

ENRIQUE CARRETERO ANIBARRO (Coord.)

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

El control de la dislipemia en el paciente con diabetes

Cuadernos de la redGDPS

n.º 2-2021

FRANCISCO JAVIER CARRASCO

La importancia del control de la dislipemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

FERRÁN TRÍAS

Dislipemia diabética

MANUEL ANTONIO RUIZ

¿Por qué en los pacientes DM2 las guías recomiendan niveles de LDL cuanto más bajos mejor?

DANIEL ESCRIBANO

Herramientas para el control de la dislipemia en el paciente con DM2: dieta, ejercicio y fármacos



Coordinador:

Enrique Carretero Anibarro

Edición y composición:

BelloyMartínez

Publicación patrocinada por Almirall.

Almirall no ha participado en el desarrollo de la misma ni ha influido en modo alguno en su contenido.

ISBN: 978-84-09-29066-6

Depósito legal: C 503-2021

© Contenido 2021: De los autores.

© Imagen de la portada: HYWARDS-istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al correo electrónico redaccion@redgedaps.org.

Índice

Editorial

LA IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DISLIPEMIA

en el paciente con **diabetes mellitus tipo 2** 4

FRANCISCO JAVIER CARRASCO SÁNCHEZ

Área Cardiometaabólica: Insuficiencia cardiaca, diabetes y riesgo vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva).

Coordinador Grupo Trabajo Diabetes, Obesidad y Nutrición. Sociedad Española de Medicina Interna.

DISLIPEMIA diabética 8

FERRÁN TRÍAS VILAGUT

Médico de familia del Centro Atención Primaria Alhambra, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Médico de la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona).

¿POR QUÉ EN LOS PACIENTES DM2

las guías recomiendan niveles de LDL cuanto más **bajos mejor?** 15

MANUEL ANTONIO RUIZ QUINTERO

Médico EAP. Centro de Salud de Agost (Alicante).

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS).

HERRAMIENTAS PARA EL CONTROL DE LA DISLIPEMIA

en el paciente con DM2: **dieta, ejercicio y fármacos**. 21

DANIEL ESCRIBANO PARDO

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Oliver (Zaragoza).

LA IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DISLIPEMIA en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

FRANCISCO JAVIER CARRASCO SÁNCHEZ

Área Cardiometabólica: Insuficiencia cardíaca, diabetes y riesgo vascular. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva).

Coordinador Grupo Trabajo Diabetes, Obesidad y Nutrición. Sociedad Española de Medicina Interna.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad no transmisible en continua expansión debido fundamentalmente a los hábitos de vida del mundo desarrollado. La alimentación poco saludable y el sedentarismo aumentan la incidencia de sobrepeso, obesidad y diabetes. Aunque su inicio es silente, acaba de forma devastadora con afectación multiorgánica. Los pacientes con DM2 desarrollan severa morbilidad y una mortalidad en progresión geométrica, siendo la enfermedad cardiovascular (CV) arteriosclerótica, definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, junto a la enfermedad renal diabética, las que lideran las causas de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes. La relación entre diabetes y el riesgo de enfermedad CV es uno de los temas que ha generado mayor controversia en la medicina de las dos últimas décadas. La presencia de DM2 es, por sí misma, un factor independiente de enfermedad CV, condicionando que un paciente sea clasificado como alto riesgo CV o muy alto riesgo CV, este efecto es aún mayor en la población femenina. Por ello, es importante el abordaje de estos enfermos como un *continuum* CV desde el riesgo bajo-moderado hasta el riesgo elevado o muy elevado, independientemente de la presencia de enfermedad CV establecida¹.

Normalmente, junto a la diabetes coexisten otros factores de riesgo CV como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad abdominal y el hígado graso no alcohólico². Diferentes estudios clínicos han

analizado el efecto de la intervención terapéutica sobre un solo factor y han mostrado beneficios limitados, tanto a nivel macro como microvascular. Sin embargo, la intervención sobre múltiples factores de riesgo CV consigue un beneficio aún mayor. En el estudio STENO-2 se aleatorizaron pacientes de alto riesgo con DM2 y microalbuminuria a una intervención terapéutica integral sobre los factores de riesgo modificables. La intervención multifactorial intensiva se acompañó de una reducción significativa en la incidencia de complicaciones microvasculares después de cuatro años, y macrovasculares después de ocho años³.

El abordaje cada vez más agresivo de los factores de riesgo CV en los pacientes con DM2 ha conseguido una disminución importante en los últimos diez años de la enfermedad coronaria, con un descenso en la morbilidad y mortalidad derivada de la enfermedad CV arteriosclerótica, estrechándose la ventana con los pacientes no diabéticos⁴.

Pero, ¿cuál sería el papel que juega la dislipemia en el paciente con DM2? Al igual que en población sin diabetes, los estudios epidemiológicos demuestran que el aumento del colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) y el colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta intensidad), y el descenso del colesterol-HDL se asocian a un aumento del riesgo en el desarrollo de enfermedad CV en pacientes con diabetes. Mientras que el aumento de c-LDL y c-no-HDL está claramente relacionado con el desarrollo de enfermedad CV arteriosclerótica, el papel del descenso del c-HDL no está

totalmente aclarado. La disminución del c-HDL está asociado a un aumento del riesgo de arteriosclerosis, pero esta no siempre se correlaciona con sus niveles plasmáticos. En los pacientes con diabetes, la hipertrigliceridemia también parece asociarse al riesgo de desarrollar enfermedad CV, aunque no queda claro si esta elevación plasmática es la causante o bien es un marcador de otros procesos aterogénicos⁵. Los estudios de randomización mendeliana proporcionan nuevas hipótesis sobre el papel de la hipertrigliceridemia en la enfermedad arteriosclerótica del paciente con DM2⁶.

Aunque en pacientes con diabetes tipo 1 con buen control glucémico el perfil lipídico es similar al de la población general, esto no sucede en el paciente con DM2, en el que, a pesar de un correcto control glucémico, se objetivan alteraciones lipídicas.

Hasta un 60 % de los pacientes con DM2 tienen dislipemia, que consiste en un aumento de triglicéridos tanto en ayunas como posprandial, un aumento de c-VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) e IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), también llamados remanentes tras el catabolismo parcial de las c-VLDL (tienen más colesterol y menos triglicéridos y mayor afinidad por el receptor hepático de LDL), y un descenso del c-HDL.

El aumento de VLDL inicia la secuencia de eventos hacia la elevación de productos aterogénicos: pequeñas partículas de c-LDL y pequeñas partículas de c-HDL ricas en triglicéridos. Ambas moléculas muestran cambios de su composición que alteran sus funciones. El aumento de la apolipoproteína C-III previene la degradación de ambas moléculas. La disminución del catabolismo de estas moléculas ricas en triglicéridos favorece la hipertrigliceridemia en mayor medida que el aumento de su producción.

El c-no-HDL aumenta debido preferentemente al incremento de las c-VLDL y las c-IDL. Las partículas de c-LDL son similares a la de la población general, pero con un aumento del c-LDL de pequeña densidad que son particularmente proaterogénicas. El mayor número de c-LDL añadido al aumento de c-VLDL e c-IDL permite el incremento característico de los niveles de apolipoproteína B (ApoB) del paciente con DM2. La ApoB es considerada un mejor marcador que el c-LDL porque refleja las partículas aterogénicas (c-LDL, c-IDL y c-VLDL). Dado que la determinación rutinaria de ApoB no se encuentra estandarizada

en la práctica clínica, el c-no-HDL sería el marcador preferido. Así pues, la dislipemia diabética no está bien representada en el perfil lipídico que evaluamos rutinariamente en clínica, ocasionalmente el valor de c-LDL puede ser normal o mínimamente alterado. La determinación de ApoB o, en su defecto, el c-no-HDL reflejaría de forma más precisa el grado de riesgo aterogénico del paciente.

Este peculiar perfil lipídico es también característico de la obesidad y del síndrome metabólico por la resistencia insulínica. Por todo ello, la dislipemia está asegurada en el paciente con DM2 incluso cuando el perfil glucémico es adecuado, manteniéndose por la obesidad y la resistencia insulínica⁷.

La determinación de c-no-HDL es más útil que la de c-LDL para predecir el riesgo CV en un paciente con diabetes, obesidad y/o síndrome metabólico. A pesar de la facilidad de su determinación, se encuentra infrutilizado como marcador u objetivo terapéutico en los casos de dislipemia aterogénica.

El control glucémico deficitario afecta de forma adversa al metabolismo lipídico y al de las lipoproteínas. En situaciones de déficit de insulina, la expresión de la lipoproteína lipasa estaría dañada y, consecuentemente, el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se vería fuertemente deteriorado por el retraso en el aclaramiento de los quilomicrones y de las VLDL con elevación de los triglicéridos. Asimismo, la insulinopenia favorece la lipólisis del tejido adiposo. Aunque esta ruta fisiopatológica es propia de los diabéticos tipo 1 y de situaciones de insulinopenia, el control glucémico subóptimo en el paciente con DM2 también exacerba la dislipemia, especialmente por el aumento de los niveles de triglicéridos séricos. La sobreproducción de VLDL contribuye a la hipertrigliceridemia, condicionada por la disponibilidad de ácidos grasos. El exceso de triglicéridos impide la degradación intrahepática de ApoB-100, seguida de un aumento de la formación y secreción de VLDL. Las fuentes de ácidos grasos están alteradas en el paciente con diabetes: aumento del flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado, aumento del tejido adiposo y la resistencia insulínica que disminuye la lipólisis⁸.

Los niveles de lipoproteína, Lp(a), suelen ser normales en pacientes con diabetes. Algunos estudios demuestran el no impacto de la diabetes sobre

las concentraciones de Lp(a), mientras que otros afirman elevaciones o incluso descensos de Lp(a). El desarrollo de microalbuminuria y el inicio de la enfermedad renal diabética suele estar relacionado con el aumento de la Lp(a). Lo que sí parece es que la reducción de la Lp(a) se relaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes⁹.

El tratamiento de la DM2 ha cambiado sustancialmente en la última década con la llegada de nuevos fármacos antidiabéticos con beneficios adicionales sobre la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal y la obesidad más allá del control glucémico. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) condicionan un ligero aumento del colesterol total, del c-LDL, del c-HDL y del c-no-HDL con un descenso de los triglicéridos. El mecanismo por el que aumentan las lipoproteínas es desconocido, aunque se ha relacionado con la depleción de volumen. El efecto beneficioso sobre la hipertrigliceridemia podría ser secundario a la pérdida ponderal¹⁰. Los análogos de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) tienen un efecto favorable sobre el perfil lipídico, al inducir pérdida de peso, reduciendo triglicéridos y, de una forma más modesta, también los niveles de c-LDL. Asimismo se observa un discreto aumento del c-HDL. Además, los arGLP-1 condicionan una reducción de la hipertrigliceridemia posprandial reduciendo los quilomicrones mediante la inhibición de la producción de la lipoproteína intestinal¹¹. Respecto al resto de fármacos: la metformina produce un modesto descenso de triglicéridos y c-LDL, los inhibidores de la dipeptil peptidasa-4 (iDPP-4) se relacionan con un descenso de la hipertrigliceridemia posprandial y la pioglitazona con un perfil más favorable mejora los niveles plasmáticos de triglicéridos y aumenta el c-HDL. Esta última, aunque puede aumentar muy ligeramente los niveles de c-LDL, se relaciona con la disminución de las partículas de pequeña densidad del LDL que son las más aterogénicas, por lo que el beneficio neto es favorable. Ni las sulfonilureas ni la insulina tienen efecto sobre el perfil lipídico de los pacientes con diabetes¹².

Por otra parte, el arsenal terapéutico hipolipemiante disponible garantiza un abordaje integral de la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia acorde con las necesidades del paciente con diabetes.

Debido a las peculiaridades de la dislipemia en la diabetes, el marcado papel en el riesgo CV de los pacientes y el arsenal terapéutico disponible, las principales sociedades científicas internacionales recomiendan un abordaje enérgico de la dislipemia diabética con diferentes objetivos terapéuticos, pero con el denominador común del uso de las estatinas de forma precoz y frecuentemente a dosis altas y/o en combinación con otras terapias^{1,13-15}.

El abordaje sería en función del riesgo CV del paciente desde moderado (DM2 en pacientes < 50 años con < 10 años de duración de la diabetes y ningún otro factor de riesgo añadido), alto riesgo (pacientes sin daño orgánico y tiempo de evolución > 10 años o con algún otro factor de riesgo adicional) o muy alto riesgo (enfermedad CV establecida o al menos tres factores de riesgo CV). Por otra parte, los objetivos terapéuticos son cada vez más estrictos con cifras de c-LDL y c-no-HDL cada vez más bajas. Las guías europeas de abordaje de la dislipemia, por ejemplo, recomiendan objetivos sobre el c-LDL, c-no-HDL y/o ApoB, para pacientes de alto riesgo c-LDL < 70 mg/dl, c-no-HDL < 100 mg/dl y ApoB < 80 mg/dl; y para muy alto riesgo < 55 mg/dl, < 85 mg/dl y < 65 mg/dl, respectivamente¹.

En los próximos artículos se abordarán las novedades de la guía ESC/EAS 2019 en lo referente a la dislipemia diabética, las evidencias de conseguir unos objetivos terapéuticos cada vez más estrictos y cuáles son las herramientas para abordarla.

La dislipemia aterogénica, evaluada principalmente por el aumento del c-no-HDL, es uno de los más potentes y agresivos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV en pacientes con DM2 y, especialmente, en personas con obesidad abdominal y resistencia insulínica. Por tanto, su abordaje debe ser firme, precoz y mantenido en el tiempo para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los pacientes.

Bibliografía

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:99-114. doi: 10.1038/nrendo.2017.173.
3. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-591. doi: 10.1056/nejmoa0706245.
4. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, et al. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care*. 2017;40:1103-1110. doi: 10.2337/dc16-2388.
5. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. doi: 10.2337/dci15-0012.
6. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants with Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
7. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-1479. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010.
8. Yanai H, Hirowatari Y, Yoshida H. Diabetic dyslipidemia: evaluation and mechanism. *Glob Heal Med*. 2019;1(1):30-35. doi: 10.35772/ghm.2019.01007.
9. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2982-2994. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.
10. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020;160. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105068.
11. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
12. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288-2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
13. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S125-S150. doi: 10.2337/dc21-S010.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):E1082-E1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
15. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.

DISLIPEMIA diabética

FERRÁN TRIAS VILAGUT

Médico de familia del Centro Atención Primaria Alhambra, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Médico de la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona).

Resumen

La diabetes mellitus se asocia a un alto/muy alto/extremo riesgo cardiovascular. El tratamiento de todos sus factores de riesgo, que en la mayoría coexisten, es fundamental para reducir la morbimortalidad de los pacientes con diabetes. Además, la característica de su dislipemia es potencialmente aterogénica de forma cualitativa. El objetivo principal de los pacientes es el c-LDL y, en su defecto, el c-no-HDL. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las nuevas guías de la ESC/EAS 2019 recomiendan no solo alcanzar objetivos c-LDL, sino reducir el c-LDL basal en un 50 %. El cambio en los hábitos de vida, incluyendo el ejercicio físico adecuado, un patrón saludable de alimentación, no consumir tabaco y una buena higiene del sueño, no debe ser excluido en las recomendaciones de todos los pacientes, sean o no diabéticos.

Palabras clave: alto/muy alto/extremo riesgo cardiovascular, dislipemia aterogénica, objetivos, descenso del 50 %, estatinas, asociar hipolipemiantes.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un alto riesgo cardiovascular, pues los pacientes con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplican el de mortalidad total en comparación con la población no diabética de similar edad y sexo. La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con DM2¹.

El estudio STENO demostró que un abordaje multifactorial con un control intensivo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fue capaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular, beneficio que se mantuvo tras el cese de la intervención, con una mayor expectativa de vida (tras un seguimiento de más de 21 años) en el grupo de sujetos que recibió durante casi ocho años el tratamiento intensivo². Ello nos hace considerar la importancia del abordaje global del riesgo cardiovascular del paciente con DM2 que contemple, junto con la implementación de las modificaciones del estilo de vida, el adecuado control glucémico, lipídico y de presión arterial.

La asociación de FRCV es común^{3,4} y la diabetes es el FRCV más común entre pacientes con multimorbilidad después de la hipertensión⁵. La proporción

de pacientes con diabetes que presentan dos o más condicionantes crónicos supera el 90 % en estudios realizados en EE. UU.^{6,7,8} y España⁹, y alcanza el 75 % en estudios realizados en el Reino Unido¹⁰. Además, ciertas comorbilidades de la DM como es la insuficiencia renal crónica comparten características en el tipo de dislipemia, conocida como dislipemia aterogénica (DA).

La DA se caracteriza por la tríada constituida por la elevación de triglicéridos (TG), la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un predominio de las partículas de c-LDL pequeñas y densas con potencial aterogénico aumentado, pero a concentraciones que suelen ser normales o moderadamente elevadas¹¹.

El c-LDL se puede medir de manera directa, pero habitualmente se calcula utilizando la ecuación de Friedewald. No obstante, este cálculo solo es válido si las concentraciones de TG son < 4,5 mmol/l o 400 mg/dl, ya que a partir de TG > 200 mg/dl se produce una pérdida progresiva de la precisión de la ecuación que da lugar a una subestimación del valor de c-LDL.

El colesterol no unido a HDL (c-no-HDL) se calcula restando el c-HDL al colesterol total, e indica el conjunto del colesterol transportado por las lipoproteínas con apolipoproteína B, que son las lipoproteínas con potencial aterogénico, es decir las LDL, IDL y VLDL. Por ello, se considera que el c-no-HDL es mejor predictor de RCV en dichos pacientes con TG elevados¹²⁻¹⁴. Los objetivos del c-no-HDL son los que corresponden a sumar 30 mg/dl a los valores objetivo de c-LDL.

La DA promueve que el RCV del paciente con DM sea especialmente elevado debido a las modificaciones estructurales y funcionales de las lipoproteínas. Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas por varias razones: tienen menor afinidad por el receptor hepático de LDL, mayor vida media plasmática, mayor susceptibilidad a la agregación, glucación, oxidación y fagocitosis subendotelial, y mayor permeabilidad endotelial. Las partículas HDL pequeñas y densas son pobres en apo A-I, tienen menor capacidad de captación de colesterol y son menos funcionales para promover el transporte reverso del colesterol de los macrófagos hacia el hígado.

El c-LDL es el objetivo principal del tratamiento hipolipemiante en la DM y, en su defecto, el c-no HDL.

La importancia del control de la dislipemia en el paciente con diabetes mellitus 2 (DM2)

Los estudios clínicos realizados específicamente en personas con DM2 y los análisis de subgrupos de pacientes con diabetes en los grandes estudios sobre estatinas concuerdan en demostrar que el tratamiento con estatinas produce grandes beneficios en eventos CV en pacientes con DM2¹⁵. Según un metaanálisis¹⁵, las estatinas reducen la incidencia de MACE (*major adverse cardiac events*) a cinco años en un 23 % por cada 1 mmol/l de reducción del c-LDL, independientemente del valor inicial del c-LDL u otras características basales. El citado metaanálisis indica, además, que las personas con DM2 van a tener una reducción relativa del riesgo comparable a la de los pacientes no diabéticos, pero como tienen un riesgo absoluto más alto, el beneficio absoluto será de mayor magnitud, lo que hace que el número de pacientes que es necesario tratar sea menor. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de ECV¹⁶.

La ezetimiba reduce el c-LDL en un 24 % y, cuando se añade al tratamiento con estatinas, disminuye el riesgo de MACE¹⁷. La reducción relativa del riesgo de MACE es proporcional al grado absoluto de reducción de c-LDL, en concordancia con lo observado con las estatinas. El subgrupo de pacientes con DM del estudio IMPROVE-IT tuvo una tasa superior de MACE que los pacientes no diabéticos. La ezetimiba fue especialmente eficaz en los pacientes con DM y produjo una reducción relativa del riesgo del 15 % (IC: 95 %, 6-22) y una reducción absoluta del riesgo del 5,5 %¹⁸.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) evolocumab y alirocumab reducen el c-LDL en un 60 % y, cuando se añaden al tratamiento con estatinas, disminuyen el riesgo de MACE¹⁹. En el estudio FOURIER, la reducción relativa del riesgo de MACE fue similar en pacientes con y sin DM; no obstante, debido a que los pacientes con diabetes tienen un perfil de riesgo basal más elevado, la reducción absoluta del riesgo fue de mayor magnitud en los pacientes con DM (disminución absoluta del 2,7 % en el riesgo de MACE en tres años)²⁰.

Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de c-LDL y el riesgo de ECV.

Nuevas recomendaciones de las guías ESC/EASD 2019 sobre el manejo de la dislipemia en el paciente con diabetes

Las nuevas recomendaciones de las guías europeas sitúan a los pacientes con diabetes en riesgo moderado, alto o muy alto dependiendo de los años de evolución de la diabetes, el tipo de la misma, la lesión de órgano diana y/o factores de riesgo y enfermedad arterioesclerótica demostrada o con un evento documentado.

En la Tabla 1 se detallan las categorías de riesgo y los objetivos a alcanzar.

Independiente de las cifras a alcanzar de c-LDL que se han visto reducidas, cabe destacar que estas nuevas guías enfatizan que los pacientes de muy alto y alto riesgo cardiovascular deben reducir el 50 % de su c-LDL basal.

En la mayoría de los pacientes DM el c-LDL debe alcanzar los objetivos establecidos y reducir el 50 % del c-LDL basal.

Tabla 1. Clasificación de riesgo y objetivos de colesterol LDL.

Riesgo muy alto	DM con ECVAS Clínica SCA previo IAM Angina estable o inestable. Revascularización arterial AVC AIT o EAP Imagen Enfermedad coronaria multivaso de dos arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50 % o ecografía DM2 con LOD* o al menos tres factores de riesgo mayores DM con ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²) DM con hipercolesterolemia familiar	c-LDL < 55 mg/dl y descenso del c-LDL del 50 % basal**
Riesgo alto	DM sin LOD DM de duración > 10 años u otro factor de riesgo adicional	c-LDL < 70 mg/dl y descenso del c-LDL del 50 % basal
Riesgo moderado	DM2 < 50 años con DM de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo	c-LDL < 100 mg/dl

Modificado de Mach F et al. European Heart Journal. 2019;00,1-78.

*LOD: lesión de órgano diana, microalbuminuria, retinopatía o neuropatía; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; AVC: accidente vascular cerebral; AIT: accidente isquémico transitorio; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica.

**Para pacientes con ECVAS que sufren un segundo evento vascular en los dos años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras recibían tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de c-LDL < 40 mg/dl.

Qué niveles de colesterol LDL deben alcanzar los pacientes con diabetes

La evidencia nueva ha confirmado que el evento clave que desencadena la aterogénesis es la retención de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y otras apolipoproteínas (apo) B ricas en colesterol que movilizan lipoproteínas dentro de la pared arterial²¹.

Los datos clínicos recientes indican que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) muy bajas se asocian con una incidencia aún menor de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis. Los metaanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* han puesto de manifiesto una correlación lineal continua entre la reducción de las LDL y el efecto cardiovascular beneficioso¹⁵. El ensayo IMPROVE-IT¹⁷ aportó evidencia científica que indica un beneficio incremental con la reducción de las concentraciones de c-LDL hasta 50 mg/dl, con mayor reducción y beneficio en la población diabética. Los iPCSK9 se han adoptado rápidamente en este campo y proporcionan a los médicos nuevos escenarios clínicos. Las concentraciones de c-LDL 15 mg/dl no son motivo de preocupación en los análisis de seguridad; en cambio, tales concentraciones se asocian con un beneficio cardiovascular

aún mayor. Los datos del ensayo GLAGOV demostraron un beneficio en la placa de aterosclerosis con la reducción de las concentraciones de LDL hasta un valor próximo a 20 mg/dl²².

El aumento de la concentración de c-LDL se relaciona CAUSALMENTE con la enfermedad aterosclerótica.

Herramientas para el control de la dislipemia en el paciente con DM2: hábitos de vida, ejercicio físico, dieta y fármacos

Los cambios adecuados del estilo de vida reducen significativamente los FRCV asociados a DM2, por lo que en su manejo se debe recomendar un patrón saludable de alimentación, actividad física regular, no consumir tabaco y una buena higiene del sueño.

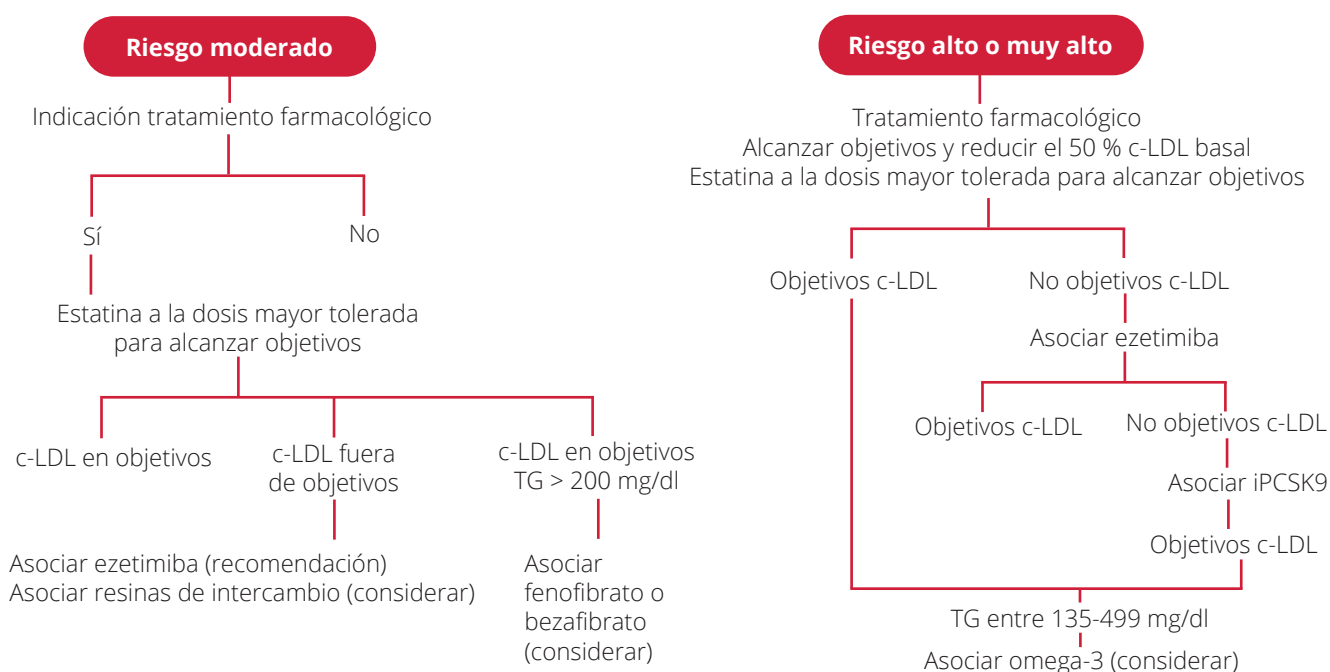
La mayoría de los adultos con DM2 debe realizar 150 minutos o más de actividad física de intensidad de moderada a vigorosa por semana, distribuida en al menos 3 días/semana, sin que transcurran más de dos días consecutivos sin actividad. Pueden ser aconsejables ejercicios más intensos y con menor número de días a la semana para individuos más jóvenes y/o con mejor aptitud física.²³

Tabla 2. Recomendaciones de la frecuencia de consumo de alimentos.

	Frecuencia de consumo		
	Diario	Tres veces a la semana como máximo	Ocasional o desaconsejado
Grasas comestibles	Aceite de oliva preferentemente virgen	Margarina	Freír con aceite de semillas
Huevos		Sí	
Pescados	Azul o blanco	Marisco	Pescado en salazón o ahumados
Carnes	Volatería y conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas y embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Quesos frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos	Crudos (30 a 45 g)	Tostados	Salados
Café y té	Té sin limitación. Café hasta cinco diarios, sin azúcar		
Frutas, verduras y féculas	4-5 raciones combinando los distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres bebedores y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas (vino, cerveza) con las comidas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitar cualquier alimento con azúcar añadido
Preparación de los alimentos	Preferiblemente cocidos, a la plancha o rehogados.	Alimentos fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos con aceites refinados
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones

Modificado de Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez-Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. Clin Invest Arterioscler. 2018;30:280-310.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el paciente con diabetes.



Modificado de Mach F et al. European Heart Journal 2019; 00,1-78.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en diabetes mellitus.

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en DM	Clase	Nivel
Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatinas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo	I	A
Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba	I	B
En prevención primaria (PP) con riesgo muy alto, se puede considerar añadir un iPCSK9 cuando no se alcanza el objetivo de c-LDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	IIb	C
En prevención secundaria, se recomienda añadir un iPCSK9 para DM con riesgo muy alto cuando no se alcanza el objetivo de c-LDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	I	A
En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar la ezetimiba	IIa	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se puede considerar añadir un iPCSK9 a la ezetimiba	IIb	C
Si no se alcanza el objetivo, se puede considerar la combinación de estatina con un quelante de ácidos biliares	IIb	C
Se recomienda el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV en los DM con riesgo alto e hipertrigliceridemia TG > 200 mg/dl	I	B
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (4 g/día etilo de icosapento) en combinación con estatinas en DM con riesgo alto (o superior) que tengan los TG entre 135-499 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas	IIa	B
En PP, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para DM que cumplan el objetivo de c-LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dl	IIb	B
DM con riesgo alto que cumplan el objetivo de c-LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dl, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas	IIb	C

iPCSK9 sujetos a las restricciones de prescripción por la administración sanitaria, fármacos de dispensación hospitalaria. Modificado de Mach F et al. European Heart Journal. 2019;00,1-78.

Tabla 4. Efectos de los agentes reductores de c-LDL.²⁴

Agente	Reducción c-LDL
Inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas) de intensidad moderada	
Lovastatina 40 mg	de -31 % a -42 %
Pravastatina 40-80 mg	de -34 % a -37 %
Fluvastatina 40 mg BID	-36 %
Fluvastatina XL 80 mg	-35 %
Pitavastatina 2-4 mg	de -38 % a -45 %
Simvastatina 20-40 mg	de -29 % a -41 %
Atorvastatina 10-20 mg	de -29 % a -33 %
Rosuvastatina 5-10 mg	de -45 % a -52 %
Inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas) de alta intensidad	
Atorvastatina 40-80 mg	de -50 % a -60 %
Rosuvastatina 20-40 mg	de -55 % a -63 %
Inhibidor de la absorción del colesterol: ezetimiba	de -12 % a -17 %
Inhibidores PCSK9	
Evolocumab 140 mg Q2W o 420 mg Q4W	de -63 % a -71 %
Alirocumab 75-150 mg Q2W	de -48 % a -58 %
Secuestrantes de ácidos biliares: colesevelam	de -8 % a -16 %
Inhibidores ACL: ácido bempedoico	de -17 % a -18 %

Modificado de Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss RM, Mechanick JL, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. Endocr Pract. 2020 Oct;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490. PMID: 33471721.

El patrón alimentario no es solo fundamental para los pacientes con diabetes, debe ser general para toda la población evitando el sobrepeso y la obesidad, verdadera pandemia de nuestra sociedad. Reducir la ingesta de calorías y/o grasas saturadas debería ser una recomendación general.

La Tabla 2 detalla la frecuencia de consumo de diversos alimentos.

En el tratamiento farmacológico de la dislipemia en los pacientes con diabetes, las guías ESC/EASD 2019 recomiendan utilizar estatinas a las máximas dosis toleradas y necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos adecuados al RCV del paciente, en

general para la consecución del objetivo primario de c-LDL, o para alcanzar el objetivo secundario de c-no-HDL en los pacientes con hipertrigliceridemia o con DA. Los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, no solo tienen que alcanzar los objetivos, sino que además deben reducir el 50 % del c-LDL basal.²⁵

Los pacientes DM de alto o muy alto RCV deben alcanzar objetivos y reducir el c-LDL basal un 50 % inicialmente con una estatina de alta potencia; si no se alcanzan objetivos, se recomienda asociar ezetimiba.

Bibliografía

1. Baena-Díez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibáñez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-95.
2. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298-307.
3. Buttorff C, Ruder T. Multiple chronic conditions in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2017.
4. Heide vander I, Snoeijs S, Melchiorre MG, et al. Innovating care for people with multiple chronic conditions in Europe. NIVEL (Netherlands Institute for Health Services Research): Utrecht, 2015.
5. Hopman P, Heins MJ, Korevaar JC, et al. Health care utilization of patients with multiple chronic diseases in the Netherlands: differences and underlying factors. *Eur J Intern Med* 2016;35:44-50.
6. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, et al. Prevalence and coprevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1243-52.
7. An J, Le QA, Dang T. Association between different types of comorbidity and disease burden in patients with diabetes. *J Diabetes* 2019;11:65-74.
8. Lin P-J, Pope E, Zhou FL. Comorbidity type and health care costs in type 2 diabetes: a retrospective claims database analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:1907-18.
9. Alonso-Moran E, Orueta JF, Fraile Esteban JJ, Esteban JIF, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
10. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019;17:145.
11. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
12. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-3.
13. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012;110:1468-76.
14. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316-22.
15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
16. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021;44:125-150.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.

18. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients with Versus without Diabetes Mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571-1582.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
20. Baber U, Mehran R, Sartori S, School MM, Sillesen H, Muntendam P, García MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid Atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065-1074.
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
22. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
23. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:53-72.
24. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss RM, Mechanick JI, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm -2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020 Oct;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490. PMID: 33471721.
25. Mach F, et al. *European Heart Journal*. 2019;00:1-78.

¿POR QUÉ EN LOS PACIENTES DM2 las guías recomiendan niveles de LDL cuanto más **bajos mejor**?

MANUEL ANTONIO RUIZ QUINTERO

Médico EAP. Centro de Salud de Agost (Alicante).

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS).

Resumen

El proceso arteriosclerótico en pacientes con diabetes se caracteriza por ser más precoz, más generalizado y más grave que en la población no diabética. Al menos un 50 % de los DM2 presentan un fenotipo específico de dislipemia, la denominada dislipemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos aumentados, c-HDL bajo y aumento de partículas LDL pequeñas y densas que revisten mayor potencial aterogénico, pues suponen un incremento proporcional y absoluto de la ApoB. Todas las personas con diabetes deben, según su nivel de riesgo, obtener unos objetivos de c-LDL, pues este parámetro sigue siendo el objetivo fundamental del tratamiento lipídico, si bien en el DM2 cobra importancia como objetivo secundario el control del c-no-HDL, ya que este define mejor el riesgo residual, al integrar las partículas de lipoproteínas ricas en ApoB.

Palabras clave: colesterol LDL, colesterol no HDL, apolipoproteínas B, dislipemia aterogénica, diabetes mellitus, tratamiento.

Introducción

La diabetes mellitus por sí sola es un factor independiente de riesgo cardiovascular, además, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia en nuestro país con una altísima frecuencia de hipertensión (74 %), dislipemia (60 %), obesidad abdominal (45 %), y un 14 % de tabaquismo activo¹. A nivel mundial se asocia con el hígado graso no alcohólico en un 55,48 %² todo ello junto a la resistencia a la insulina, la inflamación de bajo grado, el aumento del estrés oxidativo, un estado procoagulante, una disfunción endotelial, un aumento de la rigidez de la pared arterial y perturbaciones cardiorrenales, conlleva un riesgo cardiovascular muy elevado, más aumentado, si cabe, si coexiste con síndrome metabólico.

El proceso arteriosclerótico en pacientes con diabetes se caracteriza por ser más precoz, más generalizado y más grave que en la población no diabética, con igualdad de afectación en ambos sexos, perdiendo la mujer con diabetes la protección para la enfermedad cardiovascular durante su etapa fértil.

Por todo ello, en pacientes con diabetes, los niveles de colesterol deben mantenerse más bajos que en los no diabéticos porque la suma de estos factores de riesgo puede aumentar muchísimo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

La DM2 se caracteriza por la resistencia a la insulina y el incremento secundario de ácidos grasos libres circulantes, con mayor producción hepática de triglicéridos (TG), conduciendo al incremento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), al descenso de la degradación de apolipoproteína B (ApoB) y al incremento de la lipogénesis.

Este proceso metabólico conduce a un fenotipo específico de dislipemia, la denominada **dislipemia aterogénica**³, caracterizada por la elevación de TG, tanto en ayunas como posprandiales, descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), con el consiguiente descenso de apoA1 y cambio cualitativo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con aumento de partículas LDL pequeñas

y densas que revisten mayor potencial aterogénico, pues suponen un incremento proporcional y absoluto de la ApoB, esta última considerada como un mejor marcador aterogénico que el colesterol LDL (c-LDL); porque refleja la totalidad de partículas aterogénicas, suma de c-LDL, lipoproteínas de densidad intermedia (c-IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL)⁴; este valor lamentablemente no se determina de forma rutinaria en los controles analíticos, por ello es de interés, en clínica, la determinación del colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL).

Es bien conocido que, a pesar del empleo de los tratamientos actuales, y aun consiguiendo los objetivos terapéuticos del c-LDL, de la glucemia y de la presión arterial, persiste un alto riesgo residual de enfermedad macro y microvascular asociado a la diabetes. Numerosas evidencias sugieren que un elemento que contribuye decisivamente al riesgo residual vascular de origen lipídico es la citada dislipemia aterogénica; presente en un 41-50 % de los pacientes con diabetes; en números absolutos, unos 3 millones de personas en España la padecen.

Se calcula que un 30 % de los pacientes diagnosticados y en tratamiento por esta patología no se encuentran controlados de forma óptima.⁵ Las concentraciones elevadas de TG y el descenso del c-HDL se acompañan de un elevado riesgo cardiovascular, aun en pacientes con valores bajos de c-LDL.⁶⁻⁷

A lo largo de los últimos 30 años, se ha venido observando el claro beneficio de la reducción de los niveles de c-LDL, al asociarse con un descenso de la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria.

De acuerdo con los resultados del metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, por cada 38,7 mg/dl (1mmol/l) de reducción del c-LDL, mediante la terapia con estatinas, se consigue una reducción de la mortalidad por todas las causas alrededor de un 9 %; un 13 % en la mortalidad cardiovascular; así como un 22 % de enfermedad cardiovascular⁸, beneficio más manifiesto en aquellos pacientes que tienen inicialmente un mayor riesgo cardiovascular.

Desde la publicación del Adult Treatment Panel III (ATP III) del *National Cholesterol Education Program* y las guías europeas publicadas respectivamente en 2011⁹ y en 2012 de riesgo cardiovascular por la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European*

Atherosclerosis Society (EAS)¹⁰ el descenso del c-LDL pasa a ser el eje del tratamiento, el objetivo primario, con puntos objetivos a conseguir dependiendo del nivel de riesgo de los pacientes.

Con la publicación de posteriores guías tanto a un lado¹¹ como otro del Atlántico¹² los niveles objetivos de control han sufrido, acorde a cambios en las categorías de riesgo, recomendaciones a la baja. En las guías americanas se estableció que en pacientes de 40 a 75 años con diabetes mellitus y c-LDL \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l), se comience el tratamiento con estatinas de intensidad moderada (disminuyen c-LDL del 30 al 50 %) sin calcular el riesgo de ASCVD a diez años. En pacientes con diabetes mellitus de mayor riesgo, especialmente aquellos con múltiples factores de riesgo o aquellos de 50 a 75 años, es razonable utilizar estatinas de alta intensidad para reducir el nivel de LDL en \geq 50 %¹², asociar ezetimiba consigue un descenso adicional del c-LDL de un 15-30 %. Los resultados del IMPROVE-IT, con ezetimiba asociada a estatina frente a estatina sola¹³ y los posteriores estudios con los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)¹⁴⁻¹⁵ refuerzan el planteamiento de los triadistas (CTT) que indica que cuanto menos c-LDL mejor, independientemente del mecanismo de consecución para la reducción del mismo.

Las guías europeas de abordaje de la dislipemia¹¹ recomiendan objetivos sobre el c-LDL, c-no-HDL y/o ApoB. Se concretan estos objetivos en la Tabla 1.

Siendo el c-LDL el único parámetro biológico que no presenta un nivel inferior por debajo del cual no se obtienen beneficios¹⁶, el axioma «c-LDL, cuanto más bajo mejor» tiene todo su sentido en los pacientes de alto o muy alto riesgo vascular, como es la población con diabetes¹⁷. Por otra parte, los estudios de regresión/progresión de la enfermedad ateromatosa refuerzan el concepto de que el c-LDL cuanto más bajo mejor, existiendo el consenso de que con niveles de 70 mg/dl se frena la progresión y que, por debajo de los mismos, se inicia la regresión. Los estudios de imagen, utilizando la mayoría de ellos la ultrasonografía intravascular, confirman la relación lineal existente entre la disminución del c-LDL y la reducción de la carga de aterosclerosis coronaria. De hecho, la evidencia actual muestra que el beneficio cardiovascular depende de la magnitud absoluta de la reducción del c-LDL, siempre

Tabla 1. Objetivos terapéuticos según nivel de riesgo en la persona con diabetes.

Nivel riesgo	Persona con	Objetivo terapéutico
Muy alto	DM con afectación de órgano diana (retinopatía, microalbuminuria, neuropatía) o con tres FRCV mayores o > 20 años de evolución	c-LDL < 55 mg/dl y reducción de al menos un 50 % del c-LDL basal <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol no-HDL < 85 mg/dl • ApoB < 65 mg/dl Si recurrentes eventos con c-LDL < 55 mg/dl, intensificar el tratamiento hasta c-LDL < 40 mg/dl
Alto	DM con otro FRCV mayor o duración ≥ 10 años y sin lesión de órgano diana	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 70 mg/dl y reducción de al menos un 50 % del c-LDL basal • Colesterol no-HDL < 100 mg/dl • ApoB < 80 mg/dl
Moderado	DM1 < 35 años o DM2 < 50 años de < 10 años de evolución y sin otros FRCV	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 100 mg/dl • Colesterol no-HDL < 130 mg/dl • ApoB < 100 mg/dl
Bajo	Ningún diabético está incluido en esta categoría de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 116 mg/dl • Colesterol no-HDL < 146 mg/dl

El término «c-LDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna o al correspondiente valor basal extrapolado en caso de tomar medicación.

que la terapia hipolipemiente utilizada comporte un incremento directo o indirecto de la actividad del receptor LDL¹⁸⁻¹⁹.

La seguridad de las concentraciones plasmáticas bajas o muy bajas de c-LDL viene avalada por las evidencias de diferentes situaciones clínicas, en primer lugar, la concentración media del c-LDL de la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos en España es de 35 mg/dl. Además, nuestros ancestros pertenecientes a sociedades primitivas, fundamentalmente cazadoras y recolectoras, mantenían unas concentraciones de c-LDL inferiores a los 50 mg/dl.

En pacientes tratados que han alcanzado el objetivo de c-LDL (70 mg/dl), los que presentan hipertriglicéridemia o c-HDL bajo tienen un riesgo un 40 % superior al de quienes muestran niveles en objetivo de TG y de c-HDL²⁰. Por lo tanto, la hipertriglicéridemia y el descenso del c-HDL son factores determinantes del riesgo residual vascular de origen lipídico, sobre todo en pacientes con LDL controlado o próximo a su control, con o sin tratamiento previo con estatinas.

En los pacientes con diabetes, una parte importante del riesgo residual de origen lipídico radica en las lipoproteínas remanentes. El fenotipo de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) parece ser un elemento distintivo asociado a dicho

riesgo residual, de tal forma que las más pequeñas (al igual que acontece con las partículas de LDL) se acompañan de un mayor riesgo (70 % con respecto a partículas de mayor tamaño). La importancia de las partículas de lipoproteínas ricas en ApoB se configura cada vez más como el auténtico marcador de riesgo, más allá de las concentraciones plasmáticas de colesterol o TG, aisladamente²¹.

La reducción más intensa de c-LDL se asoció con una mayor reducción del riesgo de mortalidad total y mortalidad cardiovascular en los ensayos de pacientes con niveles basales más altos de c-LDL, que una disminución menos intensa de c-LDL, ahora bien, en las poblaciones diabéticas es de interés una mayor reducción de estos niveles de c-LDL por la presencia del ya comentado mayor riesgo residual asociado a la presencia de mayores niveles de ApoB²².

La reducción del colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL), que engloba tanto el c-LDL como las lipoproteínas ricas en TG, es un objetivo secundario del tratamiento. Pero también tenemos evidencias de la repercusión de su descenso; así, en el metaanálisis de Masson W, veintinueve ensayos clínicos de fármacos hipolipemiantes, con un mínimo de seis meses de seguimiento, donde fueron incluidos 233.027 pacientes, con el objetivo de definir el impacto de la terapia hipolipemiente en la reducción

de la mortalidad total y cardiovascular por diferentes niveles basales de c-no-HDL, los resultados sobre la mortalidad cardiovascular fueron: no-cHDL \geq 190 mg/dl: OR 0,63 (95 % IC: 0,53-0,76); c-no-HDL 160-189 mg/dl: OR 0,82 (95 % IC: 0,75-0,89); c-no-HDL 130-159 mg/dl: OR 0,71 (95 % IC: 0,52-0,98); c-no-HDL $<$ 130 mg/dl: OR 0,95 (95 % IC: 0,87-1,05). Al evaluar la mortalidad por cualquier causa, los resultados fueron: c-no-HDL \geq 190 mg/dl: OR 0,70 (95 % IC: 0,61-0,82); c-no-HDL 160-189 mg/dl: OR 0,91 (95 % IC: 0,83-0,98); c-no-HDL 130-159 mg/dl: OR 0,88 (95 % IC: 0,77-1,00); c-no-HDL $<$ 130 mg/dl: OR 0,98 (95 % IC: 0,91-1,06). El análisis de metarregresión mostró una asociación significativa entre el valor basal de c-no-HDL y la mortalidad. Todo paciente con un nivel basal $>$ 130 de colesterol no HDL se beneficia de la terapia hipolipemiente²³.

El beneficio del tratamiento con estatinas en el paciente con diabetes en prevención primaria ha sido puesto de manifiesto en los estudios CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), HPS (Heart Protection Study) y ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering Arm), que apoyan el uso de estatinas en este tipo de pacientes²⁴.

El metaanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT), que incluyó 27 estudios y más de 170.000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende del nivel de c-LDL conseguido.⁸ Este metaanálisis (CTT) indica que los pacientes con DM2 se benefician del tratamiento dislipémico, produciéndose una disminución del riesgo relativo de manera similar a los no diabéticos, pero el DM2 tiene un riesgo absoluto más elevado, por lo tanto el beneficio absoluto será mayor.

Los estudios de prevención primaria incluían pocas mujeres, por lo que se presentaban dudas sobre la eficacia de las estatinas en este grupo poblacional. Los metaanálisis de CTT⁸ y de Brugs²⁵ no encontraron diferencias en cuanto a los efectos del tratamiento entre varones y mujeres. Por ello, debe considerarse el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con riesgo cardiovascular alto del mismo modo que en varones.

En los datos sobre el seguimiento a 20 años del WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention

Study)²⁶ estudio de tratamiento de dislipemia en pacientes con diabetes en prevención primaria, parece existir también un efecto herencia (*legacy*) en el tratamiento de la dislipemia en el diabético, con disminución de las muertes de causa cardiovascular y disminución de la mortalidad por todas las causas mantenida en el tiempo, lo cual nos lleva a añadir al «cuanto más bajo mejor» el «cuanto antes mejor», y mantener este tratamiento en el tiempo, ya que, como han demostrado los estudios de Ference et al.²⁷, las placas ateroscleróticas crecen a lo largo del tiempo de forma proporcional a la concentración de lipoproteínas que contienen ApoB. Personas con mayores niveles de LDL experimentan una tasa más rápida de crecimiento de la placa y, por el contrario, personas con niveles más bajos de LDL retienen menos partículas y, por lo tanto, tienen una tasa más lenta de crecimiento de la placa. Como resultado, las personas con menor circulación de concentraciones de LDL y ApoB lipoproteínas exceden el umbral acumulativo más tarde (umbral a partir del cual comienza la arteriosclerosis) y, por lo tanto, tienden a experimentar eventos cardiovasculares en mayores edades de promedio que las personas con mayores niveles de LDL. Esto es especialmente importante en la población de personas con diabetes, donde la inflamación puede ser un importante contribuyente al riesgo cardiovascular residual, especialmente en aquellos con nefropatía; aunque también está muy directamente relacionada con la obesidad o la elevación del c-no-HDL²⁸.

Una última reflexión: los resultados del estudio DYSIS-España²⁹ muestran que la mayoría de los pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de c-HDL y triglicéridos. En el estudio CONCARDIA³⁰ el objetivo de LDL $<$ 100 mg/dl se cumplió en un 34,8 %. Estos estudios muestran la existencia de importantes diferencias entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, así como la necesidad de un tratamiento más intensivo e integral de la dislipemia en los pacientes en alto riesgo, especialmente en personas con diabetes, para reducir de forma eficaz el riesgo cardiovascular en ellos.

Bibliografía

1. Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Orozco-Beltrán D, Consuegra-Sánchez C. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2021. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa073>.
2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
3. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538.
4. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
5. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Gonna H, Ray KK. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21 Suppl 1:6-16. doi: 10.1111/dom.13691. PMID: 31002453.
7. Barter PJ, Gotto AM, La Rosa JC, 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.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
9. National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139:e1144-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000626.
13. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2448-2450. doi: 10.1056/nejme1507041.
14. Szarek M, White H, Schwartz G, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events. The ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;75:387-96.
15. Du H, Li X, Su N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis *Heart* 2019;105:1149-1159.
16. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
17. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12: 292-299. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.018.
18. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
19. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
20. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al.; PROVE-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.
21. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, Shah SH, Kraus WE, Craig D, Padmanabhan L, Glynn RJ, Ridker PM, Chasman DI, Mora S. Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 21;6(7):e005549. doi: 10.1161/JAHA.117.005549. PMID: 28733430; PMCID: PMC5586287.
22. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jul 13;20(1):334. doi: 10.1186/s12872-020-01567-1. PMID: 32660417; PMCID: PMC7359015.

23. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Molinero G, Huerín M, Nogueira JP. Impact of Lipid-Lowering Therapy on Mortality According to the Baseline Non-HDL Cholesterol Level: A Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Aug;26(4):263-272. doi: 10.1007/s40292-019-00330-8. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313082.
24. Ruiz Quintero MA. ¿Deben tratarse todos los pacientes con diabetes en prevención primaria? Guías americanas frente a guías europeas. *Diabetes Práctica.* 2015;06 (Supl Extr 1):1-32.
25. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*2009;338:b2376.
26. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin TherapyCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation.* 2016;133(11):1073-1080. doi: 10.1161/circulationaha.115.019014.
27. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 4;72(10):1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046. PMID: 30165986.
28. Prattichizzo F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Maticchione G, Ramini D, Bonfigli AR, et al. Prevalence of residual inflammatory risk and associated clinical variables in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1696-1700.
29. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc).* 2013;141:430-6.
30. Aguirre Rodríguez JC, et al. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio CONCORDIA *Med Gen Fam.* 2018;7.

HERRAMIENTAS PARA EL CONTROL DE LA DISLIPEMIA en el paciente con DM2: **dieta, ejercicio y fármacos**

DANIEL ESCRIBANO PARDO

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Oliver (Zaragoza).

Resumen

La DM2 (diabetes mellitus tipo 2) guarda una estrecha relación en su aparición y pronóstico con el estilo de vida. A esta situación se suma la posible coexistencia con alteraciones a nivel del perfil lipídico en el paciente con DM2. El deterioro de los patrones dietéticos tradicionales, el sedentarismo y, como consecuencia, la obesidad crecientes en nuestra sociedad moderna han contribuido de un modo determinante al dramático y progresivo aumento de la prevalencia de DM2 así como alteraciones en el perfil lipídico que modifican el riesgo cardiovascular en general, y de estos pacientes en particular. Hacemos un repaso de las recomendaciones más recientes en relación a las medidas higiénico-dietéticas así como a las posibles medidas farmacológicas a implementar para controlar la dislipemia en el paciente con DM2.

Palabras clave: DM2, dislipemia, dieta, actividad física, fármacos hipolipemiantes, riesgo cardiovascular.

Dieta

Los patrones dietéticos que se han evaluado más ampliamente son la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), baja en sal y con alta ingesta de frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras, y la dieta mediterránea. La diferencia más relevante es el énfasis de la segunda en el uso de aceite de oliva virgen extra. Un ensayo clínico de Prevención Primaria con dieta mediterránea¹ demostró que los participantes aleatorizados a esta dieta, complementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, tuvieron una incidencia un 30 % menor de ECV (Eventos Cardiovasculares) en comparación con aquellos que estaban en el grupo de dieta baja en grasas. No hay grandes novedades en las recomendaciones para la intervención no farmacológica en el manejo de los pacientes con dislipemia en la actual guía² respecto a la guía previa³. A modo de resumen podríamos recoger los siguientes aspectos:

- Se debe disminuir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético en aquellas personas con exceso de peso o adiposidad abdominal. La reducción de 5-10 % de peso (que sería en principio un objetivo a fijar con el paciente) mejoraría las alteraciones lipídicas y afecta favorablemente a los otros FRCV (Factores de Riesgo Cardiovascular), como diabetes, hipertensión arterial, estado proinflamatorio...

- Se debe evitar cualquier consumo de grasas trans. Según la Fundación Española del Corazón, las fuentes de los ácidos grasos trans son dos: natural y artificial o industrial. La fuente natural radica en los animales rumiantes, como la vaca, la oveja o la cabra. Aproximadamente un 5 % del consumo total de ácidos grasos trans proviene del consumo de grasa de rumiantes (a través del consumo de productos como mantequilla, crema, nata, leche entera, carne grasa, etc.).

Los ácidos grasos trans industriales se generan al hidrogenar parcialmente los aceites vegetales. Los alimentos horneados como las galletas, la bollería industrial, los alimentos precocinados y los fritos como patatas fritas, maíz y otros aperitivos, junto con los helados, cremas y batidos son los alimentos que contienen grasas trans en mayor cantidad.

- El consumo de grasas saturadas debe ser < 10 % del total ingesta calórica y debe reducirse aún más (< 7 % de energía) en presencia de hipercolesterolemia. Se debe aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, así como los poliinsaturados. La ingesta de colesterol en la dieta debe ser < 300 mg/día. En comparación con dietas altas en grasa, estas dietas ricas en hidratos de carbono reducen el colesterol total y el c-LDL en un 10-20 %,

pero pueden aumentar los triglicéridos si son altas en azúcares. También resultan útiles en el control del peso, dado que la disminución de la ingesta total de grasas conduce a la reducción de la ingesta de calorías. Durante mucho tiempo se ha recomendado la dieta baja en grasas para la prevención de la ECV, pero a pesar de las grandes expectativas que existían con este modelo de dieta, un estudio aleatorizado en más de 48.000 mujeres posmenopáusicas demostró que no reducía el riesgo de ECV, incluyendo ictus y enfermedad coronaria⁴.

- La ingesta de hidratos de carbono, cuyo efecto es neutro sobre el c-LDL, debe oscilar entre un 45 % y un 55 % del total de la ingesta de energía, ya que tanto los porcentajes más altos como los más bajos de hidratos de carbono se asocian con un aumento de la mortalidad. El consumo excesivo provoca efectos adversos en los TG (triglicéridos) plasmáticos y en los niveles de c-HDL.
- La fibra dietética, particularmente la de tipo soluble presente en legumbres, frutas, verduras y granos de cereales integrales (por ejemplo, avena y cebada), tiene un efecto hipocolesterolémico.
- La ingesta de azúcar añadida no debe exceder el 10 % de la energía total. Los refrescos deben ser drásticamente limitados en aquellos individuos con niveles elevados de TG o adiposidad visceral.
- Un consumo moderado de alcohol, < 10 g/día (1 unidad) para hombres y mujeres, es aceptable para aquellos que toman bebidas alcohólicas si los niveles de TG no son elevados y no hay otra contraindicación formal para su consumo.
- No hay que olvidar, dentro de las medidas higiénico-dietéticas, que el abandono del hábito tabáquico tiene claros beneficios con respecto al riesgo general cardiovascular y, específicamente, en los niveles de c-HDL.

En relación a lo anteriormente expuesto recomendamos la actualización publicada por la Sociedad Española de Arteriosclerosis en cuanto al estilo de vida en la prevención cardiovascular⁵.

Otras indicaciones respecto a otros componentes de la dieta y suplementos son:

1. La ingesta media diaria de fitosteroles, presentes en aceites vegetales, verduras, frutas frescas, nueces, granos y legumbres, es de 500 mg en países mediterráneos. El consumo diario de suplementos (2 g) puede reducir los niveles del c-LDL un 7-10 %, pero no se han realizado estudios sobre el efecto

en la prevención de ECV. Estos suplementos pueden considerarse en:

- Individuos con c-LDL elevado y RCV intermedio o bajo, en los que no está indicado el uso de fármacos.
- Como complemento de los fármacos en pacientes con RCV alto y muy alto.
- En adultos y niños mayores de nueve años con hipercolesterolemia familiar como complemento a los fármacos.

2. La levadura de arroz rojo (LAR) contiene monacolina K, metabólicamente similar a la lovastatina. En el único estudio⁶ en pacientes con ECV, realizado en China, se redujeron los eventos recurrentes en un 45 %. Con LAR se alcanzan descensos del c-LDL, hasta un 20 %, por cada 5-10 mg de monacolina K. Puede considerarse en personas con niveles elevados en c-LDL en las que las recomendaciones actuales no aconsejan el uso de terapias con estatinas.

3. El consumo de pescado (al menos dos veces por semana) y de alimentos vegetales ricos en ácidos grasos omega-3 se ha asociado con un menor riesgo de muerte por ECV. La dosis de ácidos grasos omega-3 de cadena larga (2-3 g/día) reducen los niveles de triglicéridos (TG) alrededor del 30 % y también la lipemia posprandial, pero unas dosis más altas pueden aumentar los niveles del c-LDL. En este sentido se debe hacer referencia a los resultados del estudio REDUCE-IT⁷.

Actividad física

La actividad física⁸ no solo tiene un efecto positivo en las personas con dislipemia, sino que también puede ayudar a mejorar el perfil de lípidos. El tiempo, el volumen y la intensidad del ejercicio tienen un efecto sobre los cambios inducidos por el ejercicio en los lípidos. El c-HDL es el más sensible al ejercicio. Para reducir más los niveles de c-LDL y TG, es necesario aumentar la intensidad del ejercicio aeróbico.

La actividad física regular y mantenida protege frente a la aparición de las ECV con una relación dosis-respuesta⁹. Sin embargo, desde el punto de vista cardiovascular y para la población general, se recomiendan actividades aeróbicas que sean moderadas y regulares. La actividad física moderada requiere un esfuerzo moderado que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco.

Por lo tanto, se debe realizar ejercicio físico regular de moderada intensidad durante al menos 30 min/día, incluso si no se tiene sobrepeso. Mejora el perfil lipídico, especialmente reduce los TG y eleva el c-HDL (por ejemplo, caminar rápido 25-30 km/semana puede aumentar los niveles de c-HDL en 3,16 mg/dl). Los pacientes adultos con diabetes deben realizar por lo menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de moderada intensidad (50 % a 70 % de la frecuencia cardíaca máxima calculada) distribuidos en la semana sin que haya más de dos días sin ejercicio entre ellos.

En ausencia de contraindicaciones, los pacientes con diabetes tipo 2 deben ser alentados a desarrollar entrenamiento contra resistencia por lo menos dos veces por semana¹⁰⁻¹¹.

En un análisis *post hoc* del estudio ADVANCE (seguimiento cinco años) se correlacionó el nivel de ejercicio físico realizado en la semana previa a la aleatorización con la tasa de eventos cardiovasculares en 11.140 pacientes con diabetes tipo 2. Se observó que los sujetos que realizaron ejercicio físico moderado o vigoroso durante al menos 15 minutos por semana tuvieron una incidencia más baja de eventos cardiovasculares mayores (HR, cociente de riesgo o *Hazard Ratio*: 0,78; IC, Intervalo Confianza: 95 %, 0,69-0,88; $p < 0,001$), menos complicaciones microvasculares (HR: 0,85; IC: 95 %, 0,76-0,96; $p = 0,010$) y menor mortalidad (HR: 0,83; IC: 95 %, 0,73-0,94; $p = 0,0044$) que los pacientes que realizaron ejercicio físico leve o ninguna actividad física¹². HUNT fue un estudio prospectivo observacional que incluyó a 56.170 personas mayores de 20 años seguidas durante una media de 12 años. El objetivo fue investigar el efecto de la actividad física desarrollada por los participantes durante su tiempo libre sobre la mortalidad cardiovascular y evaluar si la actividad física podría mitigar los efectos adversos de la diabetes. La diabetes se asoció con una mortalidad cardiovascular casi tres veces mayor en los pacientes físicamente inactivos. En cambio, el riesgo de muerte entre los pacientes con diabetes con actividad física de moderada a intensa fue similar al de sujetos sedentarios sin diabetes¹³.

Fármacos hipolipemiantes en personas con diabetes

Siguiendo la última guía de la ESC/EAS (Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis)² sobre las recomendaciones del manejo

de la dislipemia, a la hora de hablar de las personas con diabetes, hay distintos grados de recomendación de las diferentes medidas:

- Se recomienda o está indicado en pacientes con DM2 con riesgo muy alto una reducción de LDL-C de ≥ 50 % con respecto al valor inicial y un objetivo de c-LDL < 55 mg/dl. En pacientes con DM2 de alto riesgo, se recomienda una reducción de LDL-C de ≥ 50 % desde el valor inicial y un objetivo de c-LDL-C < 70 mg/dl. Se recomiendan las estatinas en pacientes con DM1 (diabetes mellitus 1) que tienen un riesgo alto o muy alto. Si los objetivos no se logran con la dosis máxima tolerada de estatina (clase de recomendación I y nivel de evidencia A), se recomienda la combinación con ezetimiba (clase de recomendación I y nivel de evidencia B). Para la prevención secundaria, si los pacientes con riesgo muy alto no logran su meta con una dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se plantea una combinación con un iPCSK9 (inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). Para pacientes con HF (hipercolesterolemia familiar) de muy alto riesgo (es decir, con ASCVD, riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o con otro factor de riesgo importante) que no logran sus objetivos con el máximo de la dosis tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda una combinación con un iPCSK9.
- Debería ser considerada la intensificación de la terapia con estatinas antes de la introducción de la terapia combinada. Si no se alcanza el objetivo, se debe considerar la combinación de estatinas con ezetimiba.
- No se recomienda la terapia con estatinas en pacientes premenopáusicas con DM que estén considerando quedarse embarazadas o no estén usando un método anticonceptivo adecuado.

Destaca la importancia de considerar las características específicas de la dislipemia en personas con DM y síndrome metabólico, afirmando que la dislipemia aterogénica¹⁴ es uno de los principales factores de riesgo de ECV en personas con DM2 y en personas con obesidad abdominal y resistencia a la insulina o con intolerancia a la glucosa. Los pacientes con diabetes presentan una dislipemia particularmente aterogénica¹⁵. Asocian un aumento de la concentración de apolipoproteína B debido a un incremento del número de las partículas contenidas en ella. La agresividad de esta dislipemia

puede no ser evidente cuando uno analiza el perfil lipídico en la práctica clínica, ya que el LDL colesterol puede permanecer dentro del rango normal, siendo el colesterol no HDL el que puede evidenciar más claramente el riesgo. Aproximadamente un 50 % de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan en el perfil lipídico una disminución de HDL colesterol asociada a un aumento de los triglicéridos. El aumento de triglicéridos es característicamente basal y posprandial. Se indica que se considere el uso de estatinas solas o combinadas con otros hipolipemiantes para alcanzar los objetivos determinados. Además, se puede considerar el tratamiento con estatinas tanto en pacientes con DM1 como con DM2 con edades ≤ 30 años, con evidencia de daño en órganos diana, siempre que no se planifique el embarazo.

La respuesta a la terapia farmacológica se debe evaluar a las 6-8 semanas desde el inicio del tratamiento o tras una intensificación del mismo con el objeto de valorar la respuesta alcanzada y posibles efectos secundarios del tratamiento y así continuar con la misma pauta, intensificar la misma si fuese necesario o plantear cambios en su caso. Como norma general, el seguimiento mediante analítica se realiza a los 6-12 meses, aunque este plazo es arbitrario. Como mínimo, se debe determinar el c-LDL que constituye nuestro objetivo primario aunque se aconseja disponer de un perfil lipídico completo. También debe analizarse el colesterol no HDL o la ApoB (apolipoproteína B) y utilizarlos como dianas terapéuticas secundarias.

- Estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina): actúan disminuyendo la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa o 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. El grado de reducción de c-LDL es de 30 % a > 50 %, con amplia variabilidad interindividual. Se dispone de una tabla de equivalencias¹⁶. Reducen los TG un 10-20 %, siendo las más potentes las más eficaces. Elevan el c-HDL 1-10 %. No modifican la Lp(a) (lipoproteína (a)). Su eficacia en la reducción de eventos está demostrada tanto en Prevención Primaria como Secundaria. En el CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), el uso de estatinas *versus* control o un régimen de estatinas más intensivo *versus* menos intensivo¹⁷ por cada reducción de 33,8 mg/dl en

c-LDL se redujeron los eventos vasculares mayores (infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria, cualquier accidente cerebrovascular o revascularización coronaria) en un 22 %, los eventos coronarios mayores en un 23 %, la muerte por enfermedad coronaria en un 20 %, el accidente cerebrovascular total en un 17 % y la mortalidad total en un 10 % durante cinco años.

Es evidente que las estatinas tienen beneficios notorios sobre la mortalidad y sobre los eventos cardiovasculares adversos en los pacientes con diabetes. Su efectividad es mayor con dosis altas que con dosis más bajas, al coste de un ligero aumento de los efectos secundarios. La reducción de riesgo relativo de eventos vasculares adversos con estatinas es similar en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos, pero la reducción de riesgo absoluto es mayor en los pacientes con diabetes dada su mayor tasa de eventos.

- Ezetimiba: inhibe la absorción intestinal de colesterol dietético y biliar, sin afectar a la absorción de otros nutrientes liposolubles. Reduce el c-LDL un 15-22 %. Eleva un 3 % el c-HDL y disminuye un 8 % los TG. Asociada a estatinas, reduce el c-LDL un 21-27 %. La administración con resinas puede producir una disminución adicional de c-LDL de un 10-20 %. La administración con iPCSK9 también produce un efecto adicional. La eficacia de la ezetimiba en la prevención cardiovascular no se ha demostrado en monoterapia, pero sí en asociación con estatinas¹⁸, en pacientes con insuficiencia renal¹⁹ y en pacientes con síndrome coronario agudo²⁰.

Dada la evidencia analizada, la asociación de ezetimiba y estatinas tiene un lugar en el tratamiento de aquellas personas con diabetes de alto riesgo que no toleren dosis altas de estatinas, o que no lleguen a las metas establecidas.

- Inhibidores de la PCSK9 (evolcumab, alirocumab): actúan bloqueando la PCSK9, con lo cual aumenta la expresión de los receptores hepatocitarios de c-LDL en la superficie celular incrementando el aclaramiento de partículas de c-LDL. Reducen significativamente los niveles de c-LDL en promedio en un 60 %. En combinación con estatinas de alta intensidad, disminuyen el c-LDL en un 46-73 % más que el placebo, y en un 30 % más que la ezetimiba. También reducen los niveles de TG y aumentan los de c-HDL y ApoA1 (Apoproteína A1). A diferencia de las estatinas, estos fármacos sí reducen los

niveles plasmáticos de Lp(a) aproximadamente un 30-40 %. Asociados a estatinas, en pacientes con cardiopatía isquémica estable en el FOURIER²¹ con evolocumab y tras síndrome coronario agudo en el ODYSSEY Outcomes²² con alirocumab, han demostrado reducción de eventos cardiovasculares.

Dada la evidencia analizada se debería considerar como terapia adyuvante en pacientes con diabetes con alto riesgo cardiovascular y que requieren reducción adicional de c-LDL luego de dosis máximas de estatinas, o que lo requieren y no toleran las altas dosis de estatinas.

- Resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam): se unen a los ácidos biliares e impiden su absorción, aumentando en el hígado la expresión de receptores de c-LDL y captando más partículas de c-LDL del plasma. A la dosis diaria máxima se consigue una reducción en c-LDL de 18-25 %, no modifican el c-HDL, mientras que los TG pueden aumentar en algunos pacientes predispuestos. Solo la resina colestiramina ha demostrado que disminuye los eventos coronarios en los hombres en prevención primaria en la era pre-estatinas²³.
- Fibratos (fenofibrato, gemfibrozilo, bezafibrato): son agonistas de los receptores PPAR- α (receptores activados por proliferadores peroxisómicos alfa). Reducen los TG en ayunas y posprandiales, así como el remanente de lipoproteínas ricas en TG. Logran una reducción del 50 % del nivel de TG, < 20 % del nivel de c-LDL e incrementan el nivel del c-HDL de < 20 %. Solo el gemfibrozilo²⁴ en monoterapia ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares, tanto en PP (Prevención Primaria) como en PS (Prevención Secundaria). El fenofibrato²⁵, asociado a estatinas, podría reducir los eventos en pacientes con diabetes, siendo el único que posee indicación de su uso en combinación con estas.
- Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPICL ω -3) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA): inhiben la síntesis hepática de cVLDL. Además tienen otros efectos antitrombóticos, antiarrítmicos, protección endotelio, etc.). A dosis de 2-4 g/día pueden reducir los TG hasta un 45 %, aunque sus efectos sobre otras lipoproteínas son triviales. Una revisión Cochrane²⁶ no informó de ningún efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la mortalidad total o por ECV, pero sí sobre los eventos coronarios. El uso de dosis 2 g/12 h de EPA en comparación con placebo redujo el riesgo relativo en los principales

eventos cardiovasculares en el estudio REDUCE-IT⁷ un 25 % (en 8.179 pacientes, en PS, en tratamiento con estatinas, con c-LDL 40-100 mg/dl y varios FRCV, incluyendo TG elevados persistentes entre 150 y 499 mg/dl).

- Estrategias para controlar los triglicéridos del plasma. Aunque el riesgo de ECV aumenta cuando los TG en ayunas son > 150 mg/dl, el uso de medicamentos para reducir los niveles de TG solo puede ser considerado en pacientes de alto o muy alto RCV (es decir, cuando los TG son > 200 mg/dl). Las hipertrigliceridemias responden muy bien a las medidas no farmacológicas, fibratos y ácidos grasos polinsaturados omega-3²⁷. Un nuevo modulador selectivo PPAR- α (pema fibrato) ha demostrado tener una marcada eficacia en la reducción de TG; con este fármaco se ha iniciado el estudio PROMINENTE²⁸ (10.000 pacientes con diabetes de alto riesgo con TG alto y niveles bajos de c-HDL).

Perspectivas futuras

El inclisiran²⁹ es un ácido ribonucleico (ARN) de interferencia que bloquea la transcripción de la PCSK9, y que puede dosificarse cada seis meses (estudios en fase III). Por otra parte, el ácido bempedoico³⁰ (estudios en fase III) es una molécula pequeña oral, primera en su clase que inhibe la síntesis de colesterol al bloquear la acción del citrato de ATP liasa, una enzima citosólica de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima reductasa; hasta ahora se ha probado en pacientes con diabetes y en pacientes con o sin «intolerancia» a las estatinas. En monoterapia, el ácido bempedoico reduce los niveles de c-LDL en un 30 % y en aproximadamente un 50 % en combinación con ezetimiba. Puede que dispongamos de estas dos moléculas a lo largo de 2021. El volanesorsen³¹ disminuye los TG en un 70 %; la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo ha autorizado como adyuvante a la dieta en adultos con familiares confirmados genéticamente con síndrome de quilomicronemia que están en alto riesgo de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y a la terapia reductora de TG ha sido inadecuada. Por otro lado, en pacientes con hipercolesterolemia refractaria, que tienen c-LDL elevado a pesar del tratamiento con terapias hipolipemiantes a las máximas dosis toleradas y un riesgo cardiovascular elevado, evinacumab³² subcutáneo e intravenoso, un anticuerpo monoclonal contra la angiopoyetina-like 3, redujo el nivel de colesterol LDL en más del 50 % a la dosis máxima.

Bibliografía

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M-I, Corella D, Aros F, et al, for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13.
2. https://www.eas-society.org/page/dyslipidemia_guide_2019.
3. Catapano A, Graham I, De Backer C, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
4. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:655-666. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.6.655>
5. Pérez F, Pascual V, Félix J, Pérez P, Delgado J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):280-310.
6. Burke FM. Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(22):1-6.
7. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/11/08/22/48/reduce-it>.
8. Wang Y, Xu D. Efectos del ejercicio aeróbico sobre lípidos y lipoproteínas. *Lipids Health Dis* 16, 132 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>.
9. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010). Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. Ginebra, Suiza [consultado 1 Mar 2017, en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243599977_spa.pdf
10. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in Type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218-27. doi: 10.1001/jama.286.10.1218.
11. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):e147-e67. doi: 10.2337/dc10-9990.
12. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, Woodward M, Patel A, Poulter NR, et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov;15(11):1008-12. doi: 10.1111/dom.12122.
13. Moe B, Eilertsen E, Nilsen TIL. The combined effect of leisure-time physical activity and diabetes on cardiovascular mortality. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3):690-5. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2472>.
14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Aug;ehw272. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
15. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Jul;28(7):1225-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160192.
16. <http://bit.ly/2VeJvX>.
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al.; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
18. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012502. doi: 10.1002/14651858.CD012502.pub2. Accessed 01 January 2021.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
22. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
23. 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). *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
24. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D y col. *N Engl J Med*. 1999;341:410-418.
25. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370-380. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
26. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KHO, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.
27. <https://www.semfiyc.es/wp-content/uploads/2020/09/Dislipemias-31-08-2020.pdf>.
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03071692>.
29. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912387>.
30. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2767760>.
31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390500/>.
32. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031049>.

