

## INTRODUCCIÓN

La dislipemia diabética es una entidad con unas características definidas y es uno de los principales factores de riesgo que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. En la mayoría de estos pacientes el riesgo llega a ser equiparable al de los sujetos no diabéticos que ya han presentado un episodio coronario. Por tanto, el abordaje adecuado de los pacientes con dislipemia diabética incluye la evaluación adecuada de los diferentes componentes que la caracterizan, así como su tratamiento agresivo.

## CONCEPTO DE DISLIPEMIA DIABÉTICA Y EVALUACIÓN

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tratados y sin nefropatía, las concentraciones de lípidos son similares a las de la población general<sup>1</sup>. La dislipemia diabética hace referencia a las alteraciones lipídicas características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y se define por la presencia de unos valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) normales o levemente incrementados, la tríada aterogénica (hipertrigliceridemia moderada, concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] elevadas y predominio de LDL pequeñas y densas [fenotipo B de las LDL]) y un aumento del número de partículas aterogénicas (lipoproteínas de densidad muy baja [VLDL], intermedia [IDL] y baja), que se refleja en un aumento de las concentraciones de apolipoproteína B (Apo B) (hiper-Apo B) y del colesterol no-HDL<sup>2-6</sup>.

En los pacientes con diabetes, como en cualquier paciente con dislipemia, la evaluación inicial de la dislipemia incluye cuantificar los triglicéridos, cHDL y cLDL y descartar otras causas de dislipemia secundaria y las dislipemias familiares, en especial cuando los valores de cLDL son > 160 mg/dl. Si la concentración de triglicéridos excede los 1,7 mmol/l (150 mg/dl) puede existir una abundancia anormal de partículas LDL pequeñas y densas<sup>4-6</sup>. En este contexto, la determinación de Apo B y el cálculo de colesterol no-HDL permitirá obtener una estimación del número de partículas aterogénicas circulantes. La concentración de triglicéridos y el cálculo de la razón cLDL/Apo B permitirán identificar más fácilmente la existencia de fenotipo B de partículas LDL con bastante exactitud<sup>7</sup> (fig. 1). Finalmente, cuando la concentración de trigli-

céridos exceda los 3,36 mmol/l (300 mg/dl), la estimación del cLDL mediante la fórmula de Friedewald es muy inexacta, por lo que, si no se dispone de la ultracentrifugación, las concentraciones de Apo B y de colesterol no-HDL son las magnitudes indicadas para la estratificación de riesgo y la fijación de los objetivos terapéuticos (fig. 1).

## OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Sobre la base de la información disponible, el objetivo terapéutico principal es el cLDL. Actualmente, se acepta como objetivo el cLDL < 2,59 mmol/l (100 mg/dl), ya que el riesgo coronario en la mayoría de los sujetos con diabetes es equiparable al de los pacientes en prevención secundaria. No obstante, considerando el extremadamente alto riesgo de los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria, y que no parece existir un valor de cLDL a partir del cual su reducción ya no conlleva beneficios, se ha propuesto como un objetivo a considerar en estos pacientes la reducción del cLDL hasta valores < 70 mg/dl<sup>8</sup>.

Los objetivos terapéuticos para el cHDL y los triglicéridos son más arbitrarios, están menos establecidos y con frecuencia son ignorados. A ello contribuye la variabilidad biológica de los triglicéridos y la baja eficacia de las medidas disponibles para modificar las concentraciones de cHDL. En este contexto, asumiendo el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las características de la dislipemia diabética y los crecientes datos sobre la utilidad del colesterol no-HDL y de la Apo B, estos parámetros deben incorporarse

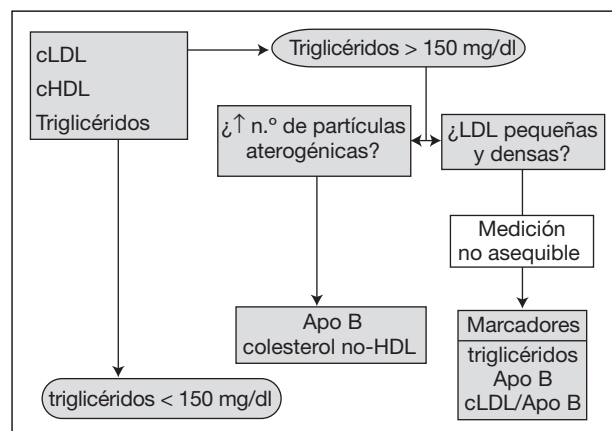


Fig. 1. Evaluación bioquímica de la dislipemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Apo B: apolipoproteína B; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos.

Correspondencia: Dr. A. Pérez.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i  
Sant Pau.

Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona. España.

Correo electrónico: aperez@santpau.es

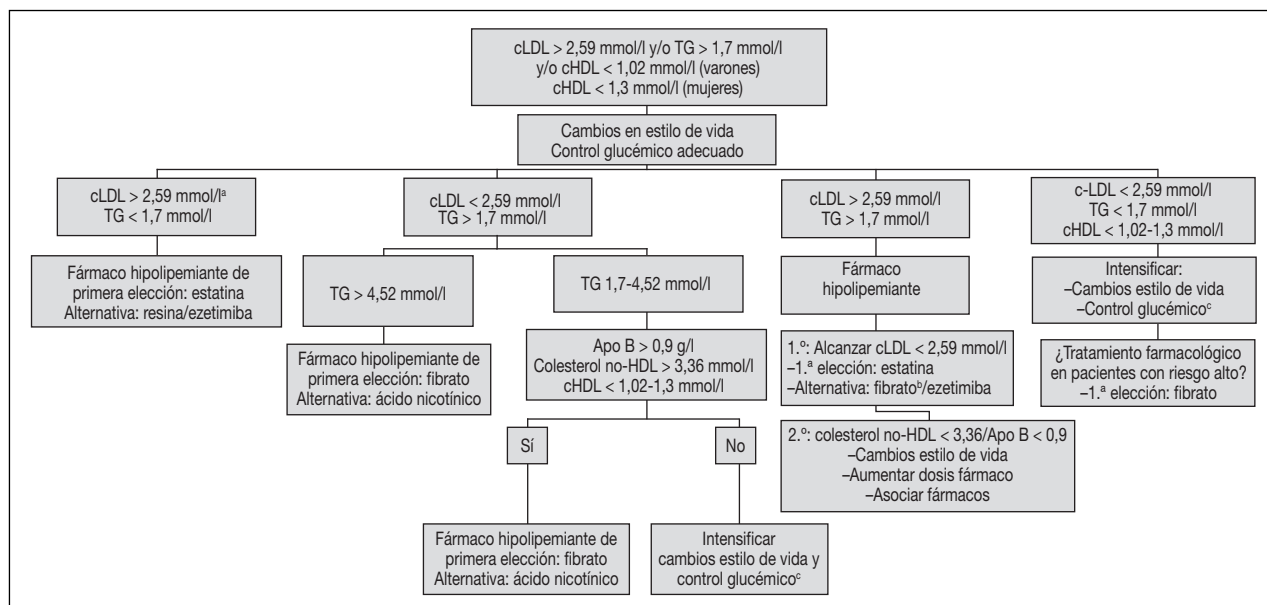


Fig. 2. Selección del tratamiento en la dislipemia diabética, según las alteraciones lipoproteínicas existentes. cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos. <sup>a</sup>cLDL < 2,59: considerar el inicio de tratamiento farmacológico de forma individualizada en sujetos con riesgo muy elevado. <sup>b</sup>Considerar, sobre todo, si el cLDL < 3,36 mmol/l y los TG > 4,52 mmol/l. <sup>c</sup>Considerar glitazonas.

como objetivos terapéuticos secundarios en el tratamiento de los pacientes diabéticos con concentraciones de triglicéridos superiores a los deseables (fig. 2). Para el colesterol no-HDL, el objetivo recomendado es: cLDL (según la categoría de riesgo) + 0,78 mmol/l (30 mg/dl); es decir, 3,36 mmol/l (130 mg/dl), para la mayoría de los pacientes con diabetes. El valor de Apo B equivalente a los 2,59 mmol/l (100 mg/dl) del cLDL sería aproximadamente de 0,9 g/l, pero hay que tener en cuenta que este punto de corte puede variar entre distintas poblaciones, a pesar de la estandarización del método.

## TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta las características de la dislipemia diabética, su relación con otras alteraciones presentes en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y el efecto de las diferentes medidas terapéuticas sobre las alteraciones asociadas, el esquema de tratamiento más adecuado es la aplicación escalonada de los distintos tratamientos, empezando por los de mayor espectro de acción sobre varios factores de riesgo y continuando con los de efecto más específico sobre las alteraciones lipídicas. El primer escalón incluye las medidas higienicodietéticas, seguidas de la optimización del control glucémico con otras medidas adicionales a las higienicodietéticas; finalmente, la utilización de fármacos hipolipemiantes.

### Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida (CEV) deben incluir el abandono del tabaco, un consumo calórico adecuado para alcanzar y mantener un peso ideal o aceptable con una ingesta de grasas saturadas no superior al 7-10% de la ingesta calórica total y aumentar la actividad física. Aunque los efectos de estas medidas son modestos y dependen, en gran medida, de su grado de modificación y de las características basales de los pacientes, son esenciales en el tratamiento por los efectos fa-

vorables en los distintos componentes de la dislipemia diabética. Permiten reducir el número de pacientes que requieren tratamiento farmacológico, conseguir más objetivos con dosis más bajas y obtener efectos no alcanzables con los fármacos.

El abandono del tabaco produce modificaciones favorables en los lípidos plasmáticos, especialmente en el cHDL. La actividad física constante y de intensidad moderada (caminar energicamente de 24 a 32 km/semana, que corresponde a un gasto calórico de 1.200 a 2.200 kcal/semana, aumenta el cHDL de 2 a 8 mg/dl y reduce los triglicéridos de 5 a 38 mg/dl. La eficacia de la dieta y la reducción de peso en los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos es clara y está en relación con el grado de reducción de la grasa saturada y la pérdida ponderal, con independencia de las medidas utilizadas para ello. La reducción de triglicéridos y el aumento en el tamaño de las partículas de LDL parecen depender más de la pérdida de peso, y la disminución del cLDL, de la reducción de grasas saturadas en la dieta. Finalmente, el abandono del alcohol es esencial en el manejo de la hipertrigliceridemia.

### Control glucémico

La mejora del control glucémico, con independencia de las medidas terapéuticas utilizadas, puede reducir las concentraciones de triglicéridos y cLDL y aumentar las de cHDL y el tamaño de las partículas de LDL<sup>9</sup>. Además, algunos agentes hipoglucemiantes tienen efectos directos en los componentes de la dislipemia. En un metaanálisis de 41 ensayos clínicos<sup>10</sup>, la metformina, con independencia de la mejora en el control glucémico, no ejerce ningún efecto beneficioso en el cHDL ni en los triglicéridos, pero sí parece disminuir el cLDL. Un metaanálisis de 23 estudios aleatorizados<sup>11</sup> y un reciente estudio aleatorizado, en que se compara la pioglitazona y la rosiglitazona en monoterapia, en sujetos con dislipemia diabética<sup>12</sup>, muestran que la pioglitazona es más eficaz que la rosiglitazona en producir efectos favorables en las

**TABLA 1. Características, eficacia y efectos adversos de los fármacos hipolipemiantes y las principales combinaciones**

Evidencia	Fármaco	Tipo y dosis	Efectos sobre los lípidos	Efectos adversos	Contraindicaciones
A	Estatinas	Lovastatina, 20- 80 mg/día Pravastatina, 20-40 mg/día Simvastatina, 10-80 mg/día Fluvastatina, 20-80 mg/día Atorvastatina, 10-80 mg/día	cLDL ↓ 18-55% cHDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30%	Miopatía ↑ enzimas hepáticas	Enfermedad hepática activa o crónica. Uso concomitante de fármacos <sup>a</sup> (relativa)
A	Fibratos	Gemfibrozilo, 900-1.200 mg/día Fenofibrato, 160-200 mg/día Bezafibrato, 400-600 mg/día	cLDL ↓ 5-20% <sup>b</sup> cHDL ↑ 5-20% TG ↓ 20-50%	Dispepsia Litiasis biliar Miopatía	Enfermedad renal y hepática graves
A	Resinas	Colestiramina, 4-16 g/día Colestipol, 5-30 mg/día	cLDL ↓ 15-30% cHDL ↓ = ↑ TG = ↑	Gastrointestinales Estreñimiento ↓ absorción de otros fármacos	Disbetalipoproteinemia TG > 4,52 mmol/l TG > 2,26 mmol/l (relativa)
A	Ácido nicotínico	Ácido nicotínico, 1-2 g/día	cLDL ↓ 15% cHDL ↑ 10-20% TG ↓ 20-40%	Vasodilatación cutánea Sofocos Cefalea Hiperglucemia	Enfermedad hepática Úlcera péptica Diabetes
	Ezetimiba	Ezetimiba, 10 mg/día	cLDL ↓ 18% c-HDL ↑ 1-3,5% TG ↓ 0-10%		No descritas
	Estatinas y ezetimiba	Estatinas a diferentes dosis y ezetimiba, 10 mg/día	cLDL ↓ 34-61% cHDL ↑ 7-11% TG ↓ 20-40%		Las de las estatinas
C	Estatinas y fibratos	Diferentes combinaciones y dosis	cLDL ↓ ↓ cHDL ↑ TG ↓	Mayor riesgo que la monoterapia, especialmente la miopatía	Las de cada fármaco
	Fibratos y ezetimiba	Fibratos a diferentes dosis y ezetimiba, 10 mg/día	cLDL ↓ cHDL ↑ TG ↓	Similares a los fibratos en monoterapia (escasos datos)	Las de cada fármaco (sin indicación actual)

<sup>a</sup>Ciclosporina, macrólidos, ketoconazol, inhibidores del citocromo P450.<sup>b</sup>Puede ↑ en hipertrigliceridemia.<sup>c</sup>Dependiendo del tipo de fármaco y las dosis utilizadas.

concentraciones de triglicéridos, cHDL, colesterol no-HDL y Apo B, así como en la concentración y el tamaño de las partículas de LDL.

### Fármacos hipolipemiantes

Cuando las medidas anteriores no permiten alcanzar los objetivos propuestos, deberá iniciarse un fármaco hipolipemiante (fig. 2, tabla 1). Los inhibidores de la HMGCo-A reductasa (estatinas) y los derivados del ácido fibríco (fibratos) son los fármacos de primera elección, y las resinas, el ácido nicotínico y la ezetimiba se consideran, en la actualidad, de segunda línea, limitados por sus efectos secundarios y/o eficacia, y por la escasez de estudios clínicos en sujetos con diabetes. Tanto los fibratos como las estatinas mejoran el perfil lipídico (tabla 1), y ambos reducen el riesgo de desarrollar manifestaciones cardiovasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa. La utilización de dosis subóptimas y la escasa utilización de la combinación de fármacos hipolipemiantes justifican, en parte, que en muchos pacientes no se consigan los objetivos.

En relación con la selección del fármaco hipolipemiante, existen 2 situaciones en las que la elección del fármaco está bastante clara. Las estatinas son de primera elección en los pacientes con cLDL elevado, y las resinas y la ezetimiba son alternativas en los pacientes con hipercolesterolemia moderada; en aquellos en que, para la consecución de los objetivos, sea suficiente la reducción de un 15-20% del cLDL, y en aquellos en los que exista contraindicación para la toma de estatinas. Sin embargo, la mayor relevancia de la ezetimiba en el tratamiento de los pacientes diabéticos con hipercolesterolemia radica en su eficacia combinada con las estatinas. La combinación de

10 mg de ezetimiba con dosis bajas (10 mg) de simvastatina o atorvastatina consigue reducciones del cLDL equiparables a las obtenidas con las dosis máximas de la estatina sola. Por tanto, teniendo en cuenta las curvas de dosis-respuesta de las estatinas y los efectos secundarios, puede ser terapéuticamente más eficaz y seguro añadir la ezetimiba a dosis bajas de estatina que titular la estatina a dosis máximas.

En segundo lugar, en los pacientes con concentraciones de cLDL en límites deseables, hipertrigliceridemia y cHDL disminuido, los fármacos de elección son los fibratos. Sin embargo, una elevada proporción de pacientes diabéticos presenta concentraciones de cLDL y triglicéridos superiores a las deseables y cHDL disminuido. En estos sujetos, las estatinas corrigen el cLDL, pero con frecuencia no corrigen la disminución de cHDL y la hipertrigliceridemia. Los fibratos pueden corregir la hipertrigliceridemia e incrementar el cHDL y, aunque favorecen un aumento en el tamaño de las LDL y pueden disminuir un 15% el cLDL, en presencia de hipertrigliceridemia no modifican o incluso pueden incrementar las concentraciones de cLDL. En estos casos con moderada-marcada elevación de los triglicéridos y del cLDL, con frecuencia es necesario el tratamiento combinado con estatinas y fibratos, para corregir las alteraciones presentes. Esta asociación combina los beneficios de ambos fármacos y suele ser bien tolerada<sup>13</sup>, aunque puede aumentar la frecuencia de miopatía, especialmente en presencia de insuficiencia renal u otras situaciones de riesgo. Por los datos disponibles, el fenofibrato es una opción más segura que el gemfibrozilo para la combinación con estatinas<sup>14</sup>. Aunque estos datos clínicos reflejan los casos declarados y no la incidencia, las importantes diferencias observadas conjuntamente con los datos farmacocinéticos (el gemfibrozilo incrementa las concentraciones plasmáticas de las estatinas, mien-

tras que el fenofibrato no las suele alterar) indican que la co-administración de fenofibrato-estatinas es más segura que la de gemfibrozilo-estatinas.

En el tratamiento combinado, el fármaco de primera elección en la mayoría de los pacientes es una estatina y la selección del preparado y las dosis deben basarse en las más adecuadas para alcanzar las concentraciones de cLDL propuestas como objetivo. Los fibratos son la primera opción cuando la hipertrigliceridemia es más importante y las concentraciones de cLDL son inferiores a 3,36 mmol/l (130 mg/dl). La combinación de ezetimiba y fibratos es muy atractiva en los pacientes con las alteraciones más características de la dislipemia diabética, por el mecanismo de acción y los efectos de ambos fármacos y su seguridad<sup>15</sup>. Sin embargo, son necesarios datos acerca de la eficacia y la seguridad en estudios con mayor número de pacientes y a más largo plazo.

Finalmente, en los pacientes con cHDL bajo aislado está claro que se deben indicar las medidas higienicodietéticas, pero existe controversia acerca de la utilización de medidas farmacológicas. Aunque no existe consenso, teniendo en cuenta los beneficios obtenidos con el tratamiento de los valores de cHDL bajos en el estudio VA-HIT<sup>16</sup>, en nuestra opinión debería considerarse el tratamiento farmacológico en los pacientes con riesgo elevado, lo que incluye a la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y sobre todo en aquellos que presentan enfermedad cardiovascular previa. En estos casos, las glitazonas, si están indicadas para el tratamiento de la hiperglucemia, y los fibratos son los fármacos de primera elección.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez A, Wagner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med*. 2000;160:2756-62.
2. Wägner A, Pérez A. Dislipemia diabética: evaluación y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:260-4.
3. Ruiz V, Pérez A. Dislipemia diabética: evaluación y perspectivas terapéuticas. *Av Diabetol*. 2004;20:61-72.
4. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:579-82.
5. Wägner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellvi A, Ordóñez J. Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:812-7.
6. Wägner A, Pérez A, Zapico E, Ordóñez-Llanos J. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:2048-51.
7. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Alonso E, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2002;39:215-20.
8. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
9. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Bonet R, De Leiva A, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52:1576-8.
10. Wulfele MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004;256:1-14.
11. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*. 2004;164:2097-104.
12. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
13. Wagner AM, Jorba O, Bonet R, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil alone and in low dose combination in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3212-7.
14. Alsheikh-Ali AA, Kuvlin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol*. 2004;94:935-8.
15. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevovskaya I, Carlson G, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1584-7.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.