

Metas lipídicas en pacientes diabéticos. Implicaciones clínicas luego de aplicar una nueva fórmula para el cálculo del colesterol-LDL

Lipid Goals in Diabetic Patients. Clinical Implications after Application of a New Formula for LDL-cholesterol Calculation

WALTER MASSON¹, MELINA HUERÍN¹, MARTÍN LOBO¹, GERARDO MASSON¹, DONA WEBMASTER¹, NATALIA FERNÁNDEZ¹, GABRIEL MICALI¹, MARIANO NEMEC¹, CINTHIA ROMERO¹, GRACIELA MOLINERO¹; GRUPO DE TRABAJO PREDIAB

RESUMEN

Introducción: Existen claras recomendaciones para el manejo lipídico en los diabéticos. Una nueva fórmula para el cálculo del C-LDL mejoraría la imprecisión de la fórmula de Friedewald.

Objetivos: Analizar el uso de estatinas y el cumplimiento de las metas lipídicas en pacientes diabéticos, evaluando las consecuencias de aplicar una nueva fórmula para el cálculo del C-LDL.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. Se incluyeron diabéticos tipo 2 mayores de 18 años. El C-LDL se calculó con la fórmula clásica (Friedewald) y la nueva fórmula. Se siguieron las recomendaciones del documento de posición para el uso adecuado de estatinas (Sociedad Argentina de Cardiología).

Resultados: Se incluyeron 528 pacientes. En prevención secundaria, el 77,2% recibió estatinas (23,4% alta intensidad). El 36,6% y el 36,0% alcanzaron la meta de C-LDL menor a 70 mg/dL y de C-noHDL inferior a 100 mg/dL, respectivamente. El 20,8% de los pacientes con un C-LDL menor de 70 mg/dL (Friedewald) salió de meta al aplicar la nueva fórmula. En los pacientes en prevención primaria con factores de riesgo o daño de órgano blanco, el 62,2% recibió estatinas (14,7% alta intensidad). El 20,9% y el 20,4% alcanzaron la meta de C-LDL menor a 70 mg/dL y de C-noHDL inferior a 100 mg/dL. El 27,7% de los pacientes con un C-LDL menor de 70 mg/dL (Friedewald) salió de meta al aplicar la nueva fórmula. A mayor nivel de triglicéridos, más pacientes salieron de meta de C-LDL con la nueva fórmula.

Conclusión: El cumplimiento de las metas lipídicas y el uso adecuado de estatinas en esta población fue deficiente. Aplicar la nueva fórmula de C-LDL optimizó la evaluación de estos pacientes.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2 - Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas - Metas - Modelos Teóricos- LDL, Colesterol

ABSTRACT

Background: There are clear recommendations for lipid management in diabetic patients. A new formula for the calculation of LDL-cholesterol (LDL-C) would improve the inaccuracy of the Friedewald formula.

Objectives: The aim of this study was to analyze the use of statins and the fulfillment of lipid goals in diabetic patients, evaluating the consequences of applying a new formula for LDL-C calculation.

Methods: This was a descriptive, cross-sectional, multicenter study including type 2 diabetic patients over 18 years of age. LDL-C was calculated using the classic Friedewald formula and the new formula. Recommendations of the position document for the appropriate use of statins from the Argentine Society of Cardiology were followed.

Results: A total of 528 patients were included in the study. In secondary prevention, 77.2% of patients received statins (23.4% high-intensity statins) and 36.6% and 36.0% of these patients achieved the goals of LDL-C below 70 mg/dl and non-HDL-C below 100 mg/dl, respectively. In 20.8% of patients with LDL-C below 70 mg/dl according to the Friedewald formula, this goal was not attained when the new formula was applied. In primary prevention, 62.2% patients with risk factors or white organ damage received statins (14.7% high-intensity statins) and 20.9% and 20.4% achieved the goals of LDL-C below 70 mg/dl and non-HDL-C below 100 mg/dl. In 27.7% of patients with LDL-C below 70 mg/dl using the Friedewald formula, this goal was not reached when applying the new formula. More patients did not achieve the LDL-C goal with the new formula when the triglyceride level was higher.

Conclusion: In this population, the appropriate use of statins and the fulfillment of lipid goals were poor. Applying the new LDL-C formula optimized the evaluation of these patients.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2 - Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors - Goals Models, Theoretical-Cholesterol, LDL

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:41-47. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i1.16342>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2020;88:4-5. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v88.i1.17141>

Recibido: 18/09/19 - Aceptado: 29/10/19

Dirección para separatas: Dr. Walter Masson. Hospital Italiano de Buenos Aires - Pte Perón 4190, CABA - E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar - Teléfono: 1161513775

INTRODUCCIÓN

La presencia de diabetes tipo 2 aproximadamente duplica la mortalidad cardiovascular en comparación con los sujetos sin diabetes. (1) Evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados demostró una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en los sujetos diabéticos que recibieron estatinas de moderada intensidad. (2-4) El metaanálisis que comparó estatinas de alta intensidad *vs.* moderada intensidad mostró un beneficio adicional a favor del tratamiento más intensivo en la población con o sin diabetes. (5)

Consecuentemente, las guías actuales recomiendan que los pacientes con diabetes deben recibir estatinas de moderada o alta intensidad en busca de una reducción del 50% o más en el nivel de C-LDL. (6-8) La elección del tipo y dosis de estatina o el objetivo terapéutico que alcanzar varía en principio según el riesgo del paciente diabético, y se adopta una estrategia más agresiva en los sujetos con un riesgo más elevado.

En la práctica cotidiana, el valor de C-LDL se determina empleando la fórmula de Friedewald. (9) Mediante este cálculo, se asume una relación fija entre los triglicéridos y el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) de 5:1. En contexto de hipertrigliceridemia o ante niveles muy bajos de C-LDL, el valor de C-LDL calculado por dicha fórmula puede ser erróneo. (10-11) Una nueva fórmula recientemente validada por Martin y cols. permitiría mejorar notablemente esta imprecisión ya que considera un factor de ajuste variable que contempla el valor de triglicéridos. (12)

Si bien el C-LDL es considerado como el objetivo terapéutico primario, el colesterol no asociado con HDL (C-noHDL) se considera como una meta lipídica relevante en los pacientes con diabetes. (8, 13) Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descripto, los objetivos del presente estudio fueron: 1) evaluar qué proporción de pacientes con diabetes cumplen los objetivos de C-LDL (calculado por la fórmula de Friedewald) y C-noHDL según las recomendaciones actuales; 2) determinar qué porcentaje de pacientes reciben las dosis adecuadas de estatinas; 3) evaluar las consecuencias de aplicar la nueva fórmula para el cálculo del C-LDL.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas obtenidas en consultorios de prevención cardiovascular de cinco centros de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Se incluyeron en forma consecutiva los sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 y se evaluaron variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 h de ayuno que incluyó colesterol total, C-HDL y triglicéridos). El C-LDL se calculó a partir de la fórmula de Friedewald (9) y por la nueva fórmula propuesta por Martin y cols. (12)

Para evaluar el cumplimiento de las metas lipídicas y analizar la correcta indicación de estatinas, se siguieron los lineamientos del documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología para el uso adecuado de estatinas. (7) En este caso, las recomendaciones fueron las siguientes: a) en diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) se recomendó administrar estatinas de alta intensidad, en busca de una meta de C-LDL menor de 70 mg/dL y de C-noHDL inferior a 100 mg/dL; b) en diabéticos sin antecedentes cardiovasculares previos, con uno o más factores de riesgo o daño de órgano blanco (microalbuminuria, neuropatía o retinopatía) se recomendó administrar estatinas de alta intensidad en busca de una meta de C-LDL menor de 70 mg/dL y de C-noHDL inferior a 100 mg/dL; c) en diabéticos sin antecedentes cardiovasculares previos, sin otro factor de riesgo o daño de órgano blanco se recomendó administrar estatinas de moderada intensidad con el fin de obtener una meta de C-LDL inferior a 100 mg/dL y de C-noHDL menor de 130 mg/dL.

Teniendo en cuenta las estatinas disponibles en nuestro país, se consideraron como estatinas de alta intensidad (reducción del C-LDL > 50%) a la atorvastatina 40/80 mg/día y a la rosuvastatina 20/40 mg/día. Asimismo, los siguientes esquemas se consideraron como estatinas de moderada intensidad (reducción del C-LDL entre el 30% y el 50%): atorvastatina 10/20 mg/día, simvastatina 20/40 mg/día, fluvastatina 80 mg/día y rosuvastatina 5/10 mg/día. Dosis más bajas fueron consideradas como estatinas de baja intensidad (reducción del C-LDL < 30%).

Análisis estadístico

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó la prueba de Pearson para determinar la correlación entre las dos ecuaciones para calcular el C-LDL. Se analizó la concordancia entre ambas fórmulas para determinar qué proporción de sujetos alcanzó la meta de C-LDL utilizando el índice kappa de Fleiss. Se definió acuerdo leve o pobre, aceptable o discreto, moderado, sustancial o muy bueno si el valor de kappa era menor de 0,20, de entre 0,21 y 0,40, de entre 0,41 y 0,60, de entre 0,61 y 0,80 y de entre 0,81 y 1, respectivamente. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, trabajando con pruebas a dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas legales vigentes. El protocolo fue presentado al Área de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología.

RESULTADOS

Se incluyeron en nuestro estudio 528 pacientes con diabetes tipo 2. La edad media fue $62,1 \pm 12,7$ años y el 64% eran hombres. El 37,7% de la población se encontraba en prevención secundaria (antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica). Los valores medios de colesterol total, C-HDL y C-noHDL fueron $171,8 \pm 43,4$ mg/dL, $43,9 \pm 12,4$ mg/dL y $127,9 \pm 41,7$ mg/dL, respectivamente. La

mediana de triglicéridos fue 139 mg/dL (rango intercuartilo 100-189 mg/dL), mientras que los valores de C-LDL calculados por la fórmula de Friedewald y por la nueva fórmula fueron $95,8 \pm 38,5$ mg/dL y $101,3 \pm 36,2$ mg/dL, respectivamente. Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

El 62,5% de los pacientes recibía estatinas, aunque solo el 17,1% estaba medicado con estatinas de alta intensidad. Dicha proporción fue mayor en los sujetos en prevención secundaria en comparación con los diabéticos sin antecedentes cardiovasculares (23,4% vs 12,7%, $P = 0,04$). La medicación que recibía la población puede observarse en la Tabla 2.

Al analizar el grupo de pacientes con antecedentes cardiovasculares ($n = 197$), el 77,2% recibía estatinas (23,4% de alta intensidad). Solo el 36,6% alcanzó la meta de C-LDL inferior a 70% mg/dL (fórmula de Friedewald). Los sujetos que recibieron estatinas de alta intensidad lograron más frecuentemente el objetivo en comparación a los que no recibieron dicho tratamiento (52,2% vs. 31,8%, $p = 0,01$). De los pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL estimado por la fórmula de Friedewald, el 20,8% salió de meta al aplicar

Tabla 1. Características de la población ($n = 528$)

Variables continuas*	
Edad, años	62,1 \pm 12,7
Tiempo de diabetes, años	5,5 (3,0-12,0)
Índice de masa corporal, kg/m ²	31,4 \pm 5,6
Creatininemia, mg/dL	1,0 \pm 0,4
Glucemia, mg/dL	129,2 (110,5-151,5)
HbA1c, %	7,1 \pm 1,3
Colesterol total, mg/dL	171,8 \pm 43,4
C-LDL (Friedewald), mg/dL	95,8 \pm 38,5
C-LDL (formula modificada), mg/dL	101,3 \pm 36,2
C-HDL, mg/dL	43,9 \pm 12,4
Triglicéridos, mg/dL	139,0 (100,0-189,0)
C-no HDL, mg/dL	127,9 \pm 41,7
Tensión arterial sistólica, mmHg	128,7 \pm 14,1
Tensión arterial diastólica, mmHg	77,9 \pm 10,2
Perímetro de cintura, cm	106,0 \pm 13,7
Variables categóricas, %	
Sexo masculino	64,0
Tabaquismo activo	10,0
Hipertensión arterial	70,3
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz	11,2
Retinopatía	4,4
Neuropatía	5,7
Microalbuminuria	27,6
Obesidad	55,7
Prevención secundaria	37,3

* Los valores se expresan como media \pm desvío estándar o mediana (rango intercuartilo).

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la población ($n = 528$)

Tratamiento %	N (%)
Aspirina	196 (37,1)
IECA/ARA II	336 (63,6)
Beta bloqueantes	194 (36,7)
Bloqueantes cálcicos	103 (19,5)
Diuréticos	110 (20,8)
Metformina	416 (78,8)
Sulfonilureas	53 (10,1)
Tiazolidinedionas	11 (2,1)
Inhibidores de la DPP4	133 (25,2)
Agonistas GLP-1	38 (7,2)
Inhibidores SLGT-2	44 (8,3)
Atorvastatina	127 (24,1)
5 mg/día	2 (1,5)
10 mg/día	62 (47,7)
20 mg/día	42 (32,3)
40 mg/día	20 (15,4)
80 mg/día	4 (3,1)
Rosuvastatina	183 (34,6)
5 mg/día	30 (16,4)
10 mg/día	95 (51,9)
20 mg/día	53 (29,0)
40 mg/día	5 (2,7)
Simvastatina	20 (3,8)
10 mg/día	9 (47,4)
20 mg/día	10 (52,6)
Fluvastatina	3 (0,6)
Ezetimibe	50 (9,5)
Fibratos	56 (10,6)
Omega 3	20 (3,8)

la fórmula modificada para el cálculo del C-LDL. La meta de C-noHDL menor de 100 mg/dL fue alcanzada por el 36% de la población.

Explorando el grupo de pacientes sin antecedentes cardiovasculares, pero con algún factor de riesgo adicional o daño de órgano blanco ($n = 225$), el 62,2% recibía estatinas (14,7% de alta intensidad). Solo el 20,9% alcanzó la meta de C-LDL inferior al 70% mg/dL (fórmula de Friedewald). Los sujetos que recibieron estatinas de alta intensidad lograron más frecuentemente el objetivo en comparación con los que no recibieron dicho tratamiento (25,5% vs. 11,8%, $p = 0,02$). De los pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL estimado por la fórmula de Friedewald, el 27,7% salió de meta al aplicar la fórmula modificada para el cálculo del C-LDL. La meta de C-noHDL menor de 100 mg/dL fue alcanzada por el 20,4% de la población.

Finalmente, al analizar al grupo de pacientes sin antecedentes cardiovasculares, sin otro factor de riesgo

asociado y sin daño de órgano blanco ($n = 106$), el 36,8% recibía estatinas (6,6% de alta intensidad, 28,3% de moderada intensidad). Solo el 30,2% alcanzó la meta de C-LDL menor del 100% mg/dL (fórmula de Friedewald). De los pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL estimado por la fórmula de Friedewald, el 23,1% salió de meta al aplicar la fórmula modificada para el cálculo del C-LDL. La meta de C-noHDL inferior a 130 mg/dL fue alcanzada por el 32,6% de la población.

Una representación gráfica de la proporción de sujetos que alcanzaron las metas lipídicas y que recibieron estatinas de alta intensidad puede observarse en la Figura 1.

Asimismo, la proporción de pacientes que no alcanzó el objetivo terapéutico de C-LDL con la nueva fórmula aumentó significativamente ($p < 0,01$) al aumentar el nivel de triglicéridos (Tabla 3).

La correlación entre ambas fórmulas para el cálculo de C-LDL fue excelente ($r = 0,969$). Dicha correlación se observó tanto en los pacientes en prevención primaria ($r = 0,963$) como en prevención secundaria ($r = 0,974$). Al analizar la subpoblación con un C-

LDL bajo (< 70 mg/dL), la correlación entre ambas fórmulas fue moderada ($r = 0,665$) (Figura 2). La concordancia entre ambos métodos para calcular el C-LDL en identificar a los pacientes que alcanzaron la meta terapéutica (< 70 mg/dL) fue elevada ($\kappa = 0,826$). Dicha concordancia fue decreciendo a medida que aumentó el nivel de triglicéridos: triglicéridos < 150 mg/dL, $\kappa = 0,927$; triglicéridos 150-199 mg/dL, $\kappa = 0,765$; triglicéridos 200-299 mg/dL, $\kappa = 0,673$; triglicéridos ≥ 400 mg/dL, $\kappa = 0,428$.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro trabajo demuestran que una muy baja proporción de pacientes con diabetes cumplían los objetivos terapéuticos lipídicos recomendados, considerando además que muchos de los pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL < 70 mg/dL, en realidad no cumplían el objetivo terapéutico al aplicar una nueva fórmula más precisa para el cálculo de C-LDL.

En el contexto de la prevención cardiovascular en el paciente con diabetes, las estatinas constituyen herra-

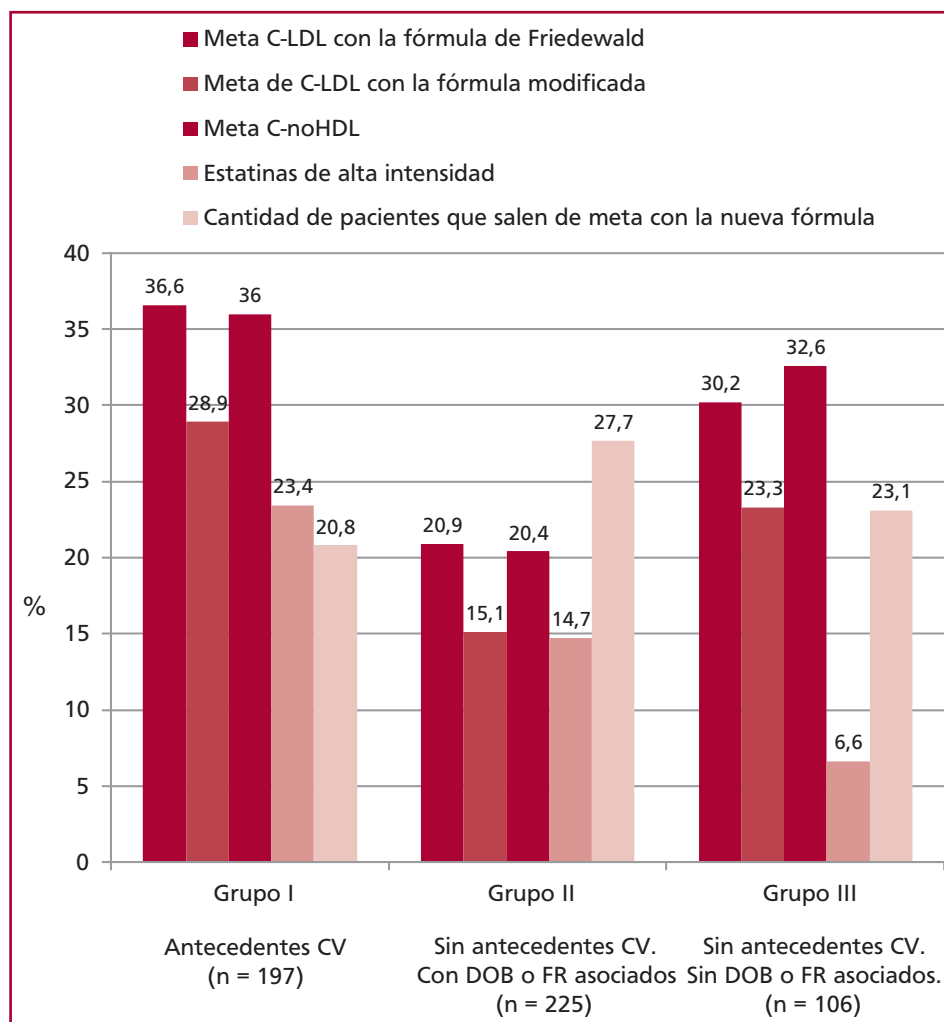


Fig. 1. Proporción de pacientes que alcanzan las metas o reciben estatinas de alta intensidad. Grupo I: pacientes con antecedentes cardiovasculares (metas: C-LDL < 70 mg/dL y C-noHDL < 100 mg/dL); Grupo II: pacientes sin antecedentes cardiovasculares con uno o más factores de riesgo o daño de órgano blanco (metas: C-LDL < 70 mg/dL y C-noHDL < 100 mg/dL); Grupo III: pacientes sin antecedentes cardiovasculares, sin otros factores de riesgo y sin daño de órgano blanco (metas: C-LDL < 100 mg/dL y C-noHDL < 130 mg/dL). CV: Cardiovasculares; FR: Factores de riesgo; DOB: Daño de órgano blanco.

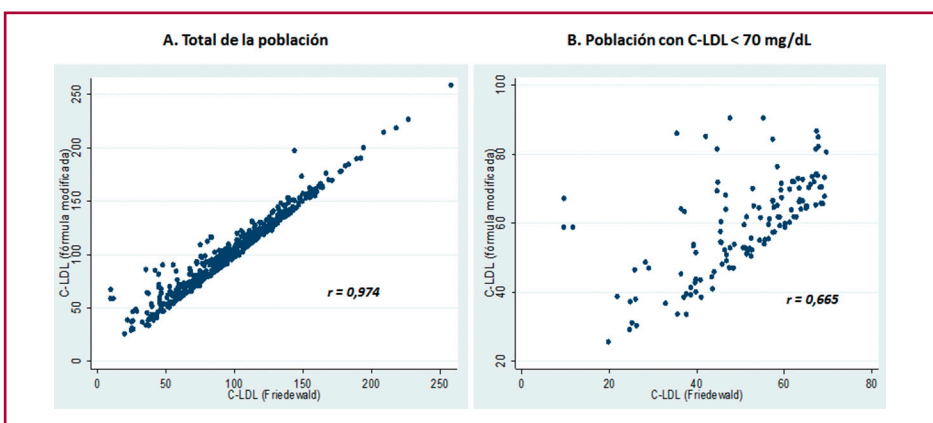
Tabla 3. Proporción de pacientes que alcanzando el objetivo de C-LDL usando la fórmula de Friedewald salen de meta al aplicar la nueva fórmula, según el nivel de triglicéridos.

Nivel de triglicéridos	Proporción de sujetos fuera de meta (C-LDL \geq 70 mg/dL)* % (N)
< 150 mg/dL	10,7 % (8/75)
150-199 mg/dL	33,3% (9/27)
200-399 mg/dL	42,9 % (9/21)
\geq 400 mg/dL**	55,6 % (5/9)

*Pacientes con antecedentes cardiovasculares o sujetos en prevención primaria con factores de riesgo o daño de órgano blanco asociado.

**Solo con carácter comparativo ya que no se recomienda utilizar la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dL.

Fig. 2. Correlación entre ambas fórmulas para el C-LDL en la población total (A) y en la subpoblación con un C-LDL < 70 mg/dL según el cálculo de Friedewald (B).



mientas terapéuticas de primera línea. Según el tipo y dosis de estatinas, la reducción del C-LDL en los pacientes diabéticos oscila entre un 24% y un 52%. (14-16) La eficacia de las estatinas en estos pacientes quedó demostrada en un metaanálisis que incluyó solo pacientes con diabetes (14 ensayos clínicos aleatorizados, 18686 pacientes). La terapia con estatinas redujo el 9% la mortalidad de cualquier causa y el 21% los eventos cardiovasculares mayores por cada 1 mmol/L (39 mg/dL) de reducción del C-LDL. (17) Dichos hallazgos se observaron independientemente de las características basales de la población, incluso si existía o no historia previa de enfermedad cardiovascular o el nivel basal de C-LDL. Asimismo, un análisis *post hoc* del ensayo SATURN, reveló que las estatinas de alta intensidad producen regresión de la aterosclerosis (estimado por IVUS coronario) en pacientes con diabetes de forma similar a los sujetos sin diabetes solo cuando se alcanzan valores muy bajos de C-LDL (< 70 mg/dL). (18) Como consecuencia, existe acuerdo entre las guías de práctica clínica en recomendar la utilización de estatinas, y sugieren administrar estatinas de mayor intensidad (en busca de objetivos más bajos de C-LDL) en los pacientes diabéticos de mayor riesgo. (6-8)

Sin embargo, en la práctica, el cumplimiento de dichas recomendaciones es deficiente. En nuestro

estudio, aproximadamente un tercio o menos de la población (según el grupo explorado) alcanzó la meta de C-LDL calculado por la fórmula de Friedewald, y el uso de estatinas de alta intensidad fue extremadamente bajo. Dichos hallazgos se asemejan a reportes previamente publicados. Un estudio francés demostró en un grupo de 654 pacientes diabéticos de alto riesgo que el 41% alcanzó la meta de C-LDL menor de 70 mg/dL, aunque solo el 18,7% de ellos recibió estatinas de alta intensidad. (19) Asimismo, en pacientes con enfermedad coronaria incluidos en el estudio EUROASPIRE IV, la meta de C-LDL solo fue alcanzada por el 28% de los pacientes con historia previa de diabetes y por el 18% de los pacientes con nuevo diagnóstico de diabetes. (20)

Sin embargo, el poco éxito en alcanzar las metas terapéuticas podría ser peor, si consideramos las limitaciones de la técnica para medir el C-LDL. En la mayoría de nuestros centros, el valor del C-LDL es calculado mediante la fórmula de Friedewald. Dicho método de cálculo fue descrito en 1972 a partir de un pequeño análisis de solo 442 pacientes, (9) aunque actualmente se conoce que dicha fórmula tiene limitaciones. (10) Un análisis de una gran muestra poblacional demostró que la mayor diferencia entre el C-LDL medido directamente y el calculado por Friedewald se observó ante

la presencia de niveles bajos de C-LDL y niveles altos de triglicéridos. (21)

Martín y cols. desarrollan una nueva fórmula para el cálculo del C-LDL, habiendo explorado más de un millón de muestras e incorporado un factor ajustable que surge de la relación entre los niveles del C-noHDL y los triglicéridos. (12) Esta nueva fórmula mejora la imprecisión en el cálculo del C-LDL por Friedewald, fundamentalmente ante la presencia de niveles muy bajos de C-LDL o hipertrigliceridemia. Las últimas guías para el manejo de colesterol del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) sugieren por primera vez utilizar esta nueva fórmula. (6)

Nuestro estudio mostró que aproximadamente uno de cada cuatro o cinco pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL inferior a 70 mg/dL a través de la fórmula de Friedewald, no lo hicieron al aplicar la fórmula propuesta por Martín y cols. Similarmente, pero analizando un gran número de pacientes dislipémicos, el estudio VOYAGER demostró que el 23% de los pacientes que alcanzaban un valor de C-LDL menor de 70 mg/dL con la ecuación de Friedewald, no cumplían con el objetivo terapéutico al aplicar la nueva fórmula. (22) Asimismo, en una gran muestra norteamericana obtenida de bases de datos hospitalarias, aproximadamente un quinto de los individuos con un C-LDL inferior a 70 mg/dL estimado por Friedewald mostraron un valor mayor o igual a 70 mg/dL al utilizar la nueva ecuación. (23) En un subanálisis del estudio FOURIER, en donde un gran número de pacientes coronarios (36,6% de diabéticos) alcanzaron niveles muy bajos de C-LDL luego de agregar un inhibidor de PCSK9 (evolcumab) al tratamiento con estatinas, el C-LDL calculado por Friedewald superó en promedio los 10 mg/dL en el 13,3% de los casos al compararlo con la medición directa de C-LDL. Dicha proporción se redujo al 2,6% cuando aplicaron la nueva fórmula. (24)

Nuestros hallazgos remarcan además que la fórmula clásica para estimar el C-LDL pierde precisión en un contexto de triglicéridos elevados, situación frecuentemente encontrada en la población con diabetes.

Los motivos por los cuales los pacientes con diabetes no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados y frecuentemente se encuentran subtratados son múltiples, y se destacan la falta de adherencia, la inercia médica y la hiporrespuesta. Un gran análisis de bases secundarias mostró que en la población con diabetes, la adherencia alcanzó el 55% del tiempo analizado, y fueron el grupo de pacientes de alto riesgo con los niveles de adherencia más bajos. (25) Por otro lado, la inercia terapéutica, definida como la falta de inicio o de intensificación de los tratamientos por parte del médico cuando están indicados, es común en la atención de la diabetes. (26) Un estudio español mostró en 639 pacientes con diabetes que la inercia médica en cuanto al control lipídico fue del 43,6%. (27) Finalmente, un estudio previamente publicado en nuestro país mostró

que la diabetes se asoció con una mayor probabilidad de obtener una menor respuesta a las estatinas (hiporrespondedores). (28)

El perfil lipídico en los diabéticos suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de C-HDL, y un mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de C-LDL pequeñas y densas. (29) En dicho contexto, cobra importancia el cálculo del C-noHDL como marcador lipídico adicional, ya que representa con mayor precisión el total de las partículas potencialmente aterogénicas. (30, 31) Nuevamente, en nuestro estudio, los pacientes que lograron alcanzar este importante objetivo lipídico muy bajo (entre el 20% y el 36% según el grupo analizado).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Dado el diseño del estudio, no puede excluirse la posibilidad de sesgos. La población de diabéticos que concurren a los consultorios de prevención cardiovascular no necesariamente representa a la población general ni a la población de diabéticos atendida por otras especialidades. En ese sentido, la baja prevalencia de complicaciones como neuropatía, nefropatía o retinopatía podría explicarse por la especialidad de los grupos tratantes. Sin embargo, consideramos que nuestra investigación presenta implicaciones clínicas que considerar. Es reconocido que el tratamiento hipolipemiente en los pacientes diabéticos y, consecuentemente, el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas es deficiente. (32-34) En este contexto, estaríamos agregando una dificultad más: el método tradicional que utilizamos para definir que un paciente alcanzó la meta de C-LDL tiene limitaciones. Al aplicar la nueva fórmula, podemos identificar con mejor precisión aquellos pacientes que no alcanzan la meta terapéutica recomendada y optimizar el tratamiento hipolipemiente, ya sea maximizando la dosis de estatinas o combinando con otras drogas.

CONCLUSIONES

El cumplimiento de las metas lipídicas en esta población de pacientes diabéticos fue pobre y el uso de dosis adecuadas de estatinas deficiente. La fórmula de Friedewald tiene limitaciones para estimar correctamente el valor de C-LDL ante niveles bajos de dicho marcador lipídico y en contexto de triglicéridos elevados. Utilizar la nueva fórmula para el cálculo de C-LDL nos permitiría optimizar el tratamiento hipolipemiente en este grupo particular de pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Grupo de trabajo PREDIAB: Walter Masson, Melina Huerín, Martín Lobo, Gerardo Masson, Dona Webmaster, Natalia Fernández, Gabriel Micali, Mariano Nemece, Cinthia Romero, Graciela Molinero, Alicia Curado, Mariela Boccadoro, Flavia Oliva, Ivana Villa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41. <http://doi.org/d6jfnf>
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96. <http://doi.org/cgsgm8>
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16. <http://doi.org/d3trpv>
4. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7. <http://doi.org/dbj678>
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. <http://doi.org/bcfr9x>
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 8. pii: S0735-1097(18)39034-X.
7. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Uso apropiado de estatinas en Argentina. Documento de Posición. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Sup.1): 1-13.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019 Aug 31. pii: ehz455.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
10. Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, Kiroff CG, Freshley A. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy* 2004;24:167-72. <http://doi.org/fdfnsn>
11. Tighe DA, Ockene IS, Reed G, Nicolosi R. Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently underestimate directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels < or =4.52 mmol/l: an analysis comparing the LipiDirect magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. *Clin Chim Acta* 2006;365:236-42. <http://doi.org/ft5xg2>
12. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013;310:2061-8. <http://doi.org/f5g2zv>
13. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol* 2014;8:473-88. <http://doi.org/f2wxgt>
14. Garg A, Grundy SM. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:81-6. <http://doi.org/c9r5p4>
15. Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Dawson K, Broyles FE, Gomez-Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(6A):69S-78S. <http://doi.org/cwwpgh>
16. Berne C, Siewert-Delle A; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:7. <http://doi.org/cgdsfv>
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, 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. <http://doi.org/fw6q9p>
18. Stegman B, Puri R, Cho L, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis: insights from SATURN. *Diabetes Care* 2014;37:3114-20. <http://doi.org/f6k2wh>
19. Breuker C, Clement F, Mura T, Macioce V, Castet-Nicolas A, Audurier Y, et al. Non-achievement of LDL-cholesterol targets in patients with diabetes at very-high cardiovascular risk receiving statin treatment: Incidence and risk factors. *Int J Cardiol* 2018;268:195-9. <http://doi.org/gfw62b>
20. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
21. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732-9. <http://doi.org/f2mv7r>
22. Palmer MK, Barter PJ, Lundman P, Nicholls SJ, Toth PP, Karlson BW. Comparing a novel equation for calculating low-density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation: A VOYAGER analysis. *Clin Biochem* 2019;64:24-2. <http://doi.org/dhnnq>
23. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol* 2017;11:1065-72. <http://doi.org/gbx6k3>
24. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, Friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation: insights from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:749-53. <http://doi.org/dhnr>
25. Lin I, Sung J, Sanchez RJ, Mallya UG, Friedman M, Panaccio M, et al. Patterns of statin use in a real-world population of patients at high cardiovascular risk. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:685-98. <http://doi.org/dhns>
26. Ziemer DC, Miller CD, Rhee MK, Doyle JP, Watkins C Jr, Cook CB, et al. Clinical inertia contributes to poor diabetes control in a primary care setting. *Diabetes Educ* 2005;31:564-71. <http://doi.org/b2h47r>
27. García Díaz E, Ramírez Medina D, Morera Porras ÓM, Cabrera Mateos JL. Determinants of inertia with lipid-lowering treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66:223-31. <http://doi.org/dhnt>
28. Masson W, Lobo M, Manente D, Vitagliano L, Rostán M, Siniawski D, et al. Respuesta a las estatinas en prevención cardiovascular: evaluación de los hiporrespondedores. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:34-41. <http://doi.org/dhmv>
29. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013;59:1169-80.
30. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis* 2019;18:134. <http://doi.org/dhnhw>
31. Ram N, Ahmed B, Hashmi F, Jabbar A. Importance of measuring non-HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *J Pak Med Assoc* 2014;64:124-8.
32. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613-24. <http://doi.org/f4vhgq>
33. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, Heintjes EM, Penning-van Beest FJA, Khan I, et al. Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. *Clin Ther* 2017;39:819-27. <http://doi.org/dhnhx>
34. Arca M, Ansell D, Averna M, Fanelli F, Gorycyca K, Iorga ŞR, et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis* 2018;271:120-7. <http://doi.org/dhnhz>