

¿Cómo implementar la medicina de precisión clínica en el manejo de la dislipemia en la diabetes?

Introducción

Medicina de precisión clínica: Enfoque dirigido a seleccionar los tratamientos con más probabilidades de ofrecer beneficios y menos probabilidades de causar efectos secundarios, con la perspectiva de conseguir mejores resultados clínicos y ahorros de costos económicos en comparación con las prácticas empíricas.

- Evaluación precisa de la "dislipemia" y del riesgo cardiovascular
- Establecer objetivos terapéuticos considerando el riesgo CV y el fenotipo de dislipemia
- Selección de las medidas terapéuticas
 - De forma escalonada/simultánea y aditiva, según los objetivos
 - Eficacia y seguridad clínica
 - Fisiopatología y fenotipo de la dislipemia

Evaluación RCV en diabetes

La mayoría RCV alto/muy alto e importante necesidad insatisfecha de prevención cardiovascular.

ESC-2019
Eur Heart J. 2020; 41:111-188.

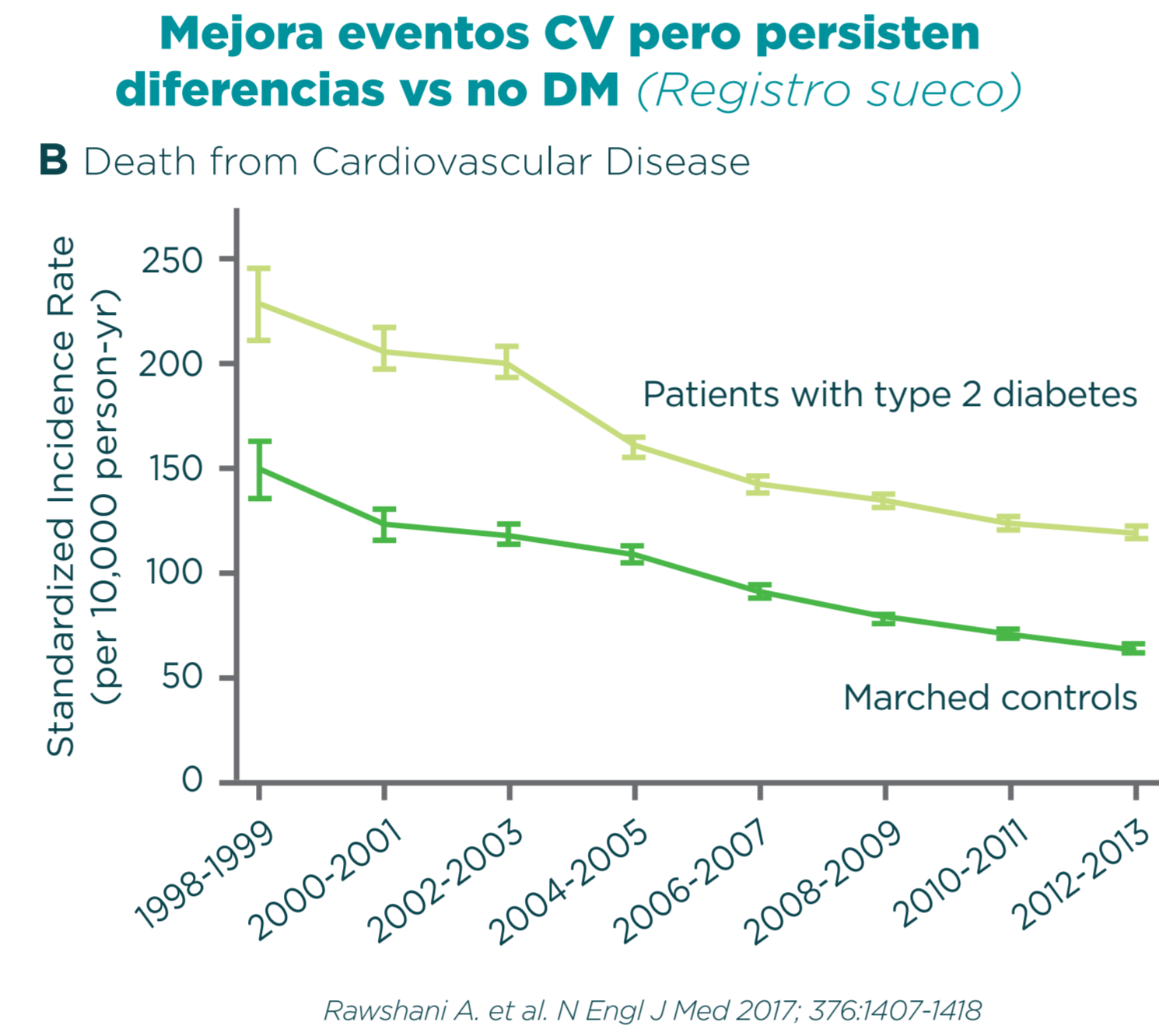
- Muy alto riesgo:** Pacientes con DM y ECV establecida + lesión en otro órgano diana (LOD)* + ≥ 3 factores de riesgo importantes + DM de aparición temprana o > 20 años)
- Alto riesgo:** Pacientes con DM ≥ 10 años duración sin LOD más cualquier otro FR adicional
- Riesgo moderado:** Pacientes con DM1 < 35 años o DM2 < 50 a y DM < 10 años duración, sin FR

Riesgo CV

- Muy alto: 80,4%
- Alto: 16,3%
- Moderado: 2,6%

>90%

Estudio IBERICAN (1623 Pacientes DM)
65,5±10,6 a, 55% H, duración DM 8,9±7 a, Obesidad 51%, SEMERGEN-2021

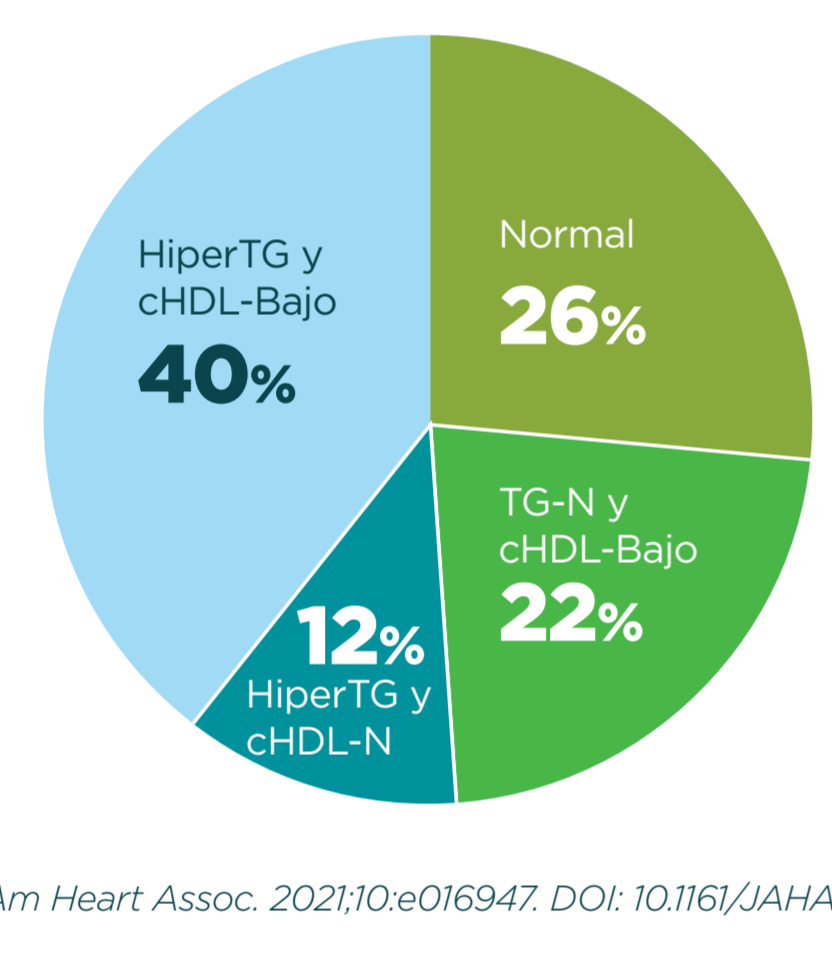


Exceso en parte debido a la dislipidemia diabética

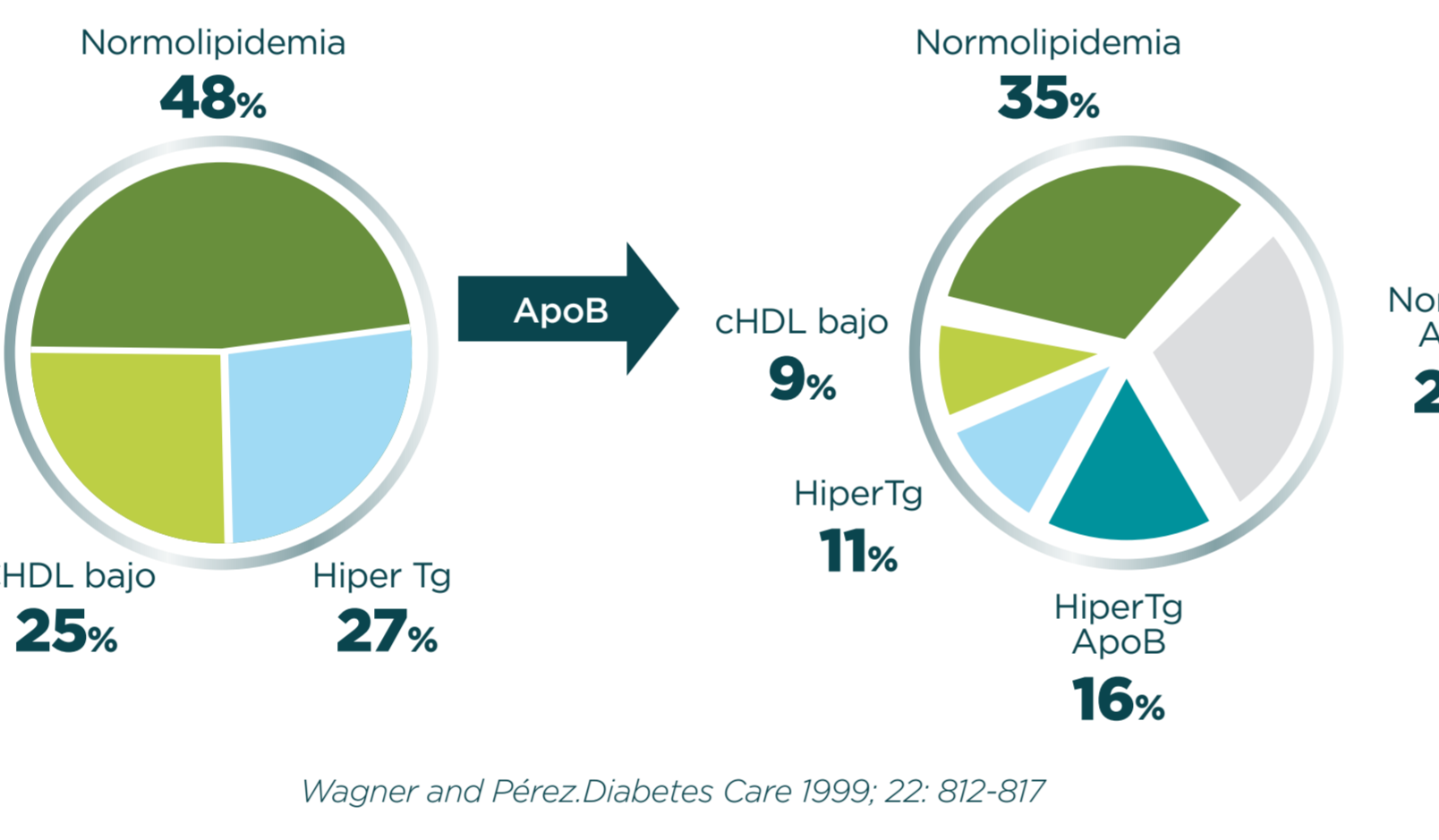
Dislipemia diabética (aterogénica)

- C-LDL "normal"
- Triada aterogénica
 - Aumento de triglicéridos
 - Reducción de C-HDL
 - LDL pequeñas-densas
- Aumento número de partículas aterogénicas (HiperTG-HiperApo B)
- Lipoproteínas modificadas

Look AHEAD: prevalencia dislipemia DM

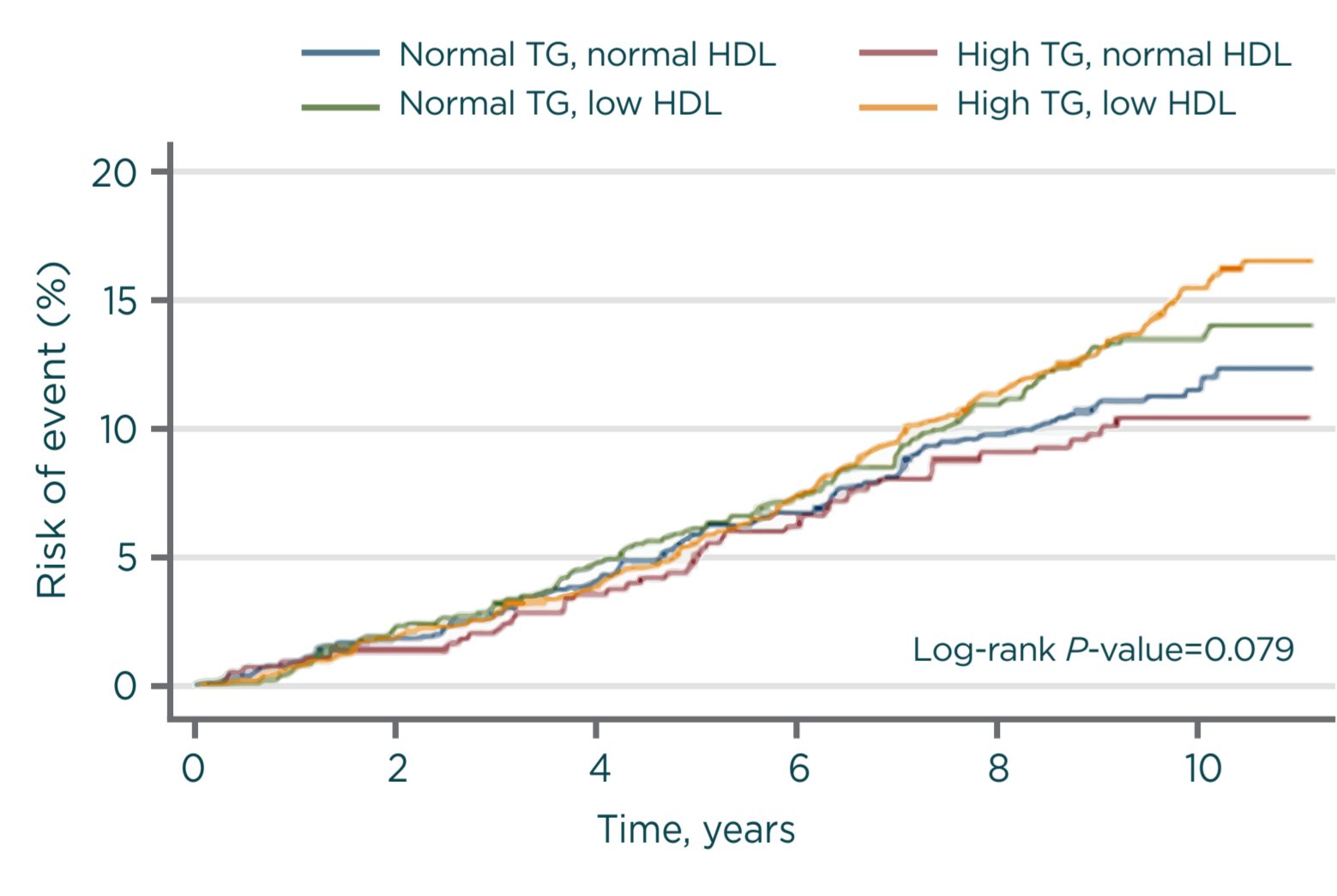


ApoB identifica fenotipos DLP en pacientes con cLDL < 100 mg/dl



Riesgo asociado a componentes de la dislipemia diabética

La DLP aterogénica se asocia con mayor riesgo eventos ECV en Look AHEAD



La apoB y el c-noHDL reflejan mejor el riesgo residual que el c-LDL en pacientes tratados con estatinas. Copenhagen General Population Study

All-Cause Mortality

Values	According to Median	Individuals	Events	Event Rate	Hazard Ratio (95% CI)
aPoB	Non-HDL Cholesterol	LDL Cholesterol			
<	<	4,789	1,083	28.9	1.00
<	≥	890	148	21.3	0.94 (0.79-1.12)
<	≥	789	101	15.8	0.75 (0.61-0.92)
<	≥	642	156	28.2	1.17 (0.98-1.39)
≥	<	990	225	26.0	1.23 (1.07-1.43)
≥	≥	4,793	761	18.3	1.09 (0.99-1.20)

All-Cause Mortality

Values	According to Median	Individuals	Events	Event Rate	Hazard Ratio (95% CI)
aPoB	Non-HDL Cholesterol	LDL Cholesterol			
<	<	4,004	183	6.0	1.00
<	≥	793	29	4.7	1.00 (0.69-1.48)
<	≥	716	23	4.0	0.67 (0.36-1.35)
≥	<	520	24	5.4	0.97 (0.63-1.49)
≥	≥	847	68	9.6	1.62 (1.37-2.42)
≥	≥	4,379	207	5.6	1.25 (1.02-1.54)

Johannesen, C.D.L. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1439-50.

Evaluación de la dislipemia en el paciente con diabetes

ApoB > c-noHDL en identificación fenotipos dislipidémicos en DM2 con TG normales.

Non-HDLc
21% Normal, 36% HapoB-Ntg, 43% HapoB-Htg

Apolipoprotein B
20% Normal, 23% HapoB-Ntg, 55% HapoB-Htg, 2% HapoB-Htg

Wagner et al. Diabetes Care 2003;26:2049-51

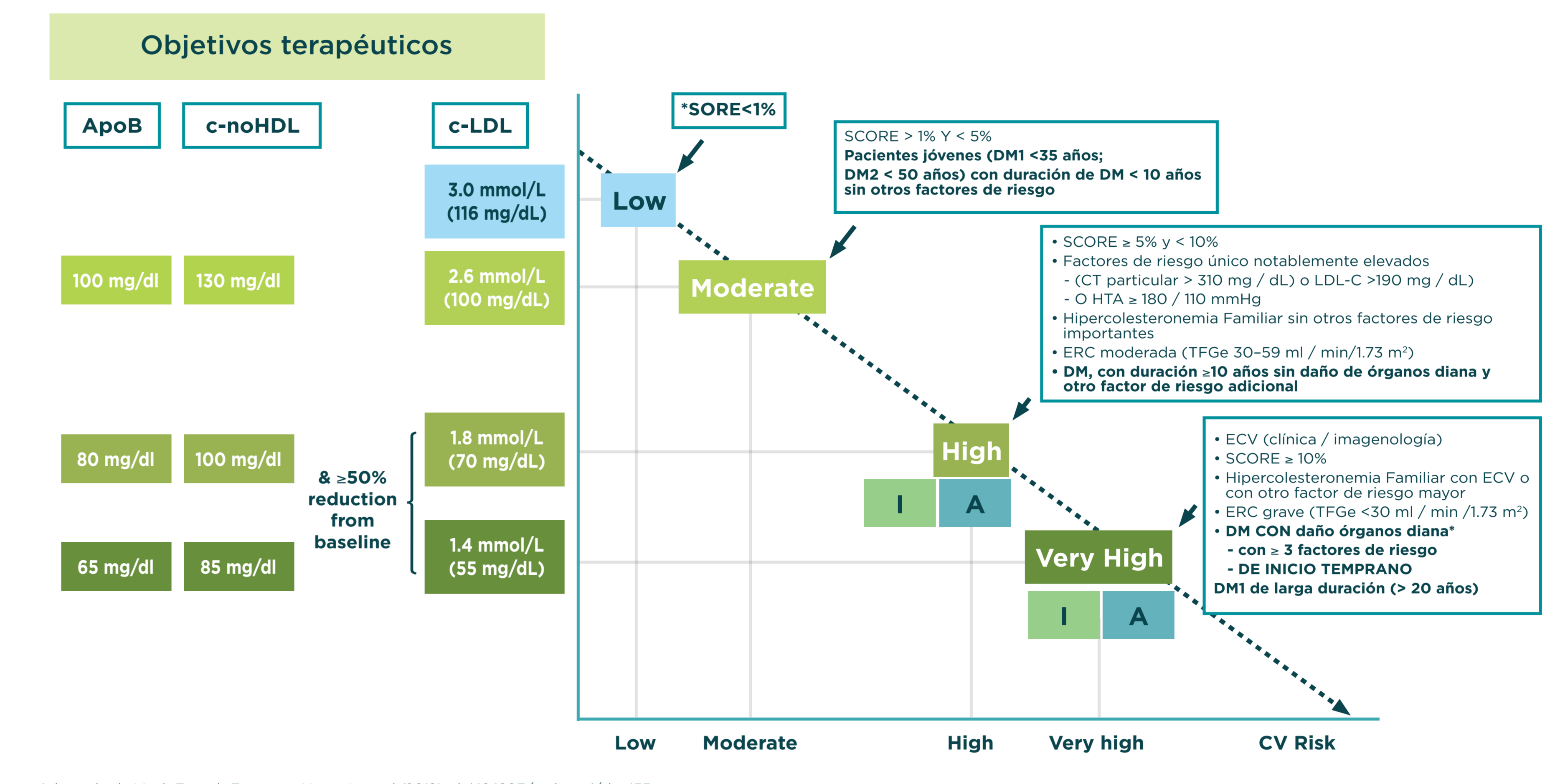
Despistaje/diagnóstico inicial

- Todos: cTotal, cLDL, cHDL, c-noHDL, TG
- Opcional: apoB, Lp(a)

Seguimiento

- cTotal, cLDL, cHDL, TG
- c-noHDL, ApoB
- Futuro: c-residual, subfracciones LP?

ESC- 2019: Objetivos lipídicos para la prevención de ECV en DM



Tratamiento de la dislipemia en DM

Necesidad intensificación

Manejo de los pacientes dislipidémicos con diabetes en España. Congreso SEEN-2021

- 1176 pacientes con DM2
- 61% prevención 2ª, 89% RCV alto/muy alto
- 253 médicos de SEC y SEA

Tratamiento hipolipemiante

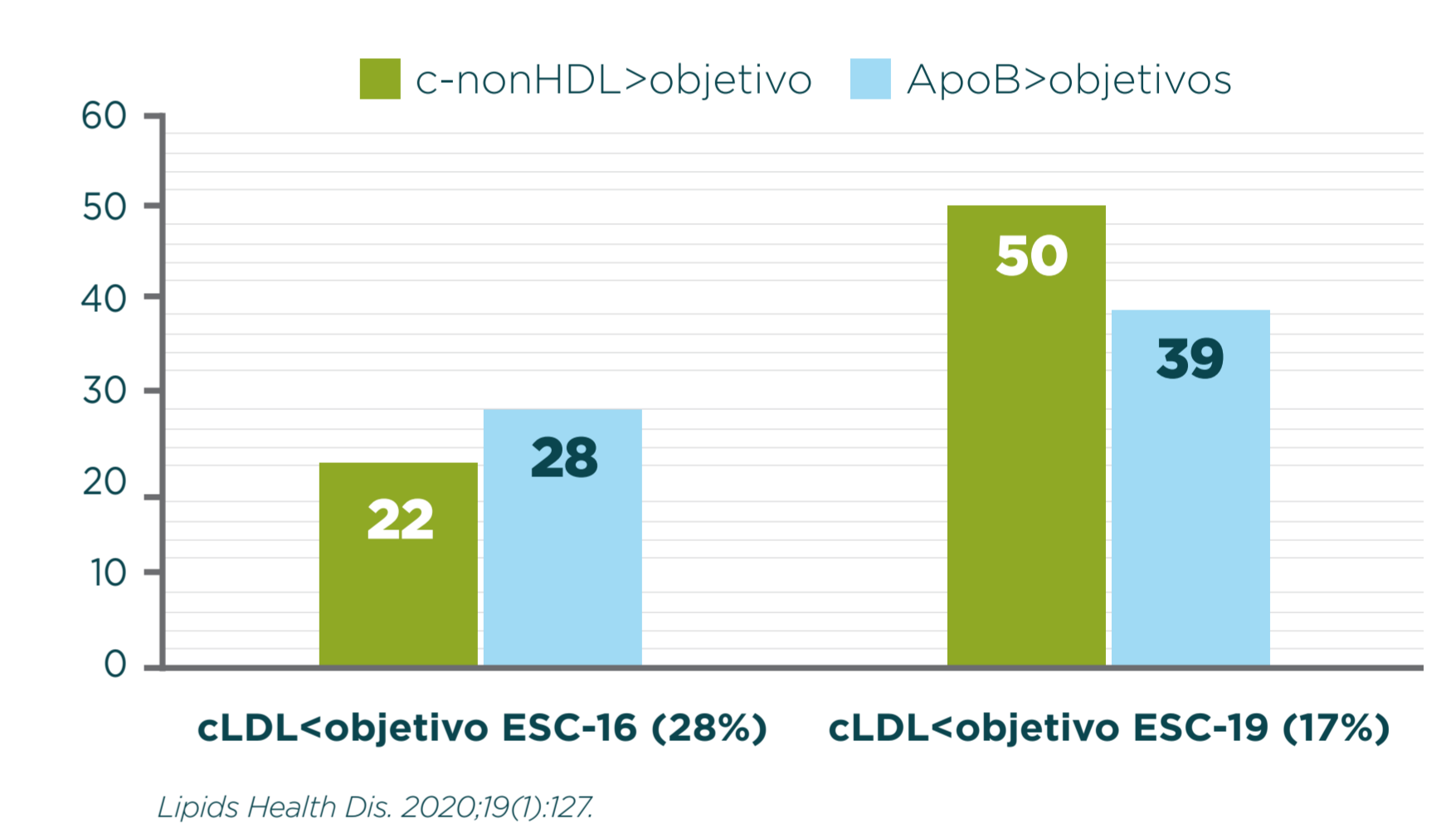
Estatina monoterapia (alta intensidad), n (%)	361 (31%)
Estatina monoterapia (NO alta intensidad), n (%)	149 (13%)
Estatina + ezetimiba, n (%)	382 (32%)
Estatina monoterapia, n (%)	9 (1%)
iPCSK9 (t. estatina, ezetimiba), n (%)	55 (5%)
Otro, n (%)	9 (1%)
No tratados, n (%)	40 (3%)
Nu/Nc, n (%)	193 (16%)

66% THAI

Objetivos cLDL (ESC-2019) en pacientes alto/muy alto RCV 26%

Objetivos c-noHDL y apoB en pacientes con DM y cLDL en objetivos

- 96 pacientes con DM2
- 27% ECV
- Estatina 70 %, Ezetimiba 15%, Fibrato 10%



Selección de las medidas terapéuticas

Dislipemia en DM2

- Evaluación DLP (1)
- Evaluación RCV

TG ≥ 880 mg/dl

TG < 880 mg/dl

Modificación del estilo de vida (2)
Control glucémico (3)

Objetivo de cLDL/apoB/c-noHDL con la máxima dosis tolerada de estatina

Si: Añadir Fibrato/Omega 3

No: Añadir Ezetimiba (4)

Objetivo de cLDL/apoB/c-noHDL

Si: Añadir ácido eicosapentaenoico (EPA)/Fibratos

No: Añadir iPCSK9 / Ac. Bempedoico (4)

1. Fenotipar y descartar otras causas 2ª y familiar
2. Dieta, 4-peso >5%, ejercicio
3. Preferencia fármacos con efecto directo sobre lípidos o reducción de peso
4. Si cLDL < objetivo y TG >200 mg/dl, considerar EPA/fibrato

Algoritmo de elaboración propia

Conclusiones

- Aunque ha mejorado sustancialmente en las últimas dos décadas, existe una importante necesidad insatisfecha de prevención cardiovascular en la diabetes.
- El aumento del riesgo de ECV asociado con la diabetes se debe en parte a la dislipidemia diabética, y está relacionado con el metabolismo anormal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.
- La apo B y el c-noHDL identifican fenotipos de alto RCV y ayudan a estratificar con mayor precisión el riesgo de enfermedad vascular y a medir la eficacia del tratamiento.
- La selección precisa del tratamiento de la DLP en la diabetes debe ser multifactorial, precoz e intensiva, considerando los objetivos, la eficacia y seguridad, y la fisiopatología y fenotipo de la dislipemia.