

Tratamiento de la dislipemia en la diabetes mellitus tipo 2

Beatriz García Álvarez de Sierra y Jesús Millan Nuñez-Cortés

Departamento de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid. España.

La diabetes mellitus representa la cuarta y quinta causa de mortalidad en los países más desarrollados y el aumento de su prevalencia se ha señalado como “explosivo” si tenemos en consideración que para el año 2025 se estima que habrá unos 300 millones de diabéticos (actualmente la cifra es superior a 175 millones). Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte de los enfermos diabéticos, de tal forma que aproximadamente las dos terceras partes de éstos terminan falleciendo por un accidente cardiovascular. Nos encontramos, por tanto, con un proceso en el que el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares es muy superior al de la población en general, ya desde fases muy tempranas de la diabetes. Esto soporta la idea de que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede considerarse como un “equivalente de cardiopatía isquémica”, precisamente como consecuencia del alto riesgo asociado a ella, equivalente al que presenta un enfermo con antecedentes de cardiopatía isquémica.

El riesgo cardiovascular asociado a la DM2 tiene su origen en la afectación vascular generalizada y prematura. En la práctica, las complicaciones vasculares del diabético son tanto macro como microvasculares. La afectación macrovascular es la base y fundamento de los accidentes coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos, hasta el punto de que la DM2 ha sido considerada como un modelo de “arteriosclerosis acelerada”. Por otra parte, la afectación microvascular tiene su máxima expresión en la retinopatía, la nefropatía y la neu-

ropatía, procesos todos ellos que, si bien tienen menos impacto en la mortalidad del diabético, lo tienen –y enorme– en su calidad de vida. Las lesiones macro y microvasculares comienzan a desarrollarse bastante antes del momento del diagnóstico clínico de la DM2, cuando probablemente ya es posible detectar ciertos factores de riesgo metabólicos, como son la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, la dislipemia, o la hipertensión arterial¹.

Por tanto, alrededor de la DM2 se agrupa una auténtica constelación de factores de riesgo entre los que la dislipemia no suele ser más que uno de ellos (desde luego uno de los más trascendentales). Pero otros muchos intervienen de manera importante en la patogenia de la afectación macro y microvascular: los ya citados intolerancia a los carbohidratos e hiperglucemia, la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, o la propia hipertensión arterial; pero también la obesidad (ante todo y fundamentalmente la conocida como adiposidad visceral), el estrés oxidativo, un estado larvado de perfil proinflamatorio y protrombótico, y la disfunción endotelial acompañante de todo ello².

La dislipemia diabética se caracteriza por anomalías cuantitativas y/o cualitativas tanto de las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteínas (apo) B (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad media [IDL] y lipoproteínas de baja densidad [LDL]) como de las antiaterogénicas que contienen apo A-I y apo A-II (lipoproteínas de alta densidad [HDL])³. En el fondo late un aumento inicial de los ácidos grasos libres con aumento de la producción hepática de triglicéridos y consiguientemente de VLDL y de sus remanentes, al mismo tiempo que se produce un Enriquecimiento en triglicéridos en el resto de las lipoproteínas^{4,5}. Es por esto que las HDL enriquecidas de triglicéridos son especialmente “ape-

Correspondencia: Dr. J. Millan Nuñez-Cortés.
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid. España.
Correo electrónico: jesús.millan@salud.madrid.org

titosas” para la lipasa hepática por lo que se acorta su vida media (la consecuencia es la disminución de las cifras de HDL)⁶. Adicionalmente, el aumento de la producción hepática de apo B, así como el de la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), da origen a unas partículas de LDL pequeñas y densas, especialmente aterogénicas^{7,8}. Por tanto, el “retrato robot” de la dislipemia del diabético está protagonizado por la hipertrigliceridemia (basal y posprandial), el síndrome HDL bajo y el fenotipo aterogénico de LDL⁹.

Desde los estudios de Framingham conocemos bien el papel de la hipercolesterolemia y del aumento de las LDL como factores de riesgo independientes con gran impacto en la morbimortalidad cardiovascular. Desde el estudio PROCAM conocemos, asimismo, el papel que pueden desempeñar la hipertriglyceridemia y el síndrome de HDL bajo como factores de riesgo independientes, aunque frecuentemente se encuentren asociados gracias a mecanismos fisiopatológicos compartidos¹⁰. Los triglicéridos pueden también penetrar en la pared arterial, se acompañan de otros rasgos dislipémicos ya señalados (descenso de las HDL, LDL pequeñas y densas), y se asocian a factores de riesgo relacionados con la hemostasia (aumento de factores de coagulación e hipofibrinólisis). Probablemente la hipertriglyceridemia como factor de riesgo independiente tiene el doble de peso específico en la mujer que en el varón, y el doble cuando se acompaña de HDL bajo. El papel como lipoproteína antiaterogénica de las HDL radica fundamentalmente en su capacidad para mantener el transporte reverso del colesterol desde la periferia (arterias) hasta los órganos centrales (hígado), y en su efecto antioxidante (gracias a la paraoxonasa).

Conocemos con bastante precisión cuáles han sido los resultados bioquímicos y clínicos de la intervención farmacológica sobre la dislipemia diabética¹¹. La información de la que disponemos reside en los estudios realizados con estatinas y con fibratos (menos con la combinación de ambos). No disponemos de una información consistente sobre otros fármacos o grupos de fármacos, o bien no son de un uso habitual en nuestro medio. Es el caso de las resinas de intercambio iónico, el ácido nicotínico, los ácidos grasos omega-3 o los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol. Como es bien conocido, las estatinas tienen un potente efecto hipocolesterolemiantre y reductor de las LDL, y más modesto para reducir triglicéridos o aumentar las HDL. En contraposición, los fibratos son fármacos potentes frente a una hipertriglyceridemia, con capacidad para incrementar las HDL

de forma notable, pero muy limitado efecto sobre las cifras de colesterol total y de LDL. Por tanto, también tienen un efecto beneficioso sobre la hiperlipemia posprandial y sobre el fenotipo aterogénico de las LDL¹². De esta forma resulta muy esclarecedor conocer qué resultados se pueden obtener con cada uno de los grupos de fármacos. La información de la que disponemos, tanto para las estatinas como para los fibratos, procede de escasos estudios de intervención terapéutica en enfermos diabéticos exclusivamente, como por ejemplo CARDs o 4D con estatinas, y DAIS o FIELD con fibratos, y de numerosos estudios de intervención en distintas poblaciones generales de las que se han hecho subanálisis específicos en la subpoblación diabética, como es el caso de los análisis derivados del 4S, CARE, HPS, ASCOT-LLA, o ALLHAT con estatinas, y del HHS, o VA-HIT con fibratos.

El efecto hipocolesterolemiantre de las estatinas es común a la población diabética y no diabética. Tanto en prevención primaria como secundaria los grandes estudios de intervención han mostrado un beneficio clínico notable, que se correlaciona bien con el descenso de las LDL, aunque la mayoría de las veces es independiente de las cifras basales¹³. También el efecto hipotriglyceridemiante de los fibratos es común a diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, la reducción de los triglicéridos o el aumento de las HDL por los fibratos parece ser dependiente de las cifras basales de triglicéridos y de las HDL, respectivamente. Como es lógico pensar, siempre que se han utilizado ambos fármacos en combinación, se ha obtenido una mejoría complementaria en el perfil lipídico, al mismo tiempo que una mayor y mejor consecución de los objetivos terapéuticos. Así, en la dislipemia diabética, la combinación de una estatina con fenofibrato logra efectos aditivos y complementarios.

Un fenómeno que puede ser observado sistemáticamente en los estudios con estatinas es que, si bien se corrige en gran parte el riesgo cardiovascular asociado a las cifras de LDL, permanece un riesgo residual que es dependiente de la hipertriglyceridemia o del síndrome HDL bajo, cuando existen, hasta el punto que este riesgo residual puede ser el mismo que el que mantiene la población no tratada con estatinas cuando los triglicéridos y las HDL son normales.

En cualquier caso, el descenso del riesgo relativo de accidente coronario que se puede obtener con estatinas en la población diabética oscila entre un excelente 37% (estudio CARDs) y sólo un 8% (estudio 4D), con otros estudios que ofrecen resultados intermedios¹⁴. El motivo de esta gran variabilidad

estriba en que las poblaciones de diabéticos que son tratadas en los diferentes estudios no tienen características uniformes y esto condiciona una enorme variabilidad poblacional. A pesar de no disponer de resultados homogéneos, lo cierto es que, conocido como es el efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo cardiovascular y el alto riesgo que acompaña a la diabetes que obliga a un tratamiento intensivo, las estatinas en general deben de estar en la primera línea de tratamiento frente al objetivo terapéutico primario que no es otro que las LDL¹⁵. Sin embargo, y a pesar de la estatina, el riesgo de los diabéticos se puede mantener elevado o bien no corregirse del todo la dislipemia mixta por lo que se podría obtener un beneficio adicional con un tratamiento combinado.

Los primeros grandes estudios de intervención con fibratos, utilizando gemfibrozilo (HHS y VA-HIT), demostraron que el beneficio era superior, precisamente, en la población diabética, cosa verosímil por el perfil de la dislipemia acompañante (hipertrigliceridemia con HDL bajo). Un estudio realizado exclusivamente en población diabética tratada con fenofibrato (estudio DAIS) ilustró sobre la mejora angiográfica de estos enfermos, con una menor progresión de las lesiones coronarias y una mayor regresión de éstas, que se acompañaba de una reducción del 23% de los episodios coronarios. Más recientemente, el estudio FIELD ha utilizado fenofibrato frente a placebo en cerca de 10.000 enfermos diabéticos de diagnóstico reciente (media 5 años) con buen control metabólico, el 80% sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con dislipemia sólo en la tercera parte de los casos, y demostró una reducción significativa (19%) del total de accidentes cardiovasculares, aunque este hallazgo sólo se encontró en los enfermos que se encontraban en prevención primaria, y no en secundaria. Un estudio similar realizado con atorvastatina (estudio ASPEN) no mostró mejoría, por lo que se mantiene sin respuesta hasta posteriores confirmaciones la pregunta de si el fibrato es más eficaz que la estatina en las fases más precoces del tratamiento de la dislipemia diabética, considerando que ya desde el momento del diagnóstico de la DM2 el riesgo es elevado (aproximadamente 3) y que se puede duplicar (aproximadamente 6) en la DM2 bien establecida¹⁶⁻¹⁹.

Cabe señalar, por tanto, que una vez garantizado el control de las LDL, la utilización de un fibrato puede ser eficaz en el caso de hipertrigliceridemia con HDL bajo (situación frecuente en DM2)²⁰, por lo que la asociación o no de un fibrato a la estatina (asociación que se ha demostrado eficaz y segura)

dependerá finalmente del perfil lipídico y de los objetivos que se consideren^{21,22}.

En el presente número se incluye el sumario del documento elaborado por el Foro-HDL sobre el tratamiento de la dislipemia del síndrome metabólico, situación que tiene muchos elementos comunes con la DM2^{23,24}. El trabajo del Foro-HDL recoge todos los elementos definitorios de las características, indicaciones y recomendaciones para el control de los factores de riesgo lipídicos, y supone un magnífico documento de referencia en el momento actual, que ha sido publicado en extenso recientemente. Asimismo, se incluye un trabajo notable de Del Cañizo Gómez et al²⁵ que muestra los resultados con fluvastatina en el control de la dislipemia diabética. Se trata de una estatina que puede ser de particular utilidad ya que, aunque su efecto potencial hipコレsterolemiantre no es máximo, el enfermo con DM2 no suele caracterizarse por una hipercolesterolemia manifiesta^{26,27}.

Un dato común a los estudios con estatinas y con fibratos en población diabética es que el impacto en el beneficio, en términos de reducción de riesgo cardiovascular, depende por una parte del riesgo cardiovascular inicial, y por otra de que la cifra de triglicéridos sea más elevada o la de HDL más baja; mientras que es bastante independiente de la cifra de LDL, habiéndose demostrado beneficio incluso con LDL consideradas como bajas (inferiores a 80-100 mg/dl). La reducción enérgica de colesterol (70 mg/dl de LDL) ha demostrado ser beneficiosa tanto en prevención primaria (estudios HPS, ASCOT y LLHAT) como en prevención secundaria (estudios PROVE-IT en enfermedad aguda y TNT en enfermedad crónica). Este es el fundamento de la recomendación de alcanzar cifras de LDL inferiores a 70 mg/dl en ciertas situaciones de alto riesgo, como son la cardiopatía isquémica, el síndrome coronario agudo, los equivalentes de cardiopatía isquémica, el síndrome metabólico y la propia DM2²⁸. Sin embargo, aparentemente no hay otro patrón común de respuesta en los enfermos diabéticos sometidos a tratamiento hipコレsterolemiantre. Este hecho puede estar relacionado con el perfil de riesgo de la población tratada que, como queda señalado previamente, es muy variable entre los distintos estudios. A este respecto, los factores que pueden ser más determinantes son: el riesgo individual, los antecedentes de cardiopatía isquémica, el grado de control metabólico, la existencia de síndrome metabólico acompañante, la duración de la diabetes, la medicación concomitante, la presencia de microvasculopatía, la edad y el sexo²⁹.

Precisamente el estudio UKPDS ya puso de manifiesto la importancia que tiene en el diabético el progresivo deterioro de la función de la célula beta con las consecuencias en el control metabólico, por lo que en la práctica resulta inexcusable el control estrecho de los distintos factores de riesgo y la consecución de los objetivos terapéuticos³⁰. En este sentido, los factores de riesgo con mayor impacto en el diabético resultaron ser: las LDL, las HDL, la hemoglobina glucosilada, la presión arterial y el tabaco. Así, todos los datos confluyen en la necesidad de considerar tales factores como objetivos terapéuticos, y por tanto susceptibles de intervención. Es por este motivo que el beneficio que se puede obtener con fármacos hipolipemiantes en el diabético puede depender, al menos en parte, del control de otros factores como la insulinorresistencia, la adiposidad visceral, la hipertensión arterial o el tabaquismo.

En resumen, en enfermos con DM2 “equivalente a cardiopatía isquémica” (es decir, con un alto riesgo bien establecido, o con cardiopatía isquémica previa) la alternativa de elección para reducir la morbilidad cardiovascular es el empleo de estatinas para mantener bajo control los valores de LDL. No obstante, en enfermos con DM2 de diagnóstico reciente, bien controlados metabólicamente y sin antecedentes de cardiopatía isquémica, el fibrato puede mejorar la dislipemia y las complicaciones vasculares, principalmente si nos encontramos con una dislipemia diabética característica (hipertrigliceridemia con HDL bajo, sin hipercolesterolemia). Dependiendo del perfil lipídico, la asociación de una estatina con fenofibrato es una buena opción de terapia combinada³¹, llegado el caso, ya que aporta beneficios adicionales con eficacia y seguridad³².

Bibliografía

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. Desprès JP, Moanjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10:497-511.
3. Gómez-Coronado D, Suárez Delgado Y, Lasunción MA. Metabolismo de las lipoproteínas y su regulación. En: Medicina Cardiovascular, Millán J, editor. Barcelona: Masson; 2005. p. 601-24.
4. Boden G. Free fatty acids - The link between obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2001;7:44-51.
5. Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF. Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med*. 2001;11:170-6.
6. Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:551-70.
7. Karpe F, Tornwall P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, Hamsten A. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis*. 1993;98:33-49.
8. Gray RS, Robbins DC, Wang W, Yeh JL, Fabsitz RR, Cowan LD, et al. Relation of LDL size to the insulin resistance syndrome and coronary heart disease in American Indians. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2713-20.
9. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2002;3:47-51.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-96.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28 Supl 1:4-36.
12. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:155-62.
13. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation*. 2004;110:886-92.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDs investigators. 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.
15. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
16. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39-58.
17. DAIS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-604.
19. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988;260:641-51.
20. Steiner G. Fibrates in the metabolic syndrome and in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:545-55.
21. Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. *Clin Invest Arterioscl*. 2004;16:160-9.
22. Millán J y Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Tratamiento de la dislipemia en pacientes con síndrome metabólico o con diabetes mellitus. *Med Clin*. 2007;128:786-94.
23. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Millan Nuñez-Cortés J, et al. Dislipemia del síndrome metabólico. Documento sumario del Foro-HDL. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:252-63.
24. Davidson MH. Emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;93 Supl: 3-11.
25. Del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN, Roldán Bohigas C, Herranz Puebla M. Efecto, en la práctica clínica, de la fluvastatina de liberación prolongada en los lípidos séricos en pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:240-6.
26. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther*. 2001;23:177-92.
27. Winkler K, Ablesthsauser C, Hoffmann MM, Friedrich I, Baumsark MW, Wieland H, et al. Effect of fluvastatin slow release on low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with type 2

- diabetes mellitus: baseline LDL profile determines specific mode of action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5485-90.
28. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2004;140:644-9.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Supl 1:15-35.
30. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary heart disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS). *BMJ* 1998;316:823-8.
31. Farnier M, Salko T, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Dejager S, Gonan sun L. Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin + fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). *Am J Cardiol.* 2003;92:794-7.
32. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol.* 2002;90:50-60.