

## ORIGINAL

# Estrategia de tratamiento de la dislipemia y consecución de objetivos en la población española con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular

Antonio Pérez<sup>a,b,\*</sup>, Cintia González Blanco<sup>a,c</sup>, Miguel Ángel Hernández-Presa<sup>d</sup> y José Chaves<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM)

<sup>c</sup> Ciber de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

<sup>d</sup> Unidad Médica, Pfizer, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 28 de marzo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;  
Dislipemia;  
Riesgo  
cardiovascular;  
Objetivos lipídicos;  
Hipolipemiantes

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la estrategia terapéutica y el grado de consecución de los objetivos lipídicos en la población española con diabetes y alto riesgo cardiovascular.

**Sujetos y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico con inclusión mediante muestreo consecutivo de los 10 primeros pacientes que acudieron a consulta de Atención Primaria y que hubieran sido visitados durante los 12 meses previos al estudio. Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular, concentraciones de colesterol LDL (cLDL)  $\leq 160$  mg/dl y triglicéridos  $\leq 600$  mg/dl, y al menos uno de los siguientes: retinopatía, albuminuria, tabaquismo actual o hipertensión.

**Resultados:** Se evaluaron 2.412 pacientes (edad:  $61,3 \pm 8,3$  años; 46,8% mujeres, duración de la diabetes de  $8,6 \pm 7,4$  años). En comparación con la visita previa ( $8,1 \pm 5$  meses antes), en el momento de la evaluación, la proporción de pacientes con cLDL  $< 100$  mg/dl (22,7 vs 28,6%), c-noHDL  $< 130$  mg/dl (27,7 vs 33,8%) y la combinación de ambos (17,6 vs 22,1%) aumentaron significativamente. Las estatinas eran los fármacos hipolipemiantes más prescritos (65,5%) y, desde la visita previa, en el 38,7% de los pacientes se cambió el fármaco hipolipemiante, en el 17,3% se aumentó la dosis y en un 5% se añadió otro fármaco.

**Conclusión:** La utilización de estatinas de mayor potencia y el incremento de la dosis es la estrategia terapéutica más utilizada para mejorar el control de la dislipemia en los pacientes con diabetes tipo 2, pero estos cambios resultan claramente insuficientes para alcanzar los objetivos lipídicos en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aperez@santpau.cat](mailto:aperez@santpau.cat) (A. Pérez).

**KEYWORDS**

Type 2 diabetes;  
Dyslipidemia;  
Cardiovascular risk;  
Lipid goals;  
Lipid-lowering drugs

## Therapeutic approach to dyslipidemia and goal achievement in a spanish population with type 2 diabetes without cardiovascular disease

**Abstract**

**Objective:** To assess the therapeutic approach and lipid goal achievement in a spanish diabetic population at high cardiovascular risk.

**Subjects and methods:** A multicenter, descriptive, cross-sectional study consecutively recruited the first 10 patients who attended the primary care office and had been seen in the 12 months prior to the study visit. Inclusion criteria were type 2 diabetes without cardiovascular disease, LDL cholesterol levels  $\leq 160$  mg/dL, triglyceride levels  $\leq 600$  mg/dL, and at least one of the following: retinopathy, albuminuria, current smoking, or hypertension.

**Results:** A total of 2412 patients were evaluated (aged  $61.3 \pm 8.3$  years, 46.8% women, diabetes duration  $8.6 \pm 7.4$  years). As compared to the previous visit ( $8.1 \pm 5$  months before), the proportion of patients who achieved LDL-C levels  $< 100$  mg/dL (22.7% vs 28.6%), non-HDL-C levels  $< 130$  mg/dL (27.7% vs 33.8%) and both goals (17.6% vs 22.1%) significantly increased at the time of assessment. Statins were the most widely prescribed lipid-lowering drugs (65.5%) and the lipid-lowering drug was changed from the previous visit in 38.7% of patients, drug dosage was increased in 17.3%, and another drug was added in 5%.

**Conclusion:** Use of more potent statins and higher statin doses were the most commonly used therapeutic strategies for improving control of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes, but these changes were clearly inadequate to achieve lipid goals in most patients with type 2 diabetes.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La diabetes es una enfermedad con gran impacto socio-sanitario atribuido a su elevada prevalencia y morbimortalidad derivada sobre todo de la enfermedad cardiovascular (ECV). La diabetes se considera como un riesgo equivalente de enfermedad coronaria<sup>1</sup> y la asociación de la misma con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la hipertensión, la dislipemia, y el tabaquismo condiciona un riesgo mucho más elevado de ECV que cada factor de riesgo por separado<sup>2</sup>. Además, el beneficio obtenido con las medidas terapéuticas indicadas para la prevención cardiovascular en los pacientes con diabetes es similar al observado en otras poblaciones con enfermedad cardiovascular establecida<sup>3-7</sup>.

La dislipemia de los pacientes con diabetes se caracteriza por la hipertrigliceridemia moderada y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, mientras que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) no suelen diferir de las de la población general. Sin embargo, el cLDL es el principal FRCV en los pacientes con diabetes<sup>8</sup> y el nivel de evidencia que apoya la importancia del control del cLDL en los mismos<sup>3,9-12</sup> es mucho mayor que los datos disponibles en cuanto a control de los triglicéridos (TG), el cHDL y la hiperglucemia<sup>13-18</sup>. A pesar de estas evidencias y de que la mayoría de las recomendaciones establecen como primer objetivo el cLDL  $< 100$  mg/dl para los pacientes con diabetes, está ampliamente documentado que la proporción de los pacientes con diabetes tipo 2 que alcanzan los objetivos lipídicos es muy baja<sup>19-24</sup>.

El estudio CARDS<sup>10</sup> es el primer estudio aleatorizado y doble ciego con estatinas que incluyó exclusivamente a pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran de forma concluyente el beneficio del tratamiento con atorvastatina en la prevención del primer evento cardiovascular y

apoyan el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes tipo 2 y alto RCV. Considerando la trascendencia de los resultados de dicho estudio para la práctica clínica en la población con diabetes, se planteó el presente estudio con el objetivo de evaluar la estrategia de tratamiento y el grado de consecución de los objetivos en la población española con diabetes tipo 2 y con las características del estudio CARDS.

**Pacientes y métodos****Diseño del estudio**

El estudio se diseñó como un estudio multicéntrico, descriptivo, transversal y no intervencionista sobre la población, asistida por médicos de Atención Primaria en todo el país. Los médicos que participaron de forma voluntaria debían incluir a los 10 primeros pacientes que acudieran a su consulta a partir de la fecha de inicio del estudio, que hubieran sido visitados durante los 12 meses previos a la visita y cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Al ser un estudio no intervencionista, los datos de la visita basal reflejaban la situación del paciente en el momento de ser seleccionado para el estudio. Se incluyeron pacientes de ambos sexos con diagnóstico de diabetes tipo 2 (toma de medicación y/o criterios ADA y/o criterios OMS), edad entre 40 y 75 años, ausencia de historia previa de infarto agudo de miocardio (IAM), angina, cirugía coronaria, ictus/AIT (accidente isquémico transitorio), enfermedad vascular periférica severa y la presencia de al menos una de las siguientes características: 1) Hipertensión arterial definida por el empleo de un tratamiento antihipertensivo o por una PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg en al menos dos ocasiones consecutivas; 2) Retinopatía, definida por cualquier grado de retinopatía, maculopatía o fotocoagulación previa; 3) Micro o

macroalbuminuria, definida como un resultado positivo en la tira reactiva, o un cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g (2,6 mg/mmol) o una excreción de albúmina  $\geq 20$   $\mu$ g/min, en al menos dos ocasiones sucesivas; 4) Tabaquismo activo, independientemente del número de cigarrillos/día; 5) cLDL  $\leq 160$  mg/dl y triglicéridos  $\leq 600$  mg/dl. Se excluyeron los pacientes con diabetes secundaria, tratamientos por arritmias o insuficiencia cardiaca severa (clase III o IV), HbA<sub>1c</sub> > 12% en el momento de la inclusión, enfermedad hepática activa o transaminasas (AST o ALT) mayor o igual a 1,5 veces por encima del límite normal, disfunción renal severa o síndrome nefrótico, creatinina plasmática > 1,3 mg/dL o 150  $\mu$ mol/L o aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (MDRD), CPK mayor o igual a tres veces el límite normal, índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m<sup>2</sup> y alcoholismo.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio, una vez habían leído la hoja de información al paciente y habían entregado el consentimiento informado por escrito.

### Recogida de datos y criterios de evaluación

El estudio se diseñó para recoger toda la información en una única visita en el contexto de la práctica clínica habitual. La recogida de información se realizó mediante la revisión de la historia clínica, la entrevista al paciente y el examen físico. Para cada paciente incluido se registraron datos demográficos y antropométricos (edad, sexo, talla, peso, IMC, perímetro abdominal), el consumo de tabaco y la presión arterial. Entre los datos analíticos se incluyeron: glucemia basal (mg/dl), HbA<sub>1c</sub> (%), creatinina (mg/dl), colesterol total (CT) (mg/dl), triglicéridos (TG) (mg/dl), cLDL (mg/dl), cHDL (mg/dl), c-noHDL (mg/dl), así como enzimas hepáticas y TSH cuando estaban disponibles. También se recogieron los datos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la diabetes, la dislipemia y la hipertensión. Las variables analíticas corresponden a la analítica realizada en el mes previo o en el momento de la visita. Así mismo, se registraron datos correspondientes a la última visita y analítica realizadas durante el año previo.

De acuerdo con los criterios de *Adult Treatment Panel III* (ATP-III), se consideró como objetivos lipídicos concentraciones de cLDL < 100 mg/dl y c-noHDL < 130 mg/dl. La diabetes se consideró que estaba bien controlada cuando la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) era < 7% y la presión arterial si la sistólica era menor de 130 mmHg y la diastólica menor de 85 mmHg. Se definió obesidad si el IMC era > 30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad abdominal si el perímetro de la cintura era superior a 102 cm en el varón y a 88 cm en la mujer.

Se recogieron las variables de un total de 2.412 pacientes en la analítica que corresponde a la realizada en el mes previo o en el momento de la visita (visita actual). Así mismo se recogieron los resultados de la analítica correspondiente a la realizada durante el último año (visita previa). El tiempo medio transcurrido entre ambas fue de 8,1  $\pm$  5 meses.

### Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño muestral necesario se calculó a partir del porcentaje de pacientes con niveles lipídicos controlados según guías NCEP-ATP-III. Con un tamaño muestral de 2.550 pacientes o más, un test a dos colas con un intervalo de confianza

del 95% y usando la distribución normal para muestras grandes, el porcentaje observado de pacientes con consecución en los objetivos terapéuticos tendría una precisión del  $\pm$  2% respecto al porcentaje esperado del 50%. Se asumió una prevalencia esperada de consecución de objetivos terapéuticos del 50%. Finalmente, el número de pacientes incluidos fue de 2.541. Este tamaño de la muestra, con una prevalencia de pacientes con colesterol total controlado igual a 54,1% tuvo un error de precisión del 2,0%.

La población utilizada para el análisis incluyó a todos los pacientes seleccionados que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Se realizaron mediciones de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (incluyendo el intervalo de confianza del 95%), así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se estudió el tipo de distribución de las variables cuantitativas y se evaluó su ajuste a una distribución de Gauss usando el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar que cumplían la suposición de normalidad.

Para observar si existían diferencias entre los dos grupos independientes, se utilizó la prueba *t* de Student para variables cuantitativas, la prueba de la *U* de Man-Whitney para variables cuantitativas que no seguían la distribución de Gauss y el test de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 5% y fueron bilaterales. Se utilizó el paquete estadístico SAS versión 8.2 para realizar todos los análisis estadísticos.

### Resultados

Un total de 297 médicos del territorio español reclutaron a 2.541 pacientes, de los cuales 129 (5,1%) fueron excluidos por no cumplir algún criterio de selección. Por tanto, un total de 2.412 (94,9%) sujetos fueron evaluables. Las características clínicas y bioquímicas de la población estudiada se recogen en la [tabla 1](#) (los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como porcentaje). El 37,7% presentaban obesidad y el 55,4% obesidad abdominal. El 20,0% de los sujetos eran exfumadores y los fumadores fumaban una media de 20,0  $\pm$  11,6 cigarrillos/día. En los pacientes hipertensos, la edad del diagnóstico fue a los 53,4  $\pm$  9,5 años y el 96,2% estaban en tratamiento con fármacos hipotensores. La edad media en el momento del diagnóstico de diabetes fue de 52,9  $\pm$  9,7 años, el tiempo medio de evolución conocido de la diabetes al inicio del estudio fue de 8,6  $\pm$  7,4 años y el 55% de los pacientes tenían HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  7%. El 87,1% de los pacientes recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales, siendo la metformina el prescrito con mayor frecuencia (61,1%), y el 25% con insulina. El 83,2% de las mujeres tenían la menopausia, el 13,4% de la población estudiada padecía hipertrofia ventricular izquierda, el 18,3% albuminuria y el 17,3% antecedentes familiares de ECV precoz. El 23,5% tomaban ácido acetilsalicílico y el 0,7% clopidogrel.

### Características y grado de control de la dislipemia

En el 75,8% de los pacientes constaba el diagnóstico de dislipemia; la edad media a la que se realizó el diagnóstico

**Tabla 1** Características clínicas y bioquímicas de los 2.412 pacientes evaluados

Edad (años) (n = 2.412)	61,3 ± 8,3
Sexo (% mujeres) (n = 2.412)	46,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 2.367)	29,2 ± 4,2
Perímetro cintura (cm) (n = 2.112)	98,1 ± 12,5
HTA (%) (n = 2.407)	74,6
Dislipemia (%) (n = 2.403)	75,8
Tabaquismo (%) (n = 2.405)	22,1
Tiempo evolución diabetes (años) (n = 2.122)	8,6 ± 7,4
<b>Complicaciones de la diabetes (n = 2.412)</b>	
Retinopatía (%)	15,4
Nefropatía (%)	8,9
Neuropatía (%)	5,6
Polineuropatía (%)	3,9
HbA <sub>1c</sub> (%) (n = 2.213)	6,9 ± 1,3
Colesterol total (mg/dl) (n = 2.367)	198,1 ± 43,6
cLDL (mg/dl) (n = 2.300)	119,7 ± 32,8
cHDL (mg/dl) (n = 2.299)	50,4 ± 12,9
Triglicéridos (mg/dl) (n = 2.334)	150,4 ± 80,2
TSH (mU/l) (n = 1.278)	2,0 ± 1,3
GOT (U/l) (n = 2.120)	25,8 ± 11,6
GPT (U/l) (n = 2.180)	28,4 ± 15

fue de 55,8 ± 8,9 años y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia hasta el inicio del estudio fue de 6 ± 5,4 años. La media de las concentraciones máximas de cLDL y triglicéridos recogidas en la historia clínica para los pacientes con diagnóstico de dislipemia fueron 173,2 ± 38,9 mg/dl y 231,4 ± 151,7 mg/d, respectivamente, mientras que en los pacientes sin diagnóstico de dislipemia fueron inferiores (cLDL 122,7 ± 30,4 mg/dl y triglicéridos 150,5 ± 108,9 mg/dl, p < 0,0001).

En el momento de la evaluación, el 83,8% de los pacientes seguía una dieta baja en grasas, el 65,5% recibían tratamiento con estatinas, el 4,2% con ezetimiba y el 4,0% con fibratos. El fármaco hipolipemiante más utilizado fue la atorvastatina (53,7%) y la dosis media era de 28,0 ± 15,9 mg/día (tabla 2). Las concentraciones medias en

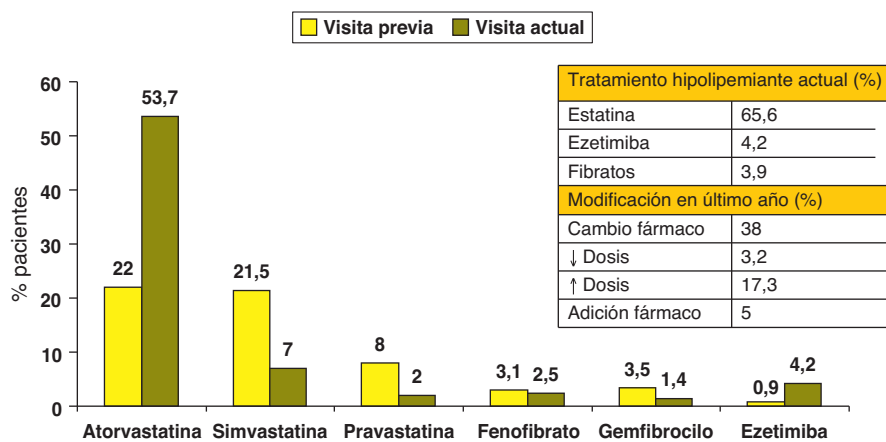
**Tabla 2** Tratamiento hipolipemiante y dosis media prescrita en la visita de la evaluación y en la previa (8,1 ± 5 meses antes)

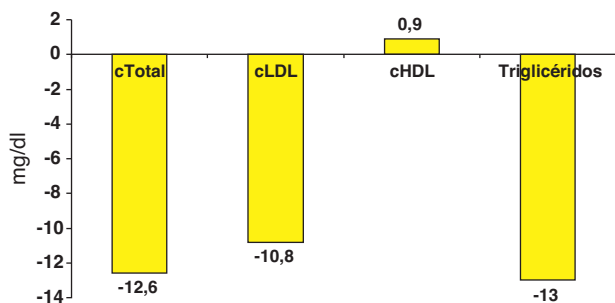
Tratamiento (n = 2.412)	Pacientes (%)	Dosis media (mg/día)
<b>Visita previa a la evaluación</b>		
Atorvastatina	22,0	21,2 ± 12,3
Simvastatina	21,5	23,1 ± 20,1
Pravastatina	8,0	20,4 ± 10,5
Fluvastatina	5,3	66,9 ± 22,1
Gemfibrozilo	3,5	823,4 ± 265
Fenofibrato	3,1	171,9 ± 53,4
Lovastatina	2,7	24,5 ± 11,7
Ezetimiba	0,9	10,0 ± 0,0
Otros	1,6	—
<b>Visita de la evaluación</b>		
Atorvastatina	53,7	28,0 ± 15,9
Simvastatina	7,0	26,4 ± 30,9
Ezetimiba	4,2	10,3 ± 1,8
Fenofibrato	2,5	158,3 ± 34,9
Fluvastatina	2,4	73,5 ± 17,3
Pravastatina	2,0	34,0 ± 54,2
Gemfibrozilo	1,4	847,3 ± 338,0
Ácidos grasos omega-3	1,1	1.725,3 ± 1.322,9
Otros	0,1	—

la analítica realizada en el mes previo o en la visita del estudio se muestran en la tabla 1. El 54,1% de los sujetos tenían el colesterol total < 200 mg/dl, el 28,6% el cLDL < 100 mg/dl, el 82,0% el cHDL > 40 mg/dl, el 33,8% el c-noHDL < 130 mg/dl y el 56,5% los triglicéridos < 150 mg/dl.

### Modificaciones del tratamiento y del control de la dislipemia desde la visita previa

En la figura 1 se exponen los cambios observados en el tratamiento farmacológico hipolipemiante, desde la visita y analítica previas realizadas 8,1 ± 5 meses antes de la visita del estudio. En el 38,7% de los pacientes se cambió

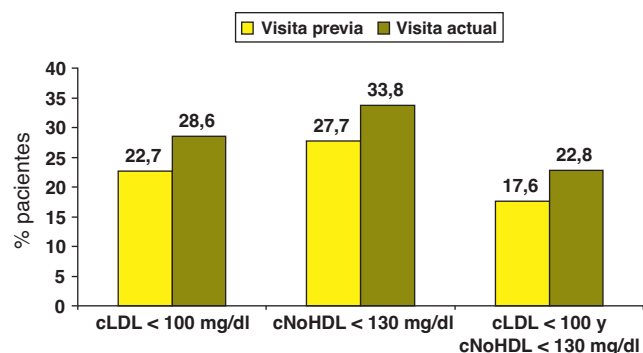
**Figura 1** Principales modificaciones del tratamiento hipolipemiante desde la visita previa realizada 8,1 ± 5 meses antes de la visita del estudio (actual).



**Figura 2** Variaciones en las concentraciones de lípidos entre la visita realizada 8,1 ± 5 meses antes del estudio (previa) y la del estudio (actual).

el fármaco hipolipemiante, en un 17,3% se aumentó la dosis y en un 5% se añadió otro fármaco. Las principales modificaciones fueron el incremento de la utilización (22,0 vs 53,7%) y la dosis ( $21 \pm 12$  mg/día vs  $28 \pm 16$  mg/día) de atorvastatina, y el mayor uso de ezetimiba (0,9 vs 4,2%). Estas modificaciones se acompañaron de la reducción de las concentraciones de colesterol total, cLDL y triglicéridos (fig. 2). Así mismo, se objetivó un aumento de la proporción de sujetos con cLDL < 100 mg/dl (22,7 vs 28,6%), c-noHDL < 130 mg/dl (27,7 vs 33,8%), y cLDL < 100 mg/dl y c-noHDL < 130 mg/dl (17,6 vs 22,1%), mientras que no se modificó el porcentaje de sujetos con cHDL > 40 mg/dl (80,5 vs 82,0%) y TG < 150 mg/dl (56,9 vs 56,5%) (fig. 3).

Los pacientes que mantenían cLDL > 100 mg/dl diferían de los que alcanzaron cLDL < 100 mg/dl en la proporción que constaba el diagnóstico de dislipemia (78 vs 73%;  $p < 0,01$ ) y en la concentración máxima de cLDL ( $177 \pm 38$  vs  $164 \pm 40$  mg/dl;  $p < 0,0001$ ), pero no en la de cHDL y triglicéridos. Los pacientes con cLDL > 100 mg/dl y c-noHDL > 130 mg/dl, respecto a los que alcanzaron este objetivo combinado, además de mayor concentración de cLDL máximo, también tenían mayores concentraciones de triglicéridos máximos ( $238 \pm 159$  vs  $205 \pm 114$  mg/dl;  $p < 0,02$ ) y menores de cHDL ( $52 \pm 19$  vs  $55 \pm 20$  mg/dl;  $p < 0,02$ ). En los pacientes que no cumplían el objetivo combinado respecto a los que si lo cumplían, la proporción de pacientes tratados con atorvastatina fue 55 vs 50% y con fibratos/ácidos grasos omega-3 5,4 y 3,7%, respectivamente.



**Figura 3** Proporción de pacientes que alcanzan los diferentes objetivos lipídicos en la visita realizada 8,1 ± 5 meses antes del estudio (previa) y la del estudio (actual).

## Discusión

En el presente estudio, llevado a cabo en una amplia muestra de pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en Atención Primaria, se evalúa la estrategia de tratamiento y el grado de consecución de los objetivos en la población española con diabetes tipo 2 y con las características del estudio CARDS<sup>10</sup>. Por tanto, se trata de pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con alto riesgo cardiovascular en los que la eficacia del tratamiento hipolipemiante está demostrada de forma concluyente. A pesar de ello, los resultados de este estudio muestran que en menos de la tercera parte de los pacientes se consigue llegar a los objetivos terapéuticos recomendados por la ATP III<sup>1</sup>. Este grado de consecución de los objetivos es muy modesto y contrasta con la elevada prevalencia de la dislipemia y que al 70% de los pacientes se les prescribió tratamiento farmacológico hipolipemiante. Ello muestra la dificultad para alcanzar los objetivos lipídicos en nuestro medio y refleja fielmente la realidad clínica de estrategia de tratamiento no adecuada e infratratamiento de la dislipemia en los pacientes con diabetes tipo 2.

En la diabetes se ha demostrado el beneficio de las estatinas tanto en prevención primaria como secundaria<sup>25</sup>. En pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, el estudio CARDS<sup>10</sup> mostró que 10 mg/día de atorvastatina redujeron un 40 y 19% las concentraciones de cLDL y TG respectivamente. El riesgo de un evento cardiovascular mayor se redujo un 37%, el de síndrome coronario agudo un 36%, la necesidad de revascularización miocárdica un 31% y el riesgo de ictus un 48%. El número de personas a tratar para evitar un episodio coronario mayor era de 38. Así mismo el estudio HPS<sup>5</sup> mostró que el tratamiento con 40 mg/día de simvastatina redujo un 33% el riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos dos estudios constituyen por tanto una clara evidencia de que la terapia con estatinas es muy efectiva en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. Estudios de prevención secundaria como el PROVE-IT<sup>26</sup> y el TNT<sup>27</sup> también mostraron que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la terapia más intensiva con estatinas conlleva mayor reducción de eventos cardiovasculares que la terapia menos intensiva. A pesar de estos datos y la existencia de las guías clínicas que recomiendan alcanzar los objetivos de cLDL < 100 mg/dl en los pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular, los resultados de este y otros estudios<sup>19-21</sup> muestran que la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos lipídicos es muy baja.

Son varios los estudios<sup>28-32</sup> que han demostrado la dificultad que entraña el control de los FRCV especialmente en el subgrupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular. En el estudio EUROASPIRE I, II y III<sup>29</sup>, el porcentaje de pacientes con colesterol total > 174 mg/dl disminuyó del 94,5% en 1991-1995 al 46,2% en 2006-2007, de forma paralela al incremento de uso de estatinas. Aunque la mejoría es importante, casi la mitad de los pacientes no alcanzaban los objetivos recomendados. Esta situación queda también reflejada en varios estudios realizados en España<sup>30-32</sup>, en los que el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos no llega al 50%.

En el presente estudio, el tratamiento hipolipemiante que recibían la mayoría de los pacientes en la visita previa a la del estudio era una estatina a dosis de equipotencia baja-media. La principal modificación consistió en el incremento



de la dosis equipotente de estatina, aumentando la dosis o utilizando un preparado más potente. Sin embargo, a pesar de estos cambios positivos del tratamiento hipolipemiante, como ocurre en otros estudios<sup>20,21</sup>, la terapéutica persiste claramente subóptima ya que no consigue un incremento relevante de la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos. Las posibles causas que contribuyen a esta dificultad en la consecución de los objetivos son múltiples e incluyen aspectos relacionados con la adherencia<sup>33,34</sup>, pero también con la estrategia terapéutica utilizada. Ello resulta especialmente relevante en situaciones como la dislipemia y otras enfermedades crónicas en las que la inercia terapéutica está ampliamente documentada y se relaciona con el infratratamiento de las mismas<sup>35</sup>. Los preparados y dosis de estatinas recogidas en la visita previa a la del estudio sugieren que la dosis equipotente inicial era predominantemente baja-media en la mayoría de los pacientes. Esta estrategia, que no suele tener en cuenta los niveles de cLDL basales y la reducción necesaria para alcanzar los objetivos es habitual y, unida a la inercia relacionada con la falta de titulación posterior adecuada de la dosis, se ha relacionado con la dificultad para alcanzar los objetivos<sup>20,36</sup>. Existen pruebas claras del beneficio que comporta el tratamiento con estatinas en los pacientes con diabetes, que la utilización de dosis elevadas no se asocia con incremento importante de los efectos secundarios<sup>37</sup> y que la utilización más intensiva de la monoterapia con estatinas consigue los objetivos en una proporción sustancial de pacientes<sup>38</sup>. Todo ello sugiere que la estrategia más adecuada es iniciar el tratamiento con una estatina a la dosis requerida para conseguir el objetivo cLDL propuesto<sup>39</sup>. Posteriormente, si no se alcanza el objetivo y sabiendo que al doblar la dosis se consigue una reducción del cLDL adicional del 6%, se puede aumentar la dosis de estatina o añadir un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol o ácido nicotínico.

Aún en aquellos estudios en los que se consiguen reducciones agresivas del cLDL, persiste un riesgo cardiovascular residual que es particularmente elevado en los pacientes con diabetes y que se ha relacionado con los niveles bajos de cHDL y altos de triglicéridos<sup>40-42</sup>. En estas situaciones, el cálculo del c-noHDL permite obtener una estimación del colesterol aterogénico y se considera como objetivo terapéutico secundario, tras alcanzar los objetivos de cLDL en los pacientes con hipertrigliceridemia ( $\geq 200$  mg/dL)<sup>1</sup>. En el presente estudio el 33,8% de los pacientes tenían concentraciones de c-noHDL  $< 130$  mg/dl, el 56,5% triglicéridos  $< 150$  mg/dL y solo el 22,1% el objetivo combinado c-LDL  $< 100$  mg/dl y c-no HDL  $< 130$  mg/dl. En estos casos, para corregir las alteraciones presentes y alcanzar los objetivos de c-noHDL, frecuentemente era necesario añadir un fibrato, si la alteración más importante es la hipertrigliceridemia, o ácido nicotínico, o si la alteración predominante es el cHDL bajo<sup>43,44</sup>. Sin embargo, la utilización de otros hipolipemiantes diferentes de la estatina era rara y la de fibratos incluso se redujo en el año previo a la evaluación. Esta es una situación habitual en la práctica clínica<sup>45</sup> que probablemente tiene que ver con el excesivo miedo a los efectos adversos de la combinación de hipolipemiantes y la falta de evidencia en la prevención de episodios cardiovasculares.

El estudio tiene la limitación de partir de una muestra de médicos no aleatorizada, pero este sesgo consideramos que se ha minimizado con la distribución por todas las

comunidades y la elección de un diseño retrospectivo de pacientes consecutivos y, por tanto, sin posibilidad de modificar la práctica habitual o la prescripción. Además, los datos de este estudio no son discordantes con los descritos en la literatura respecto a niveles de lípidos y las pautas de tratamiento según el consumo de las diferentes estatinas a nivel nacional, lo que consideramos apoya la representatividad de la muestra estudiada.

En resumen, a pesar de la amplia evidencia existente acerca de la eficacia del tratamiento hipolipemiante y la consecución de los objetivos en los pacientes con diabetes tipo 2, la mayoría de los pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular no alcanzan los objetivos propuestos por el ATP III. Los cambios realizados el año previo a la evaluación afectan casi exclusivamente al incremento de la dosis equipotente de estatina y resultan claramente insuficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos. Estos datos indican la necesidad de mejorar la estrategia terapéutica de la dislipemia en los pacientes con diabetes, de forma que permita alcanzar los objetivos recomendados a la mayoría de los pacientes y, dentro de un abordaje multifactorial y global de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, contribuir a la reducción de la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población con diabetes tipo 2.

## Conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado por Pfizer. El Dr. A. Pérez ha recibido honorarios por conferencias y/o asesorías de Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Schering-Plough y Solvay Pharma; la Dra. C. González ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer, y los Dres. M.A. Hernández-Presa y J. Chaves son empleados de Pfizer.

## Bibliografía

1. 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.
2. Golf Jr DC, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, et al., ACCORD Study Group. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current Knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *AM J Cardiol*. 2007;99:4i-20i.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
4. Sacks FM, TonKin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: The Prospective Pravastatin pooling Project. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
5. 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.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular

- disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, 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.
  8. Turner RC, Millns H, Neill HAW, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *BMJ.* 1998;316:823–8.
  9. Heart protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
  10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al., on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685–96.
  11. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:681–9.
  12. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard VJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and recurrent Events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation.* 1998;98:2513–9.
  13. 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.
  14. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106:2055–60.
  15. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind placebo-controlled study of extended release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110:3512–7.
  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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410–8.
  17. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 3 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849–61.
  18. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316:823–8.
  19. Leiter LA, Betteridge J, Chacra AR, Chait A, Ferrannini E, Haffner SM, et al., on behalf of the AUDIT Study Steering Committee. AUDIT study. Evidence of global undertreatment of dyslipidaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006;6:31–40.
  20. García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, et al., REALITY Study Group. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics.* 2004;22 Suppl 3:S1–12.
  21. Van Ganse E, Laforest L, Alemão E, Davies G, Gutkin S, Yin D. Lipid modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1389–99.
  22. Díaz de Rojas F, De Frutos T, Ponte A, Mateos Chacón J, Vitale GC, for the PRINCEPS Investigators. Coronary Heart Disease and Dyslipidemia: A Cross-Sectional Evaluation of Prevalence, Current Treatment, and Clinical Control in a Large Cohort of Spanish High-Risk Patients: The PRINCEPS Study. *Prev Cardiol.* 2009;12:65–71.
  23. de la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, et al. Effect of a global intervention in the integral control of multiple risk factors in patients at high or very high cardiovascular risk. CIFARC 2 project. *Rev Clin Esp.* 2007;203:112–20.
  24. Lahoz-Rallo B, Blanco-González M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Méndez-Segovia JC, Moratalla-Rodríguez G, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:436–44.
  25. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering treatment in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
  26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
  27. Shephard J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. 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.
  28. Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton 3rd LJ, Roger VL, Ransom J, O'Brien PC, et al. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:445–51.
  29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929–40.
  30. Álvarez-Sala L, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control de los factores de riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc).* 2005;124:406–10.
  31. Grupo ECLIPSE. Eficacia del control de los factores de riesgo cardiovascular en la población con diabetes tipo 2 de la provincia de Ciudad Real. *Rev Clin Esp.* 2005;205:218–22.
  32. De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garre J, Camafort M, et al. Control integral de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Proyecto CIFARC. *Med Clin (Barc).* 2005;124:44–9.
  33. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21:311–6.
  34. Casebeer L, Huber C, Bennett N, Shillman R, Abdolrasulnia M, Salinas GD, et al. Improving the physician-patient cardiovascular risk dialogue to improve statin adherence. *BMC Fam Pract.* 2009;10:48.

35. Hsu WC. Consequences of delaying progression to optimal therapy in patients with type 2 diabetes not achieving glycemic goals. *South Med J*. 2009;102:67–76.
36. Krobot KJ, Yin DD, Alemao E, Steinhagen-Thiessen E. Real-world effectiveness of lipid-lowering therapy in male and female outpatients with coronary heart disease: relation to pre-treatment low-density lipoprotein-cholesterol, pre-treatment coronary heart disease risk, and other factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:37–45.
37. Walters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96:69F–75F.
38. Athyros VG, Papageorgiou AA, Merouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:220–8.
39. Leiter LA, Martineau P, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. How to reach LDL targets quickly in patients with diabetes or metabolic syndrome. *J Fam Pract*. 2008;57:661–8.
40. Alagona Jr P. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care*. 2009;15:S65–73.
41. 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.
42. 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.
43. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg 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.
44. 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.
45. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin 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.