

Los lípidos y la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético

Ángel Díaz Rodríguez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinador Nacional del Grupo de Lípidos de SEMERGEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye el 90% de los casos de DM y se está erigiendo en una auténtica pandemia. Su prevalencia en nuestro país es del 13,9%. A nivel mundial, fue del 8,3% (366 millones) en el año 2011 y se estima que en el año 2030 habrá 552 millones de diabéticos, de manera que afectará al 9,9% de la población mundial, considerándose la enfermedad metabólica crónica grave más frecuente en la población¹.

Los diabéticos necesitan al menos de dos a tres veces más los recursos de atención de salud que las personas que no tienen DM, y su cuidado puede representar hasta el 15% de los presupuestos nacionales de salud, hasta el punto de que es el cuarto problema de salud al que se dedican mayores recursos económicos; el gasto originado por complicaciones crónicas derivadas es tres veces mayor que el de su control y seguimiento².

Los diabéticos tipo 2 tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de ECV que la población no diabética con similar edad, sexo y otros FRCV³. La DM confiere un equivalente de riesgo de envejecimiento de 15 años. La transición de un riesgo moderado a un riesgo alto se produce a los 48 años para los varones y a los 56 para mujeres⁴.

Todos los adultos con DM tienen un riesgo elevado de ECV independiente de la edad o del tipo de DM, en comparación con los no diabéticos. Este riesgo se incrementa con los años de evolución de la DM, de tal manera que las personas en edad media y las ancianas, especialmente aquellas con una DM2 de más de 10 años de evolución, tienen alto RCV, equivalente de enfermedad coronaria⁵, por lo que requieren estrategias agresivas para disminuir ese riesgo. Los jóvenes por debajo de los 40 años, por lo menos a corto plazo, tienen un riesgo bajo o moderado de ECV, y al menos en los primeros años de evolución de su enfermedad serían candidatos a prevención primaria cardiovascular.

Las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis, base etiopatogénica de la ECV, son el origen del

70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes diabéticos; la cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de muerte⁶. En algunos grupos de edad, las personas con DM tienen un aumento de dos veces en el riesgo de accidente cerebrovascular⁷. Por ello, para prevenir las complicaciones macrovasculares, además del control glucémico se requiere un control global e intensivo de todos los FRCV presentes en cada paciente.

La dislipemia es dos o tres veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética, aparece en un 40-60% de los pacientes diabéticos y, aunque es el componente fundamental del alto RCV en la DM, la corrección de las alteraciones del metabolismo lipídico, especialmente de la dislipemia aterogénica, será difícil si el control glucémico es deficiente.

El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es el objetivo primario de tratamiento a conseguir. En el estudio UKPDS, el c-LDL fue el factor predictivo más decisivo de riesgo de cardiopatía isquémica en las personas con DM. Un aumento de 1 mmol/l (40 mg/dl) de c-LDL supuso un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica del 57%, y un incremento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) de 0,1 mmol/l (4 mg/dl), un 15% de reducción. Un aumento de 10 mmHg de la presión arterial sistólica supuso un incremento del riesgo del 15%, y un aumento del nivel de hemoglobina glucosilada de un 1%, un incremento del riesgo del 11%. Estos datos respaldan la necesidad de reducir el c-LDL para disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica en las personas con DM⁸.

En la actualidad, la mayoría de las guías nacionales e internacionales consideran a la DM2 como un equivalente de cardiopatía isquémica con objetivos de prevención secundaria, es decir, c-LDL < 100 mg/dl en diabéticos de alto riesgo y < 70 mg/dl en los de muy alto riesgo (diabéticos con ECV establecida)⁹⁻¹¹. La última guía europea de las SEC-SEA (Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Aterosclerosis) establece como objetivo de c-LDL en los pa-

cientes de muy alto riesgo, en los que incluye a los diabéticos tipo 2 y a los tipo 1 con lesión orgánica (p. ej., microalbuminuria), cifras de c-LDL < 70 mg/dl, con un nivel de evidencia IA; si no se puede lograr este objetivo, al menos será necesario reducir en un 50% los niveles de c-LDL¹².

El tratamiento de elección para conseguir estos objetivos son las estatinas¹³, que se deben elegir en función de su potencia para reducir el c-LDL¹². Sin embargo, un metaanálisis publicado en el año 2010 puso de manifiesto que el tratamiento con estatinas se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar DM del 9%, e incluso mayor en los pacientes de más edad¹⁴. Adicionalmente, los sujetos prediabéticos tratados con estatinas están expuestos a un ligero incremento del riesgo de desarrollar DM.

Otro metaanálisis más reciente muestra que el tratamiento con dosis altas de estatinas se asoció a un aumento del riesgo de DM de nuevo diagnóstico si lo comparamos con la terapia basada en dosis más bajas de estatinas¹⁹. En comparación con las dosis moderadas, en el tratamiento con estatinas a altas dosis, el número necesario para producir un nuevo caso de DM en un año fue de 498 pacientes por cada 1.000 pacientes tratados, mientras que el número necesario para evitar un nuevo evento cardiovascular fue de 155 de cada 1.000 pacientes tratados. Por este motivo, el análisis riesgo-beneficio aconseja seguir tratando con estatinas, ya que por cada nuevo caso de DM de nueva aparición se evitan tres eventos cardiovasculares¹⁵.

En otro trabajo publicado con posterioridad se cuantifica este riesgo de DM de nueva aparición entre un 9 y un 13%, según los metaanálisis revisados¹⁶, y hay más trabajos que apuntan en la misma dirección¹⁷⁻¹⁹. Por ello, los pacientes de alto RCV y prediabéticos nos llevan a una situación paradójica, en la que los beneficios superan ampliamente a los efectos adversos; a pesar de que se mantenga la terapia hipolipemiente, nos obliga a seguir estudiando el impacto real de esta asociación de riesgos, por lo que se recomienda un control glucémico más estricto en los pacientes tratados con estatinas.

Estos datos ponen de manifiesto que cualquier decisión terapéutica lleva asociada un riesgo de posibles efectos secundarios, muchas veces desconocidos en el momento de iniciar estos tratamientos. Por eso debemos individualizar a cada

paciente en concreto en función del tiempo de evolución y su RCV. Sobre todo los pacientes jóvenes, prediabéticos o diabéticos de corta evolución nos invitan a reflexionar y probablemente a no introducir estatinas si no asocian algún FRCV o su riesgo es bajo o moderado. Resultados de estudios realizados con pitavastatina muestran que tiene un perfil neutro o favorable en pacientes prediabéticos y diabéticos, lo que la convierte en una buena alternativa en estos pacientes²⁰.

En un porcentaje importante de pacientes diabéticos, a pesar de seguir un tratamiento óptimo con estatinas y de lograr los objetivos de control de c-LDL, persiste un riesgo residual inaceptablemente elevado de sufrir ECV, atribuido principalmente a la dislipemia aterogénica (elevación de triglicéridos, descenso del c-HDL y aumento de partículas LDL pequeñas y densas)²¹⁻²³. Para el correcto abordaje de la dislipemia del paciente diabético una vez conseguidos los objetivos de control de c-LDL, se debe realizar un tratamiento global del perfil lipídico que asocie a la terapia de estatinas los fibratos²⁴ o niacina o ácidos grasos omega 3; en este caso, el objetivo de control son los niveles de colesterol no-HDL < 100 mg/dl si existe ECV establecida y < 130 mg/dl en diabéticos sin ECV establecida²⁵. Si bien, los últimos datos procedentes del estudio AIM-HIGH no proporcionan soporte para el uso de niacina como una terapia complementaria a las estatinas en pacientes con enfermedad estable que tienen bien controlados los niveles de c-LDL²⁶. El fenofibrato se asoció a la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia aterogénica²⁷.

En conclusión, se debe establecer tratamiento con estatinas en todos los pacientes con DM2 mayores de 40 años que tengan algún otro FRCV, con objetivos de prevención secundaria. Los pacientes de reciente diagnóstico de menos de 10 años de evolución que no agreguen ningún otro FRCV son tributarios de tratamiento con objetivos de prevención primaria, con especial atención a los pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio y a los prediabéticos. El objetivo primario de tratamiento sigue siendo el c-LDL y, una vez conseguido éste, en aquellos pacientes que exhiban una dislipemia aterogénica se deben conseguir los objetivos secundarios de descenso de triglicéridos < 150 mg/dl y aumentos de c-HDL > 45 mg/dl, con terapia combinada de estatinas y fenofibrato o niacina o ácidos grasos omega 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF Diabetes Atlas. Fifth edition 2011. Última consulta: 07/01/2012. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/news/fifth-edition-release>.
2. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:293-301.

3. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 15. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>.
4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1):32-7.
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171(5):404-10.
6. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):15-9.
7. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008;31:1132-7.
8. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. 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. 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.
10. Grundy SM, Cleeman JI, 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.
11. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* January 2012;35(Suppl 1):S4-S10; doi:10.2337/dc12-s004.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wilklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011;32:1769-818.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, 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(9607):117-25.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
15. Preis D, Rao S, Welsh P, Surphy SA, Ho JE, Wolters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
16. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011;26(4):342-7. Review.
17. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14):1535-45.
18. Culver AL, Okene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich D, Wactawski-Wende J, et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172(2):144-52.
19. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1209-16.
20. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:601-9.
21. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7):1225-8. Review.
22. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(4):319-35. Review.
23. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010;106(6):757-63.
24. Jun M, Foote C, LV J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
25. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
26. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.
27. Ginsberg H, Elam B, Lovato L, Crouse J, Leiter L, Linz P, et al. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.