

RIESGO RESIDUAL

CARLOS RAFFO 2017



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY - SATELLITE SYMPOSIUM

Cardiovascular Risk Reduction and Dyslipidemia Management: Current State and Future Therapies

COMPLIMENTARY LUNCH SYMPOSIUM

Sunday, August 27, 2017

12:45-13:45

Tel Aviv - Village 1

Barcelona, Spain

www.ccfme.org/ESC2017_Lipids

This program will provide focused education and practical guidance on current therapies for the management of dyslipidemia and cardiovascular risk reduction and an overview of promising therapies on the horizon.

For more information contact Kathy Hoercher at HOERCHK@ccf.org or +1-216-444-8060.

[VIEW PROGRAM DETAILS](#)

CONCEPTO Y COMPONENTES DEL RIESGO RESIDUAL EN MEDICINA

- Perfil lipídico, + todos los factores de riesgo cardiovascular
- Tabaco, DM, HTA, sedentarismo, obesidad.
- Siendo las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico fundamentales.
- La disminución del riesgo residual en estos pacientes constituye un reto para los médicos y la administración sanitaria.

CONCEPTO Y COMPONENTES DEL RIESGO RESIDUAL

- Riesgo a 5 años de 1 episodio cardiovascular
- A pesar del tratamiento estándar de los FRCV
- Calibrado en un 65-67% vs grupo control.
- Tratamiento estándar actual, en el mejor de los casos:
- ↓ Riesgo en 1/3, mantiene 2/3 partes del riesgo inicial

CONCEPTO Y COMPONENTES DEL RIESGO RESIDUAL

- Factores no modificables,
 - Edad, sexo, genética, riesgo basal del sujeto
- Buen control de factores de riesgo mayores modificables
 - HTA, tabaco, DM, dislipemia
- Factores de riesgo nuevos o emergentes
 - obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y Sd. metabólico

RIESGO RESIDUAL: FACTORES LIPÍDICOS

- HDL son un factor protector independiente de ECV

Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA. 2008;300:2142---52

- Heart Protection Study

Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2013;7:484---525

- RR de HDL bajo y/o TG en tratamiento con estatinas
- Igual al placebo, HLD y TG normal

DISLIPIDEMIA NO HDL

- No HDL ineludible al tratar RR
- $CT - HDL = \text{Colesterol NO HDL}$
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al., For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglycerides-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345---61. Dislipidemia aterogénica parte importante del RR en tratados con estatinas

DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

- Dislipidemia aterogénica
 - ↑TG totales + ↑ TG unidos a VLDL y ↓ HDL y LDL normal o leve ↑

Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26.

- Frecuente como dislipidemia residual en tto de estatinas
- Notablemente infratratada

Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: Results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med.* 2011;28:1343---51.

Millan J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, Gonzalez-Timon B, et al. Dislipidemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del Dyslipidemia International Study en España. *Med Clin (Barc).* 2013;141:430---6. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp.* 2014;14:491---8.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- ↑ LDL aumenta riesgo CV
- Evidencias epidemiológicas
- Asociación genética
- Beneficios en terapia

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDLcholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670---81.

Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769---818.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- HDL bajo o Hipertrigliceridemia
 - Asociados con Enf. C^o y Cerebrovascular.

Reiner Z. Are elevated serum triglycerides really a risk factor for coronary artery disease? *Cardiology*. 2015;131:225---7.

Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142---52.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- HDL heterogénea

- Propiedades fisicoquímicas

- tamaño, densidad, composición, apolipoproteínas constituyentes

- También en sus funciones:

- transporte reverso de colesterol, antioxidante, antiinflamatorio, vasodilatadores, inmunomoduladores, citoprotectores

Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7:484---525.

Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2014;103:341---9.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- HDL

- HDL bajo (< 35 mg/dl)

- \uparrow riesgo vascular tratados con estatinas

- Metaanálisis

- Población general

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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---78

- Diabéticos

- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117---25

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- Triglicéridos

- Tratadas con estatinas \rightsquigarrow hipertrigliceridemia
 - > tasa de accidentes cardiovasculares y † por este origen
 - Mayor tasa de recurrencias ECV
 - Terapia con estatinas es intensiva (70 mg/dl de LDL)
 - Menor efecto RRA 16% con TG > 150 mg/dl vs 26%
 - Hipertrigliceridemia sin ayunas \rightsquigarrow marcador de riesgo

Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:459---63.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:724---30.

Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2267---75.

Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384:626---35.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- Efecto sinérgico

- \uparrow TG + \downarrow HDL

- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106:757---63

- Estudio Framingham

- Mayor riesgo

- LDL > 130 mg/dl, HDL < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl

- Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, d'Agostino RB Sr, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 2014;168:878---83.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- Lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos
 - Robusto factor de riesgo cardiovascular
 - 37% por cada \uparrow incremento de 90 mg/dl de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos
- Colesterol-no-HDL
 - Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:427---36.
 - Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:1826---33.

ALTERACIONES DE LÍPIDOS Y DAÑO MACROVASCULAR

- **Colesterol-no-HDL**

- Objetivo secundario (Sociedad Europea de Arteriosclerosis)
- Calculado como el objetivo de LDL más 30 mg/dl
- Colesterol-no-HDL de 130 mg/dl pacientes diabéticos
- 100 mg/dl en los diabéticos con
 - enfermedad vascular previa, insuficiencia renal, lesión de órganos diana o factores de riesgo adicionales

- Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2012;33:1635---701

ALTERACIONES LIPÍDICAS Y RIESGO MICROVASCULAR

- Nefropatía, retinopatía o neuropatía

- > 50% discapacidad asociada DM

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197---223

- Relacionadas con dislipidemia aterogénica

- Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, Rosenson RS. Residual microvascular risk in diabetes: Unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:19---25.
 - Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statintreated patients: A clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:799---807.

- Componente del riesgo residual microvascular de origen lipídico

- Hermans MP, Fruchart JC, Davignon J, al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual microvascular risk in type 2 diabetes in 2014: Is it time for re-think? A perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *J Diabetes Metab*. 2014;5:413

ALTERACIONES LIPÍDICAS Y RIESGO MICROVASCULAR

- ↓ HDL pronóstico \rightsquigarrow nefropatía

- albuminuria de nuevo comienzo

- Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: Results of the ADVANCE study. *Diabetes Care*. 2012;35:2201---6

- ↑ índice TG/HDL

- \rightsquigarrow retinopatía o nefropatía diabética

- Zoppini G, Negri C, Stoico V, Casati S, Pichiri I, Bonora E. Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2012;61:22---9

ALTERACIONES LIPÍDICAS Y RIESGO MICROVASCULAR

- En el estudio REALIST-micro, 13 países
 - ↑TG y ↓HDL
 - asociado a complicaciones microvasculares (renales)
- Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: A global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129:999---1008
- Asociación epidemiológica cc/ neuropatía
 - es menos consistente
- Callaghan BC, Feldman E, Liu J, Kerber K, Pop-Busui R, Moffet H, et al. Triglycerides and amputation risk in patients with diabetes: Ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care*. 2011;34:635---40

ALTERACIONES LIPÍDICAS Y RIESGO MICROVASCULAR

- Abordaje multifactorial
 - PA, glucemia y dislipidemia en pacientes DMT2
- Macrovascular
 - ↓ riesgo en un 53%
- Microvascular, ↓ riesgo
 - 61% para nefropatía
 - 58% para retinopatía
 - 63% para neuropatía
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007;357:1301---10.

TRATAMIENTO

- **Terapia de primera línea para la dislipidemia**
 - Metaanálisis sobre el beneficio estudios con **estatinas**
 - 5 años
 - reducción
 - 21% de accidentes vasculares mayores
 - mortalidad coronaria
 - mortalidad cardiovascular en general
 - mortalidad por todas

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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---78

TRATAMIENTO

- **Terapia de primera línea para la dislipidemia**
 - Metaanálisis sobre el beneficio estudios con **estatinas**
 - 5 años reducción de
 - 21% de accidentes vasculares mayores
 - mortalidad coronaria
 - Mortalidad cardiovascular en general
 - mortalidad por todas
 - Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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---78

TRATAMIENTO

- **Terapia de primera línea para la dislipidemia**

- Condiciones estándar, o incluso óptimas,

- Siempre riesgo inaceptablemente ↑ accidentes cardiovasculares

- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26

- **Terapia combinada hipolipemiante**

- **Estatina + Fibrato**

Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24:19---28

TRATAMIENTO

- **Fenofibrato**

- **Modificaciones del metabolismo lipídico**

- **Cambios en la expresividad de diferentes genes**

- **↓ TG, ↑ HDL y ↓ partículas LDL pequeñas y densas**

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDLcholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670---81

TRATAMIENTO

FENOFIBRATO

- Estudio **SAFARI** (Fenofibrato + Estatina)
 - 4 semanas de tratamiento:
 - ↓ CT, LDL y apoB,
 - ↑ HDL y de apoA1
 - ↓ colesterol-no-HDL y partículas de LDL pequeñas y densas

Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano, J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005;95:462---8

TRATAMIENTO

FENOFIBRATO

• Estudio **FIELD**

- Pacientes con DM y TG > 150 mg/dl
- Reducción no significativa de † cardiovascular (11%),
- Reducción relativa IM no fatal del 24%
- Reducción del conjunto † CV, IM revascularización
 - 13% si TG > 200 mg/dl
 - 14% si HDL < 40 mg/dl

Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849---61

OTROS BENEFICIOS ASOCIACIÓN FENOFIBRATO – ESTATINA

- ↓ pérdida anual de la tasa de filtrado glomerular
 - Especialmente mayor hipertrigliceridemia
 - > ↓ progresión albuminuria, lo que ha sido un hallazgo común
- Efecto favorable sobre el metabolismo de los H de C
- Especialmente en los enfermos con síndrome metabólico
- Efecto diabético de las estatinas

Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280---90

Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*. 2012;55:1641---50

Wysocki J, Belowski D, Kalina M, Kochanski L, Okopien B, Kalina Z. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:212---7.

Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. La diabotogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27: 148---58.