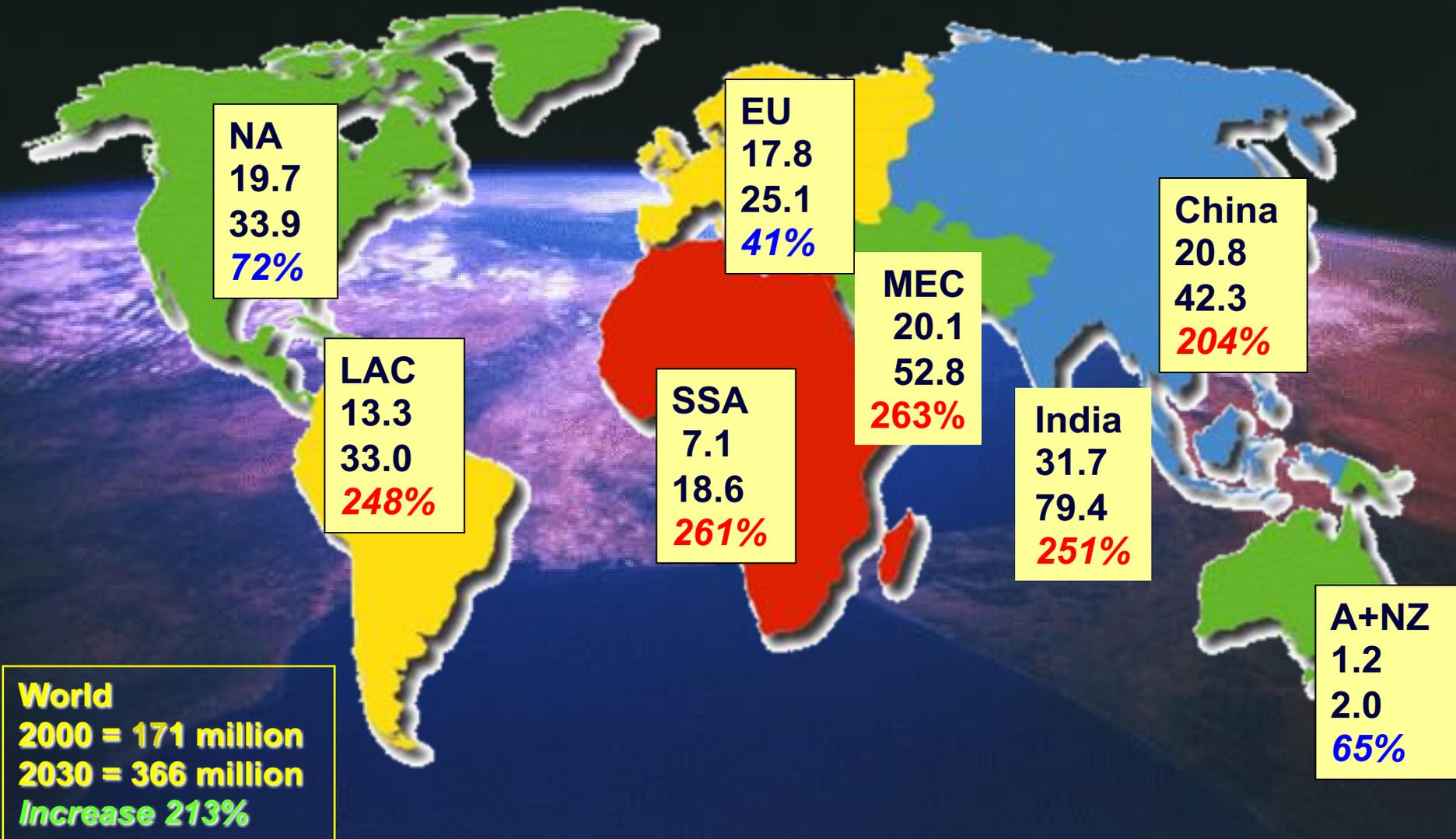


# **DESDE EL SINDROME METABOLICO A LA DISLIPIDEMIA DIABETICA (SMIBA)**

**Dr. R. Cristián Giannaula**

**18 de Octubre 2022**

# Global Projections for the Diabetes Epidemic: 2000-2030 (in millions)

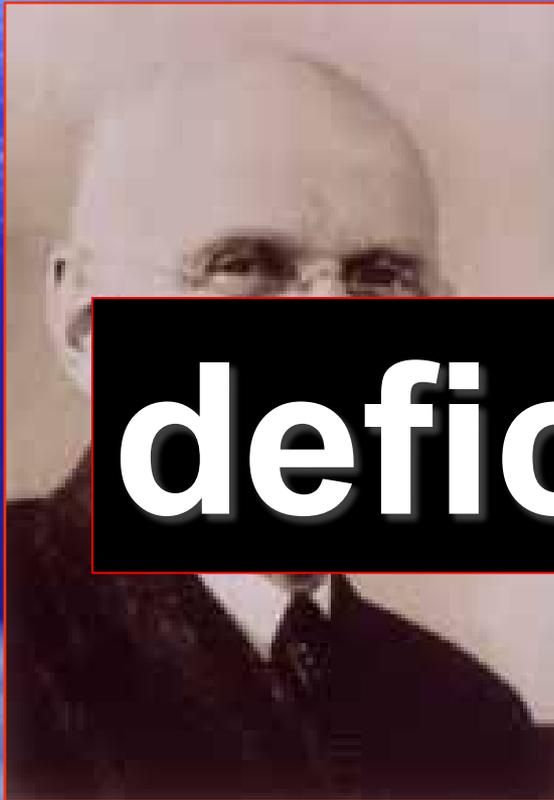


## DIABETES

Es un síndrome  
caracterizado por:  
hiperglucemia crónica,

**deficit relativo**

lipidos y proteínas,  
asociado con déficit  
absoluto o relativo, de la  
secreción y/o acción de  
la insulina.



**Elliot Joslin**  
**1927**



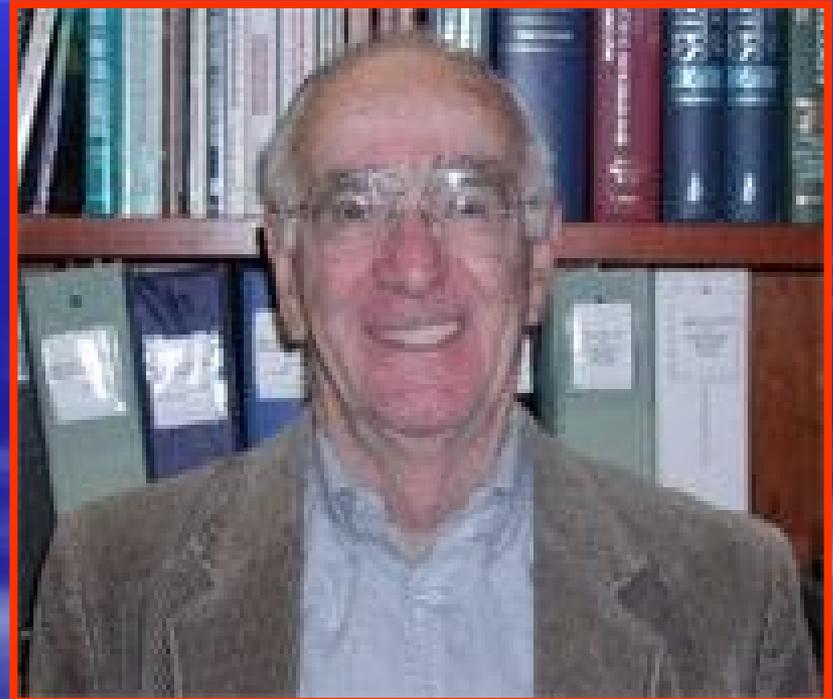
# Gerald Reaven Banting Lecture 1988



## Syndrome X

Insulin Resistance  
and  
Type 2 Diabetes

**Stanford University**  
School of Medicine  
General Clinical Research Center



Gerald Reaven

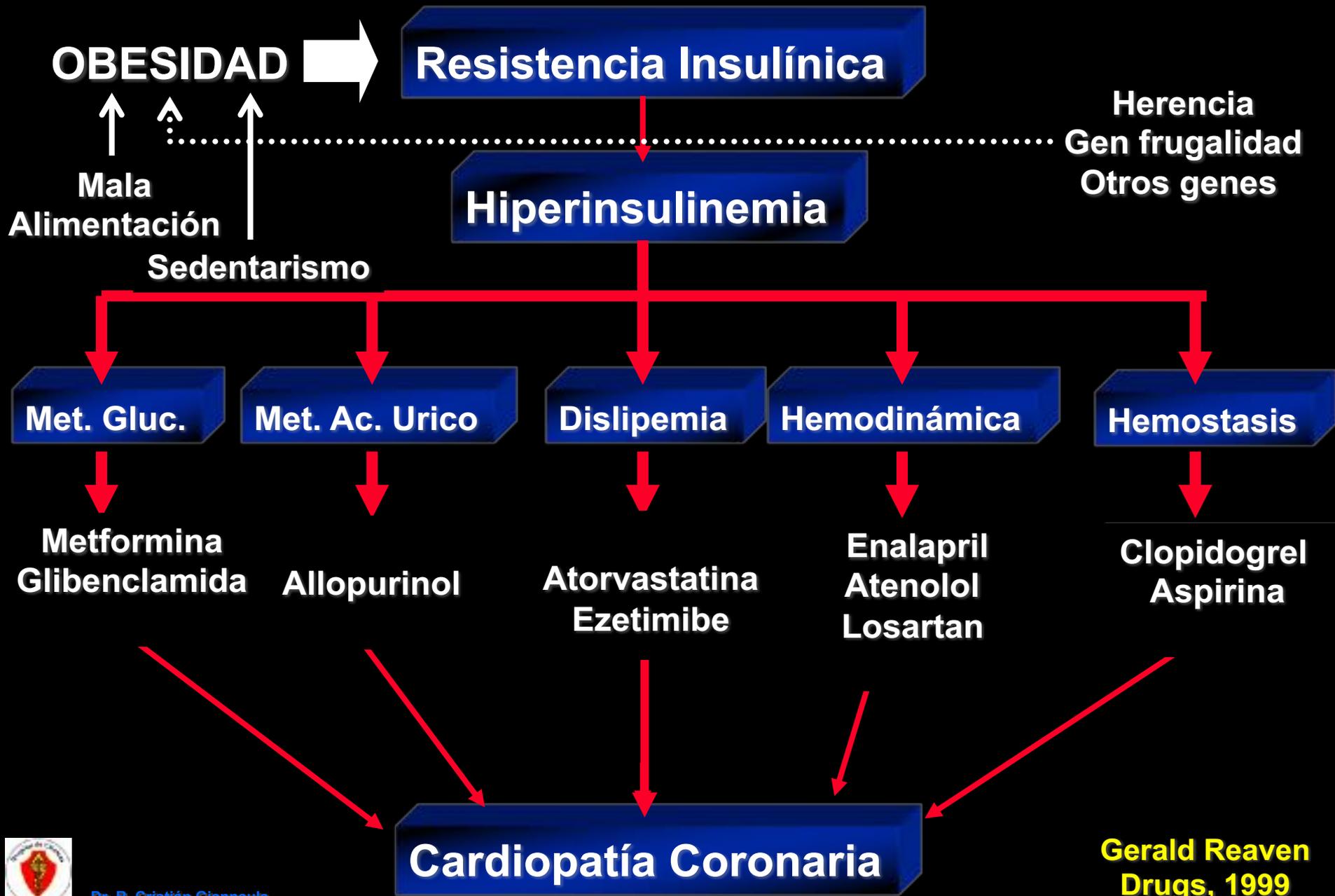
Banting Lecture 1988

# “Rol de la Insulinorresistencia en la Enfermedad Humana”

Correlaciona por primera vez la presencia de insulinorresistencia e hiperinsulinismo con ITG, DBT 2, HTA, dislipidemia, obesidad y enfermedad coronaria. La denomina Síndrome X.



# SINDROME METABOLICO



**8 millones A.C.**



**7 millones A.C.**



**4 millones A.C.**



**2 millones A.C.**



**40000 A.C.**

**monos**



**homínidos?**



**australopitecus**



**H. erectus**



**H. habilis**

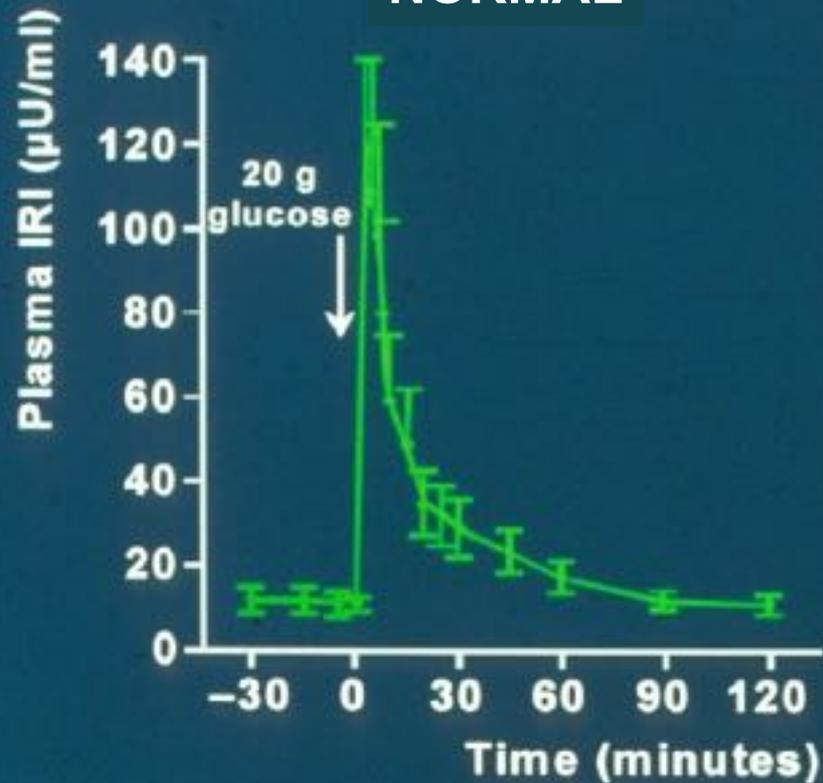


**H. Sapiens sapiens**

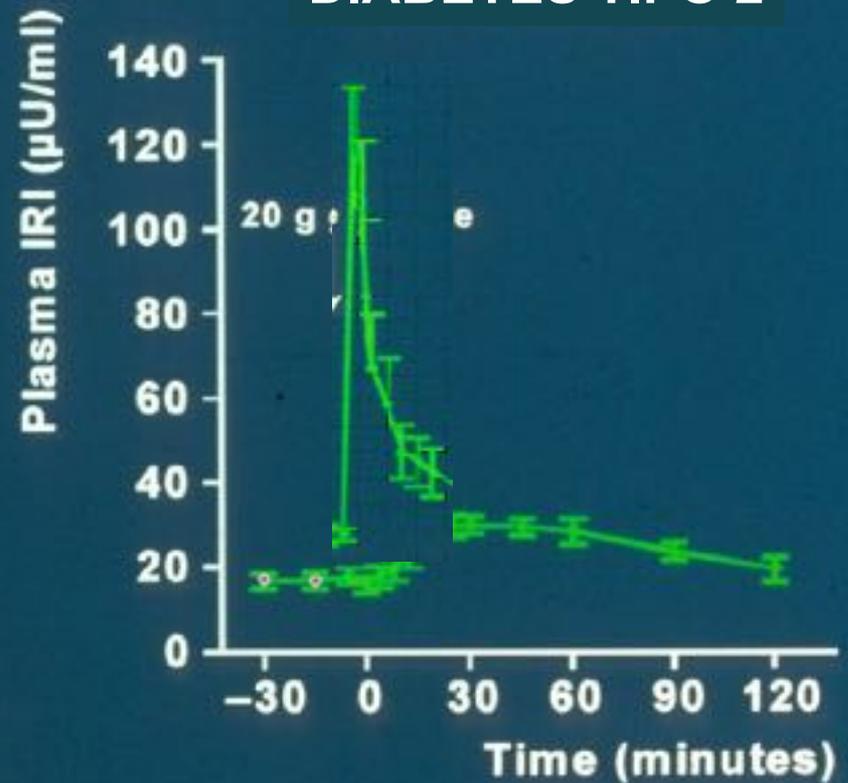


# SECRECION DE INSULINA

**NORMAL**



**DIABETES TIPO 2**



# SINDROME METABOLICO DEFINICION

## ATPIII

Tres de los siguientes criterios:

- Circunferencia abdominal  $> 102$  cm en hombres y  $> 88$  en mujeres
- Triglicéridos  $> 150$ mg%
- HDL colesterol  $< 40$ mg en hombres y  $< 50$ mg en mujeres
- Presión arterial  $> 130/85$
- Glucemia  $> 100$ mg%

## OMS

Diabetes, glucemia en ayunas alterada ó intolerancia a la glucosa u HOMA en niveles de insulinoresistencia y dos de los siguientes criterios:

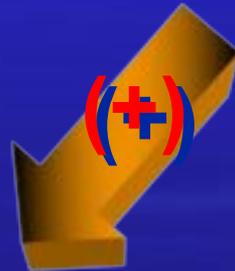
- Relación cintura-cadera  $> 0.90$  en hombres y  $> 0.85$  en mujeres
- Triglicéridos séricos  $\geq 150$ mg% ó HDL colesterol  $< 35$  mg% en hombres y  $< 39$  mg% en mujeres
- Microalbuminuria  $> 20$  ug/min
- Presión arterial  $\geq 140/90$



# SINDROME METABOLICO Y OBESIDAD CENTRAL

GRASA ENDOGENA  
Y EXOGENA

Cortisol



Esteroides  
Somatotrofina

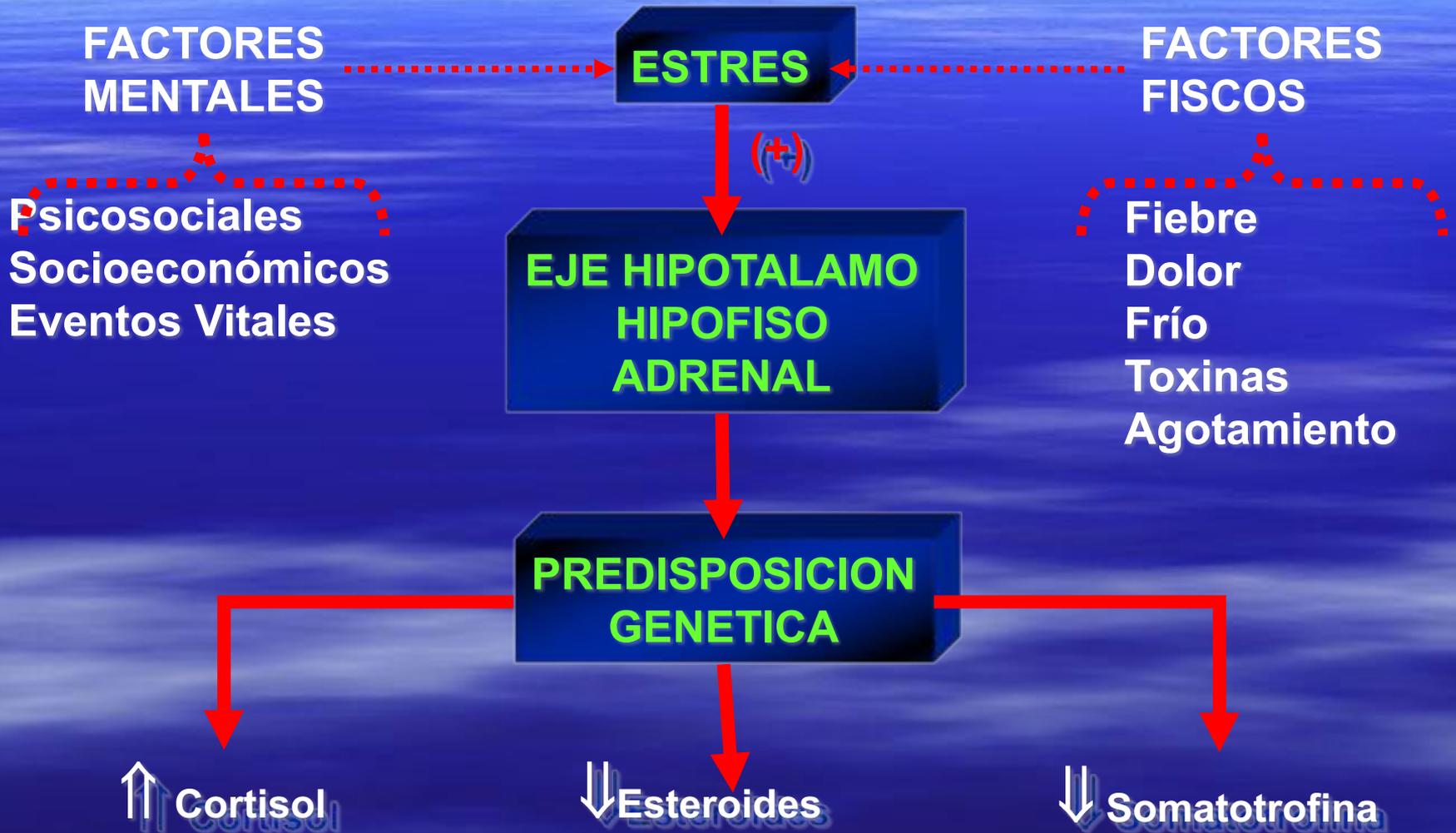


DEPOSITOS  
CENTRALES

DEPOSITOS  
PERIFERICOS



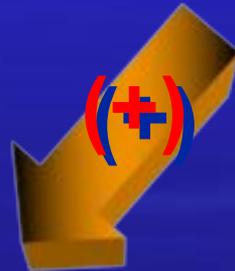
# SINDROME METABOLICO Y OBESIDAD CENTRAL



# SINDROME METABOLICO Y OBESIDAD CENTRAL

GRASA ENDOGENA  
Y EXOGENA

↑↑ Cortisol



(+)

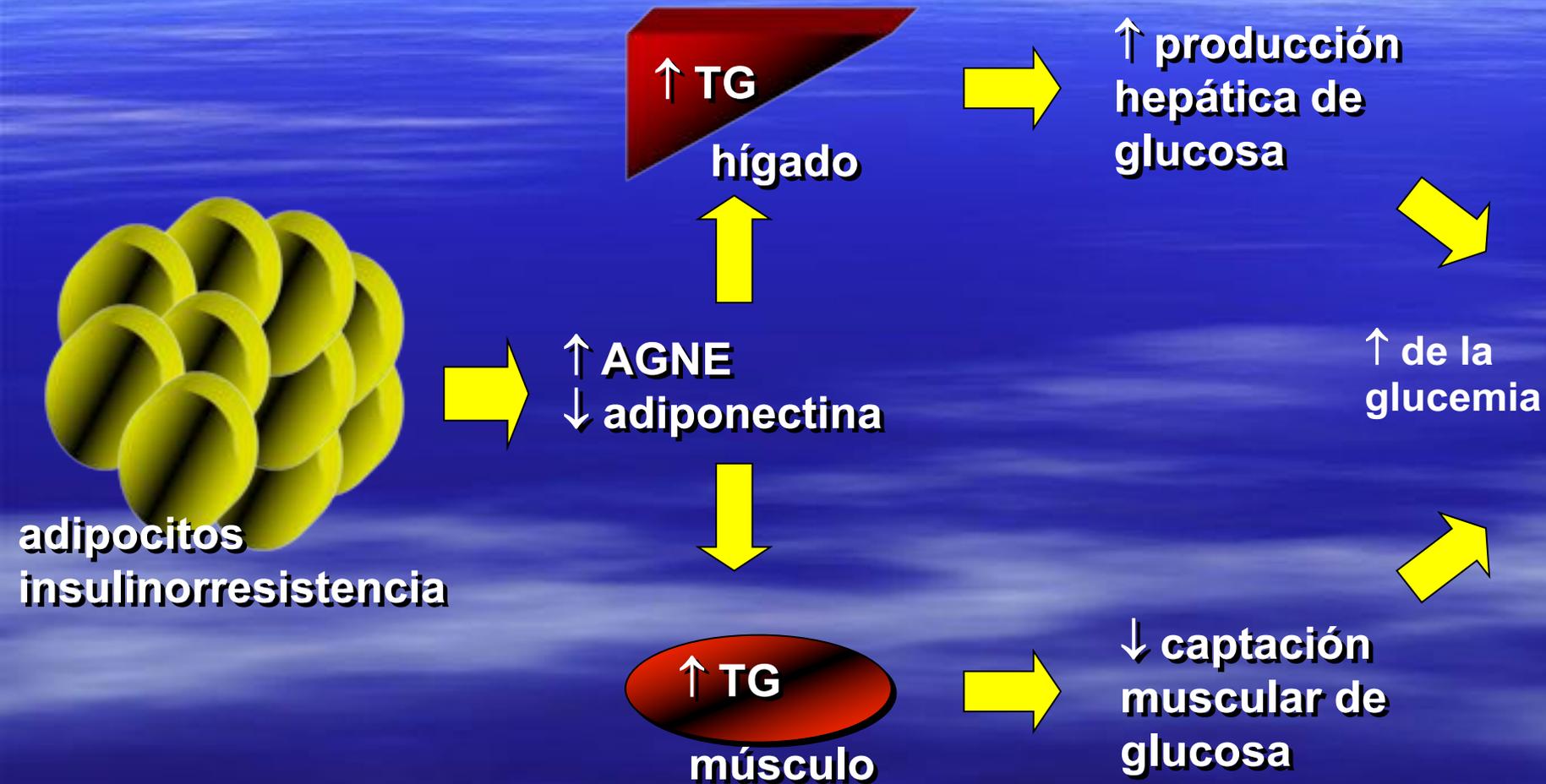
↓↓ Esteroides  
↓↓ Somatotrofina

DEPOSITOS  
CENTRALES

DEPOSITOS  
PERIFERICOS



# SINDROME METABOLICO Y PPAR $\gamma$



# INSULINORRESISTENCIA FENOTIPO AHORRADOR

**HIPOTESIS:** la capacidad limitada de las células beta y la resistencia a la insulina pueden ser programadas in útero



La resistencia a la insulina proporciona una ventaja de supervivencia a los bebés de bajo peso al nacer



# INSULINORRESISTENCIA FENOTIPO AHORRADOR

La India sufre una epidemia de DBT 2 y coronariopatías en poblaciones jóvenes y de edad media.

Peso al nacer

477 niños  
de 8 años

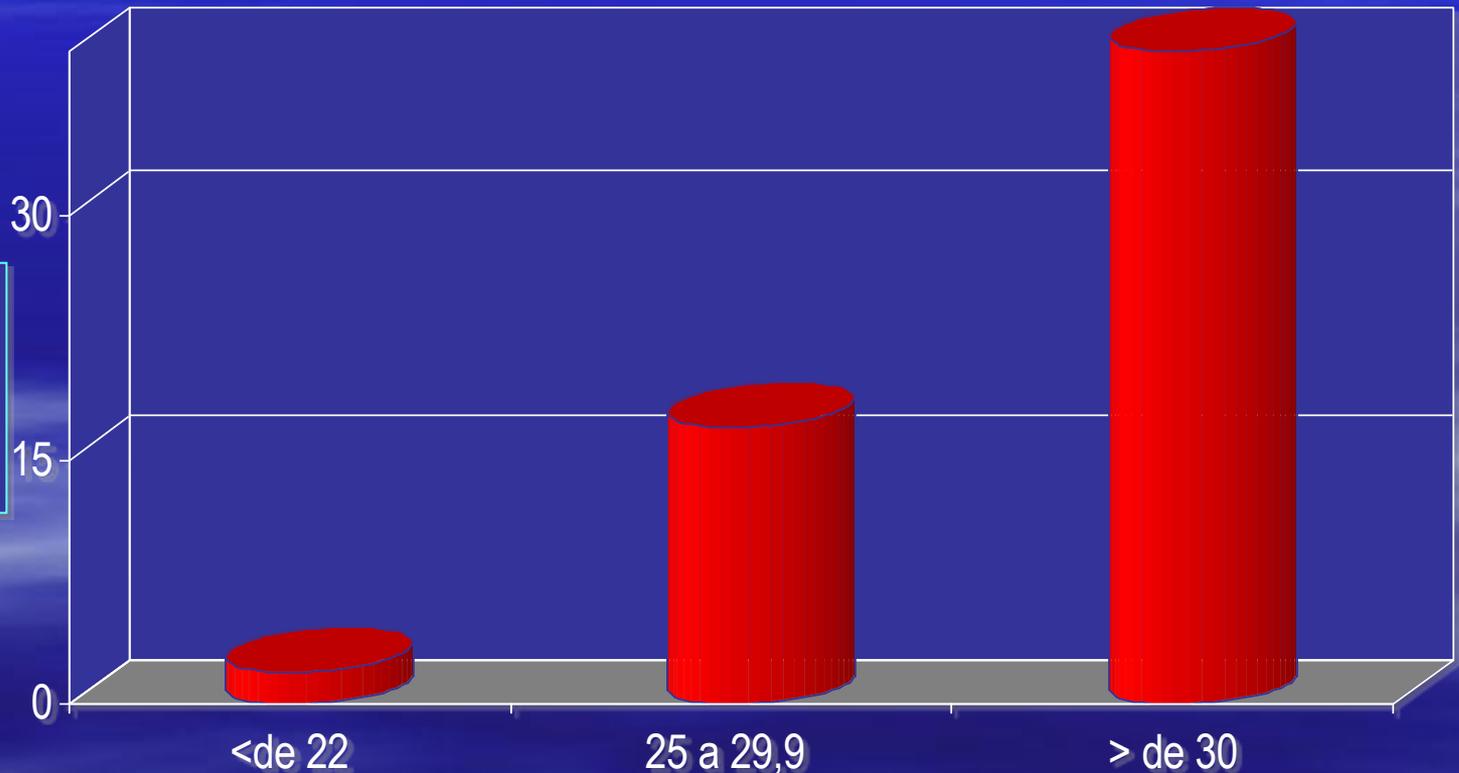
HTA  
Col total  
LDL

Vinculado al peso actual



# DIABETES Y OBESIDAD

La obesidad incrementa el riesgo de diabetes tipo 2  
Un estudio con 11400 mujeres demostró que el BMI fue el principal predictor de diabetes tipo 2



Riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2



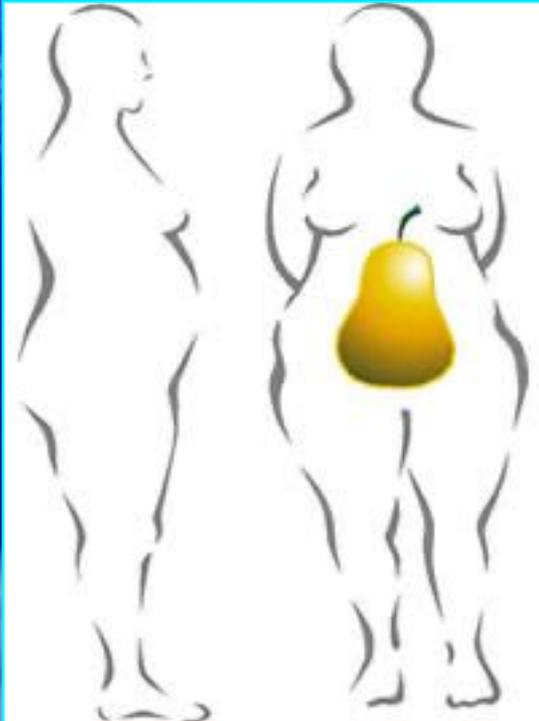
# OBESIDAD EPIDEMIOLOGIA

## Ciudad de Buenos Aires 1999

IMC	MUJERES	VARONES
25 a 29,9	27,63 %	43,15 %
mayor 30	10,44 %	12,18 %
mayor 25	38,07 %	55,33 %



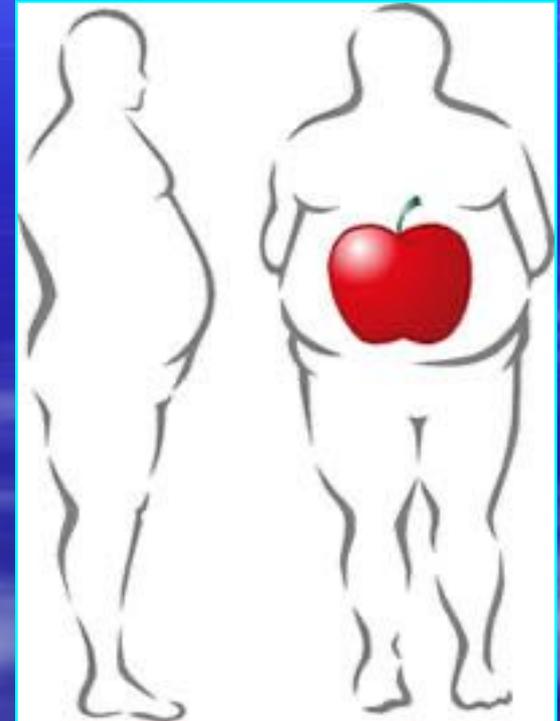
# OBESIDAD Y DIABETES



**OBESIDAD  
GINOIDE**



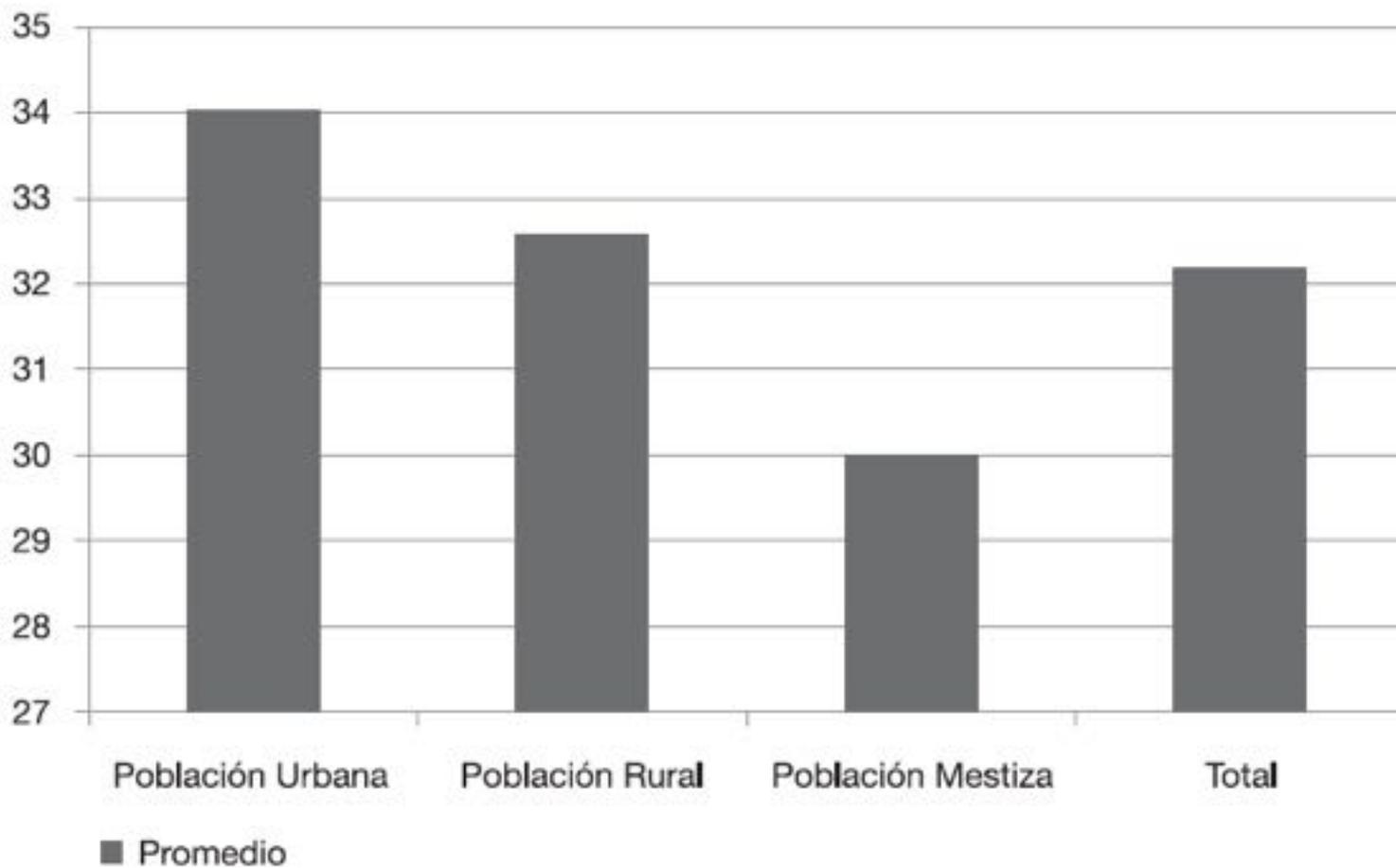
**PERIMETRO  
DE CINTURA**



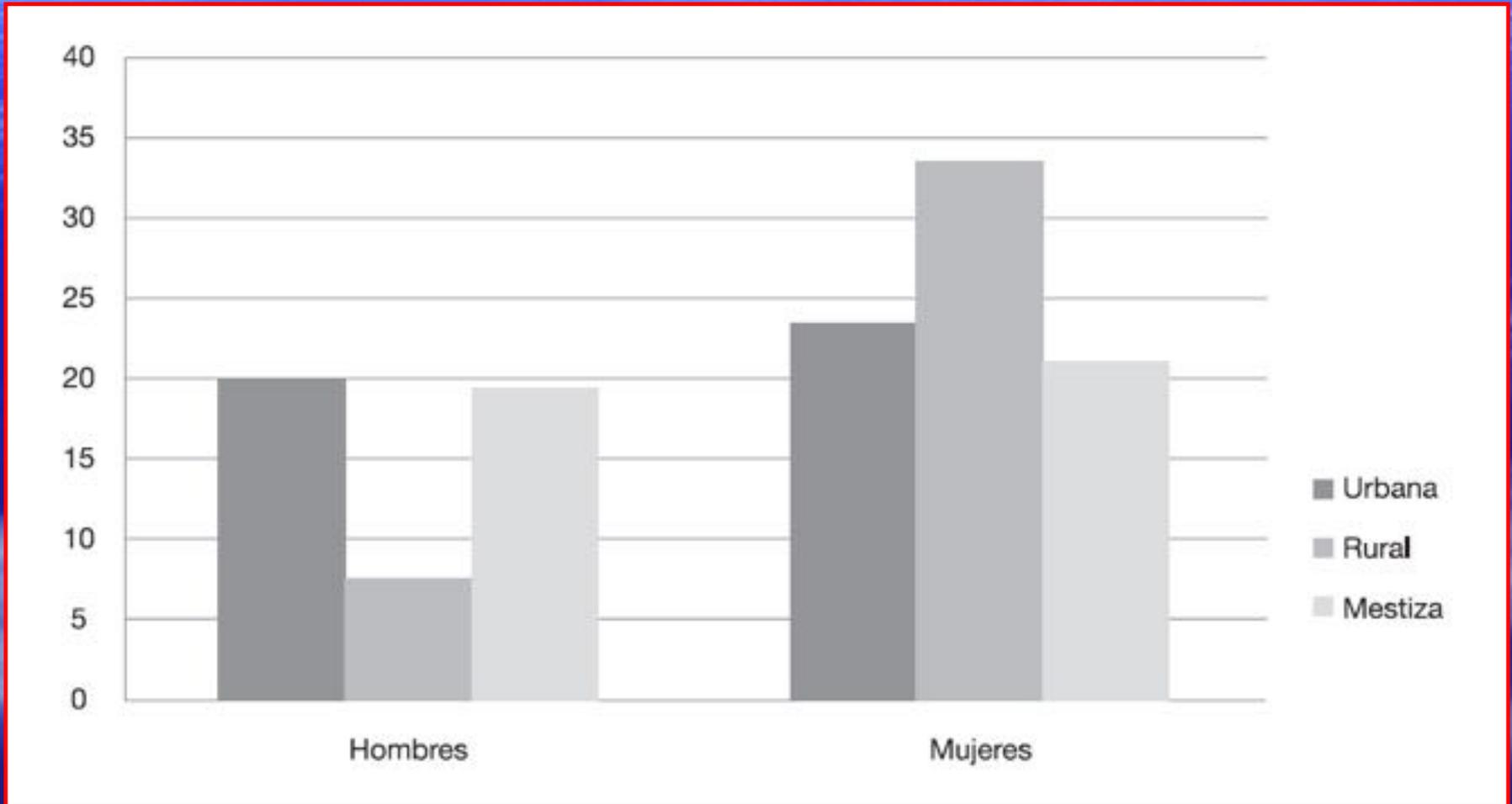
**OBESIDAD  
ANDROIDE**



# PREVALENCIA PROMEDIO DEL SM EN AMERICA LATINA



# PREVALENCIA DEL SM POR GENERO Y TIPO DE POBLACION EN LATINOAMERICA



# ESTUDIOS DE INTERVENCION EN ITG

ESTILO DE VIDA / DIETA / EJERCICIO / DROGAS

ESTUDIO	N	EDAD	IMC	AÑOS	INTERV	PROGR
Malmo	222	48	> 25	6,0	Estilo Vida	60 %
					Dieta / Ejercicio	21-40%
Da Qing	577	44	> 25	6,0	Dieta + Ejercicio	42 %
FDPS	527	55	31	3,2	Dieta / Ejercicio	58 %
					Estilo Vida + Metformina	31 %
DPP	3234	51	34	2,8	Estilo Vida + Placebo	59 %
TRIPOD	235	35	30	2,6	Troglitazona / Placebo	50 %
STOP NIDDM	1429	55	> 31	3,3	Acarbosa / Placebo	25 %

# EFECTO DE LA PERDIDA DE PESO EN LA REDUCCION DEL RIESGO DE DIABETES

## EFECTO DE UNA MODESTA PERDIDA DE PESO

618 personas con edades entre 30 y 50 años con sobrepeso (IMC > 27) seguidas por dos períodos de ocho años .

<u>Desarrollo de DBT:</u>	16,18 % del total.
<u>Reducción del riesgo de diabetes:</u>	
Pérdida de 4 a 8 kg	reducción de 33 %
Pérdida de más de 8 kg	reducción de 51 %



# EFEECTO DE LA PERDIDA DE PESO EN LA REDUCCION DEL RIESGO DE DIABETES

## EFEECTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO EN ITG

577 sujetos con ITG en 33 consultorios distribuidos a tres grupos por 6 años:

- a) control
- b) dieta sola
- c) ejercicio solo
- d) dieta + ejercicio

### Disminución del riesgo de aparición de DBT:

dieta sola:	31 % reducción de riesgo.
ejercicio solo:	46 % reducción de riesgo.
dieta + ejercicio:	42 % reducción de riesgo.



# EFEECTO DE LA PERDIDA DE PESO EN LA REDUCCION DEL RIESGO DE DIABETES

## EFEECTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO EN ITG

522 sujetos con sobrepeso (IMC >25) e ITG seguidos durante 3,2 años. Una rama control; otra rama activa: reducción de peso ↑5 %, grasa total ↓30 %, saturada ↓10 %, fibra ↑15 gr c/1000 cal, ejercicio ↑30 minutos / día.

### Incidencia acumulativa de DBT:

grupo control: 23 %.

grupo activo: 11 %.

Reducción del riesgo de DBT: 58 % en el grupo activo.



# PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

## Modificación del Estilo de Vida

### El Diabetes Prevention Program

3234 sujetos con ITG en IMC > 24 seguidos durante 2,8 años asignados a:

- a) recomendación de estilo de vida estándar + metformina 850 mg / día X 2.
- b) recomendación de estilo de vida estándar + placebo dos veces al día.
- c) programa intensivo de modificación del estilo de vida (objetivo disminución del 7 % del peso.



# METAS PARA LOS COMPONENTES DEL SM

Recomendaciones de control glucémico del Consenso Europeo, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS), la Asociación de Diabetes Americana (ADA) y la Sociedad Española de Diabetes (SED)

	Consenso Europeo			GEDAPS		ADA / SED
	Bajo Riesgo	Riesgo Arterial	Riesgo Microvascular	Objetivo de control	Intensificar tratamiento	Objetivo de control
HbA1c (%)	$\leq 6.5$	$> 6.5$	$> 7.5$	$< 7$	$> 8$	$< 7$
Glucemia (Plasma Venoso)						
Basal/ preprandial	$< 110$	$\geq 110$	$> 125$			$< 130$
Autoanálisis domiciliario						
Basal/ preprandial	$< 100$	$\geq 100$	$\geq 110$	80-110	$\geq 140$	90-130
Postprandial (pico)	$< 135$	$\geq 135$	$> 160$	100-180	$> 200$	$< 180$



# METAS PARA LOS COMPONENTES DEL SM

Componente	Meta
Obesidad Abdominal	Circunferencia de cintura: < 94cm hombres y < 88 cm mujeres IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>
Triglicéridos	<150 mg/dl
HDL colesterol	>40 mg/dl en hombre >50 mg/dl en mujeres
Glucemia	<100 mg/dl ayunas < 140 mg/dl post-car
PAS	< 130 mmHg
PAD	< 85 mmHg

Nutrimento	Consumo recomendado
Ácidos grasos saturados	< 10% del total de kilocalorías
Ácidos grasos polinsaturados	≤ 10% del total de kilocalorías
Ácidos grasos monoinsaturados	≤ 20% del total de kilocalorías
Grasa total	25 – 35 % del total de kilocalorías
Colesterol	< 300 mg al día
Hidratos de carbono	50 – 60 % del total de kilocalorías (complejos de frutas, verduras, cereales enteros integrales)
Fibra	20-30 gramos al día
Proteínas	15% del total de kilocalorías



# SINDROME METABOLICO

Resistencia Insulínica

Hiperinsulinemia

Dislipemia

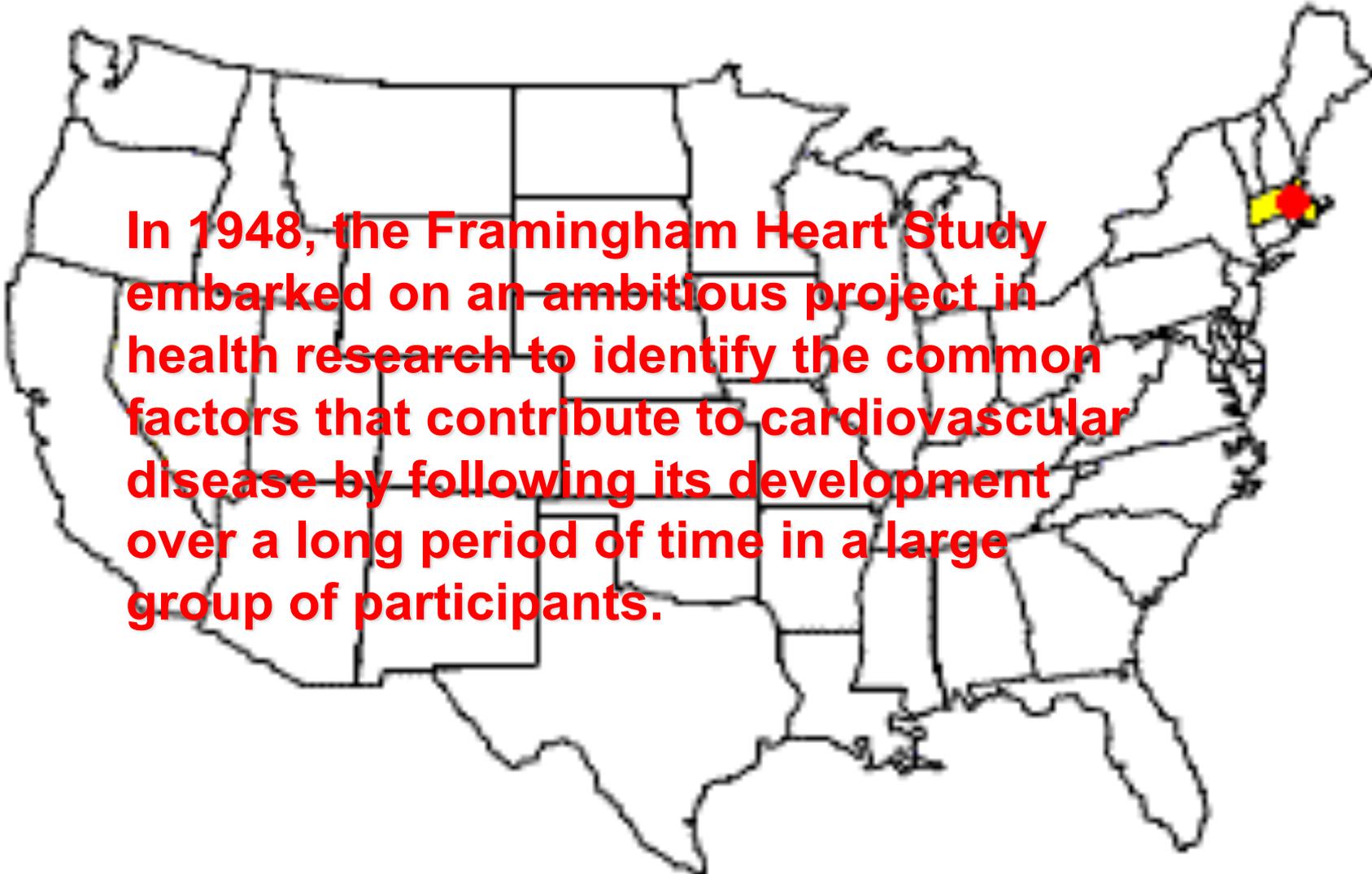
↑TG  
↑ Lip. Pp  
↓HDL  
↓ALPH  
↑LDL

Cardiopatía Coronaria

Gerald Reaven  
Drugs, 1999



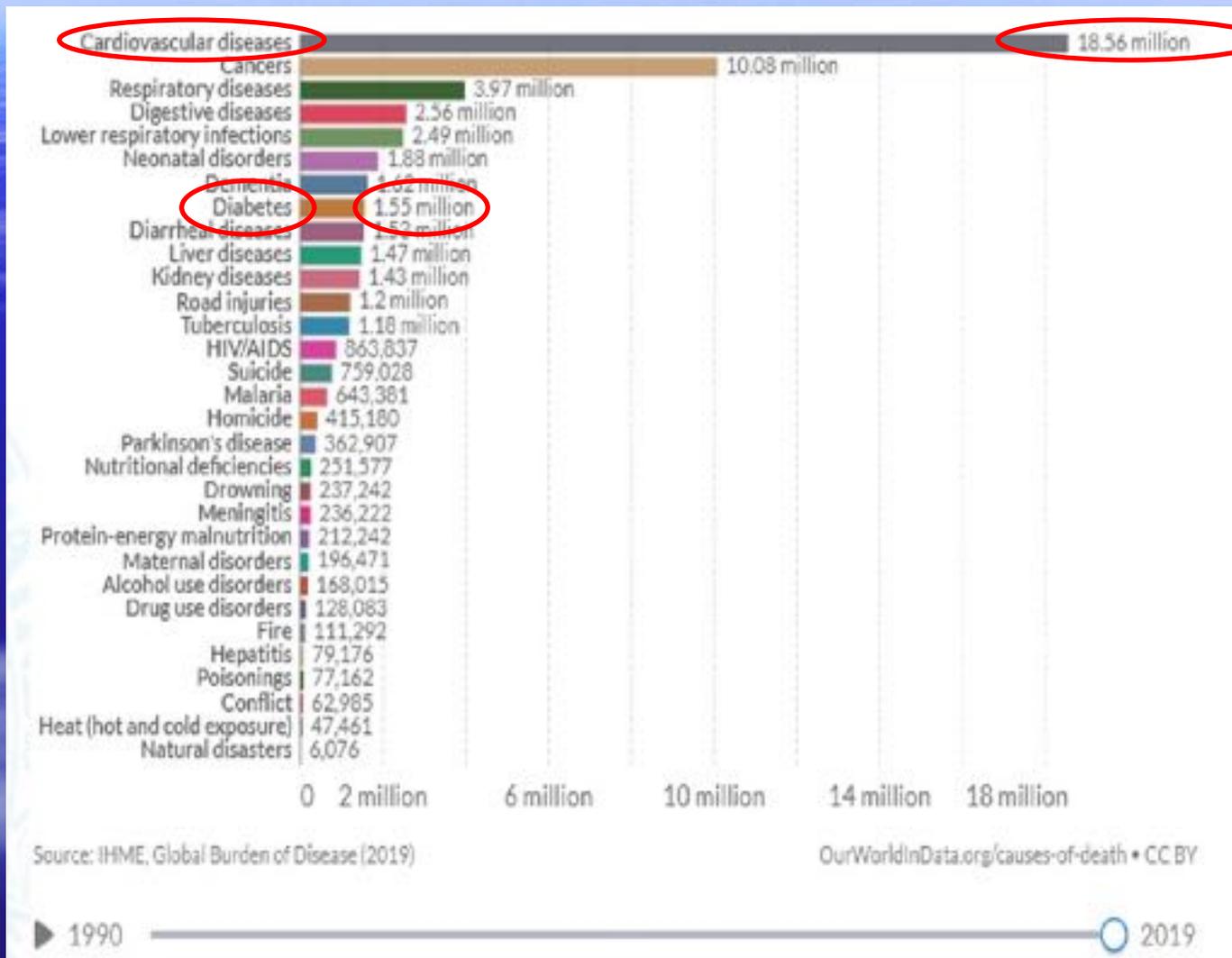
# TODO COMENZO CON EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM



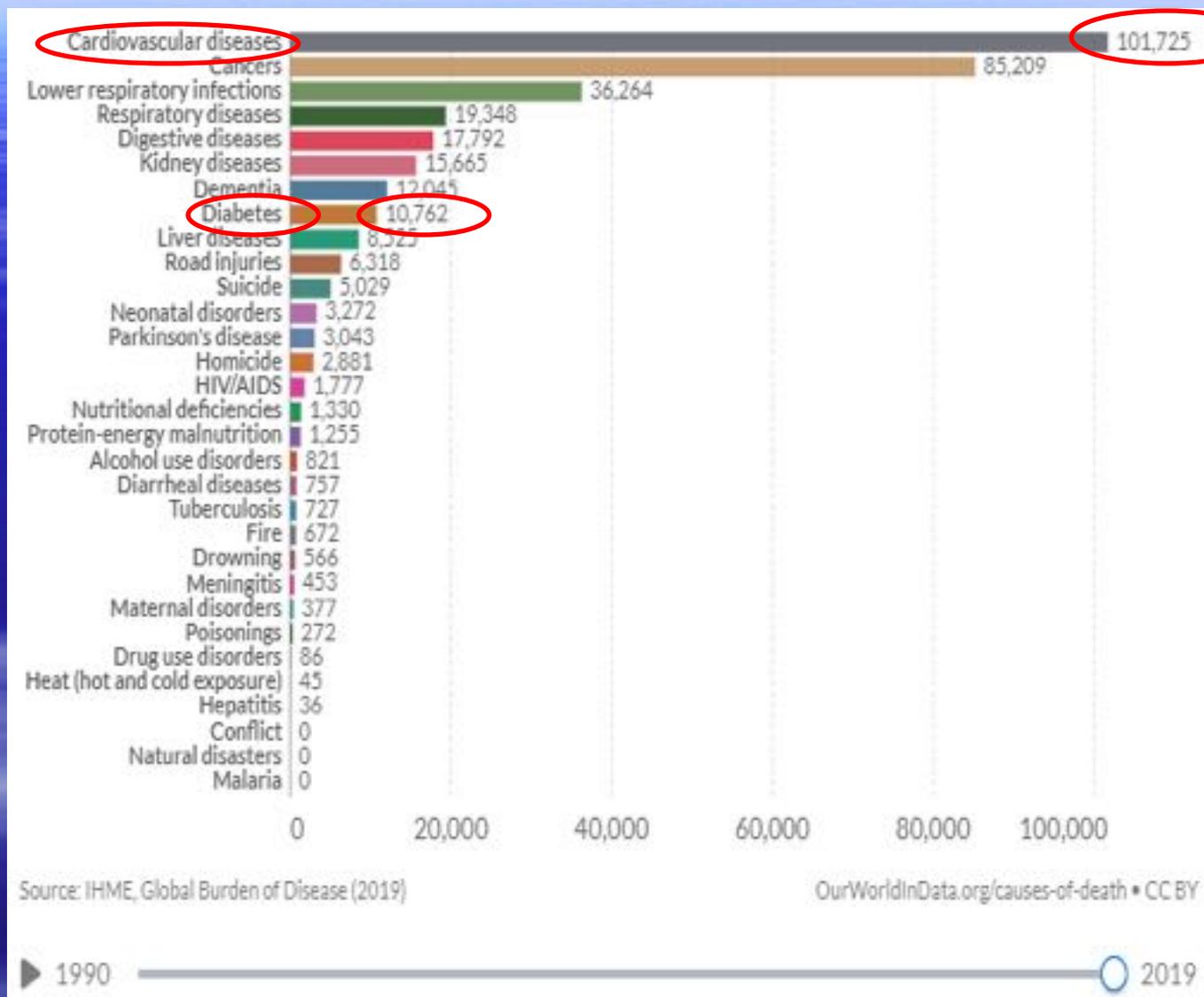
**In 1948, the Framingham Heart Study embarked on an ambitious project in health research to identify the common factors that contribute to cardiovascular disease by following its development over a long period of time in a large group of participants.**



# CAUSAS DE MORTALIDAD A NIVEL MUNDIAL EN 2019



# CAUSAS DE MORTALIDAD EN ARGENTINA EN 2019



# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y GLUCEMIA

**En los adultos con diabetes, la frecuencia de ECV suele ser de dos a tres veces más alta que en los adultos que no tienen diabetes. El riesgo cardiovascular aumenta conforme aumenta la glucemia en ayunas, incluso antes de que esta llegue a los valores prescritos para el diagnóstico de diabetes.**

Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215 –22.





AMERICAN  
COLLEGE of  
CARDIOLOGY

# ASCVD Risk Estimator Plus

**6.1%**  
borderline  
**Current 10-Year  
ASCVD Risk\*\***

Current Age ⓘ \*

59

Age must be between 20-79

Sex \*

✓ Male

Female

Race \*

✓ White

African American

Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) \*

120

Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) \*

80

Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL) \*

170

Value must be between 130-330

HDL Cholesterol (mg/dL) \*

50

Value must be between 20 - 100

LDL Cholesterol (mg/dL) ⓘ ◯

120

Value must be between 30-300

History of Diabetes? \*

Yes

✓ No

Smoker? ⓘ \*

Current ⓘ

Former ⓘ

✓ Never ⓘ

On Hypertension Treatment? \*

Yes

✓ No

On a Statin? ⓘ ◯

Yes

✓ No

On Aspirin Therapy? ⓘ ◯

Yes

✓ No

<https://tools.acc.org/ASCVD-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/>





AMERICAN  
COLLEGE of  
CARDIOLOGY

# ASCVD Risk Estimator Plus

**11.4%**  
Intermediate

**Current 10-Year  
ASCVD Risk\*\***

Current Age ⓘ \*

59

Age must be between 20-79

Sex \*

✓ Male

Female

Race \*

✓ White

African American

Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) \*

120

Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) \*

80

Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL) \*

170

Value must be between 130-320

HDL Cholesterol (mg/dL) \*

50

Value must be between 20-100

LDL Cholesterol (mg/dL) ⓘ ◯

120

Value must be between 30-300

History of Diabetes? \*

✓ Yes

No

Smoker? ⓘ \*

Current ⓘ

Former ⓘ

✓ Never ⓘ

On Hypertension Treatment? \*

Yes

✓ No

On a Statin? ⓘ ◯

Yes

✓ No

On Aspirin Therapy? ⓘ ◯

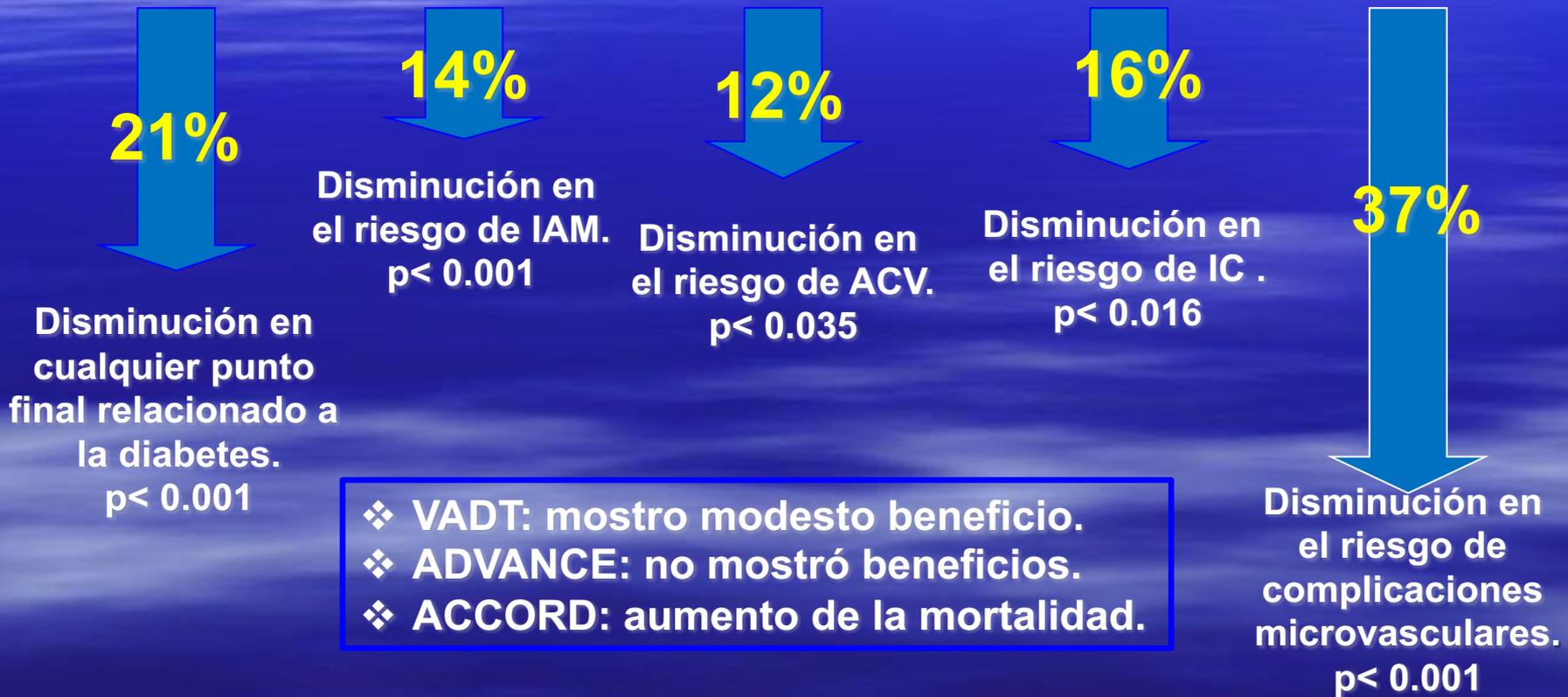
Yes

✓ No



# NECESIDAD DE CONTROL GLUCEMICO ESTRICTO

De acuerdo al UKPDS 35, cada reducción del 1% en HbA<sub>1c</sub> se asoció con:



BMJ 2000;321:405-12  
N Engl J Med 2008;359:1577-1589  
N Engl J Med 2015;372:2197-2006  
N Engl J Med 2008;358:2560-2572  
N Engl J Med 2008;358:2545-2559

# CEV DE VIDA EN DBT 2 Y PERFIL LIPIDICO DEJAR DE FUMAR

- ❖ Dejar de fumar es el mayor beneficio en diabetes tipo 2.
- ❖ Mejora la función cardiovascular.
- ❖ Se asocia con aumento de HDL arriba de 5 %.
- ❖ Mejora el riesgo de morbilidad cardiovascular.
- ❖ Mejora el riesgo de Mortalidad cardiovascular.
- ❖ Provoca un aumento de peso aproximado de 3.6 kg.



# CEV DE VIDA EN DBT 2 Y PERFIL LIPIDICO

## ACTIVIDAD FISICA

- ❖ Se recomienda 150´ de ejercicio aeróbico vigoroso y supervisado tres veces por semana
- ❖ Combinar con ejercicio de resistencia moderado a vigoroso dos a tres veces por semana.

(ACSM, ADA, EAS, AHA, ACC)



# CEV DE VIDA EN DBT 2 Y PERFIL LIPIDICO PLAN ALIMENTARIO

- ❖ Alimentación baja en grasas hidrogenadas y saturadas.
- ❖ Aumento del consumo de grasas insaturadas .
- ❖ Preferir grasas monoinsaturadas y omega 3.
- ❖ Aumentar el consumo de fibra.
- ❖ Restringir carbohidratos refinados y alcohol.

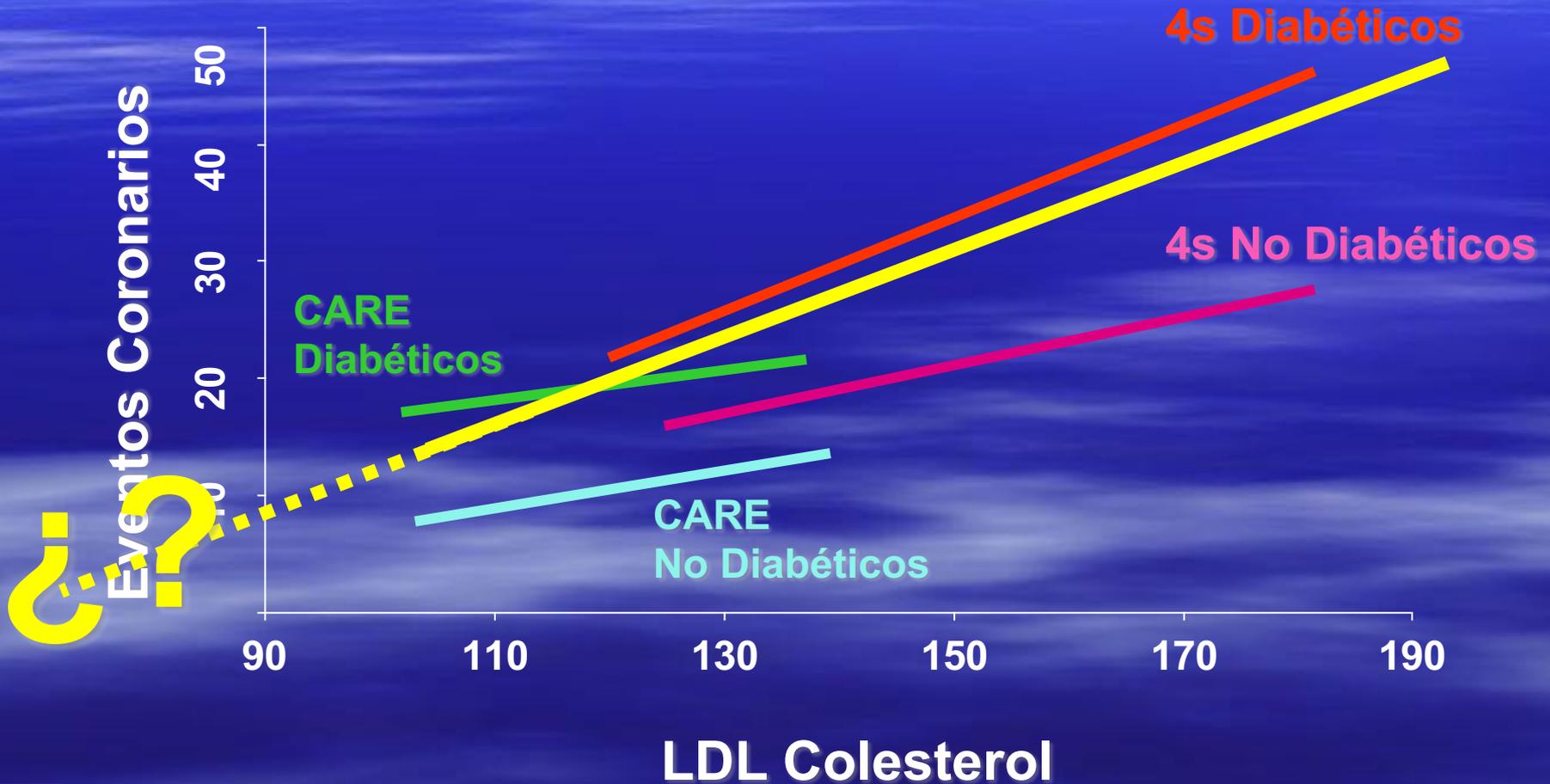


(ESC, EAS)



# EFECTOS DE LA REDUCCION DE LDL

Pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad coronaria (4S y CARE)



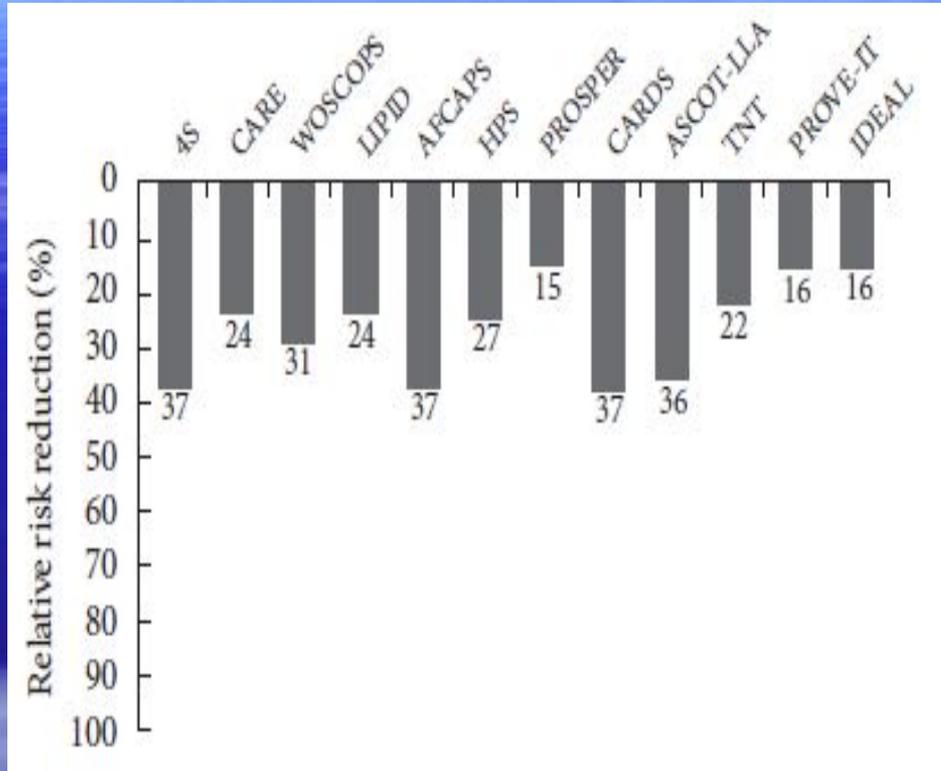
# IMPLICANCIAS DEL HPS EN DBT

**DIABETES Y ECV:** iniciar terapia con estatinas independientemente del nivel de LDL. Es razonable llegar a valores de LDL bajos como ser 70 mg/dL.

**DIABETES SIN ECV:** iniciar terapia con estatinas en pacientes con LDL menor a 100 mg/dL dependerá del criterio clínico.



# EVIDENCIA DE REDUCCION DE RIESGO CARDIOVASCULAR CON EL USO DE ESTATINAS



Results from many different statin trials. 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE, Cholesterol and Recurrent Events; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS, Heart Protection Study; PROSPER, Prospective Study of Pravastatin Elderly at Risk; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-lowering Arm; TNT, Treating to New Targets; PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL, Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering.

Un meta-análisis con 18686 individuos Diabéticos mostró que el descenso de LDL de 38 mg / dl se asoció con 9% de reducción de todas las causas de mortalidad y 21 % de descenso de eventos CV mayores.



# LIPIDOS Y DBT ADA

Table 9.3—High-intensity and moderate-intensity statin therapy\*

High-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by  $\geq 50\%$ )

Atorvastatin 40–80 mg

Rosuvastatin 20–40 mg

Moderate-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by 30% to 50%)

Atorvastatin 10–20 mg

Rosuvastatin 5–10 mg

Simvastatin 20–40 mg

Pravastatin 40–80 mg

Lovastatin 40 mg

Fluvastatin XL 80 mg

Pitavastatin 2–4 mg

\*Once-daily dosing. XL, extended release.



# LIPIDOS Y DBT ADA

Table 9.2—Recommendations for statin and combination treatment in adults with diabetes

Age	ASCVD	Recommended statin intensity <sup>^</sup> and combination treatment*
<40 years	No	None <sup>†</sup>
	Yes	High <ul style="list-style-type: none"> <li>• If LDL cholesterol <math>\geq 70</math> mg/dL despite maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor)<sup>#</sup></li> </ul>
$\geq 40$ years	No	Moderate <sup>‡</sup>
	Yes	High <ul style="list-style-type: none"> <li>• If LDL cholesterol <math>\geq 70</math> mg/dL despite maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor)</li> </ul>

**FRCV: LDL 100 mg %, HTA, TBQ, ALBUMINURIA , ANTECEDENTES FAMILIARES DE ECV PREMATURA, NO EN METAS DE TG Y HDL**



# TERAPIAS NO ESTATINICAS

## EZETIMIBE (Estudio IMPROVE-IT)



# ESTATINAS

- ❖ Las pruebas clínicas randomizadas proveen la mayor evidencia de reducción de RCV con el uso de estatinas.
- ❖ Se indican asociadas a un plan nutricional adecuado, y a la actividad física.
- ❖ El Scandinavian Simvastatin Survival Study probó que las estatinas no solo reducen la morbimortalidad CV sino también en general todas las causas de mortalidad.
- ❖ En pacientes tratados con estatinas con riesgo CV muy alto y una media de LDL de 70 mg / dl se beneficiaran con el agregado de ezetimibe llegando a una media de 54 mg % dl.



# INTOLERANCIA A ESTATINAS

Se define intolerancia a estatinas como signos, síntomas, o resultados de laboratorio anormales, atribuidos a las estatinas, que interfieren inaceptablemente con la actividad diaria, llevando a suspender o reducir la medicación.

## National Lipid Association

La intolerancia a las estatinas es un Síndrome Clínico que se caracteriza por:

- 1 la incapacidad de tolerar al menos dos estatinas: una iniciada a baja dosis y otra a cualquier dosis.
- 2 un síntoma real u objetivable, o anormalidades de laboratorio las cuales son temporalmente relacionadas a la estatina.
- 3 reversible cuando se suspende la estatina pero reproducible al reincorporarla, (descartando hipotiroidismo, interacción de drogas, cambios en actividad física etc).



# ESTATINAS

## SEGURIDAD MUSCULAR

- ❖ La forma más común de intolerancia muscular es la presencia de: debilidad, rigidez y o dolor.
- ❖ Antes de suspender una estatina por mialgias sin la presencia de una substancial suba de la CPK:
  - 1 realizar un examen clínico completo para descartar otras causas de dolor muscular.
  - 2 evaluar la medicación que toman para descartar interacción de drogas que interfieran con la conjugación, metabolismo o exceción.
- ❖ Las quejas por dolor pueden ser debidas a actividad muscular.
- ❖ No existe en la clínica práctica, una escala validada, o instrumento universalmente aceptado, para diagnóstico preciso de mialgias secundarias a estatinas.
- ❖ La rabdomiolisis puede ocurrir con estatinas pero puede también tener otras causas.



# ESTATINAS

## SEGURIDAD HEPATICA

- ❖ Es la más común de las intolerancias asintomáticas a estatinas.
- ❖ La elevación de enzimas hepáticas tiene muchas causas en la medicina.
- ❖ En los estudios clínicos no se evidenciaron diferencias en la incidencia de falla hepática, o muerte por insuficiencia hepática, al comparar grupos tratados vs placebo.
- ❖ Los reportes en la literatura de falla hepática severa por estatinas son excepcionales.
- ❖ Las estatinas están contraindicadas en pacientes con falla hepática aguda y cirrosis descompensada. No obstante algunos pacientes de alto riesgo CV con mediana disfunción pueden ser tratados seguramente especialmente aquellos con hígado graso no complicado con enzimas hasta tres veces por arriba de lo normal sin aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina total.



# TERAPIAS NO ESTATINICAS

## FIBRATOS

Effects of fibrate therapy on lipid parameters and CVR reduction.

	Agents	Included patients	CV risk reduction	Effect on lipids
Meta-analysis	All Fibrates	15,303 with low HDL-C levels	16%	- Increased HDL-C by 0.4–6%
		7389 with high TG levels	25%	- Decreased TG by 15–40%
		5068 with both high TG and low HDL-C levels	29%	

- ❖ Por los resultados del ACCORD lipid trial no se recomienda el uso de fibratos solos para la reducción del RCV en DBT 2. Pero se sugiere combinarlos con estatinas en pacientes con TG > 204 mg / dl y HDL < 34 mg / dl. (ADA)
- ❖ Se sugiere beneficios clínicos en la reducción del RCV en DBT 2 administrando fibratos si TG son > 500 mg / dl. (AHA)



# CONCLUSIONES

- ❖ El RCV en los pacientes diabéticos sin antecedentes de cardiopatía isquémica es similar al de los pacientes no diabéticos con antecedentes previos de IAM.
- ❖ La disfunción endotelial genera la enfermedad CV desde la prediabetes.
- ❖ Desde el año 1971 a la fecha las estatinas han acumulado suficiente evidencia para ser la primera línea en DLP diabética.
- ❖ Ante la aparición de efectos adversos por el uso de estatinas se debe confirmar que éstas sean la causa.
- ❖ No se debe suspender la terapia estatínica por aumento de enzimas hepáticas o de la CPK por debajo de un rango razonable.



# CONCLUSIONES

- ❖ El ezetimibe es una alternativa terapéutica asociado a las estatinas.
- ❖ No se debe indicar fibratos como monoterapia en pacientes diabético para prevención CV.
- ❖ Si se considera la LDL como elemento para intervenir en pacientes diabéticos el corte para mayor o menor riesgo es de 70 y 100 respectivamente .
- ❖ Si consideramos como elemento de intervención en pacientes diabéticos la edad y los factores de riesgo independientemente de los valores de colesterol, todos los pacientes excepto los menores de 40 años sin FR deberían estar medicados .

