



SESIÓN 13

RIESGO CARDIOVASCULAR: EN PERSONAS CON DMI Y EN RELACIÓN A LP(A), HDL BAJO Y ADIPOSIDAD

Una de las primeras sesiones del segundo día de congreso ha tenido como tema el *Riesgo Cardiovascular* y ha estado moderada por Rosa María Sánchez Hernández, responsable de la Unidad de Lípidos del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, y por Beatriz García Fontana, investigadora Miguel Servet en la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada). Ha contado con las ponencias de cuatro especialistas: la doctora Analía Ramos Rodas, facultativa especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Germans Trias i Pujol y miembro del grupo de lípidos y riesgo cardiovascular de la SEEN, cuya ponencia se titula *Lp(a) y riesgo cardiovascular*; y los doctores Antonio J. Amor Fernández, de la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Clínic de Barcelona, con la charla *Identificación del riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 1*; José Antonio López Medina, facultativo especialista de área en el Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), con la ponencia *Efecto mariposa. Reducción de adiposidad y riesgo: ¿más allá de la mejora de FRCV?*; y Ander Ernaga Lorea, facultativo especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario de Navarra (Pamplona), con el tema *HDL bajo: marcador metabólico o factor de riesgo cardiovascular modificable*.

La doctora Ramos ha sido la primera en intervenir, centrando su charla en la Lp(a). Su función principal en la fisiología humana no está completamente identificada, pero sí se sabe que actúa como un factor de riesgo causal, independiente y hereditario para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la estenosis aórtica calcificada.

Ramos ha explicado que el mecanismo patogénico de la Lp(a) incluye la promoción de la acumulación de colesterol y fosfolípidos oxidados en la pared arterial, la inducción de inflamación vascular y la interferencia con la fibrinólisis, favoreciendo la trombosis. “La Lp(a) puede unirse a componentes de la matriz extracelular y transportar fosfolípidos oxidados, que desencadenan respuestas inflamatorias y calcificación vascular”, ha indicado.

Aproximadamente un 20-25% de la población presenta niveles elevados de Lp(a). Alrededor del 90% de la concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente y, por lo tanto, es hereditaria. Los niveles de Lp(a) persisten estables a lo largo de la vida del individuo, sin verse afectados de manera significativa por los hábitos de alimentación, actividad física, etc. La menopausia en la mujer puede producir elevaciones de hasta el 20%. No obstante, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) difieren entre las etnias y son mayores en la población africana que en las personas europeas.

Las guías europeas y de otras sociedades científicas recomiendan medirla al menos una vez en la vida de cada individuo para categorizar mejor el riesgo cardiovascular de las personas. Valores mayores de 50 mg/dL (105 nmol/L) se consideran clínicamente significativos y de alto riesgo, y valores muy extremos –mayores de 180 mg/dL (430 nmol/L)- se consideran equivalentes al riesgo asociado con Hipercolesterolemia familiar.



Actualmente, no hay tratamientos específicos disponibles para reducir la Lp(a), aunque algunos inhibidores de la PCSK9 muestran reducción limitada (aproximadamente del 20%), pero existe un desarrollo prometedor de varios fármacos que logran una reducción de la Lp(a) de entre el 70% y el 98%. “Los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 nos permitirán determinar si dicha reducción se traduce en un beneficio clínico”, ha indicado Ramos, quien ha recordado que, en ausencia de terapias específicas aprobadas, la estrategia actual se basa en la optimización del control del riesgo cardiovascular global: optimizar el colesterol LDL, la hipertensión, la diabetes, evitar el tabaco, intentar mantener el peso con hábitos alimentarios saludables y evitar el sedentarismo.

El doctor Amor ha comenzado indicando que la identificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) es de vital importancia por ser la enfermedad cardiovascular mucho más frecuente en estos pacientes que en la población general y su principal causa de mortalidad. “De hecho, y a pesar de que siempre se considera a la diabetes tipo 2 (DM2) como la entidad de mayor riesgo, estudios recientes muestran que la DM1 tiene al menos el mismo riesgo, si no más”, ha señalado. Amor, que también es miembro del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ha subrayado que muchas veces el manejo en el día a día de estos pacientes viene únicamente marcado por el control de la glucemia y el uso de tecnología (sensores, sistemas de páncreas artificial híbrido, etc.), y se deja de lado este aspecto que con frecuencia dictamina el pronóstico de las personas que viven con DM1.

En el individuo con DM1, los factores de riesgo clásicos y no clásicos tienen mucho impacto en el riesgo cardiovascular futuro, además de añadir algunos específicos de esta población, en especial el control glucémico y el tiempo de evolución de la diabetes. El control glucémico impacta de forma notable en el riesgo de enfermedad cardiovascular de un paciente “y, sin duda, es un factor que debemos abordar; de hecho, si pudiésemos conseguir que el paciente tuviera una glucemia ‘como un paciente sin diabetes’, seguro que el riesgo cardiovascular disminuiría de forma importante. Es decir, deberíamos conseguir tener la glucemia lo más baja posible, sin hipoglucemias y con la menor variabilidad posible”, ha recalcado Amor.

Para conseguirlo, el mero valor de la HbA1c (usado durante años para evaluar el control glucémico de un paciente en concreto) no es suficiente, ya que nos muestra la glucemia media de los tres meses previos, pero no nos aporta información sobre variabilidad ni de hipoglucemias. En este sentido, hay datos recientes que muestran que tanto las hipoglucemias (tanto graves como las que se obtienen con la monitorización continua de glucosa) como la variabilidad glucémica son factores de riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad. Trabajos previos han demostrado, al menos en estudios epidemiológicos, que el uso de la tecnología -tanto el uso de bombas de insulina como de monitorización continua de glucosa- se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares. “Por tanto, hemos de seguir mejorando en el control glucémico de los pacientes”, ha declarado.

No obstante, ha indicado Amor, dado que por el momento en muchos pacientes no es posible conseguir este control ‘óptimo’, en el día a día se ha de abordar además el resto de factores de riesgo, “cosa que hasta el momento no realizamos bien”, ha recalcado. Hay varios estudios que nos muestran que hay una inercia terapéutica muy importante en el control de los factores de riesgo en los pacientes con DM1, mostrando un control incluso peor que en los pacientes con DM2. “Por lo tanto, la glucemia es importante y hemos de mejorarla en la medida de lo posible, pero no hemos de olvidar el resto de factores: adiposidad, lípidos plasmáticos, Lp(a), presión arterial, tabaquismo, etc. En este sentido, nuestro grupo también ha demostrado que



los antecedentes obstétricos son muy importantes en esta población, en especial el antecedente de preeclampsia en las mujeres (que muchas veces no se evalúa), ya que se asocia de forma independiente con la presencia y progresión de la aterosclerosis preclínica en esta población”, ha añadido.

Amor ha apuntado que en ese sentido en el día a día los especialistas pueden ayudarse de escalas de riesgo específicamente validadas para la población con DM1, que informan del riesgo de eventos vasculares a 5-10 años, o incluso el riesgo vitalicio de estos eventos, como son el Steno Type 1 Risk Engine y la escala realizada en la cohorte escocesa y sueca, que incluso se recomienda por las guías europeas para la evaluación del riesgo en sujetos con DM1. Más allá de las escalas, cada vez se usa más la evaluación de la aterosclerosis subclínica para identificar al sujeto en riesgo, en especial el uso de la ecografía vascular carotídea.

Para reducir el riesgo cardiovascular en personas con DM1, Amor considera que el control de la glucemia sin duda tiene un impacto, pero yendo a una visión más holística cree que se puede abordar el riesgo desde varios puntos. “A diferencia de los pacientes con DM2, en los que han aparecido varios fármacos que han mejorado de forma ostensible el riesgo vascular de estos individuos, en los últimos años no han aparecido novedades terapéuticas a este respecto en la DM1. No obstante hay muchas acciones que podemos hacer. Desde abordar el exceso de adiposidad, que se ha asociado fuertemente a los eventos cardiovasculares, hasta fomentar el ejercicio físico y la dieta mediterránea, de los cuales tenemos evidencia epidemiológica que se asocia a menor riesgo cardiovascular; pasando, cómo no, por la deshabituación tabáquica”, ha aseverado.

Respecto al tratamiento farmacológico, aunque la representación de los individuos con DM1 es muy escasa en los grandes ensayos de prevención cardiovascular, hay datos que sugieren que los hipolipemiantes, en especial las estatinas, podrían reducir los eventos cardiovasculares en esta población. Algunos estudios de cohortes también apuntan en esta dirección. Además, el correcto control de la presión arterial, en especial el uso de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sobre todo en aquellos con enfermedad renal crónica, también pueden tener un impacto muy importante en el manejo del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

“Por último, y en espera de estudios de intervención multifactorial en esta población con objetivos primarios cardiovasculares (estudio Steno-1), estamos pendientes de los resultados del estudio FINE-ONE, recientemente finalizado, en el que se evalúa el efecto de finerenona en la excreción urinaria de albúmina como biomarcador puente, y para poder trasladar los resultados de este fármaco en los pacientes con DM2, en los que ha demostrado beneficios cardiorrenales importantes”, ha concluido Amor, que también es profesor en la Universidad de Barcelona e investigador del Idibaps.

La charla de López Medina ha girado en torno a la idea de que pequeñas intervenciones en la reducción de adiposidad pueden desencadenar beneficios amplios y sostenidos en la salud, de ahí ese efecto mariposa del título. “Tradicionalmente, el abordaje del exceso de peso se ha centrado en la mejora de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos: hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo y sedentarismo. Sin embargo, surge la pregunta: ¿es la pérdida de adiposidad relevante únicamente por su impacto sobre los FRCV o existen beneficios adicionales que debemos considerar?”, ha lanzado a los asistentes López.

El especialista ha explicado que no toda pérdida de peso es igual, ya que es necesario diferenciar entre el peso total y la reducción real de adiposidad, en particular de la grasa



visceral, metabólicamente más peligrosa. La preservación de masa magra y la mejora de la composición corporal son determinantes en el riesgo cardiometabólico.

“Más allá de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la reducción de adiposidad impacta en procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, en la función hepática y renal, en el riesgo de determinados tumores, en la salud osteoarticular y respiratoria, así como en la calidad de vida y el bienestar psicológico”, ha detallado López.

El especialista ha recalcado que el modo en que se logra esta reducción es también fundamental. “Sin olvidar las intervenciones basadas en hábitos de vida saludables, en los últimos años han surgido interesantes opciones farmacológicas y quirúrgicas que nos han permitido importantes reducciones de peso y de grasa visceral con importantes beneficios clínicos”, ha declarado. Reducciones modestas de peso, del 5-10%, pueden traducirse en un impacto clínico y económico muy relevante, con disminución de la incidencia de diabetes tipo 2, complicaciones cardiovasculares y costes sanitarios.

Como conclusión, López ha subrayado que la reducción de adiposidad es un objetivo terapéutico de primer orden, pero sus beneficios van más allá de la mejora de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. “Lo que importa no es solo cuánto peso se pierde, sino qué tipo de adiposidad se reduce, cómo se consigue y cómo se mantiene en el tiempo. Intervenciones pequeñas y sostenibles pueden producir cambios profundos y duraderos en la salud global del paciente y en la sociedad”, ha explicado.

Por último, el doctor Ernaga ha centrado su ponencia en el HDL bajo. Ha empezado diciendo que múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles bajos de c-HDL se asocian a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), incluso en pacientes con c-LDL controlado con tratamiento hipolipemiante. Sin embargo, la evidencia más reciente indica que esta asociación es compleja y no necesariamente causal.

Los ensayos clínicos con fármacos que aumentan c-HDL no han demostrado beneficios a nivel cardiovascular. Ni el ácido nicotínico ni los fibratos han conseguido reducir ECV. Más recientemente se han desarrollado los inhibidores de CETP. A pesar del gran aumento del c-HDL con estos fármacos, sólo el anacetrapib ha demostrado disminución de ECV, beneficio atribuido a la reducción de c-LDL y no a la elevación del c-HDL.

Por otra parte, estudios de aleatorización mendeliana tampoco demostraron que polimorfismos relacionados con niveles elevados de c-HDL se asociaban con menor riesgo de enfermedad coronaria. Además, otro aspecto que va en contra de la relación causal del c-HDL con la ECV es que estudios epidemiológicos recientes observan un aumento de mortalidad total y mortalidad cardiovascular con cifras muy elevadas de c-HDL y, por tanto, la relación sería en forma de ‘U’, ha indicado Ernaga.

Por todo ello, el enfoque actual se centra en la funcionalidad de las partículas de HDL como mejor predictor de riesgo que la cuantificación del c-HDL. La principal función de las HDL es el transporte reverso de colesterol, la captación de colesterol de los macrófagos de la pared arterial y el posterior transporte al hígado para su eliminación. Sin embargo, las HDL poseen otras funciones como los efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y vasodilatadores. Estas funciones dependen de la composición y tamaño de las HDL ya que, incluso en determinadas condiciones, estas partículas pueden ser proinflamatorias y prooxidativas, siendo las HDL disfuncionales. “El número de partículas, tamaño y función de las



HDL son mejores indicadores de las funciones protectoras de las HDL que la cantidad de colesterol transportada”, ha señalado Ernaga.

El especialista también ha comentado que la medición clínica de la funcionalidad de las HDL es compleja. El método más accesible es la medición de partículas de HDL (p-HDL) y el tamaño mediante resonancia magnética nuclear. “Se ha demostrado que un mayor p-HDL y mayor número de partículas grandes se asocia a menor riesgo de ECV, independientemente del nivel de c-HDL”, ha destacado.

Ernaga ha concluido que el nivel de c-HDL bajo no siempre refleja una peor función del HDL. El c-HDL bajo se observa en determinadas condiciones asociadas a peor salud metabólica como el tabaquismo, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias crónicas e insuficiencia renal crónica. En el síndrome metabólico, este nivel está más relacionado con el aumento de producción hepática de partículas ricas en triglicéridos como las VLDL, que a su vez están aumentadas en contexto de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes. En este contexto, las HDL se enriquecen en triglicéridos y son más fácilmente catabolizadas, por lo que el c-HDL disminuye. “El c-HDL bajo debe ser una alerta para una evaluación detallada del riesgo global: tabaquismo, estilo de vida, reducción obesidad visceral o disminución de resistencia a insulina. Actualmente, la estrategia debe centrarse en mejorar la salud metabólica, no en elevar el c-HDL de forma aislada”.