

# Impacto del Manejo Lipídico en el Paciente con Diabetes

Dr. Alberto Lorenzatti

Comité de Epidemiología y Prevención de la FAC,  
Fundación Rusculleda para la Investigación,  
Docencia y Asistencia en Medicina, Córdoba, Argentina

La Diabetes está transformándose en una verdadera epidemia. Se calcula que en poco más de 20 años la cantidad de personas afectadas por dicha enfermedad crecerá aproximadamente un 120% en todo el planeta, fenómeno que se estima habrá de ser más marcado en los países en desarrollo.

Las implicancias sociales de este panorama nos elude de cualquier comentario con tan sólo recordar que la enfermedad vascular y especialmente de arterias coronarias es la principal causa de morbi-mortalidad entre los pacientes diabéticos.

## UN EXCESO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Ciertamente la aterosclerosis es responsable de aproximadamente el 80% de toda la mortalidad en estos pacientes (75% atribuible a enfermedad coronaria y el 25% restante a enfermedad cerebrovascular o periférica) [Figura 1](#). De igual modo aproximadamente la mitad de los sujetos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 ya presentan alguna forma de enfermedad macrovascular, muchas veces subclínica.

### Aterosclerosis en Diabetes

- ~80% del total mortalidad en diabéticos
  - 75% por aterosclerosis coronaria
  - 25% por enfermedad vascular cerebral o periférica
- >75% de todas las hospitalizaciones por complicaciones diabéticas
- >50% de los pacientes a los que se les diagnostica diabetes tipo 2 ya tienen EC

*National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2nd ed. NIH;1995.*

Esto puede explicarse, en gran medida, por la concurrencia de múltiples factores de riesgo, especialmente dislipemia (DLP) [Figura 2](#). Asimismo debemos hacer notar que los diabéticos que no han padecido un Infarto de Miocardio tienen igual riesgo que individuos no-diabéticos con antecedentes de infarto previo. En otras palabras, su riesgo resulta equivalente al de aquellos no-diabéticos en Prevención Secundaria. También los diabéticos evidencian una morbi-mortalidad mayor luego de sufrir un evento coronario.

## Prevalencia de Factores de riesgo Cardiovascular en Diabéticos en relación con No-diabéticos

Factor de riesgo	Tipo 1	Tipo 2
Dislipidemia		
Hipertrigliceridemia	+	++
Bajo HDL	-	++
LDL pequeña y densa	-	++
Aumento apo B	-	++
Hipertensión	+	++
Hiperinsulinemia/insulino-resistencia	-	++
Obesidad central	-	++
Historia Familiar de aterosclerosis	-	+
Tabaquismo	-	-

*Adapted from Chait A, Bierman EL. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:648-664.*

Estas observaciones indican que los diabéticos, aún sin enfermedad coronaria manifiesta, pueden presentar una "carga aterosclerótica" extensa, lo que obliga a extremar los cuidados.

### CONSIDERACIONES ETIOPATOGENICAS

El rol de la glucosa en el desarrollo de aterosclerosis podría ser mediado por diferentes mecanismos incluyendo disfunción endotelial, disfunción plaquetaria, estados procoagulatorios, glicosilación no enzimática y alteración de los lípidos evidenciando un patrón más aterogénico. Sin embargo, conviene aclarar que mientras la glucemia se correlaciona mejor con la enfermedad microvascular, la DLP lo hace con la enfermedad macrovascular. En ese sentido hay que recordar que 2/3 de los diabéticos presentan diversas anomalías lipídicas, por lo que resulta imprescindible entender y tratar las DLP en ellos.

### DIABETES TIPO 1

Clásicamente, las alteraciones lipídicas en estos pacientes han sido relacionadas a un pobre o deficiente control glucémico. La Hipertrigliceridemia (HTG) es el patrón más común, en gran medida relacionada a una deficiente actividad de la enzima Lipoproteínlipasa (LPL) con la consecuente disminución del aclaramiento plasmático de Quilomicrones y VLDL.

Un adecuado control glucémico puede contribuir a mejorar el perfil lipídico anormal que puede incluir además HDL bajo y LDL discretamente elevado, siendo esto último más común en mujeres jóvenes.

Paralelamente, la presencia de Nefropatía Diabética, aún en estadios iniciales con microalbuminuria, puede acompañarse de anomalías lipídicas en este caso secundarias.

### DIABETES TIPO 2

La prevalencia de DLP en diabéticos tipo 2 es el doble respecto de la población general. Se trata de alteraciones más complejas, y que en buena medida obedecen a la interacción entre Obesidad, Insulinorresistencia e Hiperinsulinismo.

La alteración más común es la HTG con HDL bajo; y si bien LDL suele no estar francamente aumentada, su metabolismo es anormal. Con un ajustado control de la glucemia los niveles lipídicos pueden mejorar, pero casi nunca normalizarse.

Usualmente en estos pacientes existe sobreproducción y un catabolismo disminuido de VLDL, como así también de apo B. Dicho catabolismo alterado puede verificarse aún cuando la actividad de la LPL sea normal. El descenso de HDL también puede explicarse por un catabolismo aumentado, la disminución del aclaramiento de VLDL y la deficiente actividad de la LPL.

Debemos considerar además, las importantes alteraciones cualitativas de la dislipemia diabética como la glicosilación y mayor oxidación de las LDL y la significativa presencia de LDL pequeñas y densas -más aterogénicas-, lo cual contribuye inequívocamente a promover la enfermedad macrovascular en estos pacientes. La predominancia de partículas LDL pequeñas y densas también ha sido descripta como un factor de riesgo independiente -de edad, sexo, tolerancia glucídica y IMC- para el futuro desarrollo de DTB2, lo cual refuerza el rol de dichas lipoproteínas como marcadores de insulino-resistencia.

El rol de Lp(a) en diabetes no es conocido, sus niveles no parecen hallarse ligados al control de la glucemia y contrariamente a la tendencia observada en la población general, las pocas series en diabéticos que analizan la relación entre Lp(a) y enfermedad coronaria, reportaron una falta de asociación.

En conclusión, son numerosas las anormalidades cuali-cuantitativas de los lípidos en pacientes diabéticos: LDL pequeñas y densas, Hipertrigliceridemia, aumento de IDL y de apo B, disminución de HDL y de apo AI. Su ocurrencia es más común en diabéticos tipo 2 y dichas alteraciones pueden, al menos en parte, explicar el exceso de riesgo coronario en estos pacientes. [Figura 3.](#)

## Diabetes tipo 2: Dislipemia y Aterogenicidad

### LDL

- Concentración similar a no-diabéticos.
- Cambios cualitativos (LDL patrón B, mayor susceptibilidad a oxidación, glicosilación de LDL Apo B).

### TG

- Efectos directos (IDL, VLDL p & d)
- Influencia
  - Distribución subclases LDL.
  - Metabolismo HDL.
  - Lipemia posprandial.
  - Factores hemostáticos

### NIVELES LIPIDICOS DESEABLES

Diferentes guías y normativas coinciden en establecer estrictos objetivos para los diabéticos. El mayor énfasis en el tratamiento de la dislipemia diabética debería ser puesto en alcanzar niveles de LDL  $\leq 100$  mg/dL, dado el notable incremento del riesgo en estos pacientes, independientemente de la presencia o no de Enfermedad Coronaria como plantean la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el recientemente conocido informe del NCEP (ATP III).

De igual modo, y a la luz de los resultados de algunos estudios, creemos que los TG deben ser manejados también agresivamente, y especialmente en diabéticos con enfermedad vascular conocida, el objetivo debería ser  $\leq 150$ mg/dL. En cuanto al HDL se recomiendan niveles  $\geq 45$ mg/dL.

### ESTUDIOS CLINICOS QUE AVALAN ESTE ENFOQUE

Si bien muy pocos estudios han sido diseñados específicamente para investigar los beneficios del tratamiento hipolipemiante en diabéticos y los que persiguen dicho objetivo se encuentran aún en desarrollo, los datos disponibles fundamentalmente de pacientes en prevención secundaria avalan lo suficiente un enfoque agresivo.

En el estudio 4S, a lo largo de 5 años de seguimiento, los diabéticos tratados con simvastatina mostraron una reducción del 55% de eventos coronarios mayores ( $p=0.002$ ), la mortalidad cardiovascular disminuyó un 36% y la mortalidad total 43% respecto de los no tratados; aunque cabe señalar que posiblemente debido al escaso número de pacientes (menos del 5% del total de la muestra), no se alcanzó aquí la significación estadística.

En el CARE se incluyeron 714 diabéticos. Los parámetros lipídicos mejoraron de manera similar en los pacientes con o sin DBT que recibieron tratamiento con pravastatina. Se verificó aquí una disminución estadísticamente significativa del 25% de eventos coronarios mayores confirmando lo demostrado en el 4S.

Estos estudios refuerzan el valor de disminuir LDL en pacientes diabéticos con eventos vasculares previos, pero conviene señalar que estos pacientes tenían valores de LDL relativamente altos (4S) o levemente aumentados (CARE) pero en ambos casos el nivel promedio de TG era inferior a 200mg/dL. Dicho de otro modo no proveyeron una clara respuesta -en términos de resultados- para el perfil lipídico más común de los diabéticos (TG , HDL ↓ y LDL = ó ).

Recientemente fue publicado el DAIS, un estudio angiográfico que randomizó 418 diabéticos tipo 2 con DLP típica, tratados con fenofibrato micronizado (200mg) ó placebo con un seguimiento mayor a 3 años. Se observó una reducción de más del 40% de la tasa de progresión de las lesiones coronarias en los tratados con droga activa. Así la intervención terapéutica indujo cambios angiográficos similares a lo descrito en no-diabéticos; y si bien este ensayo no estuvo dirigido a evaluar end-points clínicos, la rama con fibrato mostró una disminución de los mismos de un 23%, lo cual, aunque sin alcanzar significación clínica, muestra una vez más, un claro beneficio a favor del tratamiento.

Similarmente en el estudio VA-HIT (pacientes con HDL bajo como anormalidad principal e historia de enfermedad coronaria, distribuidos en dos ramas: gemfibrozil o placebo) hubo 627 diabéticos. Se observó una disminución del 24% del riesgo relativo en los pacientes tratados con el fibrato que habían mostrado una disminución del 31% en el nivel de TG y un aumento del 6% de HDL después de un año de tratamiento.

Aunque no hay ensayos concluyentes de Prevención Primaria en diabéticos, el beneficio de un tratamiento agresivo sobre los lípidos, aquí comentado para los pacientes en Prevención Secundaria, podría trasladarse a aquellos sin enfermedad coronaria manifiesta. En el Helsinki Heart Study hubo un reducido número de diabéticos, no obstante en aquellos que recibieron Gemfibrozil, se observó un 3.4% de eventos comparado con un 10.5% para aquellos que habían recibido placebo.

No obstante en los próximos años estarán disponibles los resultados de estudios actualmente en marcha, con gran número de pacientes diabéticos, tratados agresivamente para corregir la DLP y que probablemente clarificarán el rol del tratamiento hipolipemiante en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en diabéticos. Entre ellos se incluyen los estudios FIELD (fenofibrato), LDS (fenofibrato y cerivastatina), ASPEN y CARDS (atorvastatina).

## **TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO**

El manejo de los lípidos en Diabetes, debe comenzar por mantener el mejor control glucémico posible, y el descenso del peso, si hay obesidad.

La elección de la dieta plantea algunos interrogantes. La ADA recomienda un régimen bajo en grasas y alto en carbohidratos, lo cual podría contribuir a aumentar más los TG y bajar más HDL en estos pacientes. De hecho, esto no ocurre si se acompaña de un descenso del peso, pero si esto no sucede y los TG no mejoran, pueden combinarse carbohidratos complejos y ácidos grasos monoinsaturados. El agregado de una alta cantidad de fibras, en especial fibra dietética soluble, puede contribuir a mejorar el control glucémico a la vez que disminuir los lípidos.

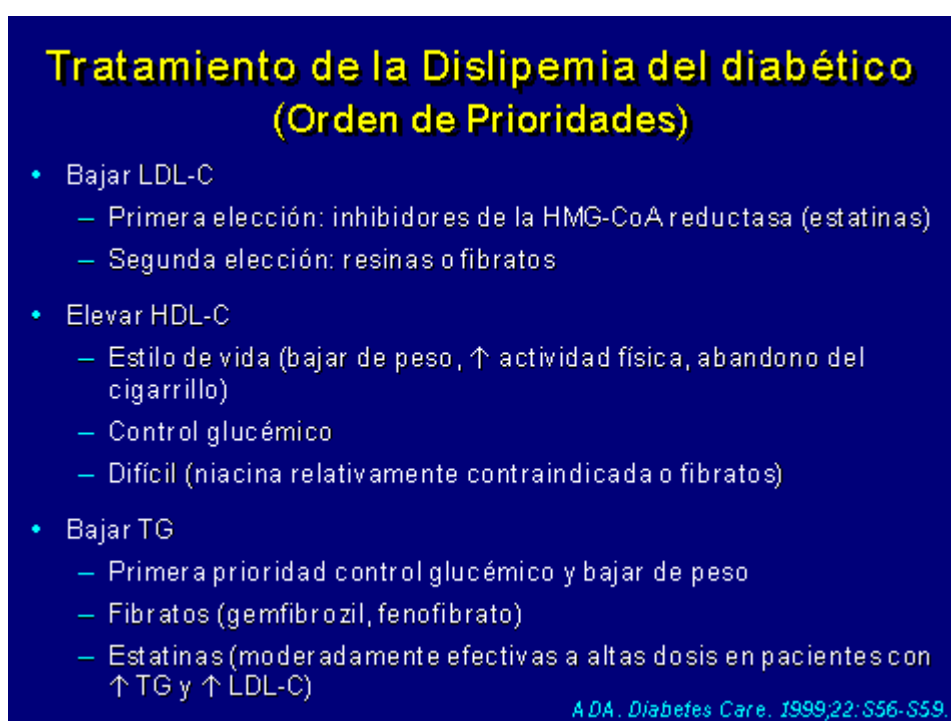
Un adecuado plan de actividad física debe indicarse como parte del tratamiento, previa evaluación de la presencia

de isquemia miocárdica u otras condiciones como neuropatía, enfermedad vascular periférica y/o desarrollo de hipoglucemias, que obligarán a tomar las precauciones de cada caso.

## TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Las estatinas son drogas de primera elección en el diabético aún cuando LDL sea "normal" o levemente aumentada, ya que dichos niveles pueden resultar más aterogénicos que en los no-diabéticos debido a las modificaciones cualitativas (partículas más pequeñas y densas) ya descriptas. Adicionalmente, y aunque sean necesarias posteriores confirmaciones, no podemos dejar de especular con la interesante posibilidad de que a su vez estas drogas puedan disminuir la incidencia de nuevos casos de diabetes de acuerdo a lo observado en un reciente subanálisis del estudio WOSCOPS (30% de reducción del riesgo,  $p=0.042$ ).

Los fibratos son de elección en pacientes con TG aumentados. Para individuos en el rango entre 200 y 400 mg/dL y sin evidencia de macrovasculopatía el comienzo de la terapia farmacológica debe hacerse en valorando individualmente cada caso, pero en aquellos cuyos niveles superen los 400 mg/dL el abordaje farmacológico resulta impostergable. [Figura 4](#).



**Tratamiento de la Dislipemia del diabético  
(Orden de Prioridades)**

- Bajar LDL-C
  - Primera elección: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)
  - Segunda elección: resinas o fibratos
- Elevar HDL-C
  - Estilo de vida (bajar de peso, ↑ actividad física, abandono del cigarrillo)
  - Control glucémico
  - Difícil (niacina relativamente contraindicada o fibratos)
- Bajar TG
  - Primera prioridad control glucémico y bajar de peso
  - Fibratos (gemfibrozil, fenofibrato)
  - Estatinas (moderadamente efectivas a altas dosis en pacientes con ↑TG y ↑LDL-C)

*A DA. Diabetes Care. 1999;22:S56-S59.*

Las resinas son potencialmente útiles cuando hay hipercolesterolemia pero debido a que pueden elevar TG, su uso en diabetes debe restringirse a los infrecuentes casos de incremento aislado del colesterol. Si bien la niacina por su buenos efectos sobre LDL, TG y HDL parecería ideal, en tanto puede exacerbar la diabetes e incrementar la insulinorresistencia, su uso está relativamente contraindicado.

Los ácidos grasos omega 3 poseen buenos efectos especialmente sobre TG, pero algunos estudios han mostrado elevación de la glucemia, LDL y Colesterol Total, por lo tanto debemos ser cuidadosos en su utilización.

Por último, en quienes no se alcancen los objetivos con monoterapia debe considerarse la combinación de fármacos, cuya necesidad se ha visto reducida con la utilización de estatinas en altas dosis que también reducen moderadamente TG y suben levemente HDL. No obstante los atractivos que ofrece la terapia aditiva en los pacientes que así lo requieran, debe tenerse en cuenta que la combinación de estatinas con fibratos o estatinas con niacina - esta última muy efectiva en la dislipemia diabética- pueden incrementar el riesgo de miopatías, incluso graves, por lo que dichas asociaciones deben ser convenientemente monitorizadas extremando los cuidados en el manejo.

## CONCLUSIONES

La dislipemia es una condición frecuente en los diabéticos y puede contribuir al exagerado aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. La presentación más común de la dislipemia diabética se caracteriza por LDL normal o levemente aumentada, TG altos y HDL baja. Hasta el presente existe suficiente evidencia de que al menos la mitad de los diabéticos tipo 2 ya presentan alguna forma de enfermedad macrovascular al momento de ser diagnosticada su condición.

No exageramos entonces al afirmar que "Diabetes es Ateroesclerosis" y por lo tanto es necesario considerar estrictos objetivos terapéuticos. El tratamiento debe ser agresivo especialmente en pacientes con LDL elevada. El control glucémico, la dieta, el descenso de peso y la actividad física pueden mejorar el perfil lipídico y disminuir el riesgo cardiovascular, pero la mayoría de los pacientes probablemente requieran el uso de fármacos como las estatinas y los fibratos que han demostrado disminuir los eventos y la progresión de las lesiones, siendo su vez seguros y bien tolerados.

## REFERENCIAS

1. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:160-178.
2. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:969-976
3. American Diabetes Association - Position Statement. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:179-182
4. American Diabetes Association - Position Statement. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24 Sup1
5. Purnell JQ, Brunzell JD. Effect of intensive diabetes therapy on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Reviews.* 1997;5:434-444.
6. Steiner G. Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23S2:49-53
7. Austin MA, et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly man and woman. *Circulation* 1995;92:1770-8.
8. Steiner G. XIIth International Symposium on Atherosclerosis. Stockholm, Sweden. DAIS Results. June 27, 2000.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352:937-53
10. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998;352:854-65
11. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1998; 81:18B-25B
12. Freeman DJ, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the WOSCOPS. *Circulation.* 2001;103:357-362.
13. Haffner SM. Diabetes, Hyperlipidemia, and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1999;83:17F-21F
14. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229-234
15. National Cholesterol Education Program: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *Jama* 2001;285:2486-2497.
16. Goldberg RB et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerance myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-19
17. Pyorala K, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;29:614-620
18. Rubins HB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-18
19. American Diabetes Association: Nutrition recommendation and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care.* 2001;24:S44-S47
20. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise (Position Statement). *Diabetes Care.* 2001;24:S51-S55

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el conferencista o por expertos en el tema a través de la lista Epidemiología y Prevención. Llene los campos del formulario (en español, portugués o inglés) y oprima el botón "Enviar".

Preguntas, aportes o comentarios:

Nombre y apellido:

País:

Dirección de E-Mail:

Arriba

---

**2do Congreso Virtual de Cardiología**

---

**Dr. Florencio Garófalo**  
Presidente Comité Organizador  
[fgaro@fac.org.ar](mailto:fgaro@fac.org.ar)  
[fgaro@satlink.com](mailto:fgaro@satlink.com)

**Dr. Raúl Bretal**  
Presidente Comité Científico  
[rbretal@fac.org.ar](mailto:rbretal@fac.org.ar)  
[rbretal@netverk.com.ar](mailto:rbretal@netverk.com.ar)

**Dr. Armando Pacher**  
Presidente Comité Técnico - CETIFAC  
[apacher@fac.org.ar](mailto:apacher@fac.org.ar)  
[apacher@satlink.com](mailto:apacher@satlink.com)

---

Copyright © 1999-2001 Federación Argentina de Cardiología  
Todos los derechos reservados

Esta empresa colaboró para la realización del Congreso:

