

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 lipoprotein 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.