

Colesterol revisado

José Manuel Comas Samper

Centro de Salud de La Puebla de Montalbán (Toledo)

Durante el pasado congreso anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, entre las comunicaciones presentadas relacionadas con el tema lipídico, se priorizaron dos de ellas por el interés y la novedad que representan.

Se presentó una comunicación relacionada con los anticuerpos a los componentes de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en pacientes con diabetes tipo 2 y su asociación con las modificaciones en las propiedades antiaterogénicas, considerada de interés.

Se reseñaba que la diabetes tipo 2 es principalmente un trastorno metabólico, con una afectación vascular importante. En los pacientes con diabetes tipo 2, el riesgo de desarrollar aterosclerosis a una edad temprana es de tres a cinco veces mayor que en los no diabéticos después de controlar otros factores de riesgo.

Tomaron como referencia que las propiedades antiaterogénicas del c-HDL son bien conocidas (evitan la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y su captación por los monocitos y la consiguiente inhibición de la producción de citocinas inducida por las moléculas de adhesión) e identificaron previamente las anti-HDL (AHDL) presentes en diferentes condiciones médicas y que están relacionadas con los cambios en las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de c-HDL.

Este estudio se realizó para determinar la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes componentes de c-HDL en pacientes con diabetes tipo 2 y establecer una posible relación entre estos anticuerpos y las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del c-HDL.

Se incluyeron 35 pacientes con diabetes tipo 2 y se compararon con una edad y sexo de control los anticuerpos IgG (inmunoglobulina G) contra el c-HDL, apolipoproteínas (Apo AI, A II y CI) y la paraoxonasa 1 (PON1) se determinó por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, a nivel vascular y mediante moléculas de adhesión intercelular (VCAM-1 e ICAM-1).

El perfil de lípidos en plasma se determinó por técnicas enzimáticas, la actividad de PON1 se evaluó mediante la cuantificación de la formación de nitrofenol y los metabolitos del óxido nítrico (NOx) se midieron por la reacción de Griess.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tenían mayores títulos de IgG AHDL ($p < 0,0001$), Apo AI ($p = 0,005$), y anticuerpos aPON1 ($p < 0,0001$), una menor actividad de PON1 ($p < 0,0001$) y la media de los niveles de c-HDL (el nivel de $p = 0,0003$) y el aumento de VCAM-1 ($p = 0,037$), ICAM-1 ($p = 0,018$) y NOx ($p = 0,014$) que los controles sanos. No hubo diferencias en los anticuerpos aApo A-II y aApo CI e IgG AHDL directamente relacionados con los niveles de aApo AI ($p = 0,022$) y aPON1 ($p = 0,006$). aApo AI y anticuerpos aPON1 se asociaron con una disminución de la actividad de PON1 ($p = 0,023$ y $p = 0,004$) y el aumento de la disfunción endotelial valorado por VCAM-1 ($p = 0,005$ y $p = 0,023$), ICAM-1 ($p = 0,004$ y $p = 0,002$) y NOx ($p = 0,028$ y $p = 0,007$).

CONCLUSIÓN

En este estudio, hubo anticuerpos IgG AHDL, aApo A1 y aPON1 en la diabetes tipo 2, sin signos clínicos de enfermedad autoinmune. Estos resultados sugieren que los anticuerpos AHDL podrían ser una «familia» de autoanticuerpos en los que Apo AI y PON1 parecen ser los principales objetivos. Estos anticuerpos se asocian con una menor actividad de PON1 y mayores VCAM-1, ICAM-1 y NOx, y pueden contribuir a la patogénesis de la aterosclerosis.

En la segunda comunicación de interés, se analizaba la variabilidad estacional de los lípidos en la diabetes tipo 2.

De acuerdo con los estudios previos realizados en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad coronaria, mostraron una variación estacional en los niveles de lípidos, con niveles de colesterol más altos en otoño e invierno que en primavera y verano. No se comunicaron datos para los pacientes

diabéticos. El objetivo del estudio fue evaluar la variabilidad estacional de los lípidos en pacientes diabéticos tipo 2.

En un estudio retrospectivo de un grupo de 302 pacientes (183 mujeres y 119 hombres) ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre $64,5 \pm 9,0$ años, fueron evaluados consecutivamente durante dos años (otoño/invierno [(O/I)] y primavera/verano [P/V]). Todos los pacientes estudiados tenían sin modificar los lípidos y en las terapias de fármacos y de hipoglucemia, cuando están presentes, las dosis de insulina no se modificaron en $> 10\%$ a través de la observación. En todos los pacientes se recogieron los índices antropométricos, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y el perfil lipídico: colesterol total (CT), colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), triglicéridos (TRG), colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y no-HDL (no c-HDL).

Los pacientes ambulatorios mostraron una HbA_{1c} del $7,1 \pm 0,8\%$ con $6,6 \pm 5,5$ años la duración de la diabetes. El 89,0% fue tratado con la metformina (Met), con tiazolidinediones el 7,4%, el 30,2% con sulfonilureas (SU), el 28,2% con Met + SU en asociación y el 11,4% con insulina. Entre los pacientes estudiados, el 62,4% está siendo tratado en la actualidad con fármacos antihipertensivos y el 45% con estatinas. Durante los cuatro períodos de recolección de datos, los niveles de HbA_{1c} mostraron variabilidad estacional con una mediana del 6,82% en O/I y del 6,6% en el P/V, sin significación estadística. En cambio, hubo una diferencia estacional estadísticamente significativa de los lípidos, con mayores niveles promedio en O/I que en P/V, tanto en pacientes sin o con tratamiento de estatinas. En particular, la mediana de los niveles de CT en O/I fue de 196,5 mg/dl frente a 189 mg/dl ($p < 0,001$) en pacientes sin estatinas y 167 mg/dl frente a 165 mg/dl ($p < 0,05$) en pacientes con estatinas ($p < 0,05$). La mediana de los niveles de c-LDL que se observaron fue de 120 mg/dl en O/I frente a 111 mg/dl en P/V ($p < 0,001$) sin estatinas y de 88,7 mg/dl frente a 86,5 mg/dl con estatinas ($p < 0,05$). Un aumento significativo entre O/I y P/V de los niveles de c-HDL sólo se observó en los hombres, tanto sin ($42,5$ mg/dl frente a 44 mg/dl, $p < 0,001$) como con la terapia con estatinas (40 mg/dl frente a 42 mg/dl, $p < 0,05$), respectivamente. La mediana de los niveles más altos de TRG importantes se observó en O/I frente a P/V, que muestra $128,5$ mg/dl frente a 125 mg/dl ($p < 0,05$) en pacientes no tratados y 126 mg/dl frente a 123 mg/dl ($p < 0,05$) en los pacientes con estatinas. La mediana no-c-HDL también fue significativamente más elevada en O/I que en P/V: 145 mg/dl frente a 137 mg/dl ($p < 0,001$) para los sujetos no tratados y 114 mg/dl frente a 110 mg/dl ($p < 0,001$) en pacientes con estatinas. Cuando los objetivos de los lípidos se examinaron por estaciones, las tasas de éxito fueron mayores en P/V que en O/I. De hecho, el objetivo de c-LDL

< 100 mg/dl fue alcanzado por los pacientes en un 27% en el P/V frente al 23,3% en O/I en el grupo sin estatinas ($p < 0,05$) y un 70,7 frente al 67% del grupo con estatinas ($p < 0,05$). El objetivo del no-c-HDL < 130 mg/dl fue alcanzado por más pacientes en P/V que en O/I, sólo para los pacientes con estatinas (el 51,6 frente al 34%, $p < 0,001$). Por otra parte, los niveles de TRG < 150 mg/dl fueron alcanzados por más pacientes en P/V que en O/I: el 75 frente al 70% sin tratamiento de lípidos, el 73 frente al 68% con estatinas y el 66,7 frente al 50% con los fármacos lipídicos ($p < 0,001$ para todos).

En pacientes ambulatorios con clínica de DM2, por primera vez se observó una variabilidad estacional de los lípidos, con un pico en O/I y P/V en el punto más bajo. Estos datos podrían sugerir un tratamiento de lípidos menos agresivo durante las estaciones más cálidas con el fin de aumentar el cumplimiento de los pacientes con DM2 respecto a la multiterapia.

Se desarrollaron dos mesas relacionadas con lípidos y diabetes.

MESA 1: LAS ESTATINAS SON ÚTILES INDEPENDIEMENTE DEL NIVEL DE COLESTEROL EN LA SANGRE

Partió con la pregunta relacionada con el beneficio de las estatinas en pacientes diabéticos dependiendo del nivel de colesterol pretratamiento de la sangre y un metaanálisis relacionado con la eficacia de la terapia para reducir el colesterol en 18.686 personas con diabetes en 14 ensayos aleatorios de estatinas, y a partir del Heart Protection Study, en el que se incluyeron 5.963 pacientes diabéticos y 14.573 pacientes no diabéticos con enfermedad arterial oclusiva, hizo también referencias del estudio CARDS y de la propuesta en los estándares de la ADA 2011, proponiendo tratar con estatinas que deben añadirse a la terapia basada en los estilos de vida, independientemente de los niveles basales de lípidos, para los pacientes diabéticos.

Se concluyó que se debe informar a todos los pacientes diabéticos sobre los riesgos y efectos de las estatinas en relación con el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, así como usar valores de riesgo absoluto y los datos de reducción de riesgos.

MESA 2: LÍPIDOS EN DIABETES, ¿POR QUÉ TAN BAJOS?

Tomando como referencia los factores de riesgo para la enfermedad coronaria asociada con c-LDL elevado, c-HDL bajo, HbA_{1c} , presión arterial sistólica y tabaco, así como para el infarto de miocardio asociado con c-LDL elevado, c-HDL bajo, presión arterial diastólica, HbA_{1c} y tabaco, se plantea la reducción del ries-

go cardiovascular en diabetes tomando como base la reducción de colesterol, el control glucémico, el control de la presión arterial, antiagregantes plaquetarios y cambios en el estilo de vida.

Con las objeciones en el caso del control glucémico y de la presión arterial de los resultados del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes y del riesgo de sangrado con los antiagregantes, se detallan las intervenciones con estatinas frente a placebo, altas dosis frente a bajas dosis y otras intervenciones sobre grupos de pacientes en prevención primaria, secundaria, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica.

A partir de la referencia CTT (Cholesterol Treatment Trialists') y de los efectos basados en la reducción de c-LDL junto con los resultados de estudios (PROVE-IT [Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy], TNT [Treating to New Targets Trial], IDEAL [High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial], SHARP [Study of Heart and Renal Protection] y A-Z [Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial]), se volcaron las controversias reflejadas en el control de la enfermedad coronaria estable.

El proyecto prospectivo mediante la puesta en común con pravastatina (PPPP) y la combinación de los resultados del West of Scotland Coronary Prevention Study, el Cholesterol and Recurrent Events Trial y el Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Trial, demostraron reducciones en eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica moderada.

Cabe destacar también los ensayos con rosuvastatina en la insuficiencia cardíaca crónica de origen isquémico y de cualquier origen con resultados controvertidos.

En el sumario de la mesa se reflejó que las estatinas reducen el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes, que existe evidencia favorable a una mayor dosis de estatinas en pacientes con diabetes (en particular atorvastatina) y que existe una evidencia limitada con otras intervenciones para bajar el colesterol.

Como conclusión de la mesa, se pone de relieve que existe la necesidad de un ensayo que combine lo mejor de los tratamientos actuales disponibles (atorvastatina en dosis de 80 mg más ezetimiba en dosis de 10 mg).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
- 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.
- Colhoun H, Betteridge J, Durrington P, Timan G, Neil H, Livingstone S, et al. 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.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 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(15):1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 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.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease Study Group (LIPID). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.