

Tratamiento farmacológico de la dislipemia en la diabetes mellitus tipo 2

J.T. REAL Y R. CARMENA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.*

DRUG TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Type 2 diabetes carries an elevated cardiovascular risk. A significant component of this risk can be attributed to diabetic dyslipidemia, a cluster of plasma lipid and lipoprotein abnormalities that are metabolically interrelated. The main characteristics of diabetic dyslipidemia are elevated triglycerides, lowered high-density lipoproteins (HDL) and raised small, dense low-density lipoproteins (LDL). These alterations are also known as the "atherogenic lipid triad". Other components of the atherogenic lipid profile are elevated apo B levels, prolonged postprandial lipemia and accumulation of triglyceride-rich remnant particles in the circulation. In the last few years, several prospective trials have proven the effectiveness of statins in improving diabetic dyslipidemia and in reducing cardiovascular risk. These drugs are therefore considered the initial drug of choice for diabetic dyslipidemia. Fibrates can be used in a subset of patients, mostly in combination with statins. Future trials with new lipid-lowering and antidiabetic agents will hopefully allow more targeted treatment of lipid disorders and postprandial lipemia in type 2 diabetics.

Key words: Diabetic dyslipidemia. Atherogenic lipid triad. Statins in diabetic dyslipidemia.

La diabetes mellitus tipo 2 conlleva un elevado riesgo cardiovascular. Un componente significativo de este riesgo puede atribuirse a la dislipemia diabética, un agrupamiento de anomalías de los lípidos y las lipoproteínas en el plasma íntimamente relacionadas. Sus principales características son hipertrigliceridemia, descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Estas alteraciones se conocen también como la tríada aterogénica. Otros componentes son la elevación de la apolipoproteína (apo) B, la prolongación de la lipemia posprandial y el aumento de las partículas remanentes, ricas en triglicéridos. En los últimos años, numerosos estudios prospectivos han demostrado los beneficios de las estatinas para mejorar el perfil lipídico de la dislipemia diabética y también para reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes. Las estatinas se consideran el tratamiento fundamental y básico de la dislipemia diabética. Los fibratos pueden usarse en algunos grupos reducidos de pacientes y, generalmente, siempre en combinación con las estatinas. Estudios futuros con nuevos fármacos hipolipemiantes y anti-diabéticos permitirán un tratamiento más eficaz de la dislipemia diabética.

Palabras clave: Dislipemia diabética. Tríada aterogénica. Estatinas y dislipemia diabética.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia y la incidencia de la diabetes tipo 2 (DM2) y su complicación macrovascular, la enfermedad cardiovascular del paciente diabético, representan en la actualidad un problema de salud pública¹. Las alteraciones de los lípidos y las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la etiología de la enfermedad cardiovascular de estos pacientes². En este artículo nos centraremos en el tratamiento farmacológico de la dislipemia diabética y su repercusión en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

ESTATINAS Y DISLIPEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Las estatinas son inhibidores específicos de la HMG CoA reductasa, enzima clave en la síntesis endógena de colesterol. Como resultado de esta inhibición se produce un descenso en la síntesis hepática de colesterol, con un incremento de los receptores celulares del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con el fin de compensar este descenso intracelular. Como consecuencia, se produce una mayor captación hepática de cLDL desde el torrente circulatorio, dando lugar a un descenso de sus concentraciones plasmáticas.

Correspondencia: Prof. R. Carmena.
Departamento de Medicina. Universidad de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: carmena@uv.es

Por este motivo, las estatinas son fármacos que causan descensos entre el 30 y el 60% de la concentración plasmática de cLDL. Además, han demostrado no sólo descensos en el cLDL, sino también claros beneficios en la prevención cardiovascular primaria y secundaria de los pacientes con DM2.

El primer estudio que, de forma indirecta, mostró el beneficio cardiovascular de la utilización de estatinas en pacientes con DM2 fue el 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Se trata de un estudio de intervención en prevención secundaria que incluyó a 202 pacientes con DM2³. Los resultados *post hoc* del 4S indicaron una reducción del 55% ($p = 0,0002$) en episodios cardiovasculares mayores, en el grupo con diabetes mellitus que recibió simvastatina ($n = 105$), frente a los tratados con placebo ($n = 97$). Además, se obtuvo una reducción en la mortalidad cardiovascular del 43%, que no alcanzó significación estadística por el bajo número de episodios cardiovasculares.

Con posterioridad, utilizando los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes mellitus y de la alteración de la glucosa en ayunas, se identificó a 483 sujetos con diabetes mellitus (251 en tratamiento con simvastatina) ($\geq 7,0$ mmol/l) y 678 con alteración de la glucosa en ayunas (6,0-6,9 mmol/l) (343 con simvastatina)⁴. En este análisis, en términos de coste-eficacia, el tratamiento con simvastatina se asoció a un 55% de reducción en las hospitalizaciones de los pacientes con diabetes mellitus y de un 28% en los no diabéticos⁵.

En el estudio Heart Protection Trial (HPS), aunque no fue diseñado específicamente para la población con diabetes mellitus, incluyó a 5.963 pacientes con DM2⁶, con una edad media de 62,2 años, y de los que 1.816 fueron mujeres. Estos sujetos fueron aleatorizados a 40 mg/día de simvastatina o placebo y seguidos durante 5 años. Las diferencias en los valores de cLDL fueron de 35 mg/dl, y se asoció un descenso del 22% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 13-30; $p < 0,0001$) en episodios cardiovasculares mayores (muerte coronaria, infarto agudo de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular y revascularizaciones) con el tratamiento. Este beneficio fue independiente de la edad, el sexo, las concentraciones de lípidos, la duración de la DM2 y los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

El Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) incluyó a 1.677 sujetos (el 84% varones) tras una revascularización percutánea coronaria satisfactoria. La edad media fue de 60 años y las concentraciones basales de colesterol total y cLDL oscilaron entre 3,5 y 7 mmol/l (135-270 mg/dl); la media de cLDL fue de 3,4 mmol/l (131 mg/dl). El LIPS fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, en que se comparó placebo con fluvastatina (80 mg/día). La media de seguimiento fue de 3,9 años. El tratamiento con fluvastatina redujo un 22% el riesgo relativo (RR) (RR = 0,78; IC del 95%, 0,64-0,95; $p = 0,01$) de episodios cardiovasculares. El LIPS incluyó a 202 pacientes con DM2 (120 con fluvastatina y 82 con placebo). En este subgrupo de pacientes la reducción del RR fue del 47% (RR = 0,53; IC del 95%, 0,29-0,97; $p < 0,04$)⁷.

El estudio Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) es de prevención primaria específico para población con DM2. Los 2.838 pacientes fueron aleatorizados a recibir atorvastatina, 10 mg/día, o placebo, y presentaban unas concentraciones relativamente bajas de cLDL (< 160 mg/dl)⁸. El CARDS fue planteado para finalizar con 304 episodios cardiovasculares esperables hasta 2005, pero tuvo que suspenderse en junio de 2003 por motivos éticos, al obtenerse un beneficio sustancial y significativo en la rama de tratamiento con atorvastatina. La administración de 10 mg de atorvastatina redujo un 40% los valores de cLDL. Un total de 127 pacientes en el grupo con placebo y de 83 en el grupo con atorvastatina presentaron un episodio cardiovas-

cular (reducción del 37%; IC del 95%, -52 a -17; $p = 0,001$). Considerando de forma separada los accidentes cerebrovasculares, éstos se redujeron en un 48% (-69 a -11) y la mortalidad total en un 27% (-48 a 1; $p = 0,059$).

Recientemente, se han publicado los resultados del subgrupo de diabéticos incluidos en el estudio TNT (Treating to New Targets). Un total de 1.501 pacientes con DM2, con enfermedad coronaria y cLDL < 130 mg/dl fueron aleatorizados a 10 mg ($n = 753$) o 80 mg/día de atorvastatina ($n = 748$). La media de seguimiento fue de 4,9 años⁹. La terapia intensiva con 80 mg/día obtuvo resultados significativamente mejores a los obtenidos con dosis bajas de atorvastatina en pacientes con enfermedad coronaria estable. La reducción media de cLDL de 2,6 mmol/l, con 80 mg/día de atorvastatina, se asoció con una reducción del 25% en el riesgo relativo de episodios cardiovasculares, comparada con la media de reducción de 2 mmol/l con atorvastatina, 10 mg/día. Estos datos indican que una mayor reducción en las concentraciones de cLDL a las hasta ese momento aceptadas obtenían mejores resultados en prevención cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los episodios cerebrovasculares (0,69; IC del 95%, 0,48-0,98; $p = 0,037$) y cualquier episodio cardiovascular (0,85; IC del 95%, 0,73-1,00; $p = 0,044$) a favor del tratamiento intensivo con dosis altas de atorvastatina (80 mg/día).

En resumen, los estudios de intervención en prevención primaria o secundaria que incluyen poblaciones de DM2 o se han diseñado específicamente para la población con DM2 indican un beneficio en la prevención de episodios cardiovasculares con el uso de estatinas. Pese a ello, queda un riesgo cardiovascular residual no prevenible con estatinas, probablemente relacionado con la falta de elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). En este sentido, algunos datos de ensayos clínicos, como el HPS (Heart Protection Study)¹⁰, indican que no se obtienen beneficios en la prevención cardiovascular con estatinas en pacientes con DM2 y bajos valores plasmáticos de cHDL. Así, en el estudio HPS, los sujetos con cHDL $< 0,9$ mmol/l tratados con simvastatina presentaron cifras similares de episodios cardiovasculares que los pacientes con placebo y valores normales de cHDL. Resultados parecidos se han obtenido en el estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial)¹¹.

Estos datos indican la importancia de ensayar con fármacos que obtengan elevaciones en los valores de cHDL para mejorar los resultados en prevención primaria y secundaria cardiovascular de la población con DM2. Desgraciadamente, un ensayo prospectivo con torcetrapib, un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) que incrementa de forma significativa el cHDL, ha tenido que interrumpirse por graves efectos secundarios. Asimismo, deben considerarse otras medidas, como la infusión de apolipoproteínas o complejos de fosfolípidos¹².

MONOTERAPIA CON FIBRATOS

Los fibratos son agonistas de los *peroxisome proliferator activated receptors alpha* (PPAR α)¹³. Los PPAR son factores nucleares de transcripción que regulan genes, algunos de ellos implicados en el metabolismo lipídico. Los PPAR se expresan en muchos tejidos, activando la β oxidación, especialmente en el tejido hepático y muscular. Al unirse a ellos agonistas, forman heterodímeros con los receptores X retinoides, activando la transcripción de genes o reprimiendo la expresión de algunos de ellos, como el NF κ B.

Por estos mecanismos, incrementan la β oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) en el hígado, reduciendo la sín-

tesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, se reduce la síntesis y expresión de apo CIII, un importante inhibidor de la lipoproteinlipasa (LPL). La expresión del gen de la LPL aumenta y facilita el catabolismo de los triglicéridos. El cHDL y sus apoproteínas, apo AI y AII, aumentan. Por todos estos mecanismos, los fibratos reducen los valores de los triglicéridos plasmáticos e incrementan los del cHDL.

Un pequeño número de pacientes con diabetes mellitus se incluyó en el Helsinki Heart Study, un estudio de prevención primaria con gemfibrozilo frente a placebo. El tratamiento con gemfibrozilo se asoció a una reducción del 35% en el RR de enfermedad cardiovascular¹⁴. Análisis *post hoc* mostraron que este beneficio se dio de forma especial en individuos con colesterol total/cHDL mayor de 5 e hipertriglicéridémicos (> 200 mg/dl), donde el RR se redujo en un 71%. En el subgrupo de 135 pacientes con DM2 se observó un incremento significativo de la incidencia de infarto agudo de miocardio no mortal y de mortalidad por cardiopatía isquémica (el 7,4 frente al 3,3% en sujetos sin diabetes mellitus). Se mostró un descenso no significativo, por el escaso número de pacientes incluidos, del 68% en el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes tratados con gemfibrozilo¹⁵.

En el estudio Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT)¹⁶, un ensayo de prevención secundaria con gemfibrozilo en varones con concentraciones bajas de cHDL (promedio de cHDL basal de 31 mg/dl) y relativamente normales de cLDL (promedio basal de cLDL de 107 mg/dl), se incluyó a 309 pacientes con DM2. En este subgrupo, el tratamiento con gemfibrozilo redujo en un 32% los episodios cardiovasculares, comparado con una reducción del 18% en los sujetos sin diabetes¹⁷.

Así, los fibratos, como agentes que disminuyen los valores de triglicéridos e incrementan los de cHDL, podrían ser candidatos, a priori, a recibir monoterapia en la prevención cardiovascular de los pacientes con DM2. Sin embargo, los resultados de diferentes ensayos clínicos no han sido consistentes y algunos de los beneficios se han obtenido sólo a partir de análisis *post hoc*^{17,18}.

En el recientemente publicado estudio FIELD¹⁹, el más amplio y prolongado ensayo clínico en varones y mujeres con DM2, con y sin enfermedad cardiovascular, tratados con fenofibrato, no se han obtenido las expectativas esperadas. En toda la población estudiada, el tratamiento con fenofibrato se asoció a un descenso no significativo del 11% en los episodios cardiovasculares (muerte cardiovascular e infarto de miocardio no mortal). Los episodios cardiovasculares totales descendieron en un 19% ($p = 0,004$) en el subgrupo de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa pero, sorprendentemente, se incrementaron en los que se encontraban en prevención secundaria.

No hay una explicación clara de estos resultados, aunque algunos autores²⁰ han propuesto que la activación crónica por fenofibrato de los receptores nucleares PPAR α en el miocardio podría acarrear efectos nocivos, como un aumento de la resistencia a la insulina en los miocitos. Además, a diferencia de los ensayos con estatinas, en el FIELD no se redujeron los episodios cerebrovasculares. Es también destacable que el efecto del fenofibrato, elevando los valores de cHDL, se fue atenuando a lo largo del estudio, de forma que, al final, la diferencia con el grupo placebo fue prácticamente nula.

A pesar de ello, algunos investigadores opinan que los fibratos pueden tener un papel reservado al tratamiento de los casos de hipertriglicéridemias graves o en combinación con estatinas. Esto podrá quedar aclarado una vez se conozcan los resultados del Action to Control Cardiovascular Risk in

Diabetes (ACCORD) Study (<http://accordtrial.org/public/index.cfm>).

TERAPIA COMBINADA CON ESTATINAS

Como hemos mencionado, las estatinas son fármacos que actúan fundamentalmente disminuyendo las concentraciones plasmáticas del cLDL. Sin embargo, la dislipemia diabética se caracteriza por elevaciones de los triglicéridos, moderados incrementos del cLDL y descenso de cHDL. Por tanto, es lógico asociar a la terapia con estatinas fármacos que actúen en el metabolismo de los triglicéridos e incrementen los valores plasmáticos de cHDL, con el fin de obtener un mayor beneficio en la prevención cardiovascular.

Estas asociaciones se usan por decisiones basadas en la práctica clínica, puesto que, a la espera de los resultados del estudio ACCORD, no existen ensayos terapéuticos en prevención primaria o secundaria en pacientes diabéticos para evaluar el efecto de la terapia combinada en la prevención cardiovascular.

Por otro lado, tendremos que tener en cuenta que el uso de un mayor número de fármacos puede incrementar sus efectos secundarios. Las posibilidades actuales de combinación con estatinas incluyen a fibratos, ácido nicotínico e inhibidores de la absorción de colesterol.

La combinación de fibratos con estatinas está asociada con un mayor número de efectos secundarios, particularmente la asociación con gemfibrozilo. Estos efectos secundarios se deben a la interacción con el citocromo P450 hepático, lo que incrementa los valores plasmáticos de las estatinas. Por tanto, la combinación deberá reservarse para dislipemias mixtas graves y con un control de la presencia de síntomas musculares, elevaciones de la creatinina (CK) y las enzimas hepáticas²¹. En nuestra experiencia, combinaciones de fenofibrato con estatinas, en general, son bien toleradas. Sin embargo, la valoración del beneficio cardiovascular de la combinación queda supeditada a los resultados del estudio ACCORD, como se ha indicado.

El ácido nicotínico es otro fármaco potencialmente útil en asociación con las estatinas, por sus efectos en la corrección de la dislipemia diabética²². Además, es el único fármaco que disminuye las concentraciones de Lp(a).

Sin embargo, los primeros estudios con ácido nicotínico mostraron descensos en la sensibilidad a la insulina e incrementos de la glucemia en pacientes con DM2²³. Por otro lado, en el estudio Arterial Disease Multiple Interventions Trial (ADMIT), el ácido nicotínico se usó en 125 pacientes con DM2 (dosis media, 2,5 g/día), y se encontró un incremento mínimo de la glucemia (8,1 mg/dl), sin efectos en los valores de la HbA_{1c}²⁴. Además, el tratamiento con preparaciones de ácido nicotínico (1-1,5 g) en paciente con DM2 ha mostrado incrementos significativos del cHDL y reducciones en los triglicéridos plasmáticos, con mínimos efectos sobre la glucemia²⁵.

El efecto sobre los valores del perfil lipídico de la asociación de ácido nicotínico con atorvastatina se ha estudiado en un grupo de DM2 ($n = 53$)²⁶. La atorvastatina en monoterapia fue más eficaz en obtener descensos del cLDL y tanto la combinación como el ácido nicotínico mostraron mejores efectos sobre los triglicéridos y el cHDL.

En el estudio HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS), la combinación de simvastatina con niacina se estudió en 160 pacientes con enfermedad coronaria establecida, incluyendo a 34 sujetos con alteración de la glucosa en ayunas o DM2²⁷. En este estudio angiográfico, los pacientes presentaban valores bajos de cHDL, < 0,9 mmol/l (35 mg/dl) en varones y < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en mujeres con cLDL < 3,75 mmol/l (145 mg/dl). Los sujetos que recibie-

TABLA 1. Objetivos y principios terapéuticos para la reducción de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus³³

<p>Objetivos terapéuticos Reducción de la HbA_{1c} ≤ 7% Dejar de fumar Tratamiento eficaz de la hipertensión arterial Reducción del LDL colesterol Considerar tratamientos para la dislipemia aterogénica</p> <p>Principios del tratamiento Cambios en el estilo de vida y dieta como tratamiento primario de la hiperglucemia y del síndrome metabólico Terapia con antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, tiazolidinadionas en monoterapia o asociación) generalmente usados para obtener el objetivo de HbA_{1c} cuando la glucemia en ayunas está entre 140-180 mg/dl Terapia con insulina generalmente si la glucemia de ayuno es ≥ 180 mg/dl Los pacientes con diabetes mellitus obtienen reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular con el control de otros factores de riesgo: Dejar de fumar La presión arterial ≤ 130/85 mmHg Según guía ATPIII, LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L). Según otros autores en diabéticos con un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años < 20% es suficiente con LDL-C < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/L). Fármacos que reduzcan LDL sólo si LDL-C ≥ 130 mg/dl Existen evidencias del beneficio de otros fármacos que actúen sobre objetivos secundarios como elevación de triglicéridos y/o bajas concentraciones plasmáticas de HDL-C (fibratos o ácido nicotínico a bajas dosis)</p>

ATPIII: Adult Treatment Panel III.

ron la terapia combinada obtuvieron descensos del 42% en los valores de cLDL e incrementos del 26% en los de cHDL. Estos efectos se asociaron a una regresión en la estenosis coronaria del 0,4%, comparado con una progresión del 3,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Además, los episodios coronarios fueron un 90% menos probables en el grupo con terapia combinada frente a placebo ($p = 0,03$).

La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol²⁸ que, en monoterapia, obtiene una reducción del 17% en el cLDL y es muy eficaz en la asociación con estatinas, situación en la que, adicionalmente, incrementa los descensos en un 20%. Por tanto, puede ser potencialmente útil en los pacientes que no alcancen los objetivos terapéuticos en monoterapia con estatinas.

OBJETIVOS ACTUALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Las directrices de los objetivos y el abordaje en la prevención cardiovascular de los pacientes con DM2 ha sido recientemente revisada por la Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease²⁹. En general, los pacientes con DM2 se consideran de alto riesgo para la enfermedad coronaria, pero el riesgo absoluto variará dependiendo del tipo de diabetes mellitus, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y las complicaciones crónicas asociadas. Las guías del Adult Treatment Panel III (ATP-III), de la American Heart Association, consideran la diabetes mellitus como una condición de alto riesgo cardiovascular, y recomiendan un tratamiento intensivo de los factores de riesgo similar al recomendado para los pacientes con enfermedad coronaria establecida^{30,31}.

Los objetivos terapéuticos lipídicos en los pacientes con DM2 deberían centrarse en las partículas LDL pequeñas y densas, en los incrementos de los remanentes y en los valores bajos de cHDL. Sin embargo, tanto la ATP-III como la American Diabetes Association (ADA)³² identifican como prioritarias, en el tratamiento, las concentraciones de cLDL, que deben ser < 2,6 mmol/l (100 mg/dl). No hay duda, en la actualidad, de que las estatinas obtienen descensos del cLDL y previenen la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus. Otros objetivos secundarios identificados por las guías del ATP-III y la ADA³³ son conseguir valores de triglicéridos plasmáticos menores de 1,7 mmol/l (150 mg/dl) y de cHDL > 1,15 mmol/l (45 mg/dl).

Es posible que las asociaciones de estatinas con fibratos consigan estos objetivos, aunque los beneficios respecto a la prevención cardiovascular deberán evaluarse.

En la tabla 1 se resumen los objetivos y los principios de las terapias con fines de prevención cardiovascular basadas en el Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease²⁵.

Las nuevas perspectivas en el tratamiento hipolipemiente deben considerar que la resistencia a la insulina incrementa la lipólisis y facilita la sobreproducción de VLDL hepáticas, que son la base de la dislipemia diabética. Los PPAR, como se ha comentado con anterioridad, desempeñan un papel primordial en la regulación del metabolismo lipídico. Agonistas PPAR α , como los fibratos, producen descensos de los AGL y estimulan la expresión de genes que regulan la oxidación de éstos y de las lipoproteínas.

Por otro lado, los agonistas PPAR γ , como las tiazolidinadionas, incrementan la lipólisis de los triglicéridos, el transporte de los AGL y la conversión de AGL a triglicéridos. Recientemente, se han presentado los resultados del estudio de prevención secundaria cardiovascular con pioglitazona (PROactive Study). El tratamiento con pioglitazona, una tiazolidinadiona, mostró una reducción del 16% de episodios cardiovasculares agudos (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y mortalidad prematura cardiovascular) en sujetos con DM2 de alto riesgo cardiovascular. En el estudio aleatorizado, multicéntrico, se incluyó a 5.238 pacientes con DM2, con reducciones significativas de la HbA_{1c} (0,5%), la presión arterial sistólica (3 mmHg), la trigliceridemia (11%) y la elevación de cHDL (19%), en el grupo tratado con pioglitazona frente al grupo tratado con placebo. Falta un mayor número de ensayos de intervención con este grupo de fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina, que confirmen estos prometedores resultados.

Finalmente, los efectos pleiotrópicos de las estatinas en la inflamación, que deberían influir positivamente en la prevención cardiovascular, han sido comentados por numerosos autores, especialmente los descensos obtenidos por atorvastatina en los valores de proteína C reactiva en pacientes con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- Zimmet PZ, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:1-4

2. Bloomgarden ZT. Perspectives on the news. Approaches to cardiovascular disease and its treatment. *Diabetes Care*. 2003;26:3342-8.
3. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997; 20:614-20.
4. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi 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 analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
5. Herman WH, Alexander CM, Cook JR, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Diabetes Care*. 1999; 22:1771-8.
6. 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.
7. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators: fluvastatin for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA*. 2002; 287:3215-22.
8. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, Maton SM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Design of the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19:201-11.
9. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al, for the Treating to New Targets Investigators. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
10. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
12. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005;4:193-205.
13. Duez H, Fruchart J, Staels B. PPARs in inflammation, atherosclerosis and thrombosis. *J Cardiovascular Risk*. 2001;8:187-94.
14. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. The Helsinki Heart Study: a primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
15. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820-5.
16. 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. *N Engl J Med*. 1999;241:410-8.
17. 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.
18. Taskinen M-R. Should we dismiss fibrates for the treatment of diabetic dyslipidemia? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:509-12.
19. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scout R, Taskinen MR, for the FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
20. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:238-46.
21. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Care*. 2002;25:1198-202.
22. Pan J, Lin M, Kesala R, Van J, Charles M. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabet Obes Metabol*. 2002; 4:255-61.
23. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidaemia in non insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1990;264:723-6.
24. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycaemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT study: a randomised trial. *JAMA*. 2000;284:1263-70.
25. 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 dyslipidaemia 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.
26. Van JT, Pan J, Wasty T, Chan E, Wu X, Charles MA. Comparison of extended-release niacin and atorvastatin monotherapies and combination treatment of the atherogenic lipid profile in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;89:1306-8.
27. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
28. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J*. 2001;3 Suppl E:11-6.
29. International Arteriosclerosis Society. Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease. Disposable en: <http://www.athero.org>
30. National Institutes of Health. 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
31. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100:1134-46.
32. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S83-S86.
33. American Diabetes Association. Position statement. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-S71.