



Introducción

La asociación entre diabetes y dislipidemia es una observación frecuente de la práctica clínica; esto no es casualidad, pues la diabetes forma parte, junto con la dislipidemia, del síndrome X (de resistencia a la insulina) que se describió hace décadas. Hablar de dislipidemia diabética es hablar de vasculopatía diabética; aun más, es aceptar que la diabetes tipo 2 es por sí misma una enfermedad vascular. Es evidente que los diabéticos tipo 2 mueren con los años por infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o complicaciones de arteriopatía periférica. La enfermedad cardiovascular y los ACV representan entre el 65% y el 85% de las causas de muerte en estos enfermos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes diabéticos sin antecedentes de IAM tienen similar riesgo cardiovascular que aquellos con historia de enfermedad cardiovascular (ECV) sin diabetes.

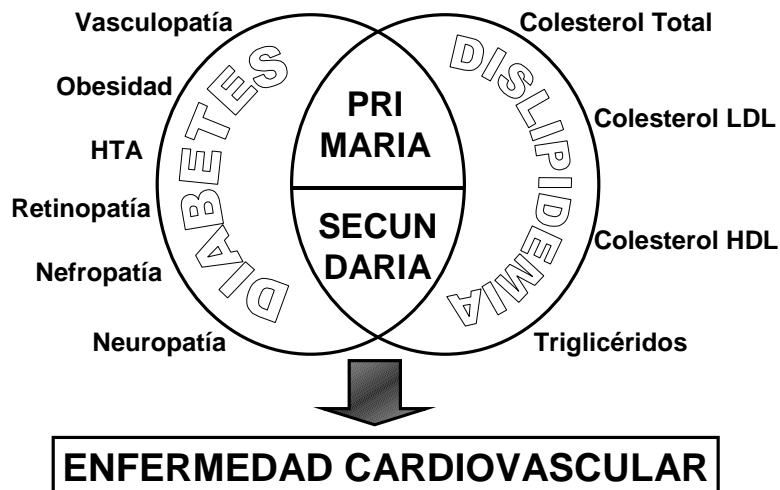
Este concepto es tan aceptado actualmente que, en las normativas del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) publicadas en 2001, se considera a la diabetes como una enfermedad de altísimo riesgo cardiovascular. Así, tanto los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la dislipidemia del paciente diabético como los niveles de lípidos a los cuales se debe administrar drogas son los mismos que los que se indican en un sujeto no diabético que ha padecido un IAM. En otras palabras, los cuidados que se debe tener con un paciente diabético tipo 2 son los mismos que se debe tener con un enfermo sin diabetes con antecedentes de un IAM previo.

En los gráficos de este texto se muestra sinópticamente la relación entre la diabetes y la dislipidemia, los factores de sinergismo tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2, el vínculo con los triglicéridos, las fracciones de colesterol unidas a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y baja densidad (LDLc), la evidencia para la intervención farmacológica y, finalmente, los niveles de intervención.

La figura siguiente es un recordatorio de las diferentes causas que pueden derivar en la presencia de dislipidemia en un paciente diabético, pero al momento de decidir la conducta a seguir, es importante ocuparse también de descartar la acción de algunos fármacos que, potencialmente, pueden el origen o la potenciación del problema. Entre los agentes farmacológicos que con frecuencia se asocian con el tratamiento de la diabetes y pueden incluirse en esta lista están los glucocorticoides, los betabloqueantes, la amiodarona, la ciclosporina, las altas dosis de tiazidas, los retinoides, la paroxetina y la digoxina. Algunas drogas usadas en diabéticos (algunos fibratos, tiazolidinodionas, preparados de ácidos omega-3) pueden aumentar el LDLc más notoriamente en ausencia de estatinas.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	01/09	16/09

LIPIDOS Y DIABETES

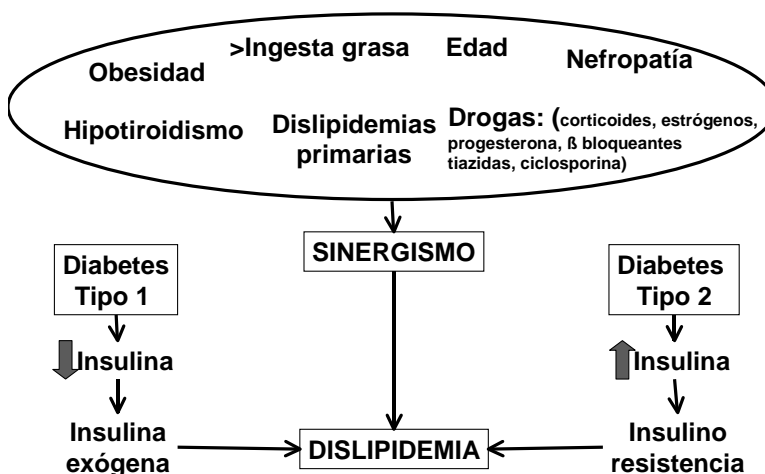


En el esquema se aprecian (a la izquierda) algunas de las complicaciones de la diabetes (macroangiopáticas y microangiopáticas) y, a la derecha, las diferentes fracciones lipídicas. En la intersección se recuerda la presencia de dislipidemia primaria en diabetes (con alta asociación). La vía final es la enfermedad cardiovascular, consecuencia de todos los elementos mencionados.

Si bien la figura siguiente continúa teniendo vigencia, desde el punto de vista didáctico, en 2013 y a la luz de la evidencia de diferentes estudios, los factores de riesgo para enfermedad coronaria han aumentado. Los mayores factores de riesgo lo constituyen la edad avanzada, la elevación del colesterol total, la elevación del colesterol no-HDLc, el aumento del LDLc, el descenso de HDLc, la hipertensión, el tabaquismo, el antecedente familiar de ECV y la enfermedad renal crónica. Son factores adicionales la obesidad abdominal, el antecedente familiar de dislipidemia, la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, la hipertrigliceridemia de ayuno o posprandial y la poliquistosis ovárica.

Entre los factores de riesgo no tradicionales se incluyen la elevada lipoproteína (a), los factores de coagulación elevados, los marcadores de inflamación elevados (proteína C-reactiva de alta sensibilidad, lipoproteínas asociadas a fosfolipasa A2, mieloperoxidasa), la hiperhomocisteinemia, la presencia de ciertas isoformas de apolipoproteína [apo] E4, la hiperuricemia, el descenso de apolipoproteína A-1, la elevación de la relación B/apo A-1 y la disminución del número de partículas HDL pequeñas.

DISLIPIDEMIA EN DIABETES TIPO 1 Y 2



Este gráfico muestra algunos de los elementos que sinérgicamente pueden colaborar en la dislipidemia diabética.

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Prevalencia en diabéticos y no diabéticos

Hipertrigliceridemia > 400 mg. %

hombres diabéticos > 15 %
mujeres diabéticas < 5 %

Hipertrigliceridemia > 2000 mg. %

población general 1.8 por 10000
diabéticos no tratados 50 por 10000
50 % son diabéticos

La hipertrigliceridemia se presenta a menudo en los diabéticos, en especial aquellas de altos niveles que no son frecuentes en la práctica clínica. Hoy se acepta que constituye un factor independiente de riesgo cardiovascular.



LDL EN DIABETES

- υ **Generalmente normal en diabetes tipo1.**
- υ **Tendencia a estar enriquecida con VLDL.**
- υ **Formación de LDL pequeñas y densas (fenotipo subclase patrón B).**
- υ **LDL con mayor peroxidación y tendencia a atravesar la íntima de los vasos.**

El LDLc es el objetivo principal de tratamiento en la diabetes tipo 2. Las formas pequeñas y densas de LDL son las más aterogénicas, y su génesis tiene lugar especialmente a partir de la glucosilación de las lipoproteínas.

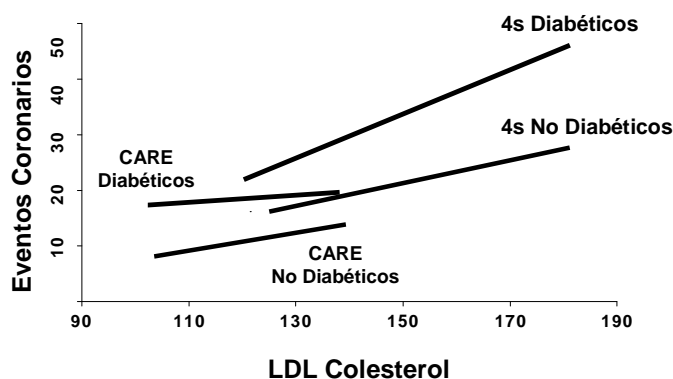
HDL EN DIABETES TIPO 2

- υ **Generalmente 15 a 20 % más bajos niveles de HDL que la población no diabética.**
- υ **Disminución de la acción de la paroxonasa ligada a la acción antioxidante de las HDL sobre las LDL y las membranas celulares.**

Las HDLc son de suma importancia por su carácter protector, el único elemento capaz de aumentarlas es el ejercicio físico.

EFFECTOS DE LA REDUCCION DE LDL

Pacientes diabéticos y no diabéticos con
enfermedad coronaria (4S y CARE)



A partir de los estudios 4S y CARE quedó demostrado el efecto beneficioso de las estatinas (*sinvastatina*) y los fibratos (*gemfibrozil*) para la prevención de eventos cardiovasculares.

En las recomendaciones de 2013 de la *American Diabetes Association* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* para pacientes con diabetes tipo 2 se plantea que:

- La meta de LDLc es menor de 100 mg/dl si no hay factores de riesgo cardiovascular, o en pacientes menores de 40 años de riesgo moderado. En pacientes con diabetes tipo 2 y elevado riesgo (al menos 1 factor de riesgo) se justifica un objetivo de 70 mg/dl. Aún así, hay opiniones de expertos de este consenso que sugieren un tratamiento más agresivo en pacientes con muy alto riesgo, como bajar los niveles de LDLc a menos de 50 mg/dl (ejemplo: diabéticos con enfermedad coronaria establecida).
- El nivel de apo B para pacientes en riesgo de ECV es de 90 mg/dl, pero de 80 mg/dl para sujetos con diabetes y un factor de riesgo adicional. Cuando el nivel de triglicéridos es mayor a 150 mg/dl y/o el HDLc es menor de 40 mg/dl, la apo A o la relación apo B/apo A puede ser útil para decidir el nivel de intervención. En estos pacientes se recomienda determinar el nivel de apo B.
- Las medidas alimentarias para el descenso de triglicéridos son la restricción calórica si hay sobrepeso u obesidad (5% a 10% de descenso de peso permiten una reducción de triglicéridos del 20%), menor ingesta de azúcares simples, reducción de alimentos con alto contenido graso, preferir alimentos con grasas insaturadas, eliminar grasas *trans*, restringir las grasas saturadas, mayor ingesta de alimentos marinos con omega-3, ingesta alcohólica menor a 20 ó 30 g/día.



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Categoría de riesgo en diabéticos basados en los niveles de lipoproteínas

	LDL	HDL	
Riesgo	Colesterol	Colesterol*	Triglicéridos
Elevado	> 130	< 35	> 400
Bordeline	100 - 129	35 - 45	200 - 399
Bajo	< 100	> 45	< 200

Los datos se muestran en mg. por decilitro. *Para mujeres, los valores de HDL deberán ser incrementados 10 mg/dl.

American Diabetes Association 2002

Los objetivos del tratamiento actuales, aunque parezcan ambiciosos, son los que la evidencia demostró que alejan en parte el riesgo cardiovascular (ATP III).

Uno de los cambios en las normativas de 2013 es la jerarquización de incrementar el número de pacientes con diabetes tipo 2 controlados no solo con fármacos, sino también con medidas en el cambio de estilo de vida (CEV). Las medidas dirigidas al CEV incluyen la suspensión del hábito de fumar, el incremento de la actividad física, el mantenimiento del peso (o su descenso, cuando es necesario) y una alimentación saludable.

Las modificaciones en la alimentación con el objetivo de descender el colesterol LDL son la reducción de la ingesta de grasas saturadas al 7 % del valor calórico total, la disminución de la ingesta de colesterol a 200 mg/día, el aumento de la ingesta de fibra soluble entre 10 y 25 g/día para reducir la reabsorción de ácidos biliares y el incremento de la ingesta de fitosteroles a 2 g/día que compitan a nivel intestinal con el colesterol.

DECISION DEL TRATAMIENTO Basados en los niveles de LDL

	Tratamiento Alimentario	Objetivo	Tratamiento Farmacológico
Con ECV EC VP	> 100	< 100	> 100
Sin ECV EC VP	> 100		> 130

American Diabetes Association 2002

Las normativas actuales sugieren el empleo de medicación en aquellos pacientes diabéticos con antecedentes vasculares y LDLc > 100 mg/dL. Aquellos enfermos que no han tenido eventos vasculares, pero con niveles de LDLc > 130 mg/dL, también deben ser medicados.

AGENTES FARMACOLOGICOS

Para el tratamiento de las dislipidemias en diabéticos adultos

	Efectos sobre lipoproteínas			Pruebas clínicas en diabéticos
	LDL	HDL	Triglicéridos	
Primera línea				
<u>Descenso de LDL</u> Inhib. HMG CoA	↓↓	↔ ↑	↔ ↓	4S (Sinvastatin) CARE(Pravastatin)
<u>Descenso de Tg.</u> Deriv. Ac. Fíbrico	↓ ↔ ↑	↑	↓↓	Helsinki (Gemfibrosil)
Segunda línea				
<u>Descenso de LDL</u> Resinas	↓	↔	↑	Ninguna
<u>Descenso LDL y Tg.</u> Acido nicotínico*	↓	↑ ↑	↓↓	Ninguna

*El ácido nicotínico en diabéticos deberá limitarse a 2 g/día

American Diabetes Association 2002

Se observa el efecto de las diferentes drogas para el tratamiento de las dislipidemias y el origen de los datos científicos correspondientes.



DISLIPIDEMIA DIABETICA

Tratamiento orden de prioridades

I. Descenso del Colesterol LDL

Primera elección

Drogas hinhibidoras de la HMG CoA reductasa
(estatinas)

Segunda elección

Secuestrantes de ácidos biliares (resinas) o fenofibrato

II. Aumento del colesteol HDL

Intervención no farmacológica, como ser descenso de
peso, actividad física, no fumar

Dificil excepto con ácido nicotínico (el cual deberá ser
usado con precaución) o fibratos

American Diabetes Association 2002

Como se mencionó, el objetivo principal es el descenso del LDLc, y secundariamente, la disminución de los triglicéridos y el aumento del HDLc.

DISLIPIDEMIA DIABETICA

Tratamiento orden de prioridades

III. Descenso de Triglicéridos

Prioridad controlar la glucemia

Derivados del ácido fíbrico (gemfibrozil o fenofibrato)

Estatinas son moderadamente efectivas a altas dosis en
pacientes hipertrigliceridémicos que además
tienen elevado el colesterol LDL

American Diabetes Association 2002

Para tomar una decisión farmacológica en la hipertrigliceridemia, se debe primero normalizar la glucemia.



DISLIPIDEMIA DIABETICA

Tratamiento orden de prioridades

IV. Hiperlipidemia combinada

Primera elección

Mejorar el control glucémico + altas dosis de estatinas

Segunda elección

Mejorar el control glucémico + estatinas + derivados del ácido fólico

Tercera elección

Mejorar el control glucémico + resinas + derivados del ácido fólico

Mejorar el control glucémico + estatinas + ácido nicotínico

American Diabetes Association 2002

Probablemente las formas más frecuentes sean las mixtas; en la intervención farmacológica se prioriza el uso de estatinas.

A pesar de los esfuerzos por determinar un algoritmo de tratamiento para los diabéticos con dislipidemia, el avance de la ciencia y los estudios epidemiológicos hacen que las pautas que se normatizan en los consensos queden obsoletas al poco tiempo de ser publicadas. La dislipidemia del diabético no es la excepción, pues al poco tiempo de publicarse las normas ATP III se concertaron varios estudios que obligaron a cambiar las pautas propuestas, en especial a lo que el nivel óptimo de LDLc se refiere.

El ATP III determinó que los pacientes con claudicación intermitente, enfermedad vascular periférica, carotídea o diabetes, tienen un riesgo equivalente al riesgo de enfermedad coronaria (> 2% anual). Se estableció así un nivel de LDLc < 100 mg/dl como valor óptimo. Sin embargo era lógico que los investigadores se hiciesen algunas preguntas:

- ¿El riesgo es igual con cualquier enfermedad de base o en cualquier estadio de esa enfermedad?
- ¿Las reducciones mayores del LDLc agregarían un beneficio adicional?



La respuesta surgió con la publicación de algunos estudios que se terminaron al poco tiempo de la publicación de las normas ATP III, en especial el *Heart Protection Study* (HPS).

Heart Protection Study (HPS)

20536 pacientes con edad entre 40 y 80 años con alto riesgo CV randomizados a 40 mg/día de simvastatina o placebo con valores al inicio:

Col Tot: 228 mg/dL HDL: 41 mg/dL
LDL: 131 mg/dL TG: 186 mg/dL

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS: la simvastatina produjo una reducción similar del riesgo relativo independientemente del valor basal de LDL en los subgrupos estudiados con: LDL > 135 mg/dL, < 116 mg/dL y < 100 mg/dL.

GHPS Group. Lancet 2002; 360: 7-22

En este trabajo se demostró, en pacientes no diabéticos, que el umbral ideal de los valores de LDLc no era 100 mg/dL, como se pensaba, pues en los resultados resulta claro que, a menor LDLc, menor es el riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Otro estudio, el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), se realizó en diabéticos para evaluar el uso de atorvastatina en prevención primaria. A partir de sus resultados, se determinó que la administración de 10 mg/día de esa estatina reduce el riesgo de un primer evento coronario y de ACV en 37% y 48%, respectivamente.



Heart Protection Study (HPS)

Subgrupo diabéticos

El estudio involucró aproximadamente 6000 diabéticos, 2000 con enfermedad coronaria preexistente, 1000 con enfermedad arterial oclusiva y 3000 sin enfermedad arterial.

El riesgo de sufrir IAM fatal o no fatal en el grupo placebo se asoció con la gravedad de la patología basal.

DBT sin EV asociada	6,5% a 5 años	(1,3% año)
DBT con EV asociada	21% a 5 años	(4,2% año)

The Lancet. 2003; 361: 2005-2015

Quedaba por discutir si esto se mantendría en poblaciones especiales, como la diabética. Al analizar los datos de los participantes diabéticos por separado, los resultados fueron sorprendentes. Sobre la base de esta información y otros datos, se decidió que el umbral de LDLc en los pacientes diabéticos debía ser menor a 100 mg/dL, pero con opción a 70 mg/dL.

Los sujetos con diabetes que además de presentan antecedentes de un evento cardiovascular (IAM, *bypass* coronario, colocación de *stent*, etc.), así como también antecedentes de ACV, obstrucción arterial en miembros inferiores o carótida, etc., el objetivo de LDLc debía ser menor a 70 mg/dL.



IMPLICANCIAS DE LOS ESTUDIOS CLINICOS EN LA INTERVENCION FARMACOLOGICA

DIABETES Y ECV: iniciar terapia con estatinas independientemente del nivel de LDL. Es razonable llegar a valores de LDL bajos como ser 70 mg/dL.

DIABETES SIN ECV: iniciar terapia con estatinas en pacientes con LDL menor a 100 mg/dL dependerá del criterio clínico.

Circulation. 2004;110:227-239

Se suman a esta evidencia los datos CARDS, realizado en población diabética (ancianos en especial). Se demostró que la administración de 10 mg de estatinas no sólo se asociaba con menor posibilidad de sufrir un evento coronario, sino que, además, reducía al 50% la probabilidad de sufrir un ACV.

Finalmente, son muchas las razones para medicar con estatinas a los pacientes diabéticos hasta llegar a los objetivos marcados, en forma independiente del aumento asintomático de la creatinquinasa o de las enzimas hepáticas (en valores máximos de 3 a 4 veces), mientras que existe un solo motivo para no medicar: “desconocer o descreer la evidencia”.



Bibliografía

1. Laiteerapong N, John PM, Nathan AG, Huang ES. Public health implications of recommendations to individualize glycemic targets in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):84-9.
2. American Association Of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2013; 19(S2)
3. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 37 (2013) A3–A13
4. Consenso ALAD 2010
5. Juutilainen A et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 004;27:2898–2904.
6. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–78.
7. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
8. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
9. Stettler C, Allemann S, Juñi P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27–38.