



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

¿Debemos modificar el tratamiento de la dislipemia diabética después del estudio de lípidos del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes?

Should the treatment of diabetic dyslipidemia be modified after the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid study?

Antonio Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2010

La dislipemia aterogénica o diabética constituye uno de los principales factores que contribuyen al elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y se caracteriza por hipertrigliceridemia, concentración disminuida del colesterol (c) de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y predominio de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas¹. Existen amplias evidencias que apoyan que el cHDL bajo y la hipertrigliceridemia son factores predictivos de enfermedad cardiovascular y los resultados obtenidos en los estudios con estatinas refuerzan el papel del cHDL bajo y de la hipertrigliceridemia como factores de riesgo cardiovascular independientes. Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con estatinas^{2,3} mostró que la presencia de cHDL bajo y/o triglicéridos elevados aumentaban de forma considerable el riesgo cardiovascular y que el riesgo residual tras el tratamiento con estatinas era superior al que presentaban los pacientes sin diabetes que recibieron placebo. Además, aún cuando se alcanzan concentraciones de cLDL <70 mg/dL, la existencia de concentraciones de cHDL <35 mg/dL⁴ o triglicéridos >200 mg/dL⁵ limita la reducción del riesgo cardiovascular, persistiendo un riesgo hasta un 40% superior en presencia de estas alteraciones. Como reflejo de estas evidencias, las recomendaciones actuales^{6–8} consideran la posibilidad de añadir un fibrato o niacina al tratamiento indicado para

reducir el cLDL en los pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia y cHDL bajo. Sin embargo, la dislipemia aterogénica persiste claramente infratratada, probablemente en relación con el miedo injustificado y las escasas evidencias sobre la eficacia de la terapia combinada^{9,10}. En este contexto, se esperaba que los resultados del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)¹¹ aclararían si la combinación de estatina (simvastatina) y fibrato (fenofibrato) es superior a la monoterapia para la prevención cardiovascular en los pacientes con diabetes y elevado riesgo cardiovascular.

El estudio ACCORD¹¹ es el primer gran ensayo clínico que compara los efectos cardiovasculares de la terapia combinada de fibratos y estatinas frente a la monoterapia con estatinas en pacientes con diabetes tipo 2. En 77 centros de Estados Unidos y Canadá fueron reclutados 5.518 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular preexistente o, al menos, dos factores adicionales de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir simvastatina y fenofibrato o simvastatina sola. Después de un seguimiento medio de 4,7 años los investigadores observaron que la terapia combinada comparada con simvastatina no redujo de forma significativa el objetivo primario combinado de mortalidad cardiovascular, infarto no fatal o ictus no fatal. Igualmente, la terapia combinada tampoco redujo la incidencia de ninguno de los eventos previos por separado ni la de ninguno de los demás objetivos secundarios preespecificados (mortalidad total, ictus

Correo electrónico: aperez@santpau.cat

fatal, revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca). El diseño fue adecuado y los resultados son incuestionables y no apoyan el empleo de la terapia combinada con fenofibrato y simvastatina con el objetivo de reducir la enfermedad cardiovascular clínica en los pacientes con diabetes tipo 2. Con estos datos parecería lógico abandonar el tratamiento combinado con estatina-fibrato. Sin embargo, en mi opinión, el estudio ACCORD no permite cerrar este capítulo de la medicina y, para la adecuada aplicación de los resultados en la práctica clínica, debemos tener en cuenta las características de la población estudiada, los resultados en las subpoblaciones preestablecidas y los hallazgos de estudios previos.

Todos los pacientes incluidos en el estudio ACCORD tenían alto riesgo cardiovascular, la edad media era de 62 años, el 31% eran mujeres y como criterios de selección se establecieron una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) superior a 7,5%, cLDL 60–180 mg/dl, cHDL <55 mg/dl en mujeres y 50 mg/dl en varones y triglicéridos <750 mg/dl. La HbA_{1c} media era de $8,3 \pm 1\%$, el cLDL 101 ± 31 mg/dl, el cHDL 38 ± 8 mg/dl y los triglicéridos 162 (113–229) mg/dl. Únicamente el 17% de los pacientes tenían dislipemia aterogénica y, con las guías terapéuticas actuales, más del 80% de los pacientes incluidos no deberían ser tratados con fibratos. En ambos grupos, las concentraciones de cLDL se redujeron de 100 mg/dl a 80 mg/dl, el cHDL aumentó de 38,0 mg/dl a 41,2 mg/dl en el grupo de fenofibrato y 38,2 a 40,5 mg/dl en el grupo con placebo, y los triglicéridos disminuyeron de 164 a 122 mg/dl en el grupo de fenofibrato y de 160 a 144 mg/dl en el grupo con placebo. Estos efectos lipídicos modestos del fenofibrato eran previsibles en una población con estas características y, en ausencia de otros efectos no lipídicos, justifican al menos en parte la ausencia de beneficios cardiovasculares al considerar la globalidad de los pacientes incluidos en el estudio ACCORD y en otros estudios previos con fibratos^{12,13}. Por tanto, la ausencia de beneficio en la prevención cardiovascular del tratamiento combinado frente a simvastatina sola no supone una sorpresa en una población con más del 80% de los sujetos sin dislipemia aterogénica.

En el subgrupo pre-especificado de pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia aterogénica (triglicéridos ≥ 204 mg/dl y cHDL ≤ 34 mg/dl), la concentración de cHDL era de 29,5 mg/dl y la de triglicéridos de 284 mg/dl, mientras en el resto de los pacientes fue de 39,9 mg/dl y de 144 mg/dl, respectivamente. El aumento del cHDL (12, frente a 7,3%) y la reducción de los triglicéridos (35,0 frente a 24,1%) fue superior en el subgrupo con dislipidemia aterogénica que en la globalidad de los pacientes que recibieron fenofibrato. El riesgo de desarrollar un episodio cardiovascular en este subgrupo fue comparable al existente en las personas con enfermedad cardiovascular previa (17,3 frente a 18,1%), tuvieron un 70% más de episodios cardiovasculares que el resto de pacientes (10,1%) y el tratamiento combinado con simvastatina-fenofibrato consiguió reducir la tasa de episodios cardiovasculares un 31% en comparación con la simvastatina sola ($p=0,057$). Estos resultados en la prevención cardiovascular son similares a los obtenidos en los subgrupos de pacientes con diabetes y/o síndrome metabólico y dislipemia aterogénica en estudios previos^{14–16}. La justificación de estos resultados positivos está probablemente relacionada con el mayor riesgo cardiovascular y

la mayor eficacia hipolipemiante de la adición de fenofibrato en esta subpoblación con hipertrigliceridemia y cHDL bajo. Por tanto, los resultados obtenidos en este subgrupo apoyan el uso de la terapia combinada con estatina-fibrato en los pacientes tratados con estatinas que mantienen la hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL.

En conclusión, los resultados del estudio del estudio ACCORD indican de forma inequívoca que la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas no beneficia a todos los pacientes con diabetes. Sin embargo, esta no era la pregunta que nos planteábamos en la práctica clínica, sino si el tratamiento combinado ofrece eficacia adicional en los pacientes con persistencia de hipertrigliceridemia y cHDL bajo en tratamiento con estatinas. El estudio ACCORD no resuelve esta cuestión de forma definitiva, pero de ninguna manera justifica no tratar la dislipemia aterogénica en los pacientes tratados con estatinas a dosis adecuadas para alcanzar los objetivos de cLDL. Por el contrario, los beneficios sugeridos en esta subpoblación de pacientes con diabetes tipo 2 y la seguridad del tratamiento combinado observada en este estudio, refuerzan las actuales recomendaciones que incluyen, además de los cambios en el estilo de vida y el control glucémico, la adición de niacina o fibrato al tratamiento con estatinas como abordaje óptimo para reducir el riesgo vascular residual en pacientes con dislipemia aterogénica.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por conferencias y asesorías de Merck Sharp & Dohme y Solvay Pharma.

Bibliografía

1. Pérez A, Wagner AM. Dislipemia diabética: nuevas evidencias para un correcto enfoque diagnóstico. *Av Diabetol*. 2006;22: 245–54.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
3. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–25.
4. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al.; treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
5. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724–30.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110: 227–39.
7. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Golberg RB, Howard BV, Stein JH, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from

- the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008;31:811–22.
8. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(Suppl):1K–34K.
 9. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuviri JT, Karas RH. Extent to which accepted serum lipid goals are achieved in a contemporary general medical population with coronary heart disease risk equivalents. *Am J Cardiol*. 2006;98:1231–3.
 10. Belsey J, de Lusignan S, Chan T. Abnormal lipids in high-risk patients achieving cholesterol targets: a cross-sectional study of routinely collected UK general practice data. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2551–60.
 11. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
 12. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21–7.
 13. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, et al.; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
 14. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation*. 1992;85:37–45.
 15. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102:21–7.
 16. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493–8.