

Tratamiento de la dislipemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos

X. Pintó y J.F. Meco

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. España.

Entre el 60 y el 80% de los individuos diabéticos fallecen a causa de enfermedades cardiovasculares¹, y éstos tienen un riesgo coronario entre 2 y 8 veces mayor que los no diabéticos². La dislipemia es un trastorno habitual en esta población, en particular el exceso de triglicéridos y el déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)³. Los excesos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son menos frecuentes, pero si consideramos los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁴ y de la American Diabetes Association (ADA), que sitúan el valor deseable de cLDL por debajo de 100 mg/dl (2,6 mmol/l)⁵, la hipercolesterolemia es entonces la dislipemia más frecuente. Así, en el Third US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), el 85% de la población con diabetes tipo 2 presentaba un cLDL igual o mayor de 100 mg/dl (2,6 mmol/l)⁶. La alteración de la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) consistente en una proporción más alta de lo normal de partículas pequeñas y densas es, asimismo, una alteración muy común y la alteración lipídica cualitativa más característica de la dislipemia diabética.

Patogenia de la dislipemia diabética

Como consecuencia de la resistencia a la insulina y de la disminución de la acción de esta hormona, en los adipocitos se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación sanguínea, los cuales son captados defectuosamente en el músculo esquelético, y ello da lugar a un aumento de la llegada de ácidos grasos libres al hígado⁷. Los ácidos grasos se combinan con una

molécula de colesterol para formar ésteres de colesterol, lo que conduce a un aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que serán excretadas a la circulación sanguínea. Los principales factores de la hipertriglicéridemia en la diabetes son el aumento de VLDL en el plasma asociado a una deficiente actividad de la lipoproteína lipasa, la cual también es causada por una disminución de la actividad de la insulina⁸.

A su vez, el exceso de triglicéridos plasmáticos se relaciona con la disminución del cHDL, ya que existe un intercambio de colesterol desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hacia las VLDL mediado por la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). La CETP también intercambia triglicéridos desde las VLDL a las HDL y da lugar a HDL anormalmente enriquecidas en triglicéridos. Cuando estas HDL llegan al hígado, son un sustrato preferente para la acción de la lipasa hepática, la cual da lugar a la hidrólisis de los triglicéridos. Las HDL se transforman entonces en partículas más pequeñas y densas, las cuales tienen una menor capacidad antioxidante que las HDL normales y son retiradas del plasma con mayor rapidez. Todo ello da lugar a una disminución de las concentraciones de cHDL⁹.

La CETP es también responsable del paso de triglicéridos desde las VLDL hacia las LDL y de ésteres de colesterol en sentido opuesto. Como consecuencia de ello, se forman LDL ricas en triglicéridos con un contenido en colesterol inferior al normal. Al llegar al hígado, estas partículas, como ocurre con las HDL, sufren la hidrólisis de los triglicéridos por acción de la lipasa hepática y se transforman en partículas más pequeñas y densas porque han perdido gran parte del contenido lipídico y mantienen la parte proteica, y su razón lípido/proteína es inferior a la normal (fig. 1)^{8,10}.

Las partículas LDL son heterogéneas en su composición, ya que cada partícula tiene una sola molécula de apolipoproteína B-100 pero un número va-

Correspondencia: Dr. X. Pintó Sala.
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Hospital Universitario de Bellvitge.
C/ Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: xpinto@csb.scs.es

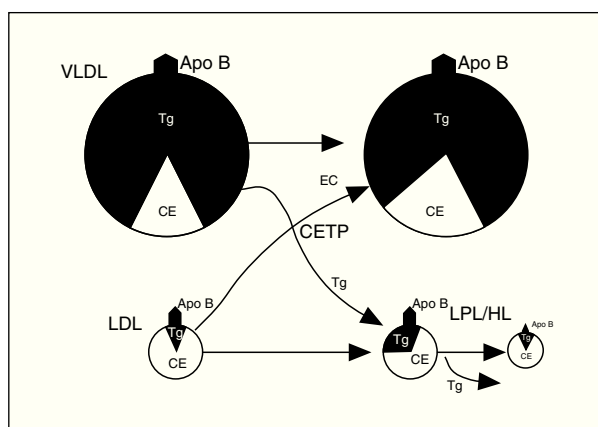


Figura 1. Patogénia de las LDL pequeñas y densas. Las LDL pequeñas y densas se sintetizan porque las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las LDL intercambian ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (Tg) mediante la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Después la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática (HL) hidrolizan los triglicéridos de las LDL y dan lugar a partículas más pobres en lípidos, pequeñas y densas. (Tomada de Sniderman et al⁸.)

riable de moléculas lipídicas, que son casi exclusivamente colesterol. En el plasma de los individuos normolipémicos existen partículas LDL de distintos tamaños y densidades, pero predominan las de mayor tamaño y menor densidad (patrón A), mientras que a medida que aumenta la concentración de triglicéridos por encima de 130-150 mg/dl (1,5-1,7

mmol/l) se incrementa la proporción de LDL pequeñas y densas. Los pacientes que presentan un predominio de las fracciones de las LDL más densas y de menor tamaño, situación que se ha denominado “fenotipo lipoproteico aterogénico” (patrón B; fig. 2), tienen mayor riesgo coronario^{11,12}. Así, se ha observado que en los individuos con dicho fenotipo, determinado mediante electroforesis, el riesgo cardiovascular es 2 veces mayor, y los que además presentan un aumento del número de partículas de LDL, expresado por un aumento de la concentración plasmática de apolipoproteína B, tienen un riesgo 6 veces mayor¹³. También se ha demostrado que el beneficio observado en la evolución de la aterosclerosis coronaria seguida mediante angiografía en los ensayos clínicos de tratamiento hipolipemiante se relaciona con una disminución en el número de LDL pequeñas y densas⁸. Las LDL pequeñas y densas tienen un mayor potencial aterogénico porque tienen una menor afinidad por el receptor de las LDL, lo que hace que sean retiradas del plasma más lentamente. Además se unen más fácilmente a los proteoglicanos de la íntima arterial y tienen menor resistencia a la oxidación. Las LDL oxidadas son captadas por los receptores “basurero” de los macrófagos y las células musculares lisas de la pared arterial, lo que favorece la formación de células espumosas y la progresión de la arteriosclerosis¹³. Las células espumosas liberan moléculas con acción proinflamatoria y enzimas que destruyen el te-

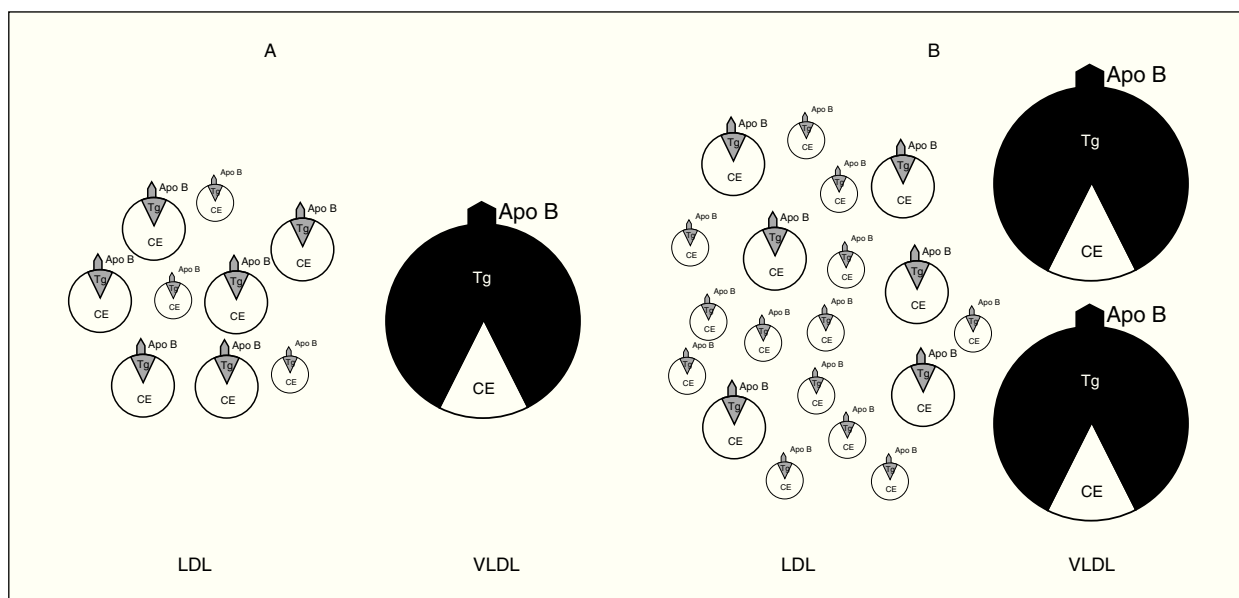


Figura 2. Patrones A y B de las LDL. Patrón A: lipoproteínas con apolipoproteína B en las personas sanas. Nótese el predominio de las partículas LDL grandes. Patrón B: lipoproteínas con apolipoproteína B en las personas con hipertrigliceridemia. Nótese el predominio de las partículas LDL pequeñas y densas. (Tomada de Sniderman et al⁸.)

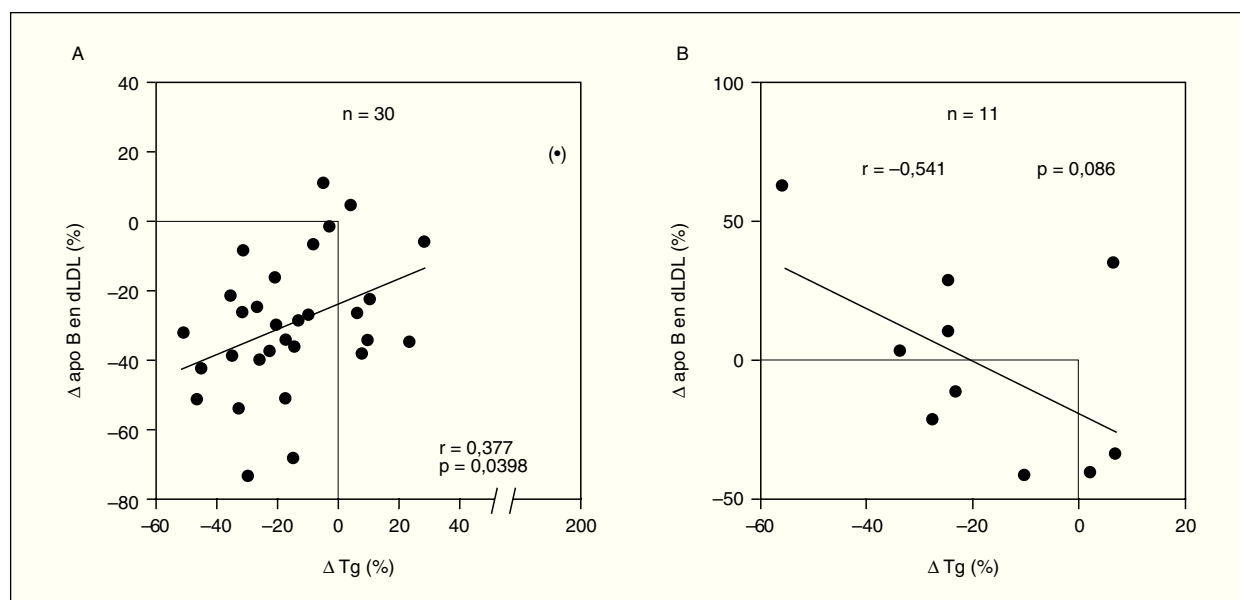


Figura 3. Correlación entre el cambio porcentual de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (Tg) y el de las concentraciones de apo B en las LDL densas (dLDL) asociado al tratamiento con fluvastatina XL en los pacientes con (A) y sin (B) predominio de LDL densas en situación basal. (Tomada de Winkler et al¹⁵.)

jido conectivo, entre ellas colagenasas y elastasas, que hacen que las placas de ateroma se hagan más vulnerables y susceptibles de provocar complicaciones isquémicas¹⁴.

Efecto de los fármacos hipolipemiantes sobre el fenotipo lipoproteico aterogénico

Además de las medidas relacionadas con los hábitos de vida, los fármacos más eficaces para disminuir los triglicéridos y aumentar el cHDL son los fibratos y el ácido nicotínico. Los fibratos disminuyen la proporción de partículas LDL densas, pero su efecto sobre la concentración de cLDL es escaso y muy variable dependiendo del fenotipo de la dislipemia, lo cual hace que se consideren fármacos de segunda elección para el tratamiento de las hipercolesterolemias aisladas.

El efecto de las estatinas en la proporción de las distintas subfracciones de las LDL es controvertido, ya que muchos estudios realizados sobre este aspecto se han realizado sin una metodología adecuada. Los que se han llevado a cabo estudiando las subfracciones de las LDL con electroforesis no han demostrado que las estatinas disminuyan las LDL densas, mientras que en otros estudios, como el de Winkler et al¹⁵, realizado mediante la separación de las subclases de las LDL por ultracentrifugación, se ha observado una disminución de las LDL densas. En dicho estudio, en el que se incluyó a 89 pacientes con diabetes tipo 2, la fluvastatina

de liberación prolongada (fluvastatina XL), a dosis de 80 mg/día, disminuyó en un 28% la concentración de partículas de LDL densas. El descenso fue mayor en los individuos con una mayor proporción de estas partículas antes de iniciar el tratamiento¹⁵. En ellos se constató una correlación entre la disminución de las LDL densas y la disminución de los triglicéridos. Esta correlación no se observó, sin embargo, en los individuos que no presentaban un aumento de LDL densas (fig. 3). Los pacientes que tenían mayores concentraciones séricas de triglicéridos en situación basal fueron los que experimentaron un mayor descenso de los triglicéridos al ser tratados con fluvastatina. En un metaanálisis de los ensayos clínicos de tratamiento de las dislipemias con fluvastatina XL, también se observó una mayor disminución de los triglicéridos en los pacientes con hipertrigliceridemia que en los que tenían concentraciones basales de triglicéridos normales. Así, en dicho metaanálisis los triglicéridos disminuyeron el 31% en los pacientes con triglicéridos basales de 300 mg/dl (3,4 mmol/l) y el 17% en los que éstos eran < 200 mg/dl (2,2 mmol/l)¹⁶. Por otra parte, en los pacientes con hiperlipemia familiar combinada tratados con simvastatina también se ha observado una disminución de las LDL densas¹⁷. Por tanto, más allá de la disminución del colesterol total y del cLDL, las estatinas inducen una mejoría cualitativa del perfil lipídico al disminuir la proporción de partículas LDL densas y aterogé-

nicas. Este fenómeno podría proporcionar un beneficio adicional a la disminución del colesterol en la prevención de la arteriosclerosis, debido al mayor potencial aterogénico de dichas partículas⁸.

Eficacia de los fármacos hipolipemiantes para prevenir las enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos

Estatinas

El grado de disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular asociado al tratamiento con estatinas en la población diabética es similar o superior al observado en la población no diabética, tal como se ha demostrado en distintos ensayos clínicos que se resumen a continuación. De hecho, el número de pacientes diabéticos a tratar para prevenir un episodio de enfermedad cardiovascular es relativamente pequeño, y similar al observado en los pacientes isquémicos¹⁸. Se ha calculado que el tratamiento con estatinas podría prevenir 71.000 episodios de enfermedad coronaria al año entre los más de 8 millones de diabéticos de la población de Estados Unidos¹⁹. En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) se incluyó a 202 pacientes diabéticos entre los 4.444 pacientes con cardiopatía isquémica que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con simvastatina o placebo. Durante los 5 años de seguimiento, la disminución del cLDL fue similar en los pacientes diabéticos que en los que no lo eran, y el beneficio clínico absoluto, en cuanto a la disminución del número de episodios isquémicos, fue mayor en los diabéticos. Así, la incidencia de episodios coronarios principales se redujo un 42% en éstos¹⁸, mientras que en la población global del estudio la disminución fue del 34%²⁰. En el Heart Protection Study (HPS), un estudio de prevención cardiovascular realizado con simvastatina en individuos de alto riesgo cardiovascular, se incluyó a casi 6.000 pacientes con diabetes. La simvastatina se asoció a una disminución de los episodios de enfermedad cardiovascular de un 20% con respecto al placebo (601 y 748 episodios, respectivamente), y este efecto preventivo se observó tanto en los que presentaban unas concentraciones de cLDL aumentadas como en los que no presentaban dicho aumento²¹. En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)²², que se realizó en pacientes con hipertensión arterial y alto riesgo cardiovascular por ser portadores de al menos 3 factores de riesgo adicionales, entre los cuales se encontraba la diabetes, se observó que el tratamiento con atorvastatina disminuía el riesgo cardiovascular aun en los pacientes con un coleste-

rol dentro del intervalo de referencia. Otro estudio, cuyos resultados están aún pendientes de publicación, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)²³, se diseñó para analizar el efecto del tratamiento con atorvastatina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la población diabética. En él se incluyó a 2.838 pacientes con un cLDL ≤ 160 mg/dl (4,1 mmol/l), que fueron aleatorizados a atorvastatina o placebo. Un alto porcentaje de estos pacientes presentaban un colesterol total normal o ligeramente alto, y triglicéridos ≤ 600 mg/dl (6,7 mmol/l). A los 2 años de seguimiento, el estudio tuvo que interrumpirse por la significativa disminución de la incidencia de infarto de miocardio, ictus y de la necesidad de practicar cirugía de derivación coronaria que se observó en el grupo de intervención²⁴.

Los resultados de los estudios descritos sugieren que en los pacientes diabéticos y en los de alto riesgo cardiovascular las estatinas tienen un efecto preventivo en los individuos con y sin hipercolesterolemia. Este concepto, emergente en la práctica de la lipidología clínica, ya ha sido incluido en las últimas recomendaciones de la ADA⁵. En el mismo sentido, en la guía del American College of Physicians se recomienda el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, en particular con estatinas, en todos los casos los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, y en los diabéticos tipo 2 portadores de otros factores de riesgo cardiovascular, sin tener en cuenta los valores de colesterol²⁵. Es probable que el efecto preventivo de las estatinas en los individuos normocolesterolémicos se deba a efectos sobre mecanismos diferentes de los relacionados con el metabolismo lipídico, los cuales se han denominado "efectos pleiotrópicos". Entre estos efectos se ha demostrado que las estatinas disminuyen la secreción de isoprenoides y metaloproteinasas, lo cual puede disminuir la vulnerabilidad de las placas de ateroma y hacerlas menos susceptibles a la rotura²⁶. Asimismo, las estatinas disminuyen la migración y proliferación de las células musculares lisas –aun en concentraciones terapéuticas–, modulan la expresión de factor tisular, la oxidación de las lipoproteínas, la proliferación de los macrófagos inducida por las LDL oxidadas, la función de las células *natural killer* (NK), la expresión de moléculas de adhesión y la actividad de la enzima sintasa de óxido nítrico²⁷. En consonancia con los resultados de los estudios HPS, ASCOT y CARDS, en el estudio Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)²⁸, se observó que el tratamiento con fluvastatina disminuyó la progresión de las lesiones ateromatosas demostradas mediante angiografía, tanto

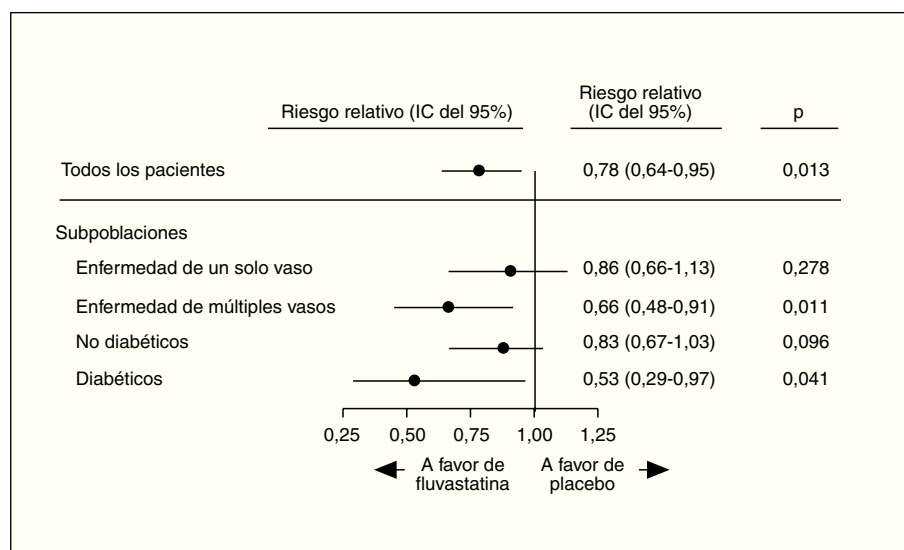


Figura 4. Incidencia de episodios coronarios principales en distintas subpoblaciones del estudio LIPS. IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. (Tomada de Serruys PW et al²⁹.)

en los pacientes no diabéticos con hipercolesterolemia (cLDL > 160 mg/dl [4,1 mmol/l]) como en los que se encontraban dentro del intervalo de referencia del colesterol (cLDL < 130 mg/dl [3,4 mmol/l]).

Las estatinas influyen de forma favorable sobre la evolución angiográfica de la aterosclerosis coronaria en los pacientes diabéticos. En el estudio Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)²⁹ se evaluó el efecto de la fluvastatina en la aparición de episodios cardíacos en 1.677 pacientes a los que se les realizó una primera angioplastia coronaria, de los cuales 202 eran diabéticos. Durante un período de seguimiento de casi 4 años la incidencia de episodios cardíacos mayores disminuyó un 22% en los pacientes tratados con fluvastatina, respecto a los que recibieron placebo (riesgo relativo [RR] = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,64-0,95; p = 0,01). La disminución del riesgo en los pacientes diabéticos fue mayor que en el conjunto de la población estudiada, siendo de un 47% (RR = 0,53; IC del 95%, 0,29-0,97; p = 0,04), una magnitud similar a la que se constató en los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos (fig. 4). En ambos grupos de pacientes, la fluvastatina a dosis de 80 mg/día influyó en la estabilización del riesgo coronario, y en ellos se observó una incidencia de episodios cardíacos mayores similar a la observada en los pacientes no diabéticos o con enfermedad de un solo vaso coronario. Esta observación es destacable porque en la diabetes ocurre una mayor prevalencia de enfermedad difusa de las arterias coronarias y la mortalidad después del infarto es muy superior con respecto a los no diabéticos. En el mismo sentido, la incidencia de reestenosis postan-

gioplastia y tras la cirugía de derivación coronaria es muy superior en los diabéticos^{30,31}.

La mayor gravedad de la aterosclerosis que se observa en la diabetes se debe, entre otros factores, a las alteraciones de la composición de las lipoproteínas, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, el aumento de la coagulabilidad sanguínea, la glucación de las proteínas plasmáticas y de la pared arterial, la glucooxidación y el aumento de la proliferación de las células musculares lisas y de los macrófagos³².

Actualmente están en curso otros estudios dirigidos a analizar el beneficio del tratamiento con estatinas en la población diabética, entre ellos el Atorvastatin Study for the Prevention of coronary heart disease Endpoints (ASPEN), en el que se ha incluido a 2.421 pacientes diabéticos de 40 a 75 años³³.

Fibratos

Los fibratos también han demostrado ser eficaces para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos, en particular en los pacientes con enfermedad coronaria y cHDL disminuido³⁴ y en los pacientes coronarios que presentan una alteración moderada de las magnitudes bioquímicas del metabolismo lipídico³⁵.

En el estudio Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)³⁴ los pacientes coronarios con hipoalfalipoproteíemia y colesterol normal o ligeramente aumentado que fueron tratados con gemfibrozilo durante 5 años, experimentaron una disminución de un 22% en la incidencia de infarto de miocardio no mortal

Tabla 1. Ensayos clínicos de prevención cardiovascular con fármacos hipolipemiantes en la población diabética

Estudios finalizados	Pacientes diabéticos (n)	Fármaco	cLDL basal (mg/dl)	% cambio en el cLDL	% cambio en la morbimortalidad cardiovascular
HHS	125	Gemfibrozilo	191	-6	-60 (NS)
AFCAPS/TexCAPS	264	Lovastatina	152	-25	-43 (NS)
CARE	586	Pravastatina	136	-28	-25
4S	202	Simvastatina	187	-36	-55
LIPID	782	Pravastatina	148	-25	-19 (NS)
VA-HIT	627	Gemfibrozilo	117	-0	-24 (NS)
HPS	5.963	Simvastatina	-	-	
Estudios en curso					
CARDS	2.120	Atorvastatina			
FIELD	4.000	Fenofibrato			
ASPEN	2.200	Atorvastatina			

NS: no significativo.

Modificada de Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:423-37.

y de muerte de causa coronaria respecto a los tratados con placebo. Entre los pacientes incluidos se encontraban 627 diabéticos, en los que se observó el mismo beneficio del tratamiento³⁴. En el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), realizado en 731 pacientes diabéticos con alteraciones moderadas de las lipoproteínas y enfermedad coronaria³⁵, el tratamiento con fenofibrato durante un período de 3 años disminuyó la progresión angiográfica de las lesiones coronarias respecto a los tratados con placebo. Se produjeron 50 episodios de enfermedad cardiovascular en el grupo placebo y 38 en el grupo de tratamiento activo, pero el estudio no tenía la suficiente potencia estadística para demostrar la significación de estas diferencias.

En la tabla 1 se resumen los datos de estos y otros ensayos clínicos en curso con estatinas o fibratos en los que se ha incluido total o parcialmente población diabética.

Tratamiento global del riesgo cardiovascular

El beneficio del tratamiento global de los factores aterogénicos en los pacientes diabéticos se ha analizado en el estudio Steno-2, en el cual se incluyó a 160 pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular alto por la presencia de microalbuminuria. Los pacientes fueron tratados frente a la hipertensión, la dislipemia y la hiperglucemia en un brazo de tratamiento intensivo y en otro de tratamiento convencional. En el primero se observó que a los 8 años de seguimiento se había producido una disminución del riesgo de macroangiopatía del 53% en comparación con el grupo de tratamiento convencional. Además, la disminución del riesgo de

nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica en este grupo de tratamiento intensivo fue del 60%, respecto al de tratamiento convencional³⁶.

Tratamiento de la dislipemia en el paciente diabético

La dieta, la actividad física, el abandono del tabaco y la disminución ponderal tienen una influencia muy favorable en el metabolismo de las lipoproteínas en el paciente diabético, por lo que se consideran las primeras medidas terapéuticas a tomar para el control de la dislipemia³⁷. El control de la glucemia influye de forma determinante en la presencia y magnitud de las alteraciones del metabolismo lipídico. Dicho control disminuye el flujo de ácidos grasos libres y la producción hepática de VLDL, lo cual da lugar a una disminución de la concentración plasmática de triglicéridos y de las LDL pequeñas y densas y a un aumento del cHDL. Se estima que el control adecuado de la glucemia disminuye el cLDL en un 10-15%³⁷. Las tiazolidinedionas, pioglitazona y rosiglitazona, además de su efecto sobre la resistencia a la insulina y el control de la glucemia, disminuyen la concentración de triglicéridos y la proporción de LDL pequeñas y densas, aumentan la concentración de cHDL y la resistencia de las LDL a la oxidación. Sin embargo, aún no se ha demostrado que tengan un efecto preventivo frente a las enfermedades cardiovasculares³⁹.

Criterios terapéuticos

Actualmente se considera que el principal objetivo en el tratamiento de la dislipemia diabética es alcanzar un cLDL \leq 100 mg/dl (2,6 mmol/l)^{5,40}. Esta

recomendación se basa en las evidencias que sugerían que la diabetes es una situación de riesgo cardiovascular similar a haber presentado un infarto previo²⁷ y en los resultados de recientes ensayos clínicos con estatinas^{21,22}. Sin embargo, en un estudio realizado en Gran Bretaña, la población diabética tenía menor riesgo que la población con cardiopatía isquémica⁴¹, lo cual se atribuyó a que la población estudiada presentaba un menor tiempo de evolución de la diabetes. Por ello, actualmente se acepta que el riesgo del paciente diabético es similar al del paciente con enfermedad coronaria si la diabetes es de larga evolución o si se asocian otros factores de riesgo, entre ellos la microalbuminuria⁴². Ello no ha de ser obstáculo, sin embargo, para que en los estadios más precoces de la diabetes se realice una estrategia terapéutica enérgica y global frente a la enfermedad cardiovascular.

En los pacientes que presentan una concentración de triglicéridos > 200 mg/dl (5,2 mmol/l) se recomienda centrar los objetivos terapéuticos en el colesterol no HDL en lugar del cLDL, ya que en esta situación la fórmula de Friedewald para calcular el cLDL no tiene el suficiente grado de exactitud. El colesterol no HDL se calcula restando al valor del colesterol total el valor del cHDL (colesterol no HDL = colesterol total - cHDL) y los criterios de valoración son superiores en 30 mg/dl (0,8 mmol/l) a los del cLDL⁴. Así, en los pacientes diabéticos, el objetivo del colesterol no HDL es < 130 mg/dl ($< 3,1$ mmol/l).

Tanto la ADA⁵ como el NCEP-III⁴ y las recomendaciones europeas⁴⁰ coinciden en que en el paciente diabético es un objetivo razonable lograr un cLDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l). En el mismo sentido, cada vez se considera más adecuado establecer la indicación de fármacos hipolipemiantes cuando la dieta y otras medidas relacionadas con los hábitos de vida no permiten alcanzar dicho objetivo. Este criterio ha ganado solidez con los resultados de los ensayos clínicos que han demostrado, en primer lugar, que el tratamiento con estatinas se asocia a una disminución de los episodios de enfermedad cardiovascular y que ello se ha observado por igual en los pacientes con concentraciones de cLDL dentro de los valores de referencia. En esta línea de razonamiento, la ADA⁵ establece la recomendación de tratar a todos los pacientes diabéticos de edad superior a 40 años con estatinas, con el objetivo de alcanzar una disminución del cLDL de un 30%, siempre que el colesterol total sea ≥ 135 mg/dl (3,5 mmol/l). Esta recomendación es independiente de los valores de cLDL. Sin embargo, es necesario esperar la opinión de los comités de ex-

Tabla 2. Recomendaciones para el control de la dislipemia en la población diabética

cLDL	< 100 mg/dl	($< 2,6$ mmol/l)	
Colesterol no HDL	< 130 mg/dl ^a	($< 3,4$ mmol/l)	
Triglicéridos	< 150 mg/dl	($< 1,7$ mmol/l)	
cHDL	> 40 mg/dl	($> 1,0$ mmol/l)	Varones
	> 50 mg/dl	($> 1,3$ mmol/l)	Mujeres

^aEn los pacientes con una concentración de triglicéridos > 200 mg/dl (5,2 mmol/l) se recomienda valorar el colesterol no HDL (véase el texto).

Tomada de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults⁴ y Evans et al⁴¹.

pertos y de las sociedades científicas de nuestro medio antes de recomendar la aplicación rutinaria de este principio en la práctica clínica diaria.

Un segundo objetivo terapéutico en los individuos diabéticos es alcanzar concentraciones de triglicéridos ≤ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) y de cHDL ≥ 40 mg/dl (1,0 mmol/l). En la mujeres se considera que el cHDL es 10 mg/dl (0,30 mmol/l) mayor que en los varones y, por tanto, el objetivo terapéutico es ≥ 50 mg/dl (1,3 mmol/l)⁵. En la tabla 2 se resumen los criterios para el tratamiento de la dislipemia diabética.

Fármacos hipolipemiantes

Las estatinas son el fármaco de primera elección para controlar la dislipemia diabética que no se normaliza con las medidas relacionadas con los hábitos de vida y el tratamiento de la hiperglucemia, salvo que coexista una hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl [5,6 mmol/l]), en cuyo caso los fibratos son de primera elección. La ezetimiba, las resinas y los derivados del ácido fibríco, en particular el fenofibrato y el bezafibrato, son fármacos de segunda elección para la disminución del cLDL. En la tabla 3 se muestra la estrategia para el tratamiento de la hiperlipemia en los adultos con diabetes tipo 2.

Las estatinas disminuyen la secreción hepática de VLDL en grados variables y aumentan el aclaramiento plasmático de las LDL. Los fibratos incrementan la lipólisis mediante la unión y activación de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos alfa (PPAR- α), lo cual induce un aumento de la actividad lipoproteína lipasa y un aumento del cHDL. La combinación de fibratos y estatinas es muy eficaz para controlar la dislipemia combinada (aumento de colesterol y triglicéridos) que no se controla con monoterapia. Sin embargo, esta combinación tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, en particular de miopatía, y requiere

Tabla 3. Estrategia para el tratamiento de la dislipemia asociada a la diabetes tipo 2

1. <i>Disminuir el cLDL</i>
Primera elección: estatinas
Segunda elección: ezetimiba, resinas o fibratos
Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos del cLDL con monoterapia:
Primera elección: estatinas + ezetimiba
Segunda elección: estatinas + resinas
2. <i>Disminuir los triglicéridos^a</i>
Control de la glucemia
Fibratos
Estatinas (eficacia moderada) ^b
3. <i>Aumentar el cHDL</i>
Cambios en los hábitos de vida (disminución de peso, actividad física, abandono del tabaco)
Fibratos
4. <i>Tratamiento de la dislipemia combinada (↑ del cLDL y ↑ de los triglicéridos)</i>
Primera elección: mejorar el control de la glucemia + estatinas a dosis medias o altas
Segunda elección: mejorar el control de la glucemia + fibratos
Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con monoterapia:
Primera elección: estatinas + ezetimiba ^c
Segunda elección: estatinas + fibratos
Tercera elección: resinas + ácido nicotínico (con monitorización estrecha de la glucemia)

^aEn las hipertrigliceridemias que no se controlan con monoterapia puede utilizarse la combinación de fibratos y ácido nicotínico, pero teniendo en cuenta que este último puede aumentar la glucemia (véase texto). La eficacia de la asociación de fibratos y ezetimiba en el tratamiento de la hipertrigliceridemia aún no se ha definido.

^bLas estatinas pueden ser moderadamente eficaces en la hipertrigliceridemia moderada/grave (< 1.000 mg/dl [11,2 mmol/l]), pero carecen de eficacia en las hipertrigliceridemias graves (> 1.000 mg/dl [11,2 mmol/l]) y en el síndrome de hiperquilomicronemia.

^cLa asociación de fibratos y ezetimiba es probable que en un futuro próximo se defina como otra alternativa terapéutica para la dislipemia mixta no controlada con monoterapia.

Modificada de Marcus³⁸.

una monitorización más estrecha del paciente. Hay que tener especial precaución en los ancianos, en las personas de volumen corporal pequeño, en las afectadas de insuficiencia renal o hepática y en las que siguen tratamiento con otros fármacos que pueden potenciar la toxicidad de las estatinas y de los fibratos. Si se tienen en cuenta estas precauciones, el riesgo de miopatía es muy bajo.

En un metaanálisis de los estudios realizados con la combinación fluvastatina y fibratos⁴³ en el que se incluyó un total de 1.018 pacientes tratados con dicha combinación durante un período de 16 a 108 semanas, se observó que el perfil lipídico basal determinaba en gran medida la respuesta al tratamiento. Así, cuanto mayor era la concentración basal de triglicéridos, mayor era el descenso de los triglicéridos y menor el descenso del cLDL y del co-

lesterol no HDL. El cHDL aumentó en mayor grado en los pacientes con marcada hipoalfalipoproteinemia (cHDL < 35 mg/dl [0,9 mmol/l]) que en los que tenían mayores concentraciones de cHDL. En cuanto a la aparición de efectos secundarios musculares, se observó un aumento de la creatinina superior a 10 veces el valor máximo de referencia en 2 pacientes (0,2%).

Además del especial cuidado en la utilización de estatinas asociadas a fibratos, hay que tener en cuenta que existen determinados grupos farmacológicos que pueden potenciar la toxicidad de las estatinas. Así, las estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 –lovastatina, simvastatina y atorvastatina– tienen interacciones con fármacos que inhiben o utilizan esta misma vía de eliminación. Entre ellos se encuentran los antifúngicos azólicos, los macrólidos, la ciclosporina, los bloqueadores de los canales del calcio, los bloqueadores de los receptores 2 de la histamina, el omeprazol, el tamoxifeno, los antidepresivos tricíclicos, la fluoxetina y la sertralina. El número de fármacos que inhiben la isoenzima 2C9 que interviene en la metabolización de la fluvastatina es menor, y entre ellos hay que destacar el ritonavir, el omeprazol, la amiodarona y la tolbutamida. La cimetidina y los antifúngicos azólicos tienen un efecto inhibidor débil de la isoenzima 2C9. El riesgo de rabdomiólisis es menor cuando las estatinas se combinan con fenofibrato que con gemfibrozilo⁵. A partir de los datos derivados de los estudios farmacológicos se ha observado que las variaciones en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se producen como consecuencia de las mencionadas interacciones son muy variables entre los distintos fármacos, y que además existen importantes variaciones interindividuales. Así, hay interacciones que pueden dar lugar a aumentos muy frecuentes de las concentraciones de estatinas que suponen un riesgo de toxicidad, como la que ocurre al administrar antifúngicos azólicos y estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Otras interacciones ocasionan aumentos de menor magnitud o de escasa trascendencia clínica. Así, en los estudios de la interacción entre la tolbutamida y la glibenclamida con la fluvastatina se ha observado un efecto débil de la fluvastatina sobre el metabolismo de las mencionadas sulfonilureas, el cual no ha influido sobre el control de la glucosa⁴⁴.

El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para incrementar el cHDL, pero suele provocar *flushing*, un efecto que condiciona el abandono del tratamiento en un alto porcentaje de pacientes, y

puede aumentar las concentraciones séricas de glucosa cuando se usa a dosis altas. En estudios más recientes se ha demostrado que cuando se emplea a dosis moderadas (750-2.000 mg/día) mantiene unos efectos significativos sobre los triglicéridos, el cLDL y el cHDL, mientras que el aumento de la glucemia es poco acusado y puede evitarse ajustando el tratamiento de la diabetes⁴⁵.

En síntesis, la población diabética requiere un control estricto de las alteraciones del metabolismo lipídico para prevenir la alta morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares que presenta. Los fármacos hipolipemiantes inducen una mejoría de las alteraciones, tanto cuantitativas como cualitativas, de las lipoproteínas plasmáticas. Distintos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas tiene un efecto preventivo frente a las enfermedades cardiovasculares en esta población, aun en ausencia de hipercolesterolemia. Estos estudios han dado lugar a importantes cambios en los criterios de tratamiento de la dislipemia diabética. Hoy se acepta que en la diabetes debe mantenerse un control estricto del cLDL, y es probable que en un futuro cercano se acepte la indicación del tratamiento con estatinas, con independencia de las concentraciones de colesterol total y de cLDL, en la mayoría de la población afectada de diabetes mellitus tipo 2.

Bibliografía

- Buse J. Statin treatment in diabetes mellitus. *Clin Diab* 2003; 21:168-71.
- McKenney JM. Potential nontraditional applications of statins. *Ann Pharmacother* 2003;37:1063-71.
- Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependents diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diab Compl* 1997;11:137-41.
- 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S15-35.
- Brandt M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1796-801.
- Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:2349-56.
- Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447-59.
- Rashid S, Barrett PH, Uffelman KD, Watanabe T, Adeli K, Lewis GF. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:483-7.
- Tan KC, Cooper MB, Ling KL, Griffin BA, Freeman DJ, Packard CJ, et al. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* 1995;113:273-87.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95:69-75.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Choy PC, Siow YL, Mymn D. Lipids and atherosclerosis. *Biochem Cell Biol* 2004;82:212-24.
- Winkler K, Abletshauser C, Hoffmann MM, Friedrich I, Baums-tark 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.
- Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto 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.
- Bredie SJ, De Bruin TW, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol* 1999;75:348-53.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Bocuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-7.
- Brandt M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1796-801.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 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 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al, Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study(CARDS). Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:201-11.
- Pepine CJ, Heining RE. Managing lipids in patients with diabetes: new evidence from vascular biology and clinical trials. *Vascular Biology in Clinical Practice* 2003;5:1-6.
- Snow V, Aronson MD, Horbake 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.
- Rosenson RS, Tangney C. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998;279:1643-50.
- Bellotti S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B72-8.
- Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ 3rd, Jones PH, West MS, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipopro-

- tein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997;80:278-86.
29. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al, Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
30. Kanaya AM, Grady B, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2002;162:1737-45.
31. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
32. Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-56.
33. Holman R. The UKPDS: implications for the dyslipidaemic patient. *Acta Diabetol* 2001;38(Suppl 1):S9-14.
34. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-830.
35. 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.
36. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
37. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
38. Marcus AO. Lipid disorders in patients with type 2 diabetes. Meeting the challenges of a early aggressive treatment. *Postgrad Med* 2001;110:111-23.
39. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A):S24-8.
40. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al, Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
41. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-42.
42. Juan HD, Bueno H. ¿Tiene el paciente con diabetes tipo 2 un riesgo equivalente al del paciente con enfermedad coronaria establecida? *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl 3):3-7.
43. Farnier M, Salko T, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Dejager S, Gonasun 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.
44. Scripture C, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:263-81.
45. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al, Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.