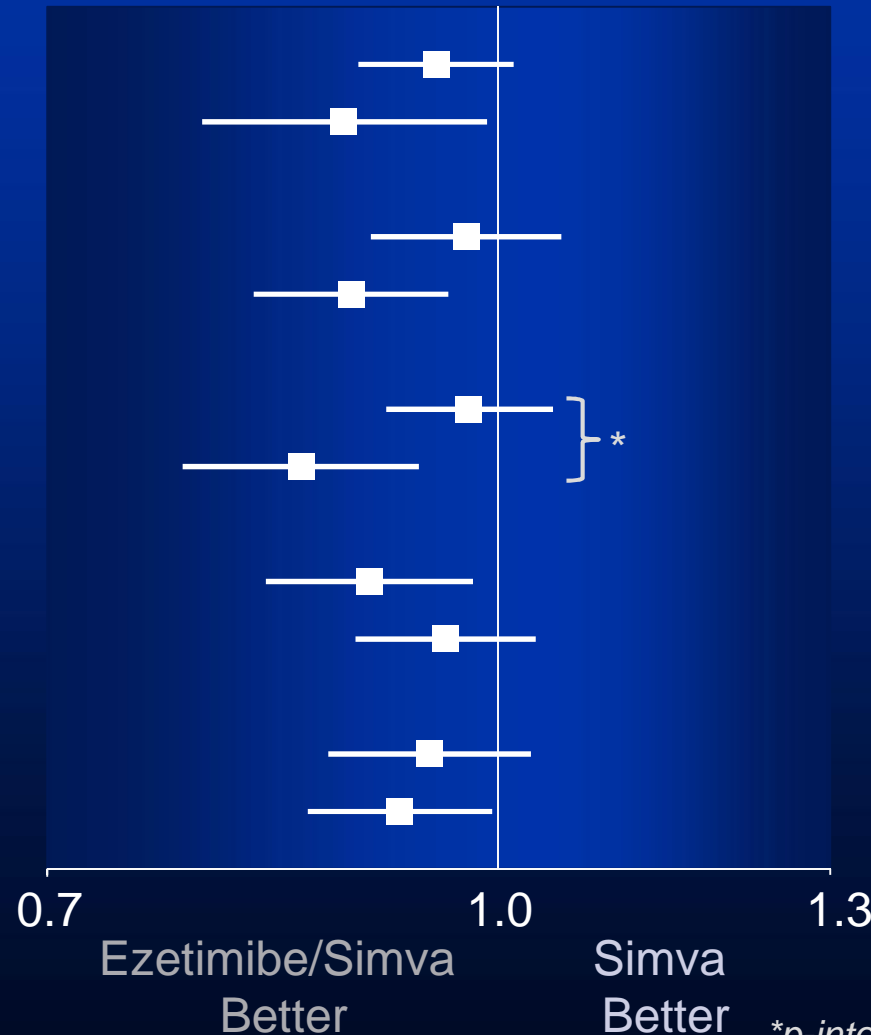
Male
Female

Age < 65 years
Age 65 years

No diabetes
Diabetes

Prior LLT
No prior LLT

LDL-C > 95 mg/dl
LDL-C 95 mg/dl



Simva[†] EZ/Simva[†]

34.9	33.3
34.0	31.0
30.8	29.9
39.9	36.4
30.8	30.2
45.5	40.0
43.4	40.7
30.0	28.6
31.2	29.6
38.4	36.0

[†]7-year event rates

*p-interaction = 0.023, otherwise > 0.05

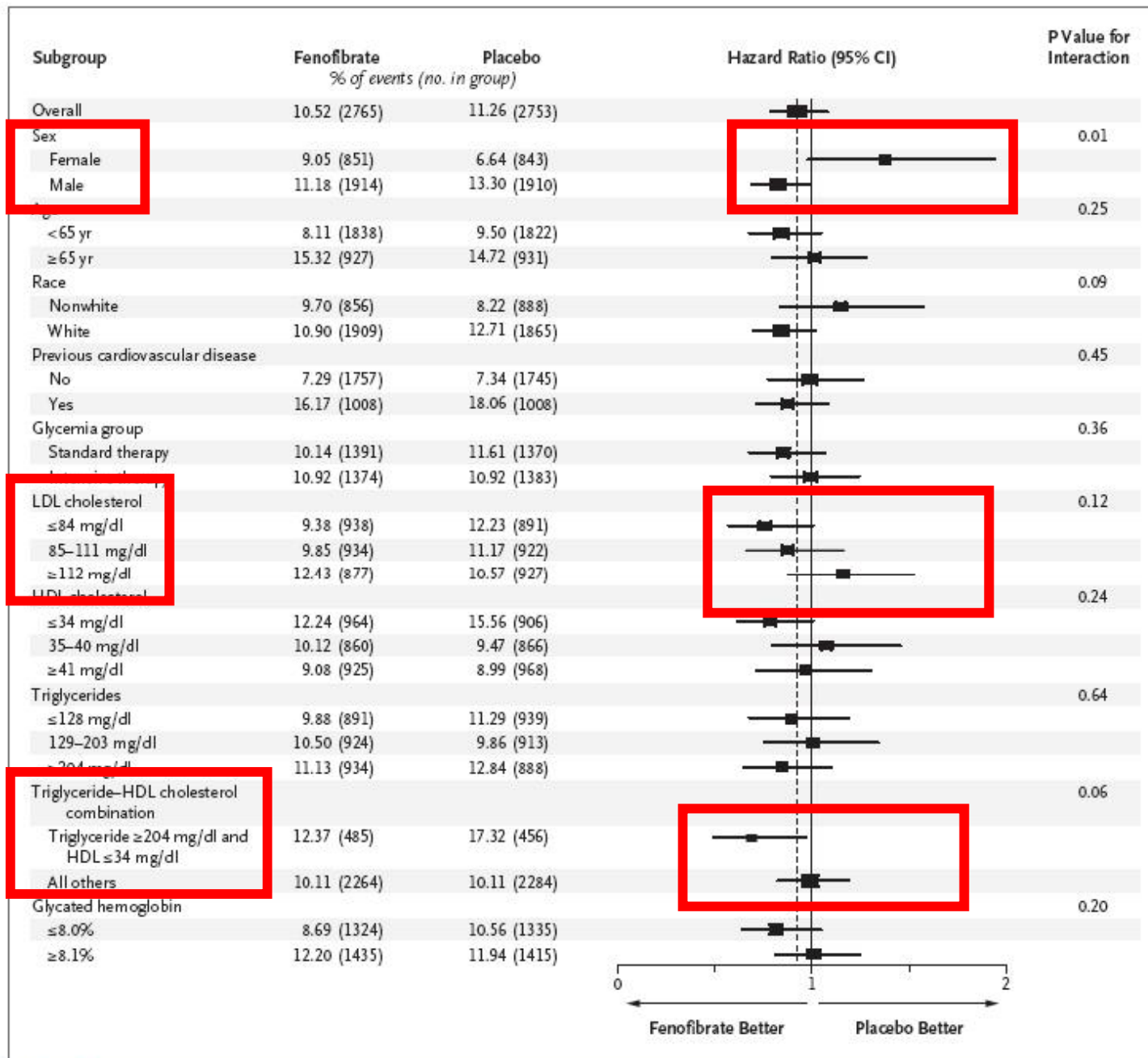


Figure 3. Hazard Ratios for the Primary Outcome in Prespecified Subgroups.

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR MUY ALTO

- **Enfermedad cardiovascular conocida (clínica o subclínica)**
- **Diabetes tipo 2 (con un factor de riesgo o LOD/microalbuminuria)**
- **Diabetes tipo 1 (con un factor de riesgo o LOD/microalbuminuria)**
- **Riesgo cardiovascular global >10 (SCORE)**
- **Enfermedad renal crónica (MDRD <30 ml/min/1.73m²)**

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO

- Un factor de riesgo muy alterado (HF y otras)
- Diabetes tipo 2 sin factores de riesgo ni LOD)
- Diabetes tipo 1 sin factores de riesgo ni LOD
- Riesgo cardiovascular global $>5 <10$ (SCORE)
- Enfermedad renal crónica (MDRD $< 60 >30$ ml/min)

Recommendations for treatment targets for LDL-C.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level $\geq 10\%$) the LDL-C goal is < 1.8 mmol/L (less than ~ 70 mg/dL) and/or $\geq 50\%$ LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	15, 32, 33
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥ 5 to $< 10\%$) an LDL-C goal < 2.5 mmol/L (less than ~ 100 mg/dL) should be considered.	IIa	A	15, 16, 17
In subjects at MODERATE risk (SCORE level > 1 to $\leq 5\%$) an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (less than ~ 115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

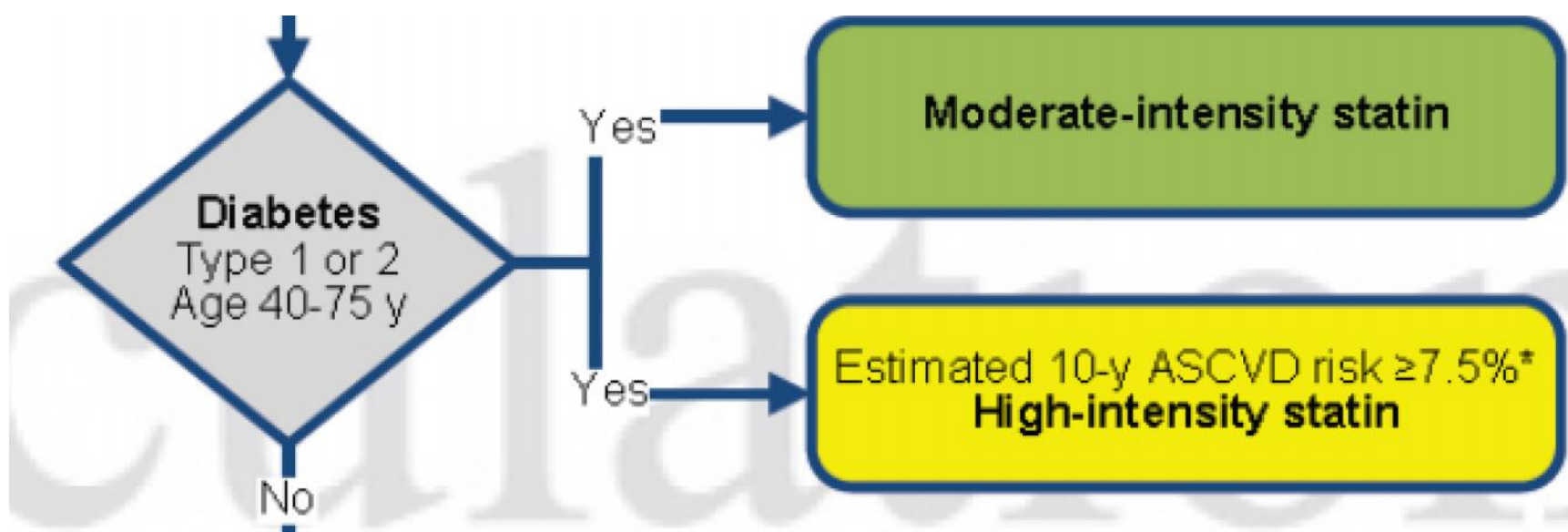


Review
ESC/EA
The Ta
Cardio



an Society of

Recomendaciones para la prescripción de estatinas en la prevención de la ECV ateromatosa. Paso 3 (no ECV, no LDLc > 190 mg/dL)



CLASS I

Benefit >>> Risk

Procedure/Treatment
SHOULD be performed/
administered

CLASS IIa

Benefit >> Risk

*Additional studies with
focused objectives needed*

IT IS REASONABLE to per-
form procedure/administer
treatment

Tratamiento con estatinas de alta, media y baja intensidad

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

Specific statins and doses are noted in bold that were evaluated in RCTs (17,18,46-48,64-67,69-78) included in CQ1, CQ2 and the CTT 2010 meta-analysis included in CQ3 (20). All of these RCTs demonstrated a reduction in major cardiovascular events. Statins and doses that are approved by the U.S. FDA but were not tested in the RCTs reviewed are listed in *italics*.

*Individual responses to statin therapy varied in the RCTs and should be expected to vary in clinical practice. There might be a biologic basis for a less-than-average response.

American Diabetes Association 2015

Table 8.1—Recommendations for statin treatment in people with diabetes

Age	Risk factors	Recommended statin dose*	Monitoring with lipid panel
<40 years	None	None	Annually or as needed to monitor for adherence
	CVD risk factor(s)**	Moderate or high	
	Overt CVD***	High	
40–75 years	None	Moderate	As needed to monitor adherence
	CVD risk factors	High	
	Overt CVD	High	
>75 years	None	Moderate	As needed to monitor adherence
	CVD risk factors	Moderate or high	
	Overt CVD	High	

*In addition to lifestyle therapy.

**CVD risk factors include LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), high blood pressure, smoking, and overweight and obesity.

***Overt CVD includes those with previous cardiovascular events or acute coronary syndromes.

Intensify lifestyle therapy and optimize glycemic control for patients with elevated triglyceride levels (>150 mg/dL [1.7 mmol/L]) and/or low HDL cholesterol (<40 mg/dL [1.0 mmol/L] for men, <50 mg/dL [1.3 mmol/L] for women). C

For patients with fasting triglyceride levels >500 mg/dL (5.7 mmol/L), evaluate for secondary causes and consider medical therapy to reduce risk of pancreatitis. C

Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos revascularizados: un subanálisis del estudio ICP-Bypass

Resumen de los objetivos lipídicos

	cLDL (n = 683)		cHDL (n = 692)	Triglicéridos (n = 714)	Colesterol no-HDL (n = 689)
Concentración (mg/dl)	93,5 ± 35,1		43,6 ± 15,0	155,8 ± 106,0	124,7 ± 41,1
Valores fuera del objetivo	> 70 mg/dl	> 100 mg/dl	< 40 mg/dl (varones), < 50 mg/dl (mujeres)	> 150 mg/dl	> 100 mg/dl
Pacientes fuera de objetivo	501 (73,4)	243 (31,5)	356 (51,5)	277 (38,8)	481 (69,7)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad. Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Resumen de los tratamientos farmacológicos de la población con diabetes mellitus tipo 2

	Total, n	DM2, n (%) [*]
Tratamiento antiagregante	767	742 (96,7)
Tratamiento anticoagulante	748	87 (11,6)
Tratamiento antidiabético	771	
Insulina en monoterapia		137 (17,8)
Insulina + ADO		97 (12,6)
ADO en monoterapia		446 (57,8)
Sin tratamiento farmacológico		91 (11,8)
Tratamiento hipolipemiente	771	
Estatina en monoterapia		578 (75,0)
Ezetimiba en monoterapia		7 (0,9)
Estatina + ezetimiba		144 (18,7)
Total estatinas		722 (93,6)
Total ezetimiba		151 (19,6)

ADO: antidiabético oral; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^{*} Porcentajes calculados a partir de la población de pacientes con dato válido en cada variable.

Antidiabéticos orales

ADO (n = 543) [*]	n (%)
Biguanidas	403 (74,2)
Sulfonilureas	153 (28,2)
Meglitinidas	50 (9,3)
Inhibidores de DPP4	32 (5,9)
Glitazonas	28 (5,2)
Inhibidores de alfa-glucosidasa	11 (2,0)

ADO: antidiabético oral; DPP4: dipeptidilpeptidasa 4.

^{*} Más de un agente posible. Pacientes que recibían solo antidiabéticos orales o antidiabéticos orales + insulina.

Cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de LDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

PRIMERA VISITA

¿Es su paciente de MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR según la definición de las guías clínicas de la ESC/EAS?

SÍ

NO

SÍ: Inicie terapia con una estatina potente a la dosis máxima*.

Si su paciente está ya en tratamiento con estatinas actúe como en segunda visita

** Inicie tratamiento a la mitad de la dosis máxima en pacientes con mayor riesgo de toxicidad: insuficiencia renal, disfunción hepática, ancianos (>75 años), interacciones farmacológicas*

SEGUNDA VISITA (control analítico a los dos meses)

1. El colesterol LDL es inferior a 70 mg/dl.

Mantenga el tratamiento.

2. El colesterol LDL está entre 70 y 90 mg/dl:

a) Con dosis máxima tolerada de estatina.

Inicie coadministración con ezetimiba.

b) Con dosis media de estatina.

Alcance dosis máxima tolerada de estatina potente.

3. El colesterol LDL es superior a 90 mg/dl.

Inicie coadministración con ezetimiba (si no está en dosis máximas toleradas de estatina, valore doblar dosis al mismo tiempo).

Conclusiones

En los pacientes diabéticos el control lipídico constituye la mayor contribución a la disminución del riesgo cardiovascular

El LDLc es la diana terapéutica . En caso de Tg elevados también el no-HDLc. HDLc y triglicéridos no constituyen actualmente una diana terapéutica

El C-LDL en los pacientes diabéticos debe ser inferior a 70 mg/dL si presentan factores adicionales, lesión de órgano diana o microalbuminuria

Las estatinas son el tratamiento de elección

Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con monoterapia se debe iniciar tratamiento combinado con Ezetimiba en ausencia de hipertrigliceridemia importante