

¿Cuál es el papel de LDL-C en la enfermedad microvascular?

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Impact of LDL Cholesterol on Microvascular Versus Macrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 17;74(11):1465-1476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.037.

La asociación entre los niveles de LDL-C y enfermedad arterial coronaria (CAD) es causal; en el espectro de la enfermedad microvascular, la asociación no se comprende completamente. El propósito de este estudio fue determinar qué tanto los niveles elevados de LDL-C están causalmente relacionados con el riesgo de retinopatía, neuropatía, enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad arterial obstructiva periférica (EAP) en la población general.

Los autores analizaron 3 muestras de aleatorización mendeliana, una de 116,419 daneses y otras 2 de británicos, con 94,595 y 408,455, y un metanálisis de ensayos aleatorios de estatinas de 64,134 sujetos.

De modo observacional, los niveles elevados de LDL-C no se asociaron con un mayor riesgo de retinopatía o neuropatía, pero se asociaron significativamente con aumentos proporcionales en el riesgo de enfermedad renal crónica ERC (HR 1.05 IC 95%: 0.97-1.13) y PAOD (HR 1.41 IC 95%: 1.23-1.62) en individuos con LDL-C por encima del percentil 95 en comparación con aquellos por debajo del percentil 50.

Genéticamente, el análisis causal de la muestra danesa mostró que los HR desarrollaron la enfermedad por cada aumento de 39 mg / dL en LDL-C de 1.06 para retinopatía (IC 95%: 0.24-4.58) de 1.05 para neuropatía (IC 95%: 0.64-1.72), 3.83 para ERC (IC 95%: 2.00-7.34) y 2.09 para PAD (IC 95%: 1.30-2.38).

La muestra británica mostró resultados similares para retina, neuropatía y PAD; para la ERC, una reducción de 39 mg / dL en LDL-C dio un aumento de eTFG de 1.95 mL / min / 1.73m²,

observacionalmente, de 5.92, genéticamente, y 2.69, por tratamiento con estatinas, todas significativas.

CONCLUSIONES: *Los niveles elevados de LDL-C no están causalmente asociados con el riesgo de retinopatía y neuropatía; Sin embargo, el nivel elevado de LDL-C está asociado observacional y genéticamente con un alto riesgo de enfermedad arterial obstructiva periférica (PAD) y enfermedad renal crónica (ERC), lo que sugiere que el LDL-C está causalmente involucrado en la patogénesis de estas enfermedades.*

Português

Qual o papel do LDL-C na doença microvascular?

Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Impact of LDL Cholesterol on Microvascular Versus Macrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 17;74(11):1465-1476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.037.

A associação entre os níveis de LDL-C e a DAC é causal, no espectro da doença microvascular a associação não está totalmente esclarecida. A proposta desse estudo é determinar o quanto níveis de LDL-C aumentados se relacionam de forma causal com o risco de retinopatía, neuropatía, doença renal crônica (DRC) e doença arterial obstructiva periférica (DAOP), na população geral.

Os autores analisaram 3 amostras de randomização Mendeliana, uma de 116.419 dinamarqueses, e outras 2 de britânicos, com 94.595 e 408.455, além de uma meta-análise de estudos randomizados com estatinas reunindo 64.134 indivíduos.

Observacionalmente, níveis elevados de LDL-C não se associaram com maior risco de retinopatía ou neuropatía, porém se associaram, significativamente, com aumentos proporcionais no risco de DRC (HR 1,05 IC 95%:0,97-1,13) e DAOP (HR 1,41 IC 95%:1,23-1,62), em indivíduos com LDL-C acima do percentil 95 comparados àqueles baixo do percentil 50.

Geneticamente, a análise causal da amostra dinamarquesa, mostrou HRs para desenvolver a doença, para cada aumento de 39 mg/dL no LDL-C, de 1,06 para retinopatía (IC 95%:0,24-4,58), de 1,05 para neuropatía (IC 95%:0,64-1,72), de 3,83 para DRC (IC 95%:2,00-7,34) e de 2,09 para DAOP (IC 95%:1,30-2,38).

A amostra britânica, mostrou resultados similares para retino, neuropatía e DAOP; para DRC, uma redução de 39 mg/dL no LDL-C conferiu um aumento na eTFG de 1,95 mL/min/1,73m², observacionalmente, de 5,92, geneticamente, e de 2,69, através do tratamento com estatinas, todos significativos.

Os autores concluíram, que níveis elevados de LDL-C não estão associados de forma causal com o risco de retino e neuropatia; entretanto LDL-C elevado está, observacional e geneticamente, associado com alto risco de DAOP e DRC, sugerindo que LDL-C está envolvido na patogênese dessas doenças, de forma causal.

English

Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Impact of LDL Cholesterol on Microvascular Versus Macrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 17;74(11): 1465-1476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.037.

Abstract

BACKGROUND:

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is causally associated with a high risk of coronary artery disease. Whether this also holds for a spectrum of peripheral vascular diseases is unknown.

OBJECTIVES:

The purpose of this study was to determine whether high LDL-C causally relates to risk of retinopathy, neuropathy, chronic kidney disease (CKD), and peripheral arterial disease (PAD) in the general population.

METHODS:

One-sample Mendelian randomization (MR) of 116,419 Danish individuals, 2-sample MR on summary-level data from the Global Lipid Genetics Consortium (GLGC) (n = 94,595) and the UK Biobank (n = 408,455), and meta-analysis of randomized statin trials (n = 64,134) were performed.

RESULTS:

Observationally, high LDL-C did not associate with high risk of retinopathy or neuropathy. There were stepwise increases in risk of CKD and PAD with higher LDL-C (both p for trend <0.001), with hazard ratios of 1.05 (95% confidence interval [CI]: 0.97 to 1.13) for CKD, and 1.41 (95% CI: 1.23 to 1.62) for PAD in individuals with LDL-C above the 95th percentile versus below the 50th percentile. In genetic, causal analyses in the Copenhagen studies, the risk ratio of disease for a 1 mmol/l higher LDL-C was 1.06 (95% CI: 0.24 to 4.58) for retinopathy, 1.05 (95% CI: 0.64 to 1.72) for neuropathy, 3.83 (95% CI: 2.00 to 7.34) for CKD, and 2.09 (95% CI: 1.30 to 2.38) for PAD. Summary-level data from the GLGC and the UK Biobank for retinopathy, neuropathy, and PAD gave similar results. For CKD, a 1-mmol/l lower LDL-C conferred a higher eGFR of 1.95 ml/min/1.73 m² (95% CI: 1.88 to 2.02 ml/min/1.73 m²) observationally, 5.92 ml/min/1.73 m² (95% CI: 4.97 to 6.86 ml/

min/1.73 m²) genetically, and 2.69 ml/min/1.73 m² (95% CI: 1.48 to 3.94 ml/min/1.73 m²) through statin therapy.

CONCLUSIONS:

High LDL-C was not causally associated with risk of retinopathy and neuropathy; however, high LDL-C was observationally and genetically associated with high risks of PAD and CKD, suggesting that LDL-C is causally involved in the pathogenesis of these diseases.

KEYWORDS:

LDL-C; Mendelian randomization; chronic kidney disease; meta-analysis; neuropathy; peripheral arterial disease; retinopathy