



# PACIENTE DIABÉTICO CON DISLIPEMIA



**Dra Aurora Aragón Alonso**  
**Servicio de Endocrinología y Nutrición**  
**HUVA**

# Agenda

1. Repaso de la fisiopatología
2. Riesgo cardiovascular en el paciente con DM2
3. Evaluación del riesgo cardiovascular en el paciente con DM2
4. Objetivos lipídicos en el paciente con DM2
5. Tratamientos
6. Algoritmo terapéutico

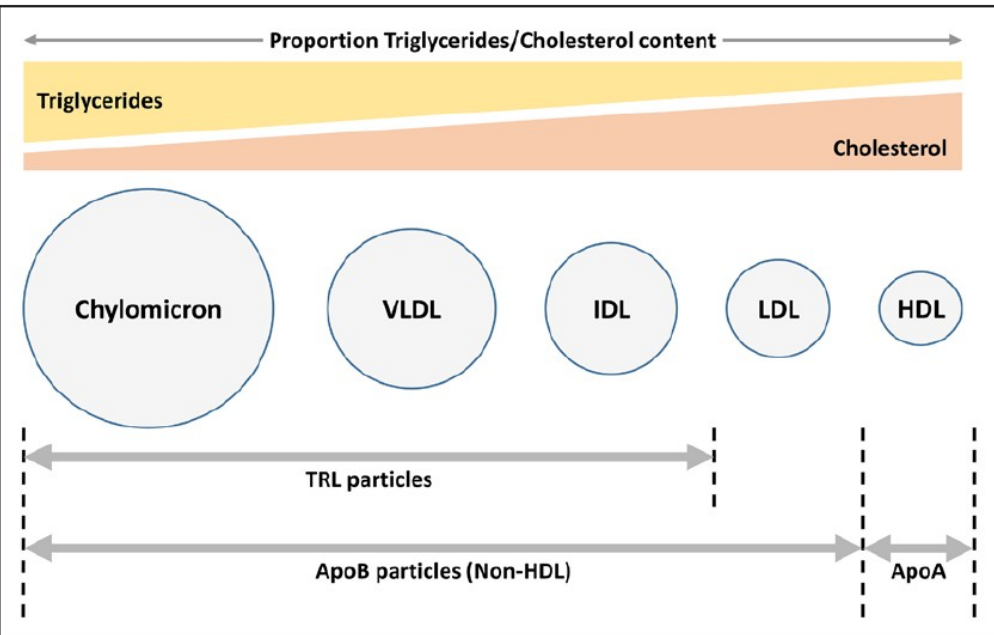
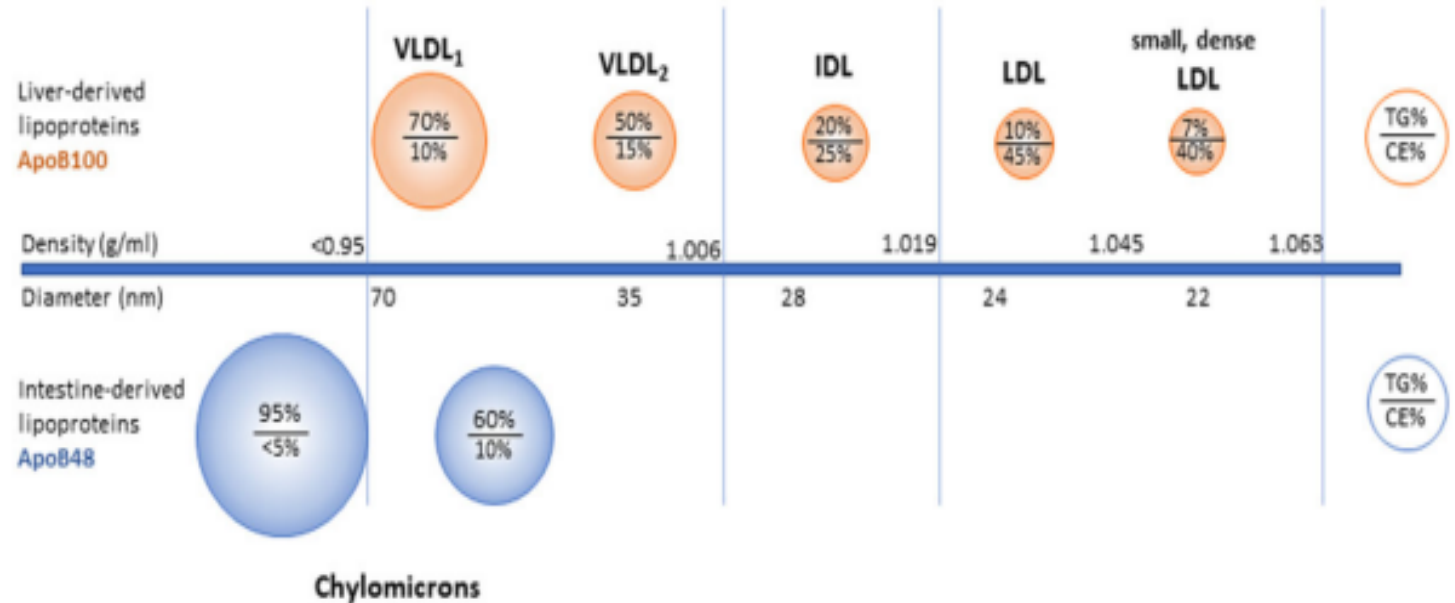
# **Repaso de la fisiopatología**

# Lipoproteínas



Lipoproteínas	Origen	Lípidos principales	Apoproteínas
Quilomicrones	Intestino	80% triglicéridos	B-48, A-I, A-IV, E, C-I, C-II, C-III
VLDL	Hígado	55% triglicéridos 20% colesterol	B-100, E, C-I, C-II, C-III
IDL	VLDL	35% colesterol 25% triglicéridos	B-100, E
LDL	IDL	60% colesterol 5% triglicéridos	B-100
HDL	Intestino, hígado, plasma	25% fosfolípidos 20% colesterol 5% triglicéridos	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E

## Size and density profile of major apolipoprotein B-containing lipoprotein classes



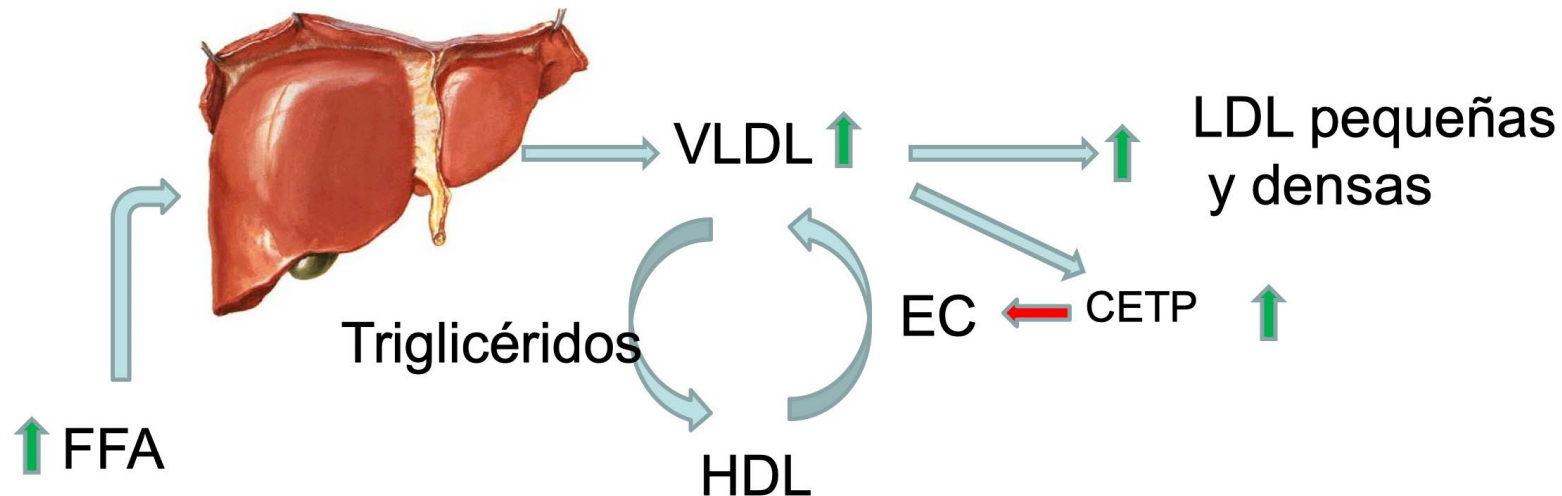
# La dislipemia en el paciente con DM

## Alteraciones cuantitativas:

- Valores bajos de HDL-colesterol.
- Aumento de triglicéridos y VLDL-colesterol
- Aumentos discretos de c-LDL

## Alteraciones cualitativas:

- Las partículas de c-LDL son más pequeñas, densas y modificadas, por lo que poseen un perfil más aterogénico.



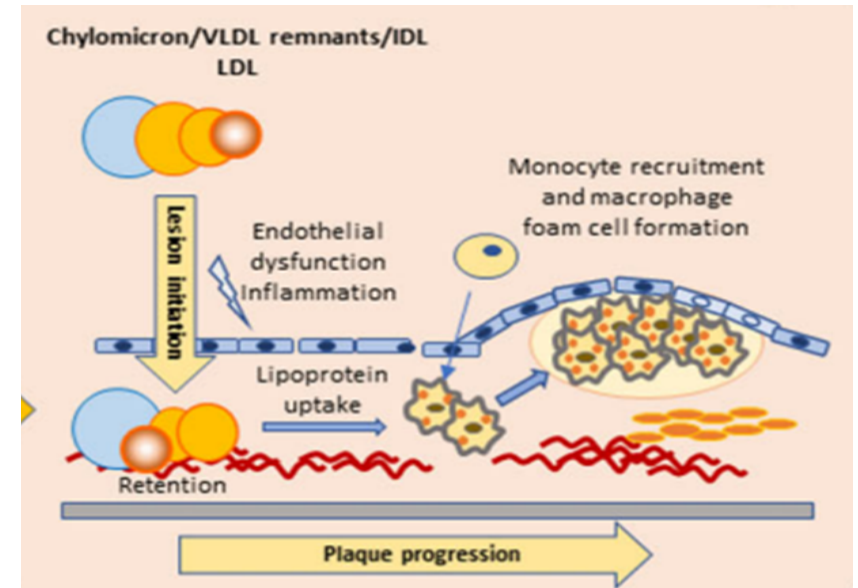
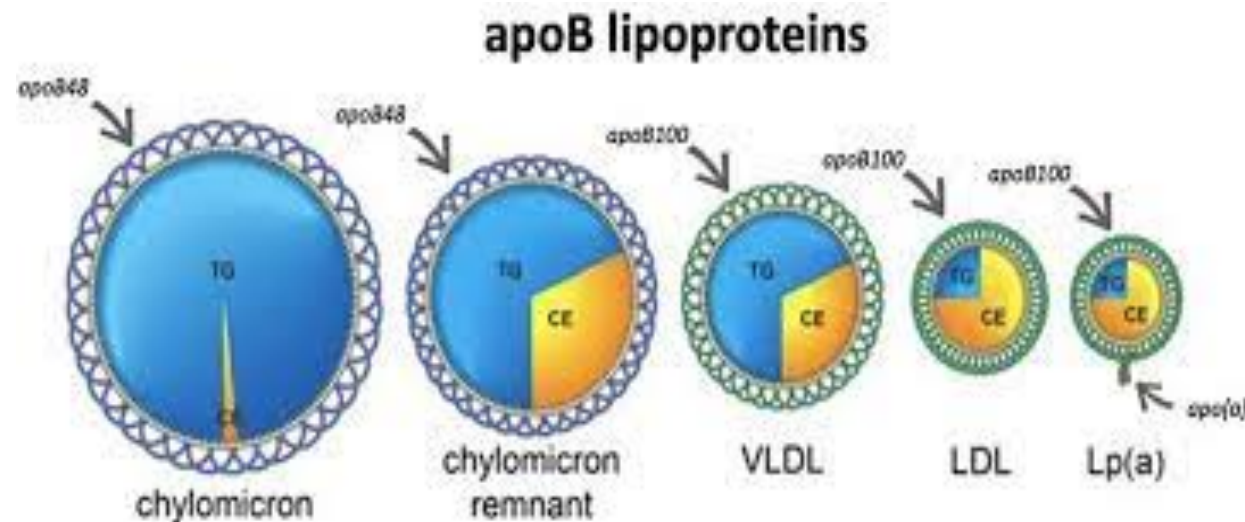
FFA: Ácidos grasos libres, CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol, EC: Esteres de colesterol

# Apo B

- **Excelente predictor de eventos CV** → presente en principales lipoproteínas aterogénicas: LDL, Lp(a), VLDL e IDL

EXISTE UNA MOLÉCULA DE ApoB POR CADA PARTÍCULA LIPOPROTEICA

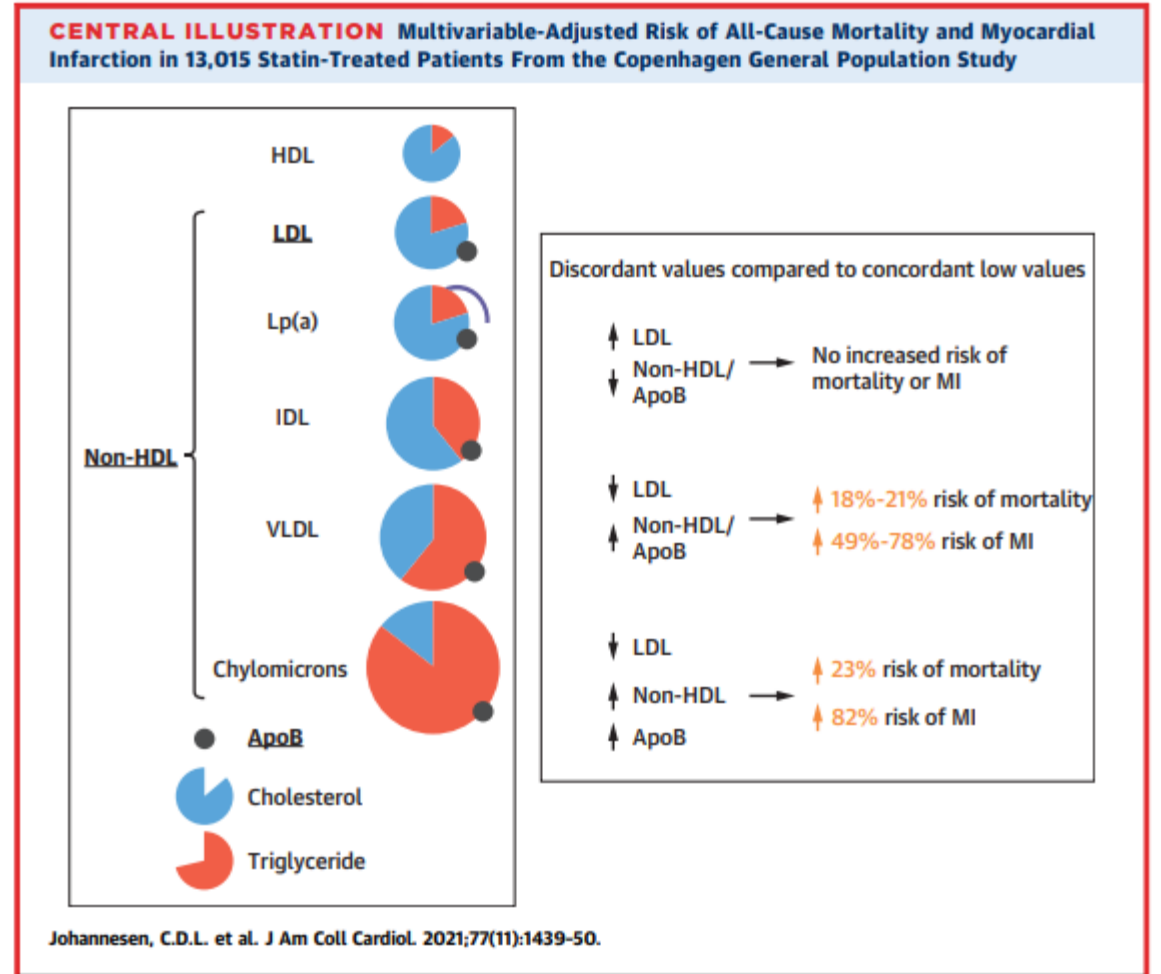
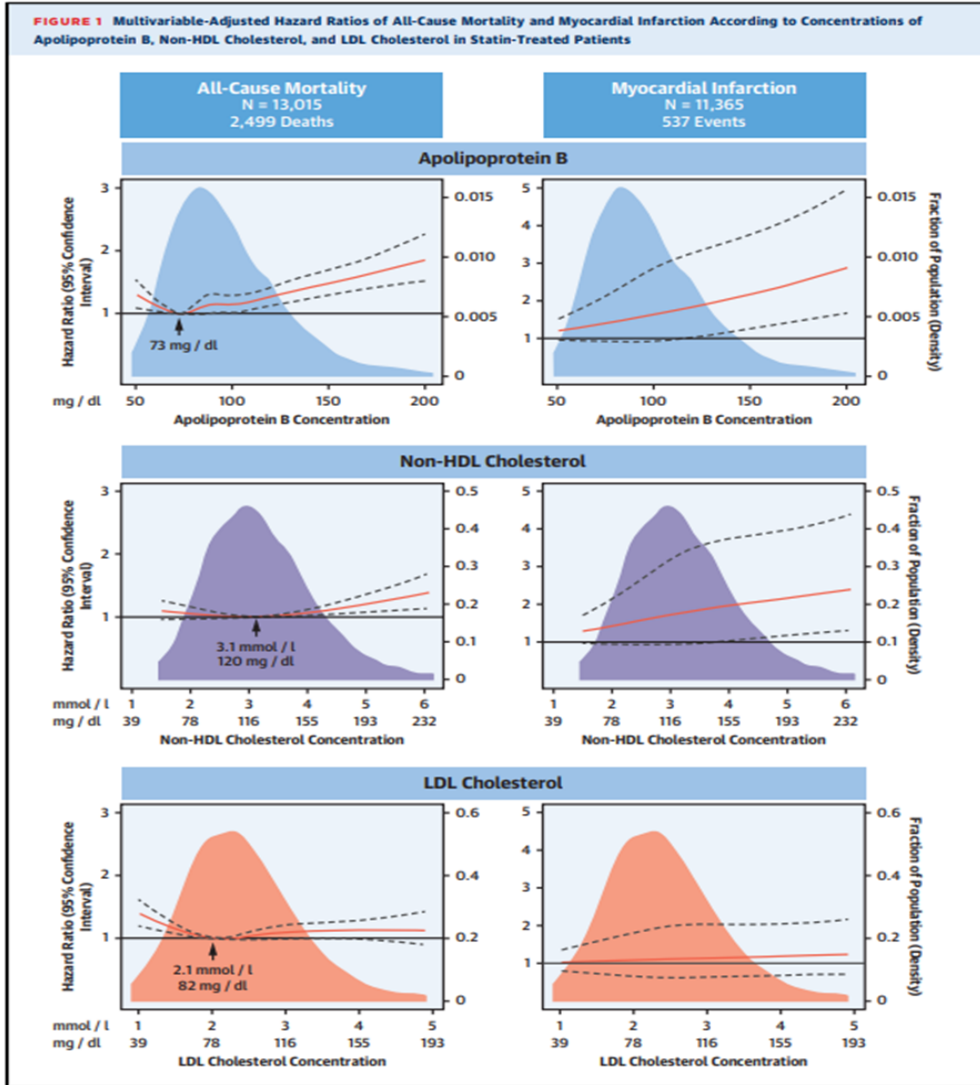
- **Medición de Apo B:** equivalente a **cuantificar el número de lipoproteínas aterogénicas:** cada una de ellas contiene una única molécula de Apo B



- Heterogeneidad en el contenido de colesterol de las partículas en el espectro VLDL-LDL → solo la apo B proporciona un índice inequívoco del número de partículas aterogénicas
- partículas que contienen apo B: vehículo para entrega colesterol a pared arterial → responsables aterosclerosis

# Apo B

13015 pacientes tratados con estatinas, seguimiento 8 años



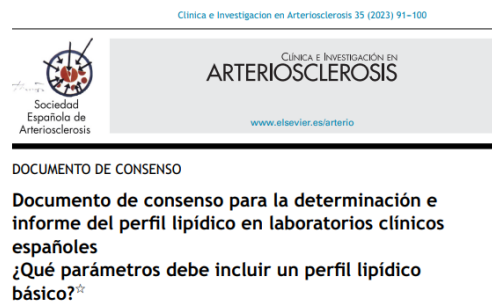


# Apo B

- > 90% de apo B en el plasma es apo B-100 asociada al LDL-c (si niveles de TG o Lp(a) no son muy elevados)
- Medición de la **apo B** en general: estimación directa del **número de partículas de LDL**
- Apo B valor especial: **TG elevados, DM, obesidad, sd metabólico o c-LDL muy bajo** → discordancia entre c-LDL y apo B \*

la medición o estimación de colesterol LDL puede ser inexacta además de no recoger el componente aterogénico de otras lipoproteínas

*para la correcta evaluación del RCV se deben tener en cuenta los niveles de apo B: predice el RCV con mayor precisión que el LDL → es el nº de partículas de apo B y no la masa de colesterol que contienen, lo que determina el RCV*



## Recomendación 7

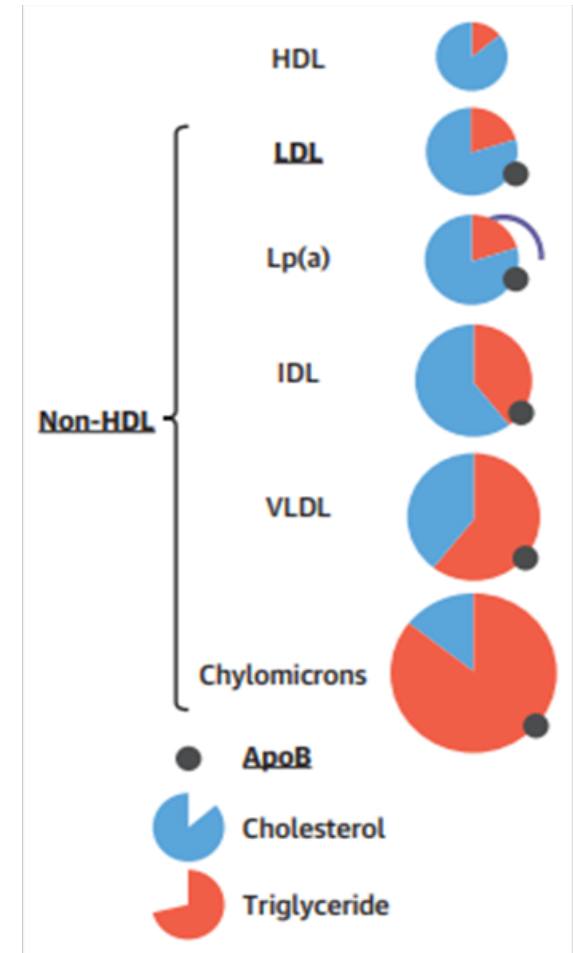
Se recomienda la determinación de Apo B para la evaluación de riesgo vascular, tipificación de dislipidemias, caracterización del tamaño de partículas, y puede preferirse a colesterol no HDL, en personas con hipertrigliceridemia leve a moderada (175-880 mg/dL), diabetes, obesidad, síndrome metabólico, o c-LDL muy bajo (< 70 mg/dL).

\* contenido de colesterol en las partículas puede ser mayor o menor de lo normal, y el nº de partículas de apo B no puede predecirse a partir de la masa total de colesterol medida por LDL



# Apo B y colesterol no HDL

- Cálculo: **CT menos HDL-c**
- Incluye todo el colesterol de todas las partículas lipoproteicas causantes ECVA: LDL, VLDL, remanentes VLDL y Lp(a)
- **Alta correlación con apo B**
- Ventajas sobre apo B: calcularse fácilmente a partir del perfil lipídico estándar, sin el coste de una medición adicional
- Sin ayuno: incluye además el colesterol de los quilomicrones y sus remanentes
- LDL-c precisa de ayuno para reducir variabilidad concentración TG → colesterol no HDL se puede emplear siempre (aunque TG  $\geq$  400 mg/dl)
- Demostrada su utilidad como marcador biológico: asociación ECVA
- Parámetro lipídico seleccionado para **SCORE2 y SCORE2OP**
- *Apo B: - marcador más preciso de RCV*
  - puede identificar número elevado de partículas pequeñas LDL
  - superior a colesterol no HDL como objetivo secundario en:  
HTG (175– 880), DM, obesidad, sd metabólico o LDL < 70 mg/dL
  - si no disponible → uso de colesterol no HDL para suplementar LDL

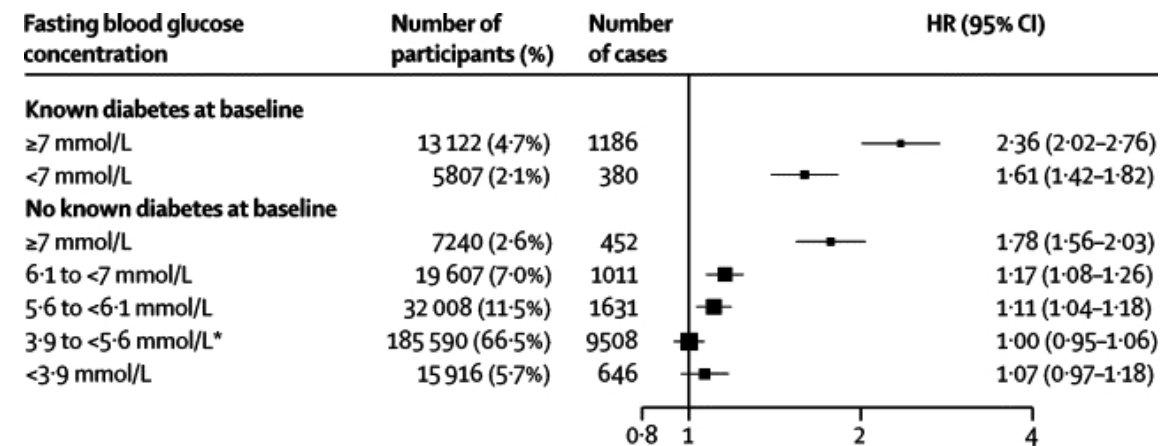
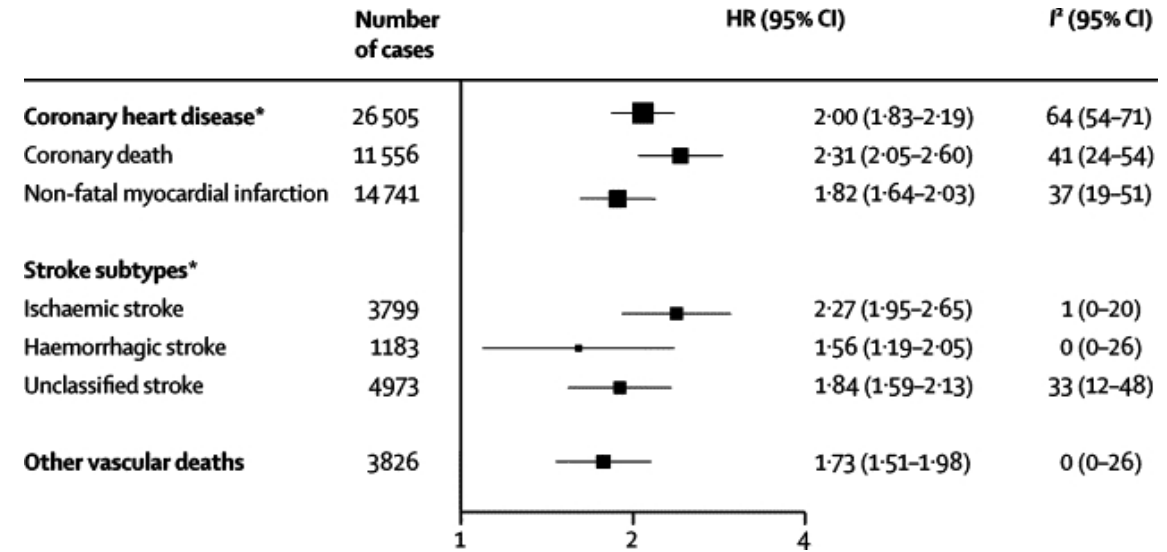


# **Riesgo cardiovascular en el paciente con DM2**

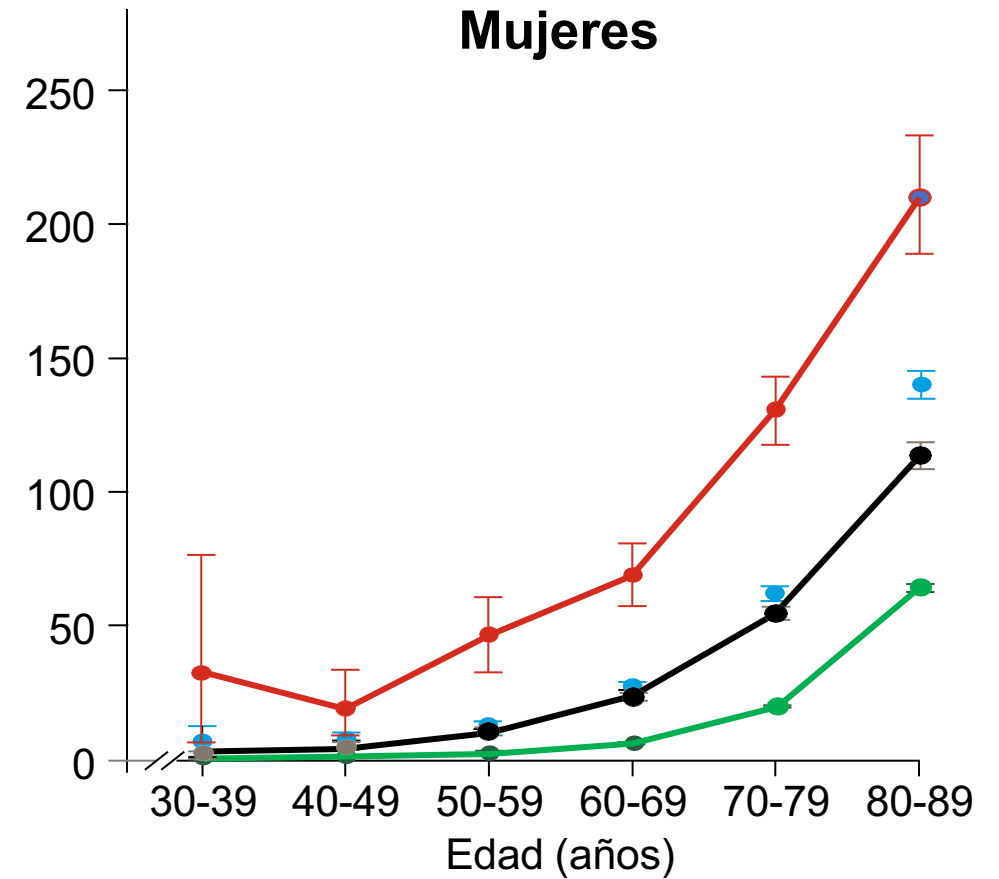
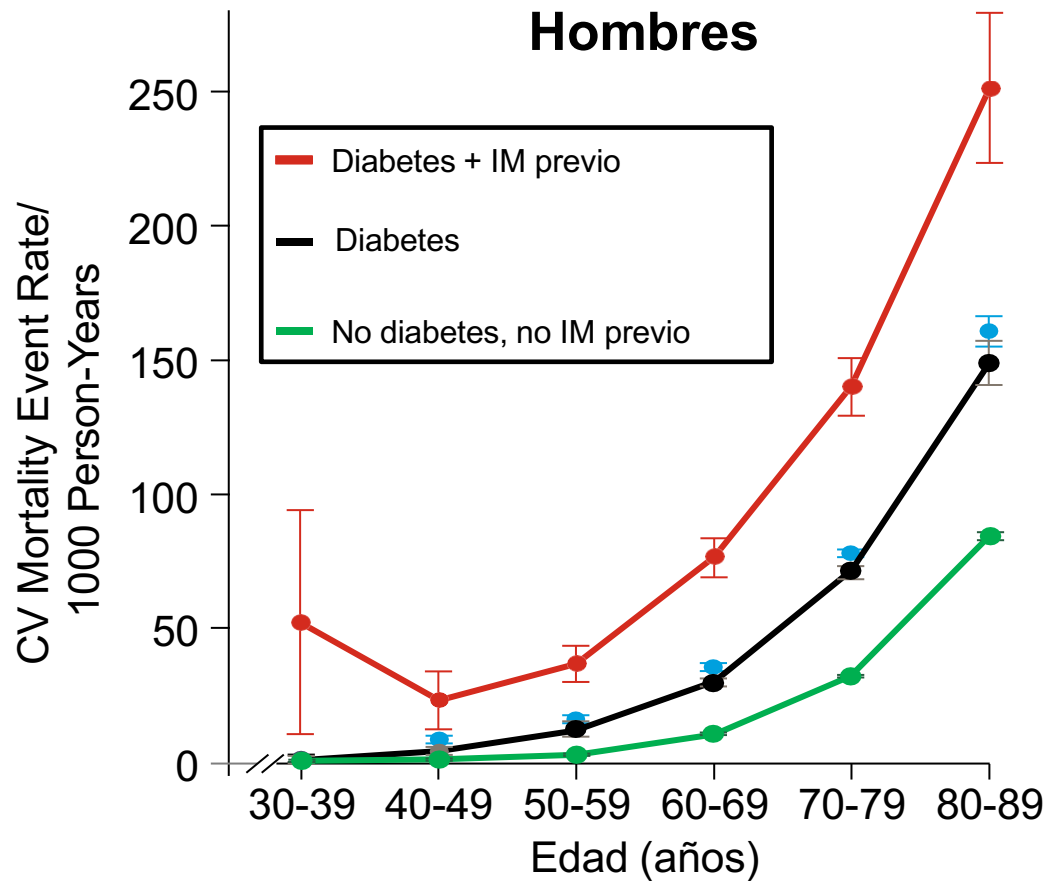
# Riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos

Metaanálisis de 102 estudios prospectivos  
698.782 personas

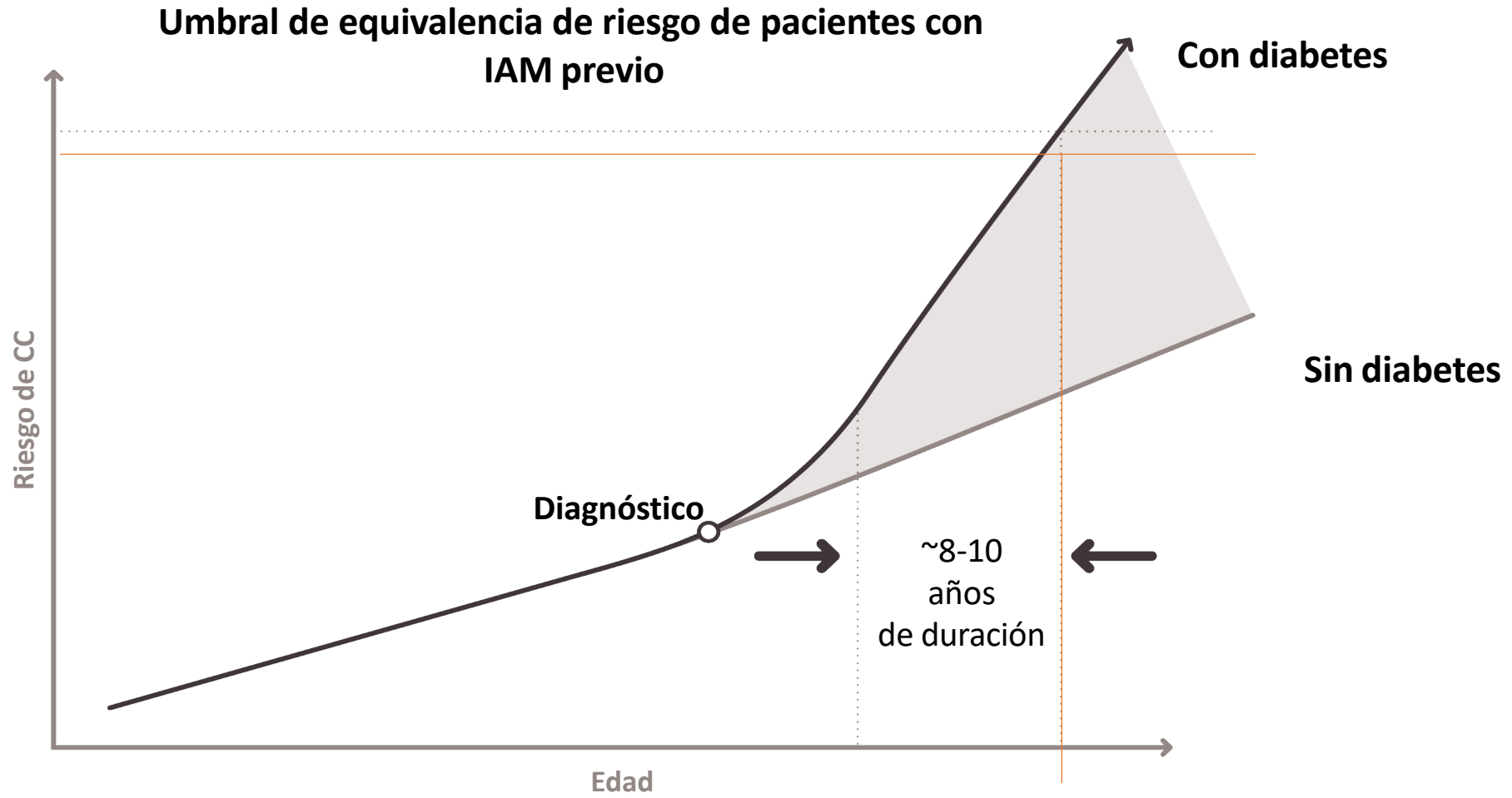
- La DM, en general, confiere un exceso de riesgo del **doble** en **eventos cardiovasculares** (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y muertes vasculares), independientes de otros factores de riesgo
- El riesgo de **enfermedad coronaria** fue sustancialmente mayor en personas con antecedentes de diabetes. Los HR fueron aproximadamente un **50 % más altos** en personas con concentraciones de glucosa en sangre en ayunas de al menos 126 mg/dl



# Mortalidad CV: según presencia de DM e IAM



# ¿Los pacientes con diabetes tienen un riesgo cardiovascular similar a los que ya han padecido IAM?



**Evaluación del riesgo  
cardiovascular en el paciente  
con DM2**

# 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

## GRUPOS DE RIESGO

Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
<b>Patients with type 2 diabetes mellitus</b>			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD: <sup>87, 93-95</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria</li> <li>eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g)</li> <li>Proteinuria (ACR &gt;300 mg/g)</li> <li>Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)</li> </ul>	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).



**PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

<p>Los pacientes con DM tipo 1 mayores de 40 años también pueden ser clasificados según estos criterios</p>	<p>Pacientes con DM de corta duración bien controlada (p.ej. &lt;10 años) sin evidencia de LOD y sin factores de ECVA adicionales</p>	<p><b>Riesgo moderado</b></p>	<p>N/A</p>	<p>c-LDL &lt;2.6 mmol/L (100 mg/dL)</p>
	<p>Pacientes con DM sin ECVA y/o lesión de órgano diana severa y que no cumplen los criterios de riesgo moderado</p>	<p><b>Riesgo alto</b></p>	<p>Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).</p>	<p>c-LDL &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.</p>
	<p>Pacientes con DM con ECVA establecida y/o lesión de órgano diana severa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFGe &lt; 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria</li> <li>• TFGe 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (albúmina / creatinina 30-300 mg/g)</li> <li>• Proteinuria (albúmina/creatinina &gt; 300 mg/g).</li> </ul> <p>Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 sitios diferentes (p.ej. microalbuminuria y retinopatía y neuropatía)</p>	<p><b>Riesgo muy alto</b></p>	<p>Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo SMART para ECVA establecida o con la puntuación de riesgo ADVANCE o con el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).</p>	<p>c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</p> <p>Activar Window Ve a Configuración o Windows.</p>

# 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

**ESC GUIDELINES**

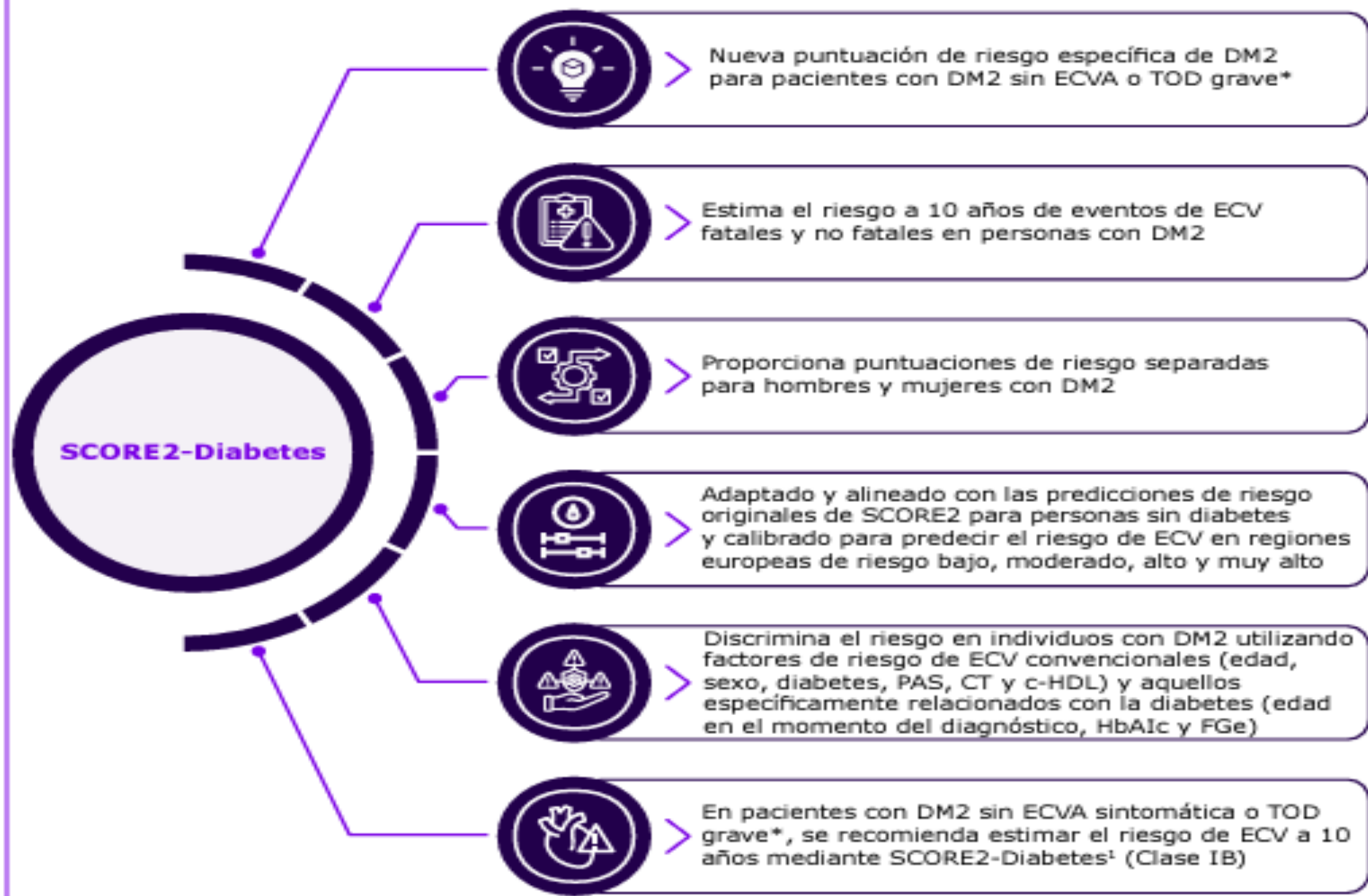
---

## **2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes**

**Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)**



## **SCORE2-Diabetes, una nueva puntuación de riesgo específica de la DM2, para la evaluación del riesgo CV en la diabetes**



## Paciente con ECVA o LOD grave\*

Sí

No

Puntuación<sup>†</sup>  
SCORE2-Diabetes

≥20 %

10 % a <20 %

5 % a <10 %

<5 %

Riesgo muy alto

Riesgo alto

Riesgo moderado

Riesgo bajo

Objetivos de c-LDL recomendados:

**c-LDL <55 mg/dL**  
(**<1,4 mmol/L**)  
(Y reducción del 50 %)

**c-LDL <70 mg/dL**  
(**<1,8 mmol/L**)  
(Y reducción del 50 %)

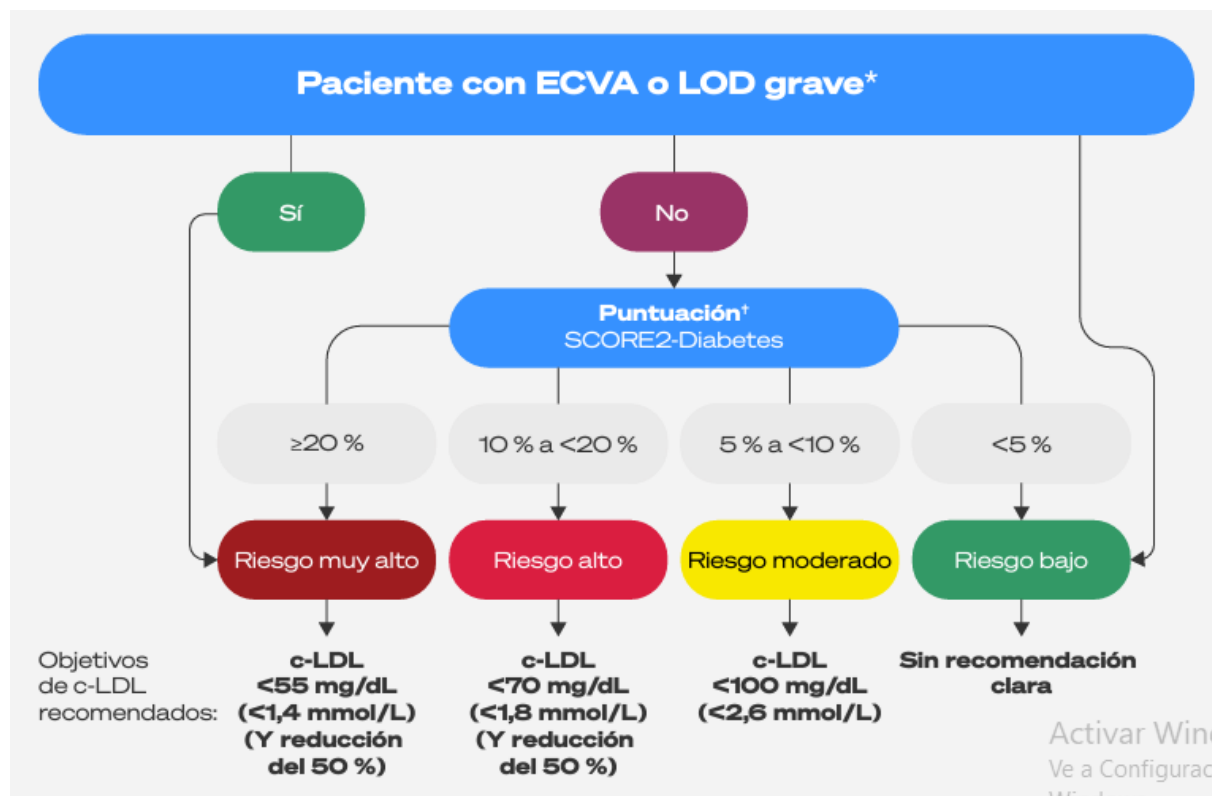
**c-LDL <100 mg/dL**  
(**<2,6 mmol/L**)

Sin recomendación clara

### LOD grave

- (i) TFGe <45 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> independiente de la albuminuria o
- (ii) TFGe 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g; estadio A2)
- (iii) Proteinuria (CAC >300 mg/g; estadio A3) o
- (iv) Presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía;

Activar Windows  
Ve a Configuración de Windows



**Table 7** Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes

<b>Very high CV risk</b>	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically established ASCVD or</li> <li>• Severe TOD or</li> <li>• 10-year CVD risk <math>\geq 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>High CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 10 to &lt;20% using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Moderate CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 5 to &lt;10% using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Low CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk &lt;5% using SCORE2-Diabetes</li> </ul>

**Categorización del riesgo CV en pacientes con DMT2 según la EA, el DOD grave o SCORE2-Diabetes**

**Riesgo muy alto**

c-LDL <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)  
(Clase I)

**Riesgo alto**

c-LDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)  
(Clase I)

**Riesgo moderado**

c-LDL <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)  
(Clase I)

Activar Wind



PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

<p>Los pacientes con DM tipo 1 mayores de 40 años también pueden ser clasificados según estos criterios</p>	<p>Pacientes con DM de corta duración bien controlada (p.ej. &lt;10 años) sin evidencia de LOD y sin factores de ECVA adicionales</p>	<p><b>Riesgo moderado</b></p>	<p>N/A</p>	<p>c-LDL &lt;2.6 mmol/L (100 mg/dL)</p>
	<p>Pacientes con DM sin ECVA y/o lesión de órgano diana severa y que no cumplen los criterios de riesgo moderado</p>	<p><b>Riesgo alto</b></p>	<p>Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).</p>	<p>c-LDL &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción ≥50%.</p>
	<p>Pacientes con DM con ECVA establecida y/o lesión de órgano diana severa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFGe &lt; 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria</li> <li>• TFGe 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (albúmina / creatinina 30-300 mg/g)</li> <li>• Proteinuria (albúmina/creatinina &gt; 300 mg/g).</li> </ul> <p>Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 sitios diferentes (p.ej. microalbuminuria y retinopatía y neuropatía)</p>	<p><b>Riesgo muy alto</b></p>	<p>Estimación del riesgo residual de ECVA a 10 años después de los objetivos generales de prevención (p.ej., con la puntuación de riesgo SMART para ECVA establecida o con la puntuación de riesgo ADVANCE o con el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo de ECVA a lo largo de la vida y la del beneficio del tratamiento de factores de riesgo (p.ej., modelo DIAL).</p>	<p>c-LDL &lt;1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥50%.</p> <p>Activar Window Ve a Configuración o Windows.</p>



# **Objetivos lipídicos en el paciente con DM2**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Objetivos lipídicos</b>		
En pacientes con DMT2 y <u>riesgo CV moderado</u> , se recomienda un objetivo de c-LDL de <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) <sup>248,249</sup> .	I	A
En pacientes con DMT2 y <u>alto riesgo CV</u> , se recomiendan un objetivo de c-LDL de <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) y al menos una <u>reducción del c-LDL del 50%</u> <sup>248,249</sup> .	I	A
En pacientes con DMT2 y <u>muy alto riesgo CV</u> , se recomienda un objetivo de c-LDL de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) y al menos una <u>reducción del c-LDL de al menos el 50%</u> <sup>248,249</sup> .	I	B
En pacientes con DMT2, se recomiendan un <u>objetivo secundario de colesterol no unido a HDL</u> de <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) en pacientes con <u>muy alto riesgo CV</u> y <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) en pacientes de <u>alto riesgo CV</u> <sup>283-285</sup> .	I	B

**Tabla 1. Objetivos terapéuticos en función del riesgo cardiovascular**

Nivel de RCV	c-LDL	Colesterol no c-HDL	Apolipoproteína B
<b>Muy Alto</b>	<55 mg/dL (1.4 mmol/L) y reducción ≥50%	85 mg/dL (2.2 mmol/L)	65 mg/dL
<b>Alto</b>	<70 mg/dL (1.8 mmol/L) y reducción ≥50%	100 mg/dL (2.6 mmol/L)	80 mg/dL
<b>Moderado</b>	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)	131 mg/dL (3.4 mmol/L)	100 mg/dL
<b>Bajo</b>	<115 mg/dL (3.0 mmol/L)	--	--

RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Modificada de [Eur Heart J. 2020](#); [Eur Heart J. 2021](#).

# Tratamientos

# Estatinas

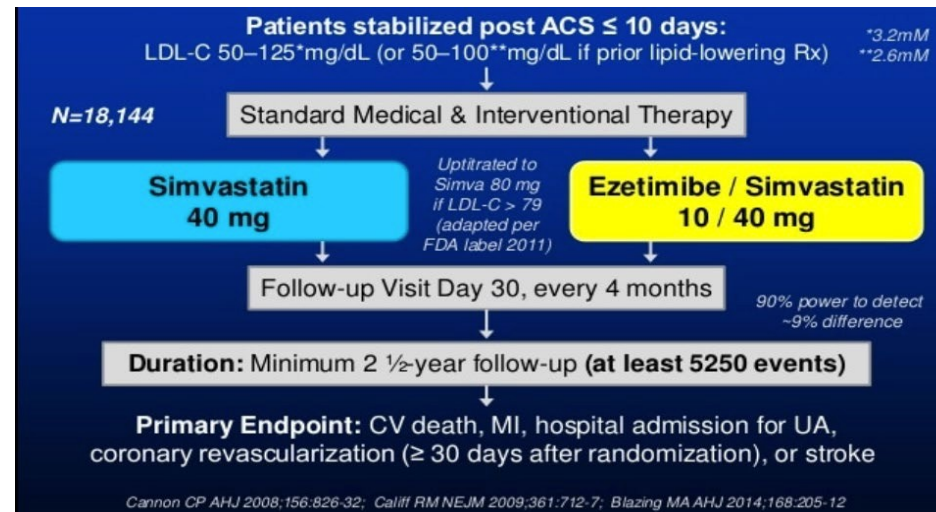
- Tratamiento de **primera línea** en pacientes con DM y DLP→ eficacia prevención de eventos CV y en reducción mortalidad CV
- Estatinas de **alta intensidad** (rosuvastatina y atorvastatina): indicadas para pacientes con DM de riesgo CV alto o muy alto (reducción c-LDL 40-63% e incidencia de complicaciones graves cerebrales y coronarias)
- Se observan los mismos beneficios en la DM1 y la DM2.
- Son **seguras y generalmente bien toleradas**.
- Los **efectos adversos** subjetivos (fatiga, mialgia y síntomas sistema nervioso) son más frecuentes que los objetivos→ efecto nocebo (mujeres efectos adversos más frecuentemente)
- Mayoría casos miopatía o rabdomiólisis: interacciones farmacológicas con dosis superior a estándar de estatinas o combinación con gemfibrozilo
- 70-90% informan de intolerancia a las estatinas: consiguen tolerarlas con reexposición

# Estatinas

- Efectos beneficiosos superan el potencial **efecto diabetogénico**: aumento riesgo 9% **DM de nuevo diagnóstico** (*ancianos, con otros factores de riesgo de desarrollar DM, estatinas alta intensidad*)
- **Pitavastatina**: menor riesgo de desarrollo de DM que otras estatinas (atorvastatina, rosuvastatinas) o no riesgo.
- **Empeoramiento del control glucémico en pacientes con DM2** ya diagnosticada: aumento leve del la HbA1c

# Ezetimiba

- Disminución c-LDL puede incrementarse aún más añadiendo ezetimiba a una estatina → reduce la absorción de colesterol por el íleon
- **IMPROVE-IT** (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*):



- Reducción compuesta de muerte CV, IM no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización coronaria a los ≥30 días tras la aleatorización o ictus no mortal) (HR 0,94; IC 95%, 0,89–0,99) en pacientes tras un SCA que recibían simvastatina y ezetimiba, con un **beneficio mayor en el subgrupo de DM** (HR 0,85; IC 95%, 0,78–0,94)



# IMPROVE-IT: major Prespecified Subgroups

Baseline data			Simva <sup>†</sup>	EZE/Simva <sup>†</sup>
			Mean LDL 69.5	LDL 53.7 mg/dL
Male			34.9	33.2
Female			34.0	31.0
Age <65 years			30.8	29.9
Age ≥65 years			39.9	36.4
No diabetes			30.8	30.2
Diabetes			45.5	40.0
Prior LLT			43.4	40.7
No prior LLT			30.0	28.6
LDL-C >95 mg/dL			31.2	29.6
LDL-C ≤95 mg/dL			38.4	36.0

<sup>†</sup>7-year event rates

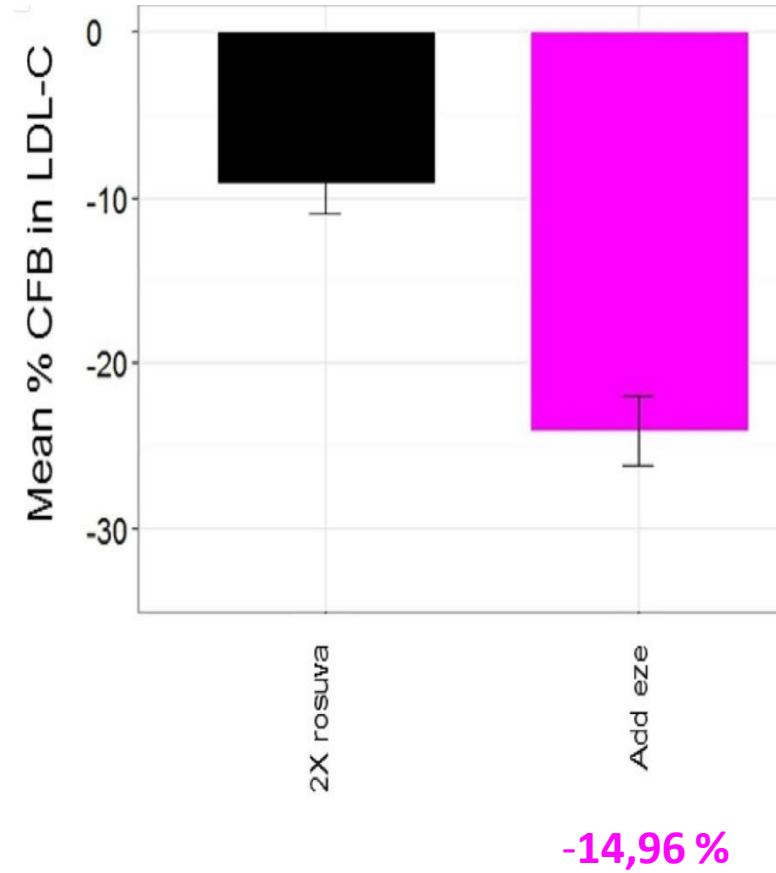
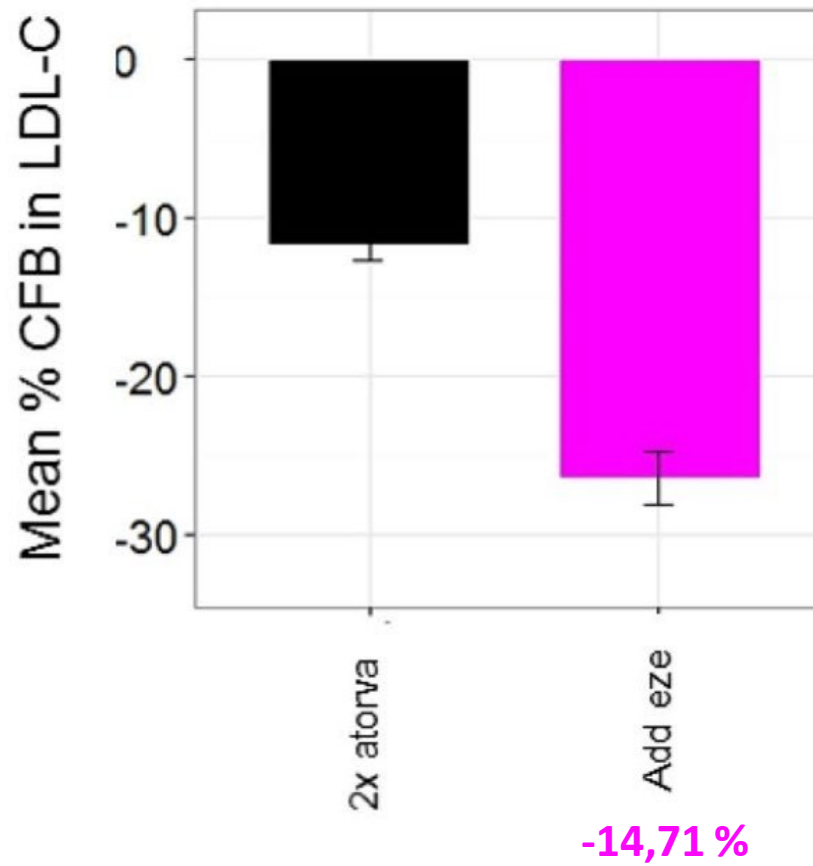
\*P-interaction=0.023, otherwise>0.05

**Ezetimibe/Simva  
Better**

**Simva  
Better**

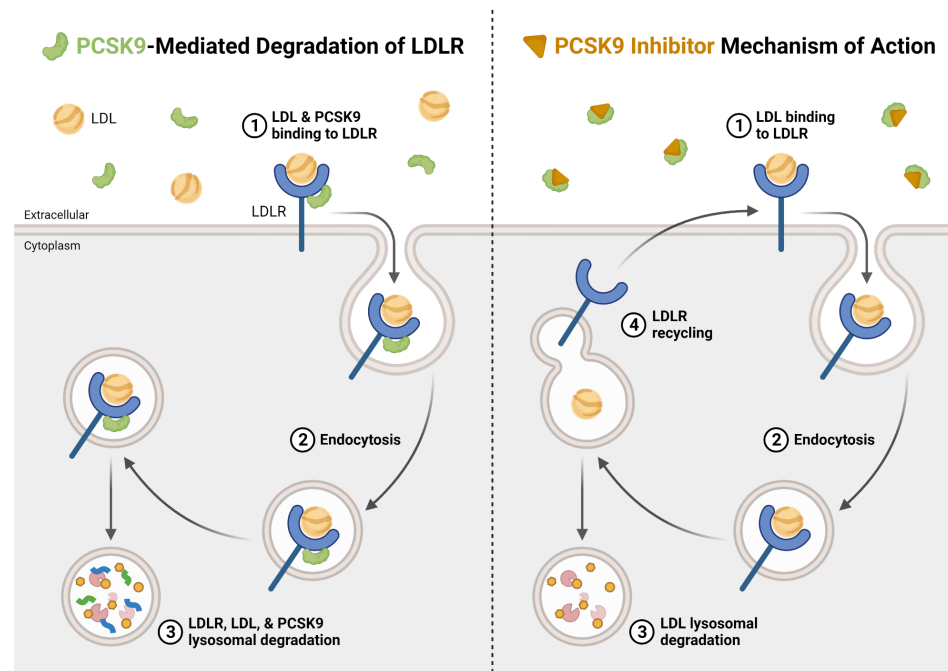
Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein;  
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol;  
LLT, lipid-lowering therapy.

# Añadir ezetimiba es más eficaz que duplicar estatina



# Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y arilocumab)

- Cuando se administran con estatinas de alta intensidad (con o sin ezetimiba): reducción eventos cardiacos graves en los subgrupos de pacientes con DM y EA:
  - FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)
  - ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab).



# Inhibidores de PCSK9 (evolocumab)

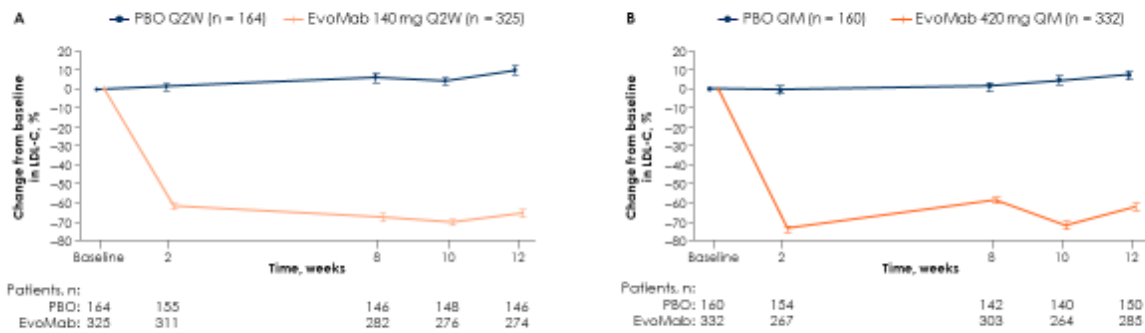
- FOURIER**: reducción RR 17% criterio **valoración primario compuesto** (muerte CV, IM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) en **DM2** (HR 0,83; IC95%, 0,75–0,93;  $p = 0,0008$ )



# Inhibidores de PCSK9 (evolocumab)

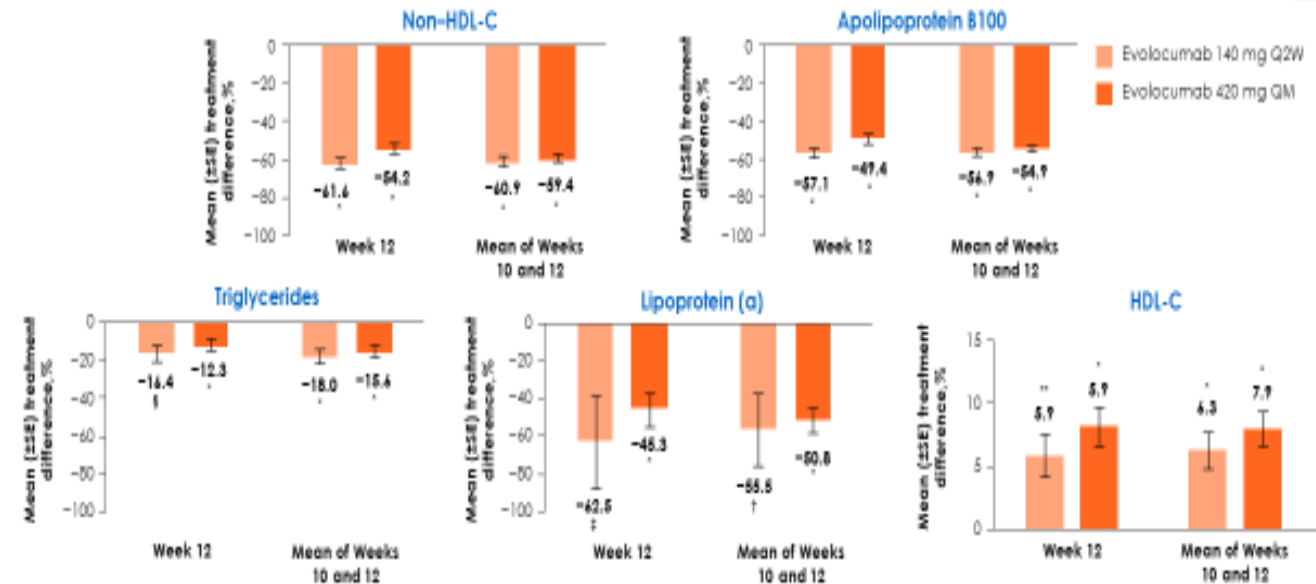
- Reducción lípidos aterogénicos (TG, Lp(a), c-no-HDL, apo B,) en DM y DLP mixta
- BANTING (Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia)
- **BERSON** (Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia)

## Treatment With Evolocumab Achieved Significant Reduction in LDL-C by 88%–90% At Week 12



- At week 12, LDL-C concentrations below 1.8 mmol/L were achieved in 88% of evolocumab Q2W group and 90% of patients in QM groups
- At mean of weeks 10 and 12, LDL-C concentrations below 70 mg/dL were achieved in 90% of evolocumab Q2W group and 91% of patients in QM groups

## Evolocumab Treatment Significantly Improved Non-HDL-C, ApoB100, Triglycerides, Lp(a), and HDL-C From Baseline to Week 12

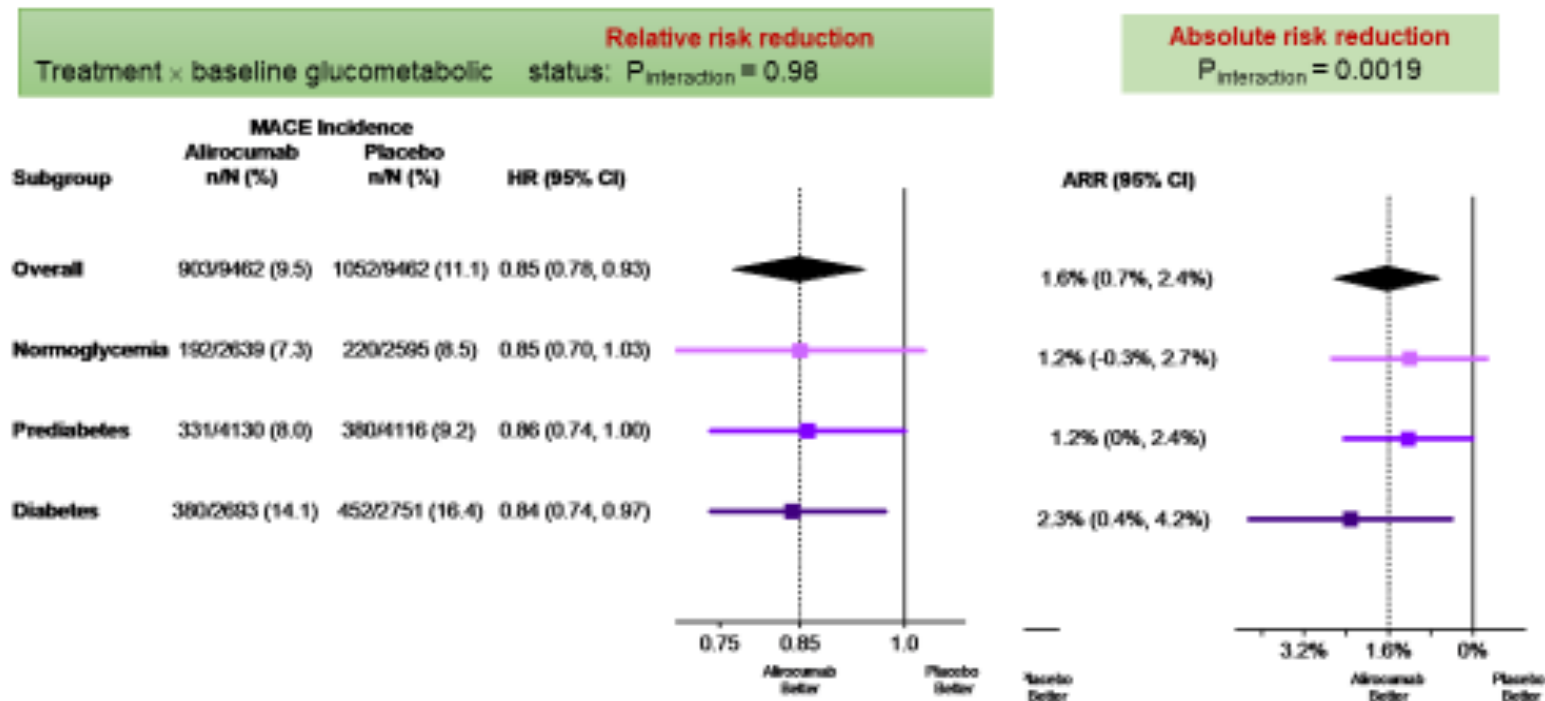


Significant amelioration of non-HDL-C was observed from baseline to week 12 by a mean treatment difference of -61.6% for evolocumab 140 mg Q2W and by -54.2% for evolocumab 420 mg QM in comparison to placebo.

# Inhibidores de PCSK9 (arilocumab)

- **ODYSSEY OUTCOMES:** reducción compuesta de muerte CV, IM, ictus u hospitalización por angina inestable en el subgrupo de pacientes con SCA y **DM2**

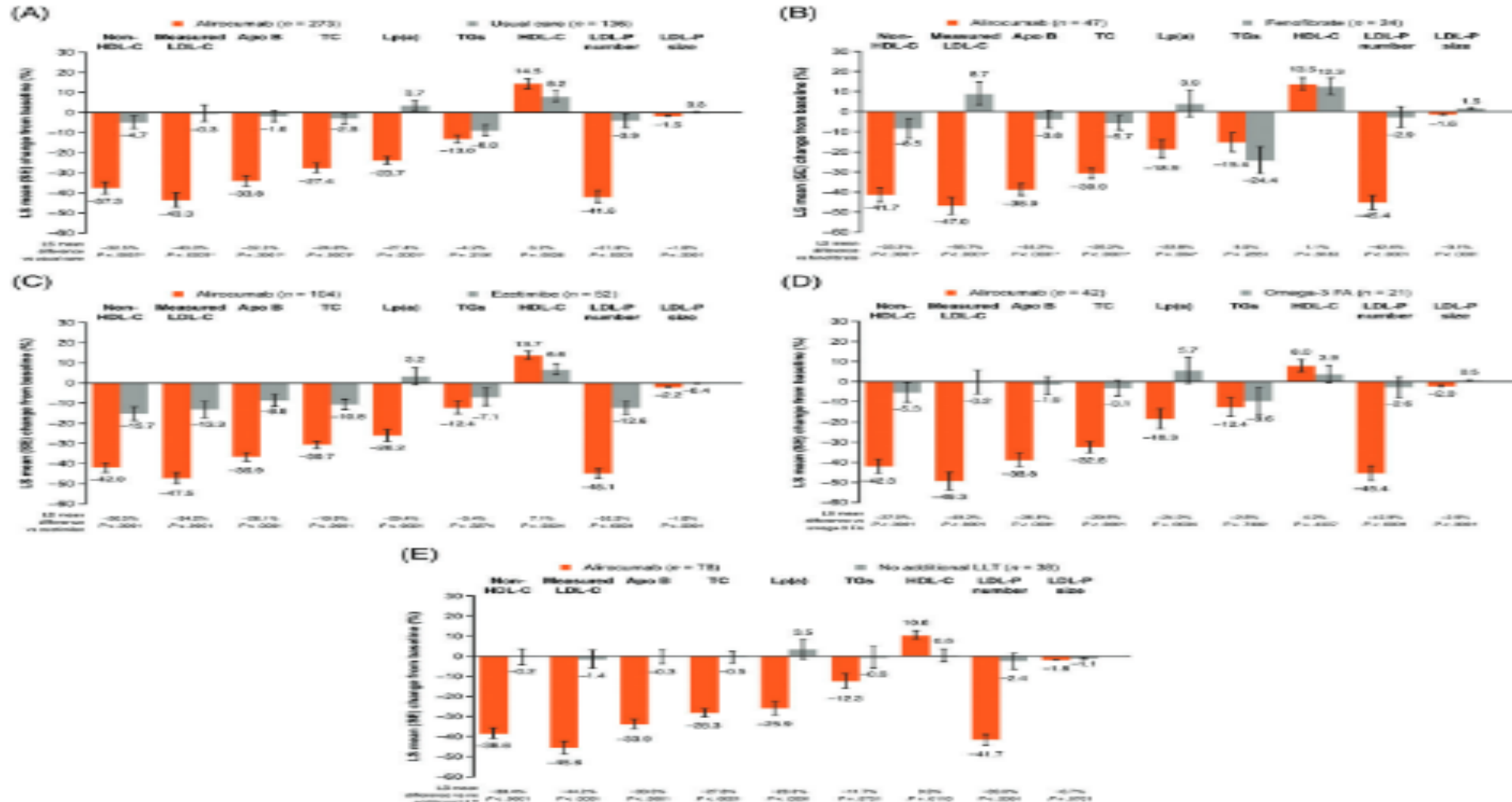
## Reducción RR y absoluto con alirocumab según el estado glucometabólico



Median (Q1, Q3) follow-up: 2.8 (2.3, 3.4) years

# Inhibidores de PCSK9 (arilocumab)

- ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA** (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia): mayor reducción **apoB, C no HDL, Lp(a), TG**

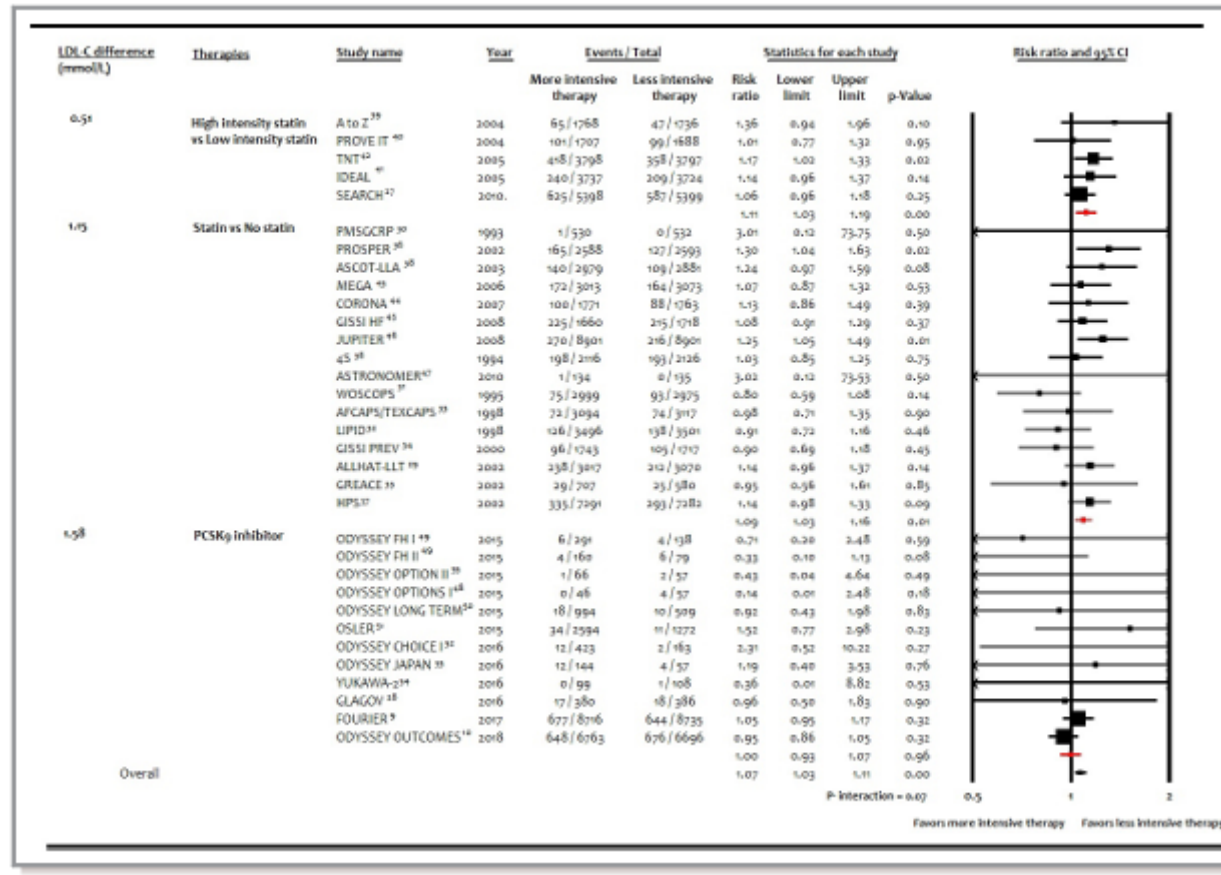




# Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y arilocumab)

## Metaanálisis:

- **no asociación entre los iPCSK9 y DM de reciente aparición** (HR 1,00; IC 95%, 0,93– 1,07; p = 0,96; I2 = 0)
- **pequeño riesgo de DM de nuevo diagnóstico con las estatinas** (HR 1,10; IC 95%, 1,05–1,15; p < 0,001; I2 = 0%).





# Ácido bempedoico

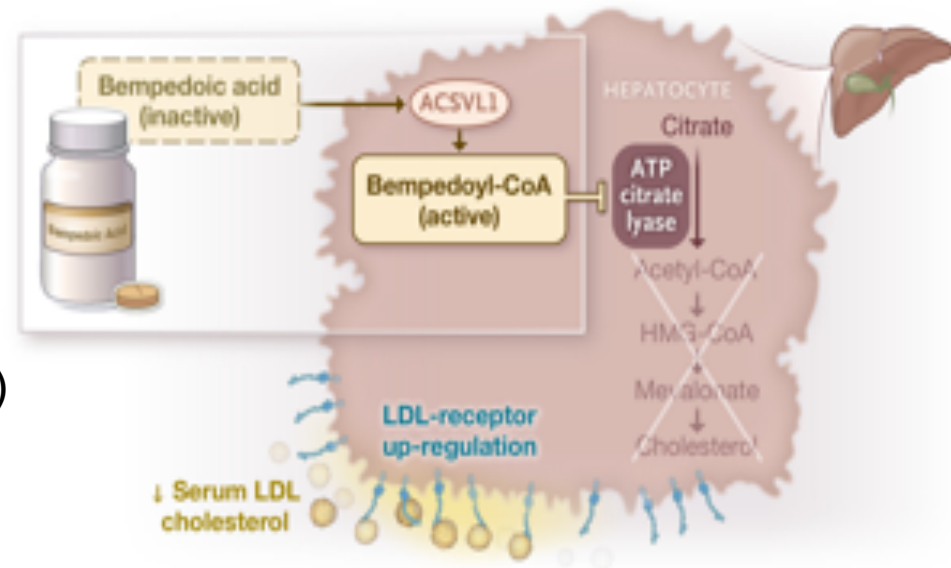
## ❑ CLEAR Harmony:

adición de ácido bempedoico a estatina → disminución c-LDL (−16,5%) en pacientes con EA o hipercolesterolemia familiar  
resultados consistentes en el subgrupo de pacientes con **DM** (−19,1%)

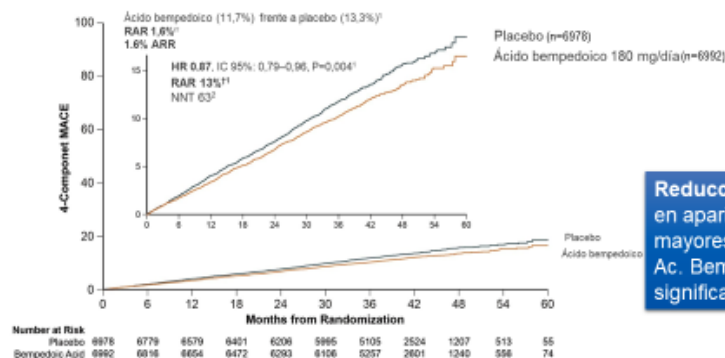
❑ Diferentes EC (>17000 paciente): **no asociación con diabetes de nuevo diagnóstico ni empeoramiento de DM**

## ❑ CLEAR Outcomes:

- 13970 pacientes con alto riesgo CV que no podían o no querían tomar estatinas
- aleatorización a ácido bempedoico o placebo.



## RESULTADOS GLOBALES del estudio en Variable principal de eficacia: MACE-4\*



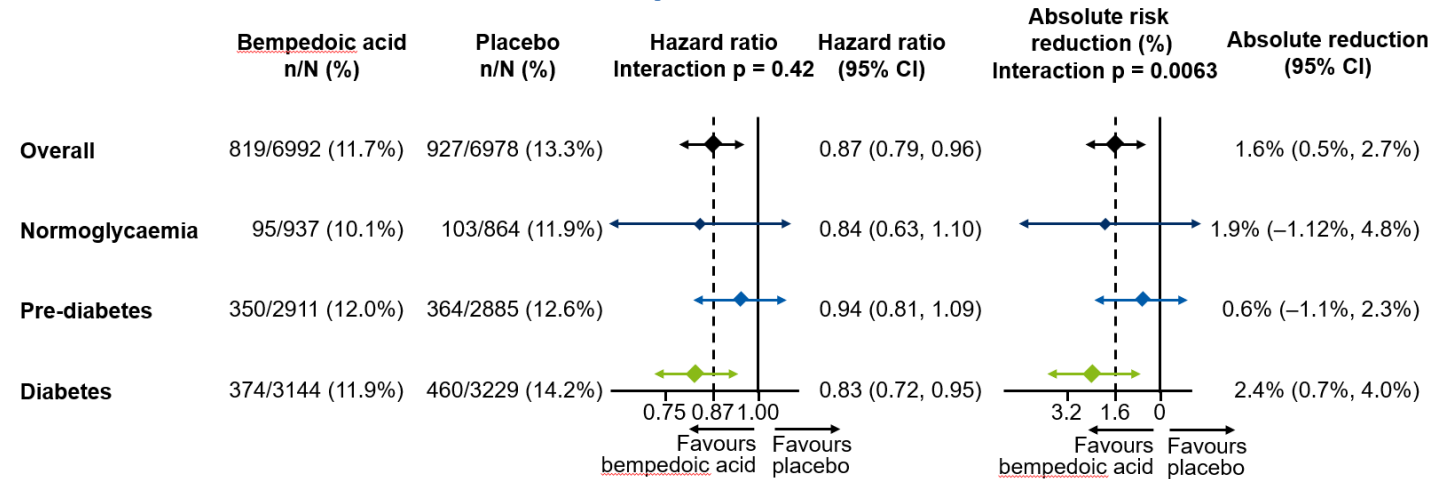
Reducción del riesgo del 13% en aparición de eventos CV mayores (MACE4) en el grupo de Ac. Bempedoico estadísticamente significativo vs grupo placebo

# Ácido bempedoico: Similar beneficio relativo pero mayor beneficio absoluto MACE 4 puntos en pacientes con DM

## The CLEAR Outcomes trial

Patients population:  
**45.6% diabetic**  
**41.5% pre-diabetic**  
**12.9% normoglycaemic**

### 4-component MACE



LDL-C lowering was similar in patients with and without diabetes (including pre-diabetic)



Patients with diabetes derived similar relative reductions in 4-component MACE with BA as patients with pre-diabetes or normoglycaemia, but larger absolute risk reductions



Treatment with BA did not increase the risk for new-onset diabetes

# Inclisirán

- ❑ **ORION-10 y ORION-11** (Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol)
  - Pacientes con estatinas y niveles altos de c-LDL y EA, o al menos un riesgo equivalente a la EA
  - Reducción superior al 50% en el c-LDL con inclisirán
  - **Beneficio** fue consistente en los pacientes con **DM** en ambos estudios
  
- ❑ **ORION-4 trial:** actualmente en desarrollo, con análisis de criterios de valoración CV

# Potencia de los tratamientos

## Beneficios clínicos esperables de los tratamientos hipolipemiantes

Intensidad del tratamiento hipolipemiante	
Tratamiento	Reducción media del c-LDL
Estatinas de intensidad moderada	≈30 %
Estatinas de alta intensidad	≈50 %
Estatinas de alta intensidad más ezetimiba	≈65 %
Inhibidor PCSK9	≈60 %
Inhibidor PCSK9 más estatinas de alta intensidad	≈75 %
Inhibidor PCSK9 más estatinas de alta intensidad más ezetimiba	≈85 %

# Potencia de los tratamientos

Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis  
2024 para el control global del riesgo vascular

**Tabla 8** Terapias hipolipemiantes, en monoterapia o combinación, según su intensidad hipocolesterolemizante

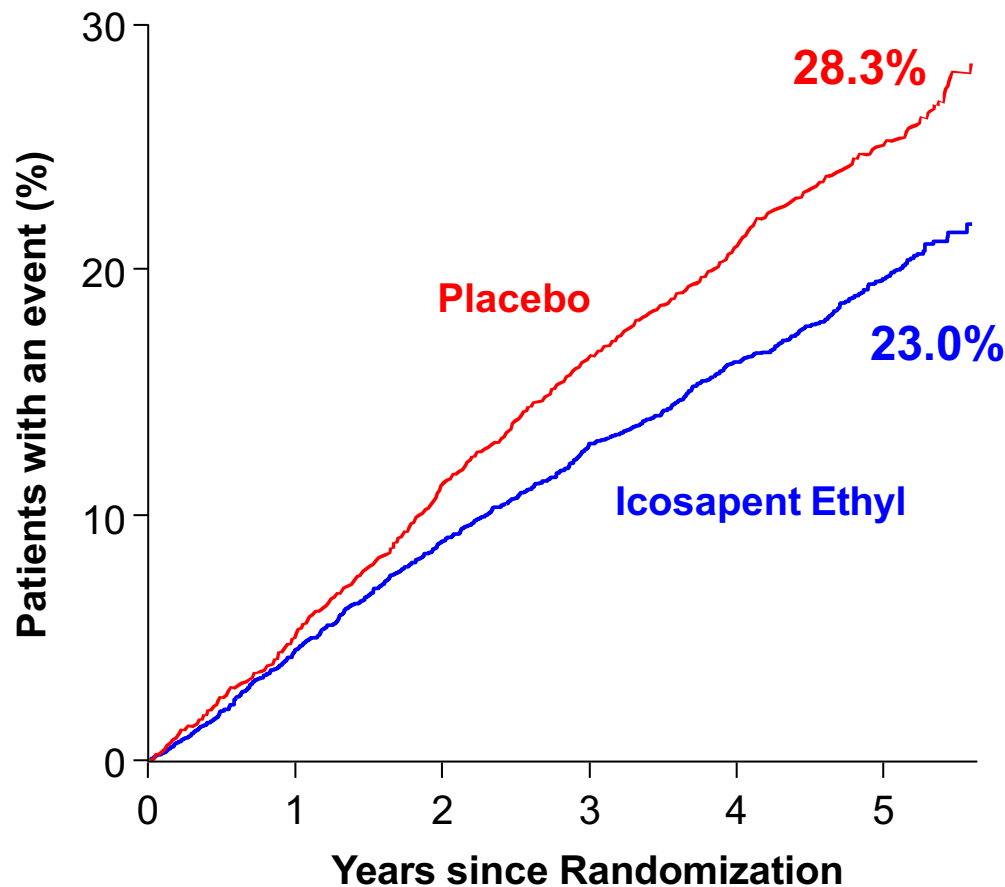
	Terapias hipolipemiantes									
	Terapia hipolipemiante de BAJA INTENSIDAD Reducción de cLDL $\leq 30\%$		Terapia hipolipemiante de MODERADA INTENSIDAD Reducción de cLDL $> 30\%$ y $\leq 50\%$		Terapia hipolipemiante de ALTA INTENSIDAD Reducción de cLDL $> 50\%$ y $\leq 60\%$		Terapia hipolipemiante de MUY ALTA INTENSIDAD $>$ Reducción de cLDL $60\%$ y $\leq 80\%$		Terapia hipolipemiante de MÁXIMA INTENSIDAD Reducción de cLDL $> 80\%$	
	% reducción de cLDL <sup>a</sup> : Monoterapia	cLDL basal con el que se puede alcanzar $\leq 55$ mg/dL (1,4 mmol/L) <sup>c</sup>	% reducción de cLDL: Combinada con estatina de moderada intensidad	cLDL basal con el que se puede alcanzar $\leq 55$ mg/dL (1,4 mmol/L) <sup>c</sup>	% reducción de cLDL: Combinada con estatina de alta intensidad	cLDL basal con el que se puede alcanzar $\leq 55$ mg/dL (1,4 mmol/L) <sup>c</sup>	% reducción de cLDL: Combinada con estatina de alta intensidad + ezetimiba <sup>d</sup>	cLDL basal con el que se puede alcanzar $\leq 55$ mg/dL (1,4 mmol/L) <sup>c</sup>	% reducción de cLDL: Combinada con estatina de alta intensidad + ezetimiba <sup>d</sup> + Ác. bempedoico	cLDL basal con el que se puede alcanzar $\leq 55$ mg/dL (1,4 mmol/L) <sup>c</sup>
Estatina de moderada intensidad <sup>e</sup>	40	92 (2,4)								
Estatina de alta intensidad <sup>f</sup>	50	110 (2,8)								
Ezetimiba	25	73 (1,9)	55	122 (3,1)	63	149 (3,8)				
Ác. bempedoico	23 (18,0) <sup>b</sup>	71 (1,8)	51	112 (2,9)	59	134 (3,5)	69	183 (4,7)		
Ác. bempedoico + ezetimiba	42 (38,0) <sup>b</sup>	89 (2,3)	63	149 (3,8)	69	177 (4,6)				
Evolocumab 140 (cada 14 días)	65	157 (4,1)	79	262 (6,8)	83	324 (8,4)	87	423 (10,9)	89	500 (13,0)
Alirocumab 150 (cada 14 días)	62	145 (3,7)	77	239 (6,2)	81	289 (7,5)	85	367 (9,5)	88	458 (12,0)
Alirocumab 75 (cada 14 días)	53	117 (3,0)	72	196 (5,1)	77	239 (6,2)	82	305 (7,8)	85	367 (9,5)
Alirocumab 300 (una vez al mes)	52	115 (2,9)	71	190 (4,9)	76	229 (5,9)	82	305 (7,8)	85	367 (9,5)
Inclisiran (dos veces al año)	50	110 (2,8)	70	183 (4,7)	75	220 (5,7)	81	289 (7,5)	85	367 (9,5)

<sup>e</sup> Atorvastatina 10-20-40; rosuvastatina 5-10; simvastatina 20-40; pravastatina 40; lovastatina 40; fluvastatina 80; pitavastatina 2-4

<sup>f</sup> Atorvastatina 80; rosuvastatina 20-40

# REDUCE-IT: primary end point - CV death, MI, stroke, coronary revasc, unstable angina

8179 pacientes, en tto con estatinas, con TG 150-499 mg/dl, LDL 41-100 mg/dL y  $\geq 45$  años con **ECV establecida** (71%) o  $\geq 50$  años con **DM2 y otro factor de riesgo CV** (29%)



**Hazard ratio, 0.75**

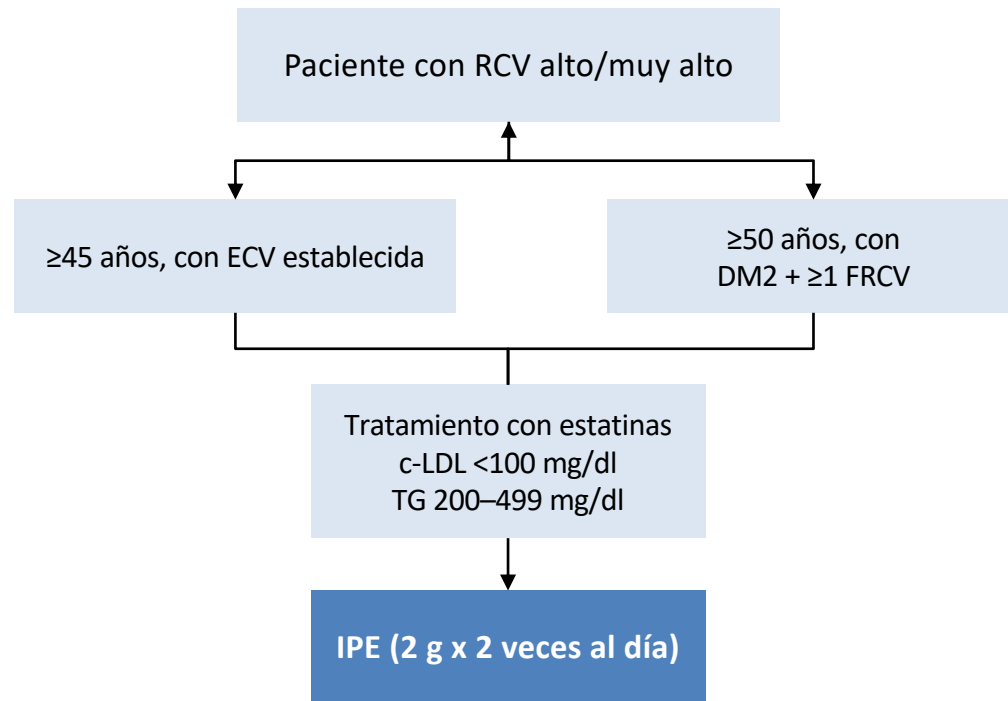
(95% CI, 0.68–0.83)

**RRR = 24.8%**

**ARR = 4.8%**

**NNT = 21 (95% CI, 15–33)**

# DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES<sup>1</sup>



## Factores de riesgo CV a considerar:

### Edad:

- Hombres ≥ 55 años
- Mujeres ≥ 65 años

### Fumador actual o con abstinencia <3 meses

### HTA o en tratamiento antihipertensivo

### Niveles de c-HDL:

- Hombres: ≤40 mg/dl (1,04 mmol/l)
- Mujeres: ≤50 mg/dl (1,3 mmol/l)

### PCRas >3 mg/l

### Afectación renal: y

- Tasa de filtración glomerular >30 y <60 ml/min
- Retinopatía
- Micro- o macroalbuminuria
- Índice tobillo-brazo <0,9 sin síntomas de claudicación intermitente

Se ha demostrado que la eficacia de IPE 4 g/día reduce la morbimortalidad CV en los pacientes con ECVAS y diabetes con como mínimo un factor de riesgo, niveles de TG <500 mg/dl y niveles de c-LDL <100 mg/dl.

1. Pedro-Botet J, et al. Treatment of hypertriglyceridaemia with icosapent ethyl in patients with high/very high cardiovascular risk. Consensus document of the Sociedad Española de Cardiología [Spanish Society of Cardiology] and the Sociedad Española de Diabetes [Spanish Diabetes Society]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023;70 Suppl 1:51-62.

# **Algoritmo terapéutico**



# Tratamiento de la DLP en DM: hipertrigliceridemia grave

Objetivo: TG <880/1000 mg/dl y reducir riesgo pancreatitis

Dieta/alcohol: ↓TG hasta >70 %

TG ≥880/1000 mg/dl

Descartar causas secundarias  
Modificación del estilo de vida  
Control glucémico  
Fibratos y/o ác. grasos omega 3  
Considerar inicio e intensificación de la estatina (según RCV)

Implement shared decision-making intervention	TG <500 mg/dL <sup>†</sup>	TG 500-999 mg/dL <sup>†</sup>	TG ≥1000 mg/dL <sup>†</sup>
Added sugars (percent calories)	<6%	<5%	Eliminate
Total fat (percent calories)	30%-35%	20%-25% <sup>§</sup>	10%-15%
Alcohol	Restrict	Abstain completely	Abstain completely
Aerobic activity	At least 150 min/wk of accumulated moderate-intensity or 75 min/wk of vigorous-intensity aerobic physical activity (or equivalent combination of both) <sup>‡</sup>		
Weight loss (percent body weight)	Recommended weight loss goal is 5%-10% for all patients with elevated TG		

Control glucémico

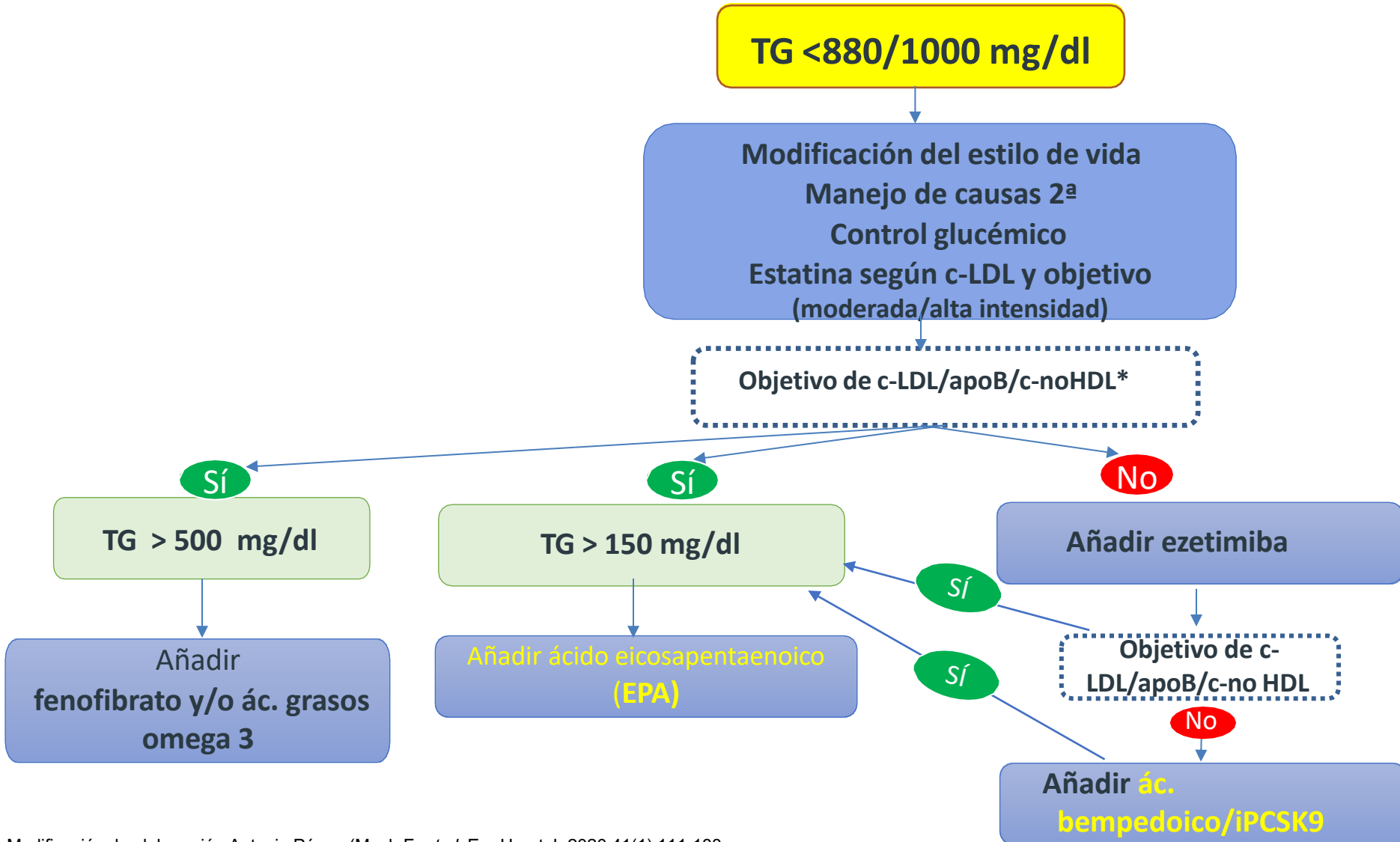
Ejercicio físico y reducción peso

Fármacos: Estatina según RCV

Fibratos y/o ác. grasos omega 3

# Tratamiento de la DLP en DM: triglicéridos <880 mg/dl

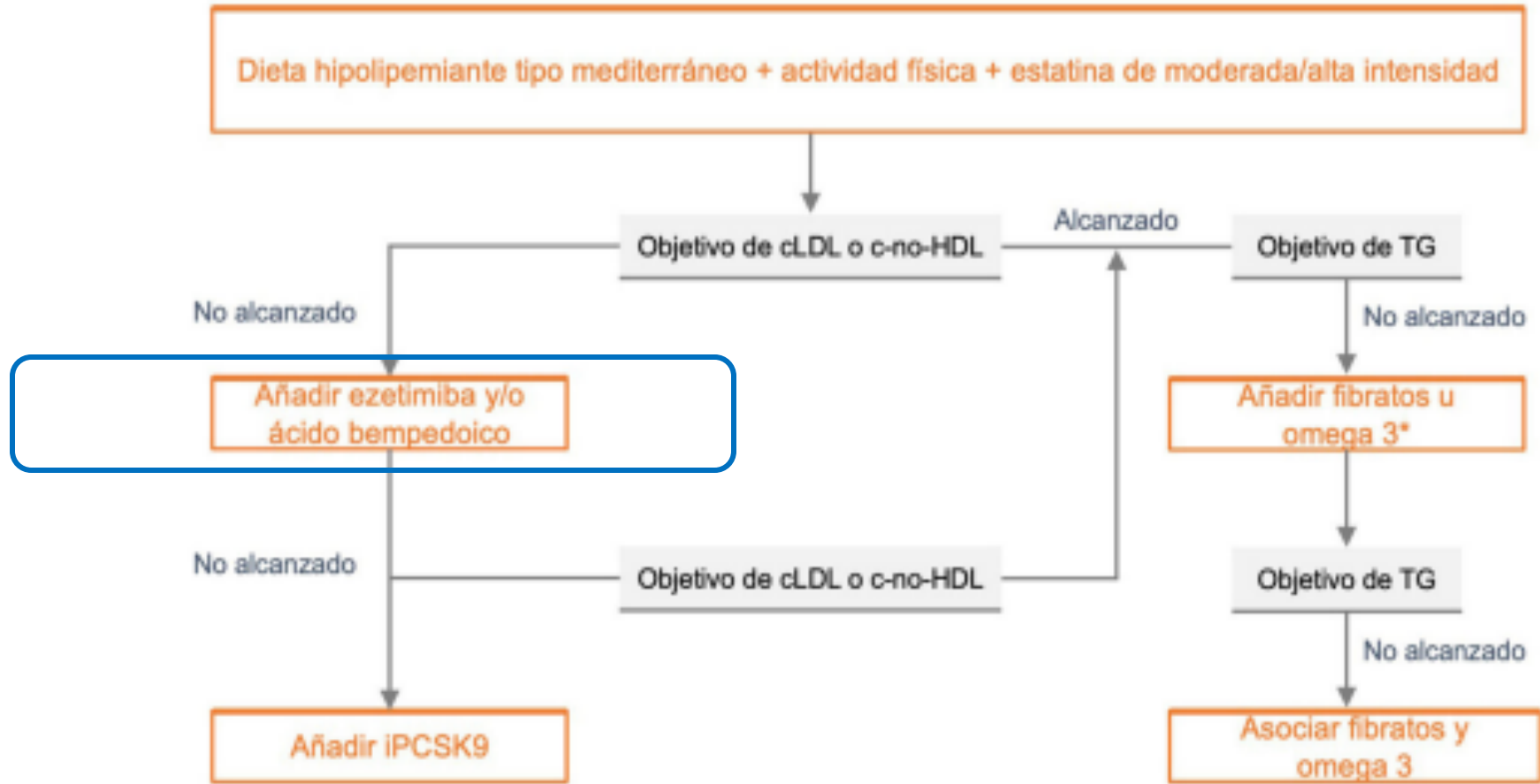
Objetivo: reducir el RCV



\*con la máxima dosis tolerada de estatina

# Aspectos a discutir del algoritmo DLP y DM2

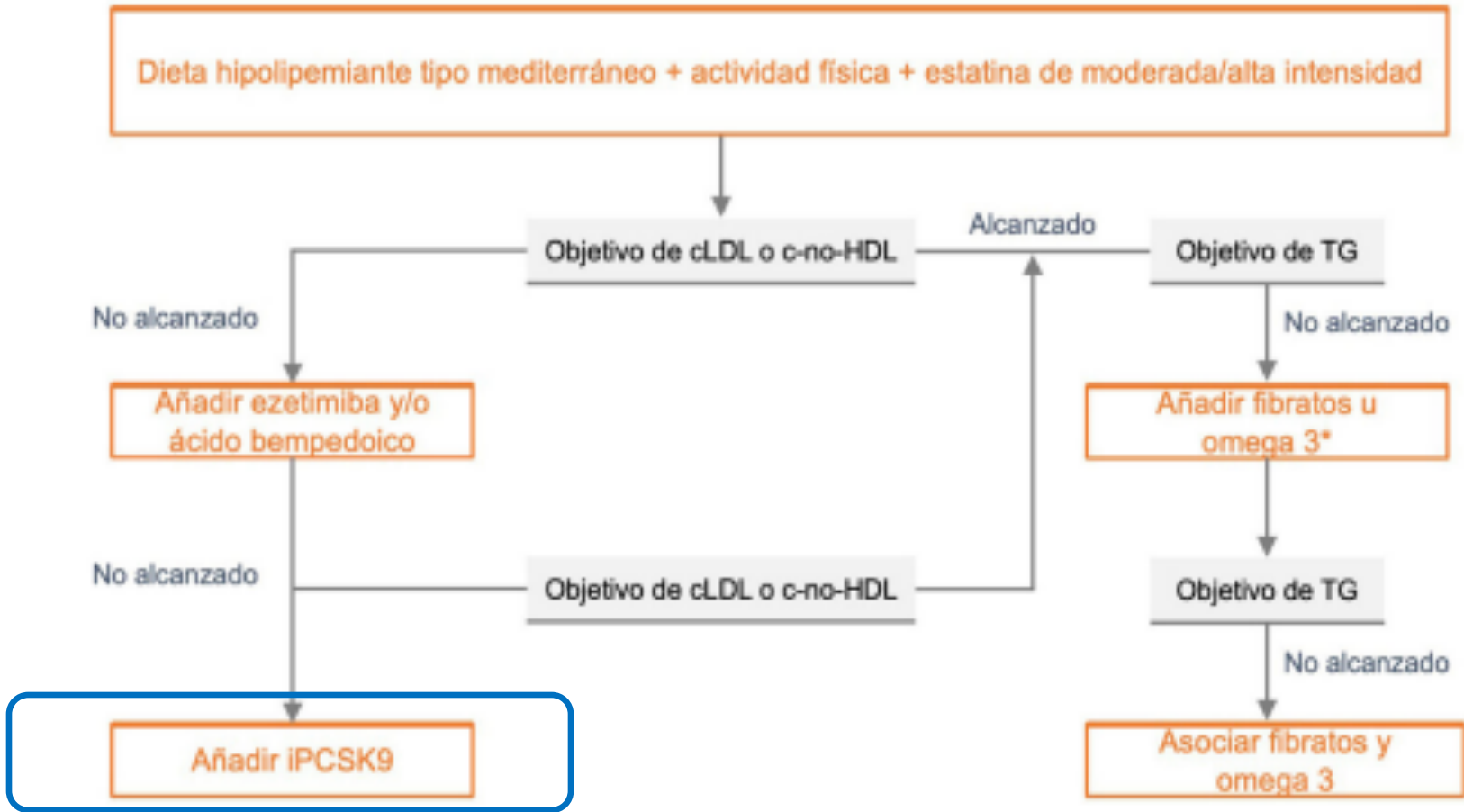
1. Permitir el uso financiado de **ácido bempedoico** si no se consigue el objetivo de LDL a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba (o intolerancia)



# Aspectos a discutir del algoritmo DLP y DM2

1. Permitir el uso financiado de **ácido bempedoico** si no se consigue el objetivo de LDL a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba (o intolerancia)
2. Permitir el uso financiado de **iPCSK9** en paciente con muy alto riesgo si no se consigue el objetivo de LDL (sería  $>100$  mg/dl), a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba (y ácido bempedoico) o en caso de intolerancia.

Tratamientos reductores de colesterol		
Se recomiendan las <b>estatinas</b> como <u>primera elección</u> para la reducción del c-LDL en pacientes con diabetes y niveles de c-LDL por encima de los objetivos. La administración de estatinas se define según el perfil de riesgo CV de los pacientes y los objetivos recomendados de c-LDL (o colesterol no unido a HDL) <sup>247-249</sup> .	I	A
Se recomienda un <b>inhibidor de la PCSK9</b> en pacientes con <u>muy alto riesgo CV, con niveles de c-LDL persistentemente por encima de los objetivos</u> a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas <sup>267,286</sup> .	I	A
Si <u>no se consiguiese el objetivo de c-LDL con estatinas</u> , se recomienda combinarlas con <b>ezetimiba</b> <sup>259,260</sup> .	I	B
Si el tratamiento con <u>estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición)</u> , se debe considerar <b>añadir un inhibidor de la PCSK9 a ezetimiba</b> <sup>287,288</sup> .	IIa	B
Si el <u>tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición)</u> , se debe considerar la <b>ezetimiba</b> <sup>259,260</sup> .	IIa	C
Se pueden considerar las <b>dosis altas de icosapento de etilo en combinación con una estatina</b> en pacientes con <u>hipertriliceridemia</u> <sup>C-274</sup> .	IIb	C



# Aspectos a discutir del algoritmo DLP y DM2

1. Permitir el uso financiado de **ácido bempedoico** si no se consigue el objetivo de LDL a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba (o intolerancia)
2. Permitir el uso financiado de **iPCSK9** en paciente con muy alto riesgo si no se consigue el objetivo de LDL (sería >100 mg/dl), a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba (y ácido bempedoico) o en caso de intolerancia.
3. Permitir el uso financiado de **IPE** en pacientes que cumplan:
  - criterios del estudio REDUCE IT: DM2 ≥50 años, + ≥1 FRCV, TG 150-499, LDL 40-100 mg/dl
  - DM2 con muy alto riesgo CV (TG 150-499, LDL 40-100 mg/dl)



Se pueden considerar las dosis altas de icosapento de etilo en combinación con una estatina en pacientes con hipertriliceridemia<sup>C274</sup>.

IIb

C

2023 ESC Guidelines European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140

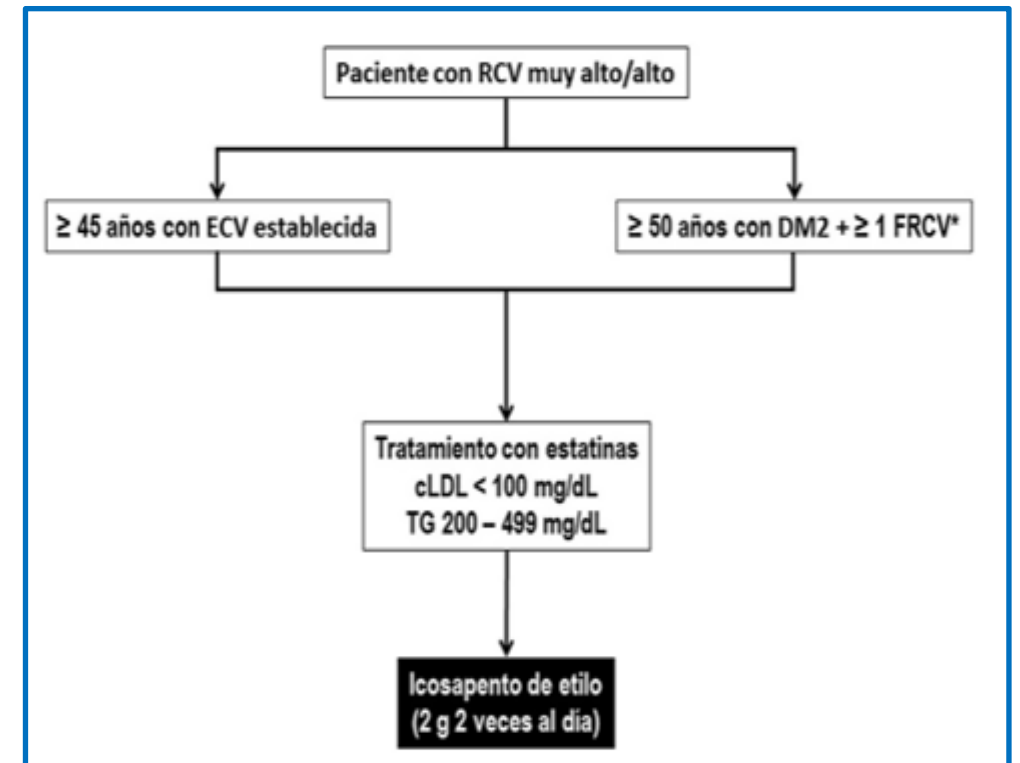
Triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL. En estos pacientes se debe actuar según lo mencionado anteriormente para su nivel de RV y sus cifras de cLDL y c-no-HDL. Según las recomendaciones de la EAS, en los pacientes de muy alto riesgo, en los que después de controlar el cLDL con estatinas junto a ezetimiba / ácido bempedoico persiste una concentración de TG > 150 mg/dL, se debe considerar el uso de IPE. A pesar de las recomendaciones de la EAS/ESC 2019 en estas situaciones, los resultados del reciente estudio *Prominent*, no favorecen el uso de fibratos para la reducción del RV<sup>98</sup>.

Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular

## ADA

10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2024*

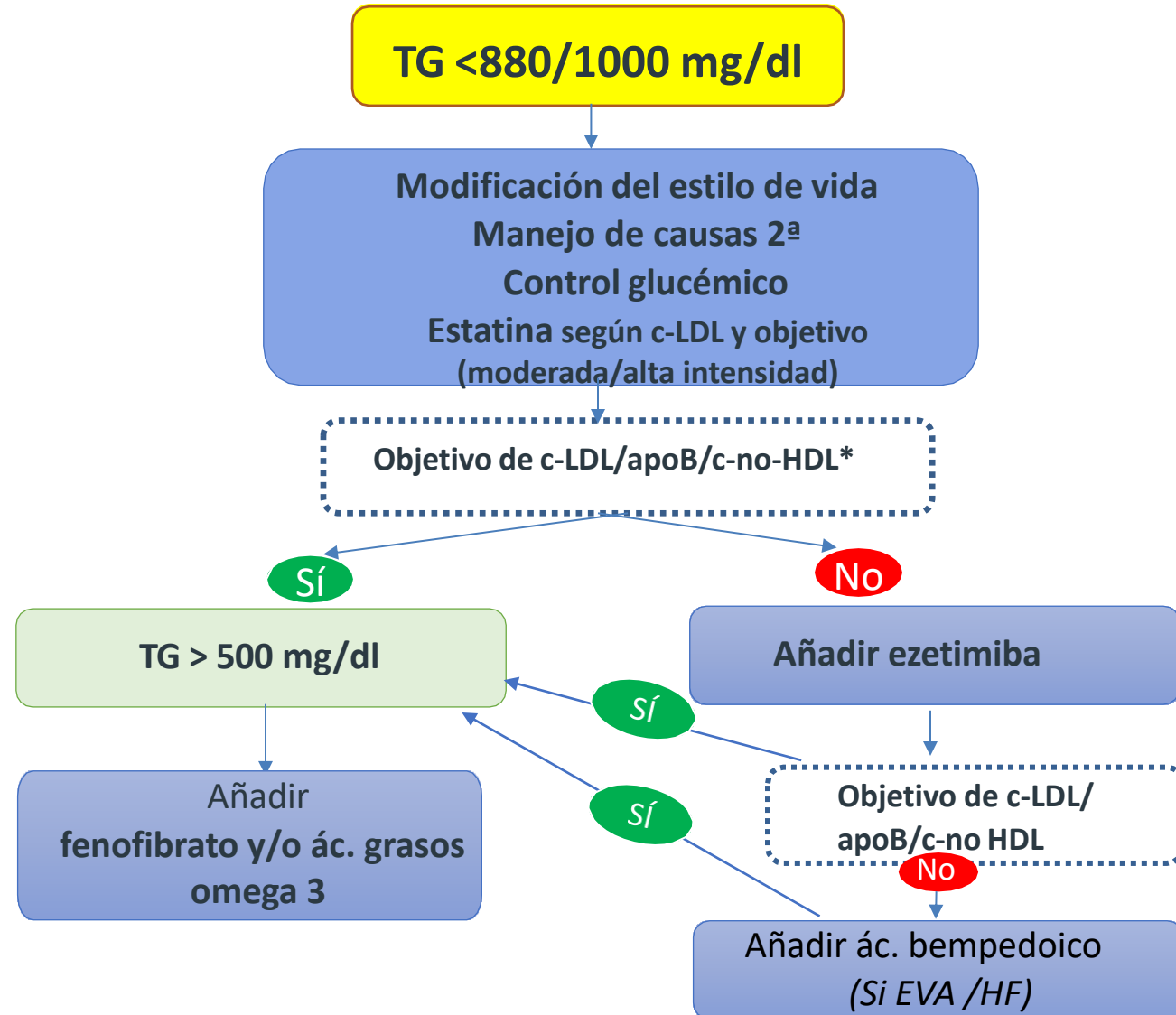
**10.31** In individuals with ASCVD or other cardiovascular risk factors on a statin with controlled LDL cholesterol but elevated triglycerides (135–499 mg/dL [1.5–5.6 mmol/L]), the addition of icosapent ethyl can be considered to reduce cardiovascular risk. **A**



al. Treatment of hypertriglyceridaemia with icosapent ethyl in patients with high/very high cardiovascular risk. Consensus document of the Sociedad Española de Cardiología [Spanish Society of Cardiology] and the Sociedad Española de Diabetes [Spanish Diabetes Society]. *Endocrinol Diabetes Nutr* (Engl Ed). 2023;70 Suppl 1:51-62.

# Tratamiento de la DLP en DM: triglicéridos <880 mg/dl

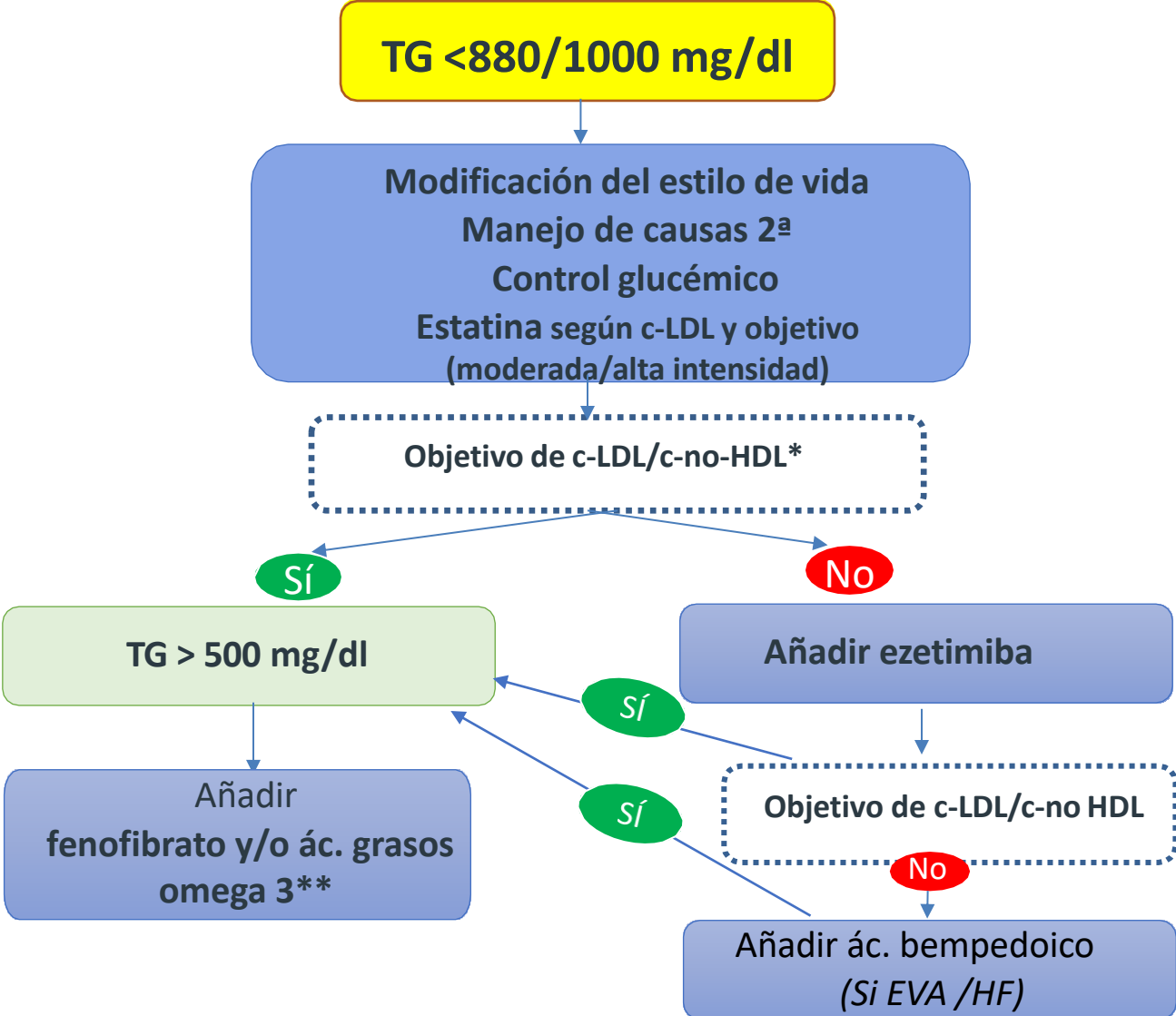
**Objetivo: reducir el RCV**



\*con la máxima dosis tolerada de estatina

# Tratamiento de la DLP en DM: triglicéridos <880 mg/dl

Objetivo: reducir el RCV



\*con la máxima dosis tolerada de estatina

\*\* omacor

# Objetivos del tratamiento de la DLP en DM

Perfil lipídico	Riesgo moderado	Alto riesgo	Muy alto riesgo
	DM bien controlada, <10 años evolución, sin LOD, sin otros FRCV	Sin ECVA ni LOD severa No criterios riesgo moderado	ECVA y/o LOD severa: .TFGe < 45 ml/min /1,73m <sup>2</sup> .TFGe 45-59 ml/min /1,73m <sup>2</sup> microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g; estadio A2) .Proteinuria (CAC >300 mg/g; estadio A3) o .Microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria junto con retinopatía y neuropatía)
c-LDL (mg/dl)	<100	<70	<55
c-no-HDL (mg/dl)	<130	<100	<85
Apo B	<100	<80	<65

# Objetivos del tratamiento de la DLP en DM

Perfil lipídico	Riesgo moderado	Alto riesgo	Muy alto riesgo
	DM bien controlada, <10 años evolución, sin LOD, sin otros FRCV	Sin ECVA ni LOD severa No criterios riesgo moderado	ECVA y/o LOD severa: .TFGe < 45 ml/min /1,73m <sup>2</sup> .TFGe 45-59 ml/min /1,73m <sup>2</sup> microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g; estadio A2) .Proteinuria (CAC >300 mg/g; estadio A3) o .Microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria junto con retinopatía y neuropatía)
cLDL (mg/dl)	<100	<70	<55
c-no-HDL (mg/dl)	<130	<100	<85

**TG <880/1000 mg/dl**

Modificación del estilo de vida  
 Manejo de causas 2ª  
 Control glucémico  
 Estatina según c-LDL y objetivo  
 (moderada/alta intensidad)

Objetivo de c-LDL/c-no-HDL\*

**Sí**

**No**

**TG > 500 mg/dl**

Añadir ezetimiba

Añadir fenofibrato y/o ác. grasos omega 3

**Sí**

**Sí**

Objetivo de c-LDL/c-no-HDL

**No**

Añadir ác. Bempedoico  
 (Si EVA /HF)

+con la máxima dosis tolerada de estatina

Perfil lipídico	Riesgo moderado	Alto riesgo	Muy alto riesgo
	DM bien controlada, <10 años evolución, sin LOD, sin otros FRCV	Sin ECVA ni LOD severa No criterios riesgo moderado	ECVA y/o LOD severa: .TFGe< 45 ml/min /1,73m² . TFGe 45-59 ml/min /1,73m² microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g; estadio A2) .Proteinuria (CAC >300 mg/g; estadio A3) o .Microangiopatía en al menos tres localizaciones
c-LDL (mg/dl)	<100	<70	<55
c-no-HDL (mg/dl)	<130	<100	<85

An illustration depicting a medical scene. In the center, a large white box contains the word "GRACIAS" in bold black letters. To the left, a male doctor in a light blue lab coat stands holding a stethoscope. To the right, a female nurse in a light blue uniform is adjusting a large, colorful gauge labeled "CHOLESTEROL" at the bottom. The background features a stylized heart with a pulse line, a blue teardrop labeled "HDL" held by two hands, and various medical icons like pills and a syringe. The overall color palette is light blue, orange, and white.

**GRACIAS**