

RECOMENDACIONES. COMITÉ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

¿Es el colesterol no-HDL un indicador de riesgo cardiovascular en las personas con diabetes mellitus?

Is non-HDL cholesterol a risk marker for cardiovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus?

Solange Houssay¹, Carolina Gómez Martín², Bárbara Arinovich³, Eva López González⁴, Melina Saban⁵, Silvio Daniel Schraier⁶, Comité de Hipertensión Arterial y otros factores de riesgo cardiovascular⁷

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mayor. La DM confiere dos a cuatro veces más riesgo cardiovascular (RCV). El riesgo es aún más elevado en el paciente con DM2 que ha sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) o un accidente cerebrovascular (ACV). La dislipidemia de la DM2 consiste en triglicéridos elevados de ayuno, con mayor excursión posprandial, bajos niveles de HDLc, y alteraciones cuantitativas y cualitativas de LDLc y HDLc. El control glucémico apropiado en DM2 mejora en gran medida las alteraciones lipoproteicas. La terapia hipolipemiente es clave para reducir el RCV en la DM2. La reducción del RCV que se consigue con estatinas se basa en la reducción del LDLc y sus efectos pleiotrópicos. En pacientes que persisten con el perfil lipídico alterado, a pesar de dosis altas de estatinas, se debe considerar el agregado de otros agentes hipolipemiantes para reducir las lipoproteínas aterogénicas.

Palabras clave: colesterol no-HDL; estatinas; riesgo cardiovascular residual.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (44-47)

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) is a major cardiovascular risk factor (CVRF). Diabetes confers two to four times more cardiovascular risk (CVR). The risk is even higher in patients with T2D who have suffered an acute myocardial infarction (AMI) or cerebrovascular accident (CVA). The dyslipidemia of T2D consists of high fasting triglycerides, with greater postprandial excursion, low levels of HDLc and qualitative alterations of LDLc and HDLc. Appropriate glycemic control in T2D greatly improves lipoprotein abnormalities. Lipid-lowering therapy is key to reducing CVR in T2D. The CVR reduction achieved with statins is based on the reduction of LDLc. In patients who persist with an altered lipid profile despite high-dose statins, the addition of other lipid-lowering agents to reduce atherogenic lipoproteins may be considered.

Key words: non-HDL cholesterol; statins; residual cardiovascular risk.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (44-47)

¹ Especialista Universitaria en Nutrición y Clínica Médica, Médica de Planta, Unidad Nutrición y Diabetes, Departamento de Medicina, Hospital José María Ramos Mejía, Docente adscripta de la Cátedra de Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Coordinadora del Comité de Hipertensión Arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina

³ Especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), Nutrición (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Especialista en Nutrición y Clínica Médica, Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Diplomatura en Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Especialista en Endocrinología, staff del Servicio de Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médico especialista en Nutrición y Diabetes, Docente de Medicina Interna y Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Director de la Carrera de Especialización en Nutrición (UBA-sede HIBA), Vicedirector de la Carrera de especialización (Instituto Universitario Ciencias de la Salud, Fundación Barceló), experto en Lípidos (Sociedad Argentina de Lípidos), Diplomado en Comunicación Científica, Médica y Ambiental (UFP), Coordinador Científico del Consejo Argentino sobre Seguridad de Alimentos y Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Alejandra Alcaya, Bárbara Arinovich, Alejandro Chertkoff, Alicia García, Carolina Gómez Martín, Cristina Grosso, Helga Khol, Eva López González, Ángela Luongo, Marina Margossian, Sandra Masseratti, Julieta Méndez, Cecilia Preitti, María Rosa Quintieri, María Lidia Ruiz, Melina Sabán, Sandra Salva, María Cristina Varela, Jorge Waitman, Fabio Zambón, Judith Bendahan, Diego Wappner, Sociedad Argentina de Diabetes

Autora responsable: Solange Houssay
E-mail: solhoussay@gmail.com
Fecha de trabajo recibido:
Fecha de trabajo aceptado:

Conflictos de interés: La Dra. Solange Houssay recibió honorarios como disertante de los laboratorios Servier, Casasco y Novo Nordisk en los últimos 3 años. La Dra. Carolina

Gómez Martín recibió honorarios por disertaciones para los laboratorios Novo Nordisk Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Abbott y Craveri. El Dr. Silvio Daniel Schraier recibió honorarios como disertante de los laboratorios Merck Sharp & Dohme y Craveri. La Dra. Eva López González recibió honorarios como disertante del laboratorio Sanofi Aventis. Las Dras. Bárbara Arinovich y Melina Sabán declaran que no existe conflicto de interés.

El colesterol no-HDL como factor de riesgo cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2

Los adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen dos a cuatro veces mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares (CV) en comparación a aquellos sin DM^{1,2}, y el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) es aproximadamente el doble³. Si bien varios factores de riesgo contribuyen con el mayor riesgo cardiovascular de las personas con DM2, las alteraciones lipídicas son factores de riesgo mayores. La anomalía lipídica más frecuente en la DM2, la dislipidemia diabética, se caracteriza por triglicéridos (TG) de ayuno elevados, bajos niveles de HDLc, y por la presencia de partículas de LDLc pequeñas y densas⁴. Un metaanálisis de más de 90.000 pacientes en ensayos controlados y aleatorizados con estatinas reportó que en personas con DM2, la incidencia a 5 años de eventos coronarios se reduce en un 25% por cada 39 mg/dl de reducción de LDLc⁵.

Si bien el LDLc no se encuentra típicamente elevado en pacientes con DM2, los cambios que se producen en su composición lo tornan particularmente aterogénico^{5,6}. De modo tal que cuando los TG superan los 100 mg/dl, las partículas de LDLc pequeñas y densas predominan⁷. Las evidencias de los ensayos clínicos demostraron que se puede reducir el riesgo cardiovascular (RCV) significativamente en las personas con DM2 a través de la terapia hipolipemiente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)^{8,9}.

Sin embargo, a pesar de la recomendación de utilizar estatinas como terapia hipolipemiente de primera línea en DM2, muchos pacientes con DM2 no logran los objetivos recomendados de LDLc <100 mg/dl, y para aquellos con hipertrigliceridemia, de no-HDLc <130 mg/dl. En una encuesta del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol II (NCEP II), denominada NEPTUNE II por sus siglas en inglés, se lograban los objetivos de LDLc recomendados entre las personas con prescripción de hipolipemiantes solamente en 55% de los pacientes con DM2 en comparación con 62% de aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)¹⁰. Además, el logro de metas lipídicas en los pacientes con hipertrigliceridemia, en quienes se recomienda la reducción del LDLc y del no-HDLc, fue aún menor, alcanzando el objetivo combinado de LDLc y de no-HDLc el 25%

de los pacientes con DM2 e hipertrigliceridemia, versus el 33% de los pacientes con ECVA¹¹.

En los pacientes con DM2 el no-HDLc orienta a ser un predictor mayor de riesgo de ECVA, tal vez más importante que el LDLc o los TG, porque correlaciona con las lipoproteínas altamente aterogénicas (que contienen apolipoproteína B, Apo B), que median la asociación de hipercolesterolemia con ECVA. La medición del no-HDLc para cuantificar la cantidad total de lipoproteínas aterogénicas es simple y está ampliamente disponible, y resulta de restar del colesterol total, el HDLc (no-HDLc=colesterol total-HDLc). No considerar la importancia del no-HDLc en la DM2 podría resultar en el tratamiento inapropiado del RCV y de la ECVA de las personas con DM2.

En los adultos con DM2 se recomienda evaluar el perfil lipídico básico al menos una vez al año o con mayor frecuencia si es necesario para lograr los objetivos establecidos. Lograda la meta de LDLc, el no-HDLc revela el incremento en la circulación de todas las lipoproteínas ricas en TG. Es de fácil determinación, no requiere ayuno y existen evidencias significativas de su alto valor predictivo¹².

El valor deseable de no-HDLc es hasta 130 mg/dl en las personas con DM y hasta 100 mg/dl en caso de muy alto riesgo cardiovascular. El no-HDLc tiene una excelente correlación con los valores de Apo B, apolipoproteína que es reconocida como el mejor predictor de RCV.

El valor deseable de Apo B es de 90 mg/dl para personas con DM sin ECV (consideradas de "alto riesgo"), y menor de 80 mg/dl en caso de personas con DM y ECV (que ingresan en la categoría de "muy alto riesgo"). La medida de Apo B correlaciona con la subfracción de LDLc pequeña y densa, la cual no es accesible para la práctica clínica de rutina¹³.

La ocurrencia conjunta de TG elevados y HDLc bajo es una característica del síndrome metabólico y de la DM2.

La relación TG/HDL constituye un fuerte indicador de riesgo cardiometabólico, estima insulinorresistencia y predominio de LDL pequeña y densa cuando su valor supera 3,5¹⁴. En nuestra población se sugieren valores de corte de 3,5 para mujeres y de 2,5 para hombres¹⁵.

Para evaluar los efectos de la elevación del no-HDLc en un primer evento CV mayor (enfermedad

coronaria o accidente cardiovascular -ACV- isquémico), los investigadores del *Multinational Cardiovascular Risk Consortium* analizaron datos de 38 cohortes de personas sin ECV de América del Norte, Europa y Australia¹². Durante un seguimiento de 44 años en 398.846 individuos (edad media: 51 años; 49% mujeres), ocurrieron 54.542 eventos CV mayores. En este estudio, el no-HDLc se asoció con mayores tasas de eventos CV para todas las edades, ambos sexos y diferentes perfiles de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En mujeres, las tasas de eventos CV mayores fueron del 8% para no-HDLc <100 mg/dl y de 34% para no-HDLc ≥220 mg/dl; en hombres fueron 13% para no HDLc <100 mg/dl y de 44% para no HDLc ≥220 mg/dl. Los autores crearon una herramienta para estimar el beneficio a los 75 años de edad de una reducción del 50% en el no-HDLc, teniendo en cuenta la edad, el sexo y el número de FRCV. El mayor beneficio potencial se encontró en el grupo más joven (menores de 45 años)¹².

En personas menores de 45 años, con valores de no-HDLc entre 145 y 184 mg/dl y al menos dos FRCV, reducir a la mitad el nivel de no-HDLc disminuye los riesgos de ECVA a largo plazo del 16 al 4% en mujeres y del 29 al 6% en hombres¹².

Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) de intervención hipolipemiente en prevención primaria cardiovascular no excedieron un seguimiento de 7 años, y además los individuos jóvenes están subrepresentados en estos estudios. Si bien la disminución de lípidos es importante en todos los pacientes, podría tener grandes efectos en una persona joven que enfrenta muchos años de daño vascular por hiperlipidemia. Los datos del *Multinational Cardiovascular Risk Consortium* respaldan la importancia de la intervención temprana para disminuir la carga de por vida de los lípidos aterogénicos para reducir el riesgo cardiovascular residual.

Los valores de no-HDLc elevados se tratan aumentando la intensidad de los agentes hipolipemiantes disponibles en la actualidad, y también con modificaciones del estilo de vida. Las intervenciones en estilos de vida saludables son clínicamente revelantes, especialmente la dieta mediterránea y la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), con impacto favorable en todos los FRCV. Por eso, es fundamental en todas las personas con DM realizar intervenciones nutricionales y de actividad física. Todos los agentes hipolipemiantes (estatinas, niacina, omega 3, resinas y ezetimibe) reducen el no-HDLc^{16,17}.

La utilización de combinaciones de fármacos resulta en un sinergismo de acción terapéutica al abordar distintos mecanismos de acción fisiopatológicos, y son de particular valor al evaluar el tratamiento del riesgo residual. El uso de estatinas y fibratos ofrece la oportunidad de combinar medicamentos con mecanismos de acción complementarios que brinda ventajas para el tratamiento de las dislipidemias mix-

tas, complejas o severas. Sin embargo, la asociación de estatinas con gemfibrozil aumenta sus niveles plasmáticos, por competencia con la glucuronidación hepática, aumentando su toxicidad muscular, por lo cual no es una asociación recomendable¹⁷. Puede asociarse fenofibrato y una estatina, utilizando el fibrato en la mañana (su pico de acción se obtiene en los períodos posprandiales) y la estatina por la noche, ya que el receptor de LDLc se encuentra activado por la noche; de esta forma se obtiene un mejor rendimiento de esta combinación de medicamentos¹⁸.

RECOMENDACIONES

El Comité de Hipertensión Arterial y otros factores de riesgo cardiovascular recomienda evaluar el perfil lipídico mínimo una vez al año en adultos con DM2, y con mayor frecuencia para controlar si se logran los objetivos del tratamiento.

Una vez alcanzado el objetivo de LDLc, individualizado al perfil del RCV del paciente, se debe considerar alcanzar la meta de no-HDLc <130 mg/dl en portadores de DM2 sin aterosclerosis, y menor de 100 mg/dl en caso ECVA.

El no-HDLc se calcula restando el valor del HDLc del colesterol total, y representa todas las lipoproteínas aterogénicas circulantes que contienen Apo B.

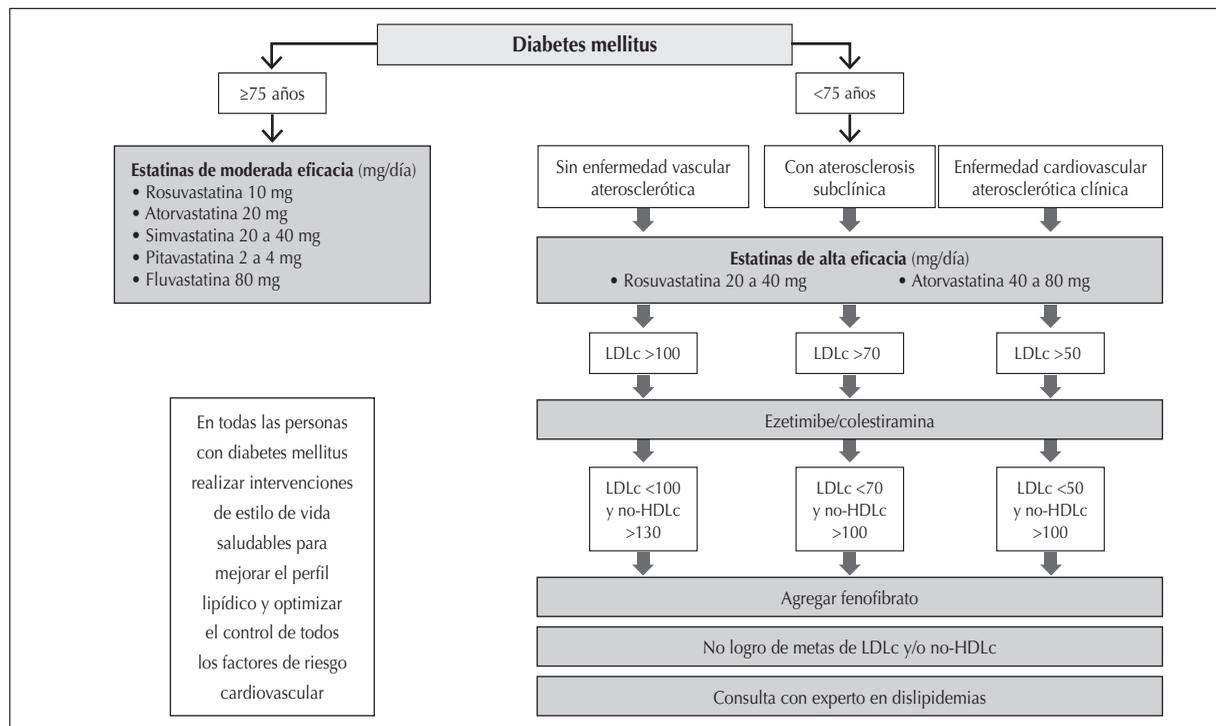
El óptimo control glucémico, el cumplimiento de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la asociación de estatinas de eficacia apropiada al riesgo cardiometabólico del paciente, combinadas con fibratos, tienen evidencia demostrada a su favor para reducir el RCV residual en estos pacientes de alto riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PWF, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-2499.
2. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249:225-235.
3. Liu J, Sempos C, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1916-192.
4. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447-459.
5. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR; for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-828.
6. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
7. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
8. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-658.

9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
10. The Expert Panel. 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): final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
11. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, Pasternak RC, Deedwania PC, McKenney JM, Fonarow GC, Maron DJ, Ansell BJ, Clark LT, Ballantyne CM. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005;96:556-563.
12. Brunner FJ, Waldeyer Ch, Ojeda F, et al.; on behalf of the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019; 394:2173-83.
13. Cafferata A, Lorenzatti A, Corral P, et al; en nombre del Grupo de trabajo de la Sociedad Argentina de Lípidos. Consenso de Riesgo Residual cardiovascular en Lípidos. www.lipidos.org.ar. Acceso: 28/03/22.
14. MacLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96(3):399-404.
15. Soutelo J, Graffigna, Honfi M, et al. Índice triglicéridos/HDL colesterol en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2012;62(2). Disponible en: www.alanrevista.org. Acceso:28/03/22
16. Salim S Virani. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care. *Tex Heart Inst J*. 2011;8(2):160-162.
17. Castillo-Nuñez Y, Aguilar-Salinas CA, Mendivil-Anaya CO, Rodríguez M, Ruy L. Consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el manejo de la dislipidemia diabética. *Rev ALAD* 2018;8:118-40.
18. Elikir G, Cúneo C, et al; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2019. Disponible en: www.sociedadargentinadelipidos.com.ar. Guías y consensos SAL. Guía de práctica clínica 2019.pdf. Acceso: 28/03/22.
19. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart j* 2016;137(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
20. Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(sup.2):1-17.

ANEXO



Modificado de Piepoli et al.¹⁹ y cita²⁰.

Aterosclerosis subclínica: evidencia de aterosclerosis por: angiografía coronaria o angiotomografía, eco-stress o pruebas nucleares de perfusión, score de calcio coronario ≥ 100 unidades agatston o \geq percentilo 75 para género y edad, ecografía arterial con alteración estructural de la pared (placas o aneurisma aterosclerótico), índice tobillo/brazo $< 0,9$.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica: infarto agudo de miocardio u otro síndrome coronario agudo, revascularización arterial (coronaria, carotídea o periférica), accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos, ataque isquémico transitorio, manifestaciones clínicas de enfermedad vascular periférica: renal, aórtica, carotídea o iliofemoral.

Cuadro: Algoritmo de evaluación y tratamiento farmacológico del paciente con diabetes mellitus y dislipidemia.