

## ¿Triglicéridos más bajos para reducir el riesgo cardiovascular? Apoyo de un estudio basado en la genética

**Karol E. Watson, MD, PhD, FACC revisando Ference BA et al. JAMA 2019 29 de enero**

Las variantes genéticas asociadas con los niveles bajos de triglicéridos y LDL se asocian con un menor riesgo de enfermedad coronaria.

Si bien los triglicéridos, como las LDL, están asociados con riesgos cardiovasculares elevados, los ensayos aleatorios de reducción de triglicéridos han arrojado pruebas inconsistentes de beneficios. Debido a que tanto las LDL como los triglicéridos son lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB), estos investigadores utilizaron análisis de aleatorización mendeliana para comparar las asociaciones de variantes genéticas que reducen los triglicéridos y variantes genéticas que reducen las LDL con riesgo cardiovascular como función del cambio de unidad en la apoB. Usando datos de 63 estudios de cohortes, de corte transversal o de casos y controles realizados en América del Norte o Europa (N = 654,783; edad media, 63; 51% mujeres), los investigadores desarrollaron puntuaciones de riesgo genético de variantes que reducen los triglicéridos en la lipoproteína Gen de la lipasa (LPL) y variantes reductoras de LDL en el gen del receptor de LDL (LDLR).

Por cada valor inferior de 10 mg /dL de lipoproteínas que contienen apoB, la puntuación de riesgo genético LPL se asoció con un nivel de triglicéridos más bajo de 69,9 mg /dL y un nivel más alto de LDL de 0,7 mg /dL. La puntuación de riesgo genético de LDLR correspondió a un nivel de LDL más bajo de 14,2 mg /dL y un nivel de triglicéridos más bajo de 1,9 mg /dL. Las dos puntuaciones de riesgo se asociaron con un riesgo similarmente menor de enfermedad coronaria (cardiopatía coronaria) por un nivel más bajo de 10 mg /dL de lipoproteínas que contienen apoB (razón de probabilidades, 0,77). Sin embargo, en los análisis de aleatorización mendeliana multivariable que ajustaron las diferencias en la apoB, desaparecieron las asociaciones de triglicéridos y LDL con riesgo de EC.

**Comentario:** Un menor riesgo cardiovascular podría estar vinculado a niveles más bajos de apoB, porque las asociaciones con los niveles de triglicéridos y LDL desaparecieron después del ajuste para apoB; los autores plantean la hipótesis de que el beneficio clínico de reducir los triglicéridos y LDL podría ser proporcional al cambio absoluto en la apoB. El estudio REDUCE-IT ya ha despertado un considerable interés en las terapias que reducen los triglicéridos, ya que mostró que el agente icosapentil reductor de triglicéridos redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos, incluida la muerte cardiovascular, en pacientes con niveles elevados de triglicéridos (NEJM J W Cardiol Jan 2019 y N Engl J Med 2019; 380: 11). Los resultados actuales ofrecen apoyo para la reducción de triglicéridos como un medio para reducir el riesgo cardiovascular, aunque se necesitan datos de ensayos clínicos controlados aleatorios.

## Pautas emitidas sobre el manejo de la diabetes en adultos mayores

**Derek LeRoith et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, marzo 2019**

La Sociedad de Endocrinología ha emitido pautas sobre la detección y el tratamiento de la diabetes en pacientes de 65 años o más. Fueron presentadas el sábado en la reunión anual del grupo y publicadas en el Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

Entre los aspectos más destacados:

1. Los regímenes de diabetes para pacientes ambulatorios deben estar orientados a minimizar el riesgo de hipoglucemia. En consecuencia, el tratamiento de primera línea debe ser metformina; se deben evitar los agentes orales con alto riesgo de hipoglucemia (por ejemplo, sulfonilureas y glicidas); y la insulina debe usarse con moderación.
2. En pacientes con prediabetes, centrarse en la modificación del estilo de vida; La metformina no se recomienda para esta población.
3. Los pacientes diabéticos deben ser examinados periódicamente para detectar deterioro cognitivo. Para aquellos que son positivos, los regímenes de diabetes deben simplificarse para facilitar la adherencia y ayudar a prevenir las complicaciones relacionadas con el tratamiento; Los objetivos glucémicos también deberían ser más indulgentes.

El documento incluye un algoritmo útil para determinar los objetivos "razonables" de glucosa y hemoglobina A1c en función de la salud general del paciente y el régimen de medicación.

## Es necesaria una gran reducción de Lp (a) para lograr una reducción significativa del riesgo de Enfermedad Coronaria. Asociación de variantes de LPA con riesgo de enfermedad coronaria y las implicaciones para las terapias reductoras de lipoproteínas (a): un análisis de aleatorización mendeliana.

**JAMA CARDIOL 2018**

**Introducción y Métodos**

Las concentraciones más altas de lipoproteína plasmática (a) [Lp (a)] se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria (CHD) de una manera dependiente de los niveles, y los datos sugieren que esta asociación es causal. Por otro lado, reducir las concentraciones de Lp (a) entre un 20% y un 35% con niacina, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol e inhibidores de PCSK9, no redujo el riesgo de eventos CV como se esperaba. No está claro qué grado de disminución de la concentración de Lp (a) podría conducir a una reducción clínicamente significativa de los eventos CV.

En este análisis de aleatorización mendeliana, se evaluó la cantidad de Lp (a) que debe reducirse farmacológicamente para producir una reducción clínicamente significativa en el riesgo de cardiopatía coronaria, a fin de determinar quién tiene más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con la terapia reductora de Lp (a). Para este propósito, 48.333 participantes de ascendencia europea de 5 estudios fueron genotipados, de los cuales 20.793 tenían CHD, y los hallazgos se validaron utilizando datos de la replicación y el metanálisis de todo el genoma de la enfermedad de la arteria coronaria y la genética de la enfermedad de la arteria coronaria (C4D) (consorcio CARDIOGRAMplusC4D), que incluye hasta 62.240 pacientes y 127.299 controles.

Se calculó una puntuación genética de LPA ponderada, en función de los participantes que se dividieron en deciles, y se evaluó la asociación entre cada decil de la concentración de Lp (a) genéticamente predicha y el riesgo de CHD. Se estimó la reducción absoluta en la concentración de Lp (a) necesaria para alterar el riesgo de CHD de manera similar a una disminución de 38,67 mg / dL en el nivel de LDL-c.

**Resultados principales**

Los cambios fijos en las concentraciones absolutas de Lp (a) condujeron a OR para CHD independientemente de la concentración inicial de Lp (a), lo que respalda una asociación lineal entre el riesgo de CHD y los cambios absolutos en la concentración de Lp (a).

Cada nivel de Lp (a) pronosticado genéticamente de 10 mg / dL más bajo se asoció con un riesgo 5,8% menor de CHD (OR: 0,942; IC 95%: 0,933-0,951; P = 3 × 10<sup>-37</sup>).

Al utilizar la puntuación genética de LDL-c, un nivel menor de LDL-c predicho genéticamente de 10 mg / dL se asoció con un riesgo 14,5% menor de EC (OR: 0,855; IC del 95%: 0,818-0,893; P = 2 × 10<sup>-12</sup>).

Por lo tanto, una disminución de 38,67 mg / dL en los niveles de LDL-c tiene un efecto de reducción de riesgo de CHD equivalente con una disminución de 101,5 mg / dL (IC 95%: 71,0-137,0) en la concentración de Lp (a).

Es probable que la reducción del riesgo relativo de disminuir la concentración de Lp (a) sea independiente de disminuir los niveles de LDL-c con estatinas, inhibidores de PCSK9 y ezetimibe.

**Conclusión**

En este análisis de aleatorización mendeliana, la asociación de Lp (a) genéticamente predicha con el riesgo de CHD fue linealmente proporcional al cambio absoluto en la concentración de Lp (a). Para lograr reducciones clínicamente significativas en el riesgo de CHD similares a las logradas al reducir los niveles de LDL-c en 38,67 mg / dL (1 mmol / L), las concentraciones de Lp (a) deben reducirse en aproximadamente 100 mg / dL.

## Menor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte asociada con el inicio de inhibidores de SGLT-2 en comparación con otros fármacos reductores de glucosa: datos del mundo real en tres regiones principales del mundo con más de 400,000 pacientes: el estudio CVD-REAL 2

**Presentado en American College of Cardiology 2018**

**Introducción y métodos.**

Los resultados de los ensayos han demostrado un menor riesgo de eventos CV al tratarse con inhibidores del cotransportador-2 de la glucosa de sodio (SGLT-2i) en pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM), la mayoría de los cuales tenían enfermedad CV establecida (ECV). CVD-REAL fue un gran estudio farmacopidemiológico internacional que demostró que el SGLT-2i estaba asociado con efectos CV similares, a través de end-points compuestos, y en una población mucho más amplia de pacientes con DMT2 observados en la práctica clínica, en comparación con los resultados de los ensayos. Sin embargo, esos análisis se centraron en la muerte por todas las causas y la insuficiencia cardíaca (IC). Además, solo incluyeron pacientes de EE. UU. y de Europa, aunque la mayoría de los pacientes con DMT2 residen fuera de estas regiones, en Asia-Pacífico y Oriente Medio. Las características de los pacientes, los patrones de tratamiento y los tipos de eventos adversos de ECV varían entre las regiones del mundo, pero los estudios de efectividad comparativa bien diseñados que evalúan los resultados de la ECV con terapias antidiabéticas son escasos fuera de los Estados Unidos y Europa.

Por lo tanto, el estudio CVD-REAL 2 tuvo como objetivo evaluar la relación entre el inicio de SGLT-2i en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes (GLD) y una amplia gama de resultados CV (muerte por todas las causas, hospitalización por HF (HHF), infarto de miocardio (IM) e ictus en pacientes con DMT2 de tres regiones principales: Asia-Pacífico, Oriente Medio y América del Norte. 235.064 pacientes en SGLT-2i fueron emparejados con pacientes en GLD (edad media 57 años).

**Resultados principales**

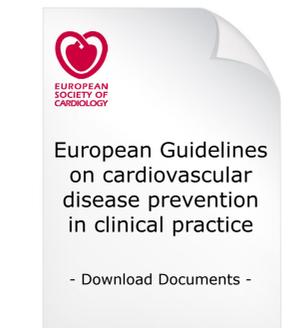
- En todas las regiones, el SGLT-2i mostró una tasa menor de muerte por todas las causas que la GLD (HR: 0,51; IC del 95%: 0,37-0,70; p <0,001, n = 442686).
- Se observaron diferencias en el efecto del tratamiento en la muerte por todas las causas en todas las regiones, con el mayor efecto del SGLT-2i visto en Australia (HR: 0,32, IC 95%: 0,27-0,38, n = 27442), y el más pequeño en Corea (HR: 0,72; IC del 95%: 0,67-0,77, n = 336644). En Singapur, el efecto no fue significativo (HR: 0,75; IC del 95%: - 0,38-1,47, n = 2726).
- En general, el SGLT-2i se asoció con un menor riesgo de HHF (HR: 0,64; IC del 95%: 0,50-0,82, P = 0,001). El efecto del tratamiento sobre la HHF varió entre Canadá (HR: 0,36, IC del 95%: 0,24-0,56, n = 16064) y Corea (HR: 0,87, IC del 95%: 0,82-0,92).
- En general, SGLT-2i se asoció con un menor riesgo de IM (HR: 0,81, IC del 95%: 0,74-0,88, P <0,001), pero solo Corea mostró un IC del 95% que excluyó 1 (HR: 0,81, 95% CI: 0,74-0,89).
- En general, el SGLT-2i se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular (HR: 0,68; IC del 95%: 0,55-0,84), con una mayor variación en los IC del 95%.
- Los análisis de subgrupos basados en manifestaciones de ECV específicas al inicio del estudio no mostraron interacciones significativas con el efecto del tratamiento de SGLT-2i.

**Conclusión**

Este gran estudio internacional realizado en tres regiones principales del mundo, en más de 400.000 pacientes mostró que el inicio de SGLT-2i en pacientes con DMT2, en comparación con las GLD, se asoció con un menor riesgo de muerte, HHF, IM e ictus. Si bien los efectos específicos variaron entre las regiones, la direccionalidad de las asociaciones fue generalmente consistente en todos los países. Estos hallazgos sugieren que los efectos CV del SGLT-2i pueden extenderse a los antecedentes étnicos y raciales del paciente, a las regiones geográficas, así como a la continuidad del riesgo CV.

Hazte SOCI@ de la SAHTA o Actualiza tus datos

La SAHTA en las Redes Sociales. Sigue todas las actividades y novedades de la Sociedad en.



PLAN CUIDATE+ -SAL = +SALUD

