



Dislipemia y riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 con nefropatía diabética asociada

A. Martínez-Castelao, R. Ramos, M.^a T. González y M.^a J. Castiñeiras*

Servicio de Nefrología. *Servicio de Bioquímica. Hospital Bellvitge Príncipes de España. CSUB. Hospitalet de Llobregat. Universitat de Barcelona.

RESUMEN

Los pacientes diabéticos con nefropatía diabética asociada presentan un elevado riesgo cardiovascular, debido al desarrollo de proteinuria, potente inductor de dislipemia. *Pacientes y Método.* Hemos realizado un estudio observacional en 98 diabéticos tipo 2, 61 hombres y 37 mujeres, con edad media de 63 ± 13 años, y todos ellos con proteinuria superior a 500 mg/día, divididos en 4 grupos: G-I (n = 13): pacientes con colesterol total $> 6,25$ mmol/l tratados con derivados del ácido fibríco; G-II (n = 52): pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas; G-III (n = 20), pacientes hipercolesterolémicos no tratados farmacológicamente por su dislipemia; G-IV (n = 13): pacientes normocolesterolémicos (grupo control). Se han comparado función renal, proteinuria y perfil lipídico 1, 3 y 5 años después del inicio de la observación. *Resultados.* Las características basales de los pacientes son similares en cuanto a edad, sexo, inicio de la diabetes e inicio de la nefropatía diabética. La proteinuria al inicio era más elevada en el grupo tratado con estatinas ($p < 0,05$). Los fibratos se mostraron más eficaces para reducir la hipertrigliceridemia, mientras que las estatinas fueron más efectivas en la reducción de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad.

Un paciente tratado con gemfibrocilo presentó un episodio de rabiomiolisis. Las estatinas fueron muy bien toleradas. Nueve pacientes (19%) en G-II, 2 pacientes (10%) en G-III y 1 paciente (7%) en G-IV progresaron hacia la insuficiencia renal terminal durante el período del estudio. La mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por todas las causas fueron 23%/23% en G-I, 13%/19% en G-II, 20%/25% en G-III y 31%/31% en G-IV, siendo la diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó la mortalidad de causa cardiovascular entre el grupo normocolesterolémico y el grupo tratado con estatinas ($p < 0,05$). *Conclusiones.* La intervención farmacológica hipolipemiente contribuye a disminuir la mortalidad cardiovascular en el diabético tipo 2 con nefropatía diabética asociada. Por ello creemos necesario instaurar tratamiento hipolipemiente agresivo precoz, antes de que las complicaciones micro y macroangiopáticas hagan hecho su aparición en el paciente diabético, independientemente del posible efecto para frenar la evolución de la nefropatía, que aún no ha sido suficientemente probado.

Palabras clave: **Mortalidad cardiovascular. Riesgo cardiovascular. Nefropatía diabética. Dislipemia. Tratamiento hipolipemiente. Diabetes mellitus tipo 2.**

Correspondencia: Dr. Alberto Martínez-Castelao
Servicio de Nefrología
Hospital de Bellvitge Príncipes de España. CSUB
C/ Feixa Llarga, s/n.
08907 Hospitalet de Llobregat. Universitat de Barcelona
E-mail: 9349amc@comb.es

SUMMARY

DYSLIPIDAEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ASSOCIATED DIABETIC NEPHROPATHY

Background: Diabetes patients with concomitant diabetic nephropathy are especially destined to cardiovascular complications due to the presence of microalbuminuria or proteinuria, that are potent inductors of dyslipidaemia.

Methods: We have studied 98 type 2 diabetes mellitus patients, 61 male and 37 female, mean age 63 ± 13 year old, all of them with overt proteinuria (above 500 mg/day), divided into 4 groups: G-I (n = 13): patients with t. cholesterol > 6,25 mmol/l treated with fibric-acid derivatives; G-II (n = 52): hypercholesterolemic patients treated with statins; G-III (n = 20): hypercholesterolemic patients with no lipid-lowering intervention; G-IV (n = 13): normocholesterolemic patients (control group). Lipidic profile, proteinuria and renal function have being compared after 1, 3 and 5 years.

Results: Base-line characteristics of the patients were similar when regarding age, onset of diabetes or nephropathy. Only proteinuria was higher in statins-treated group ($p < 0.05$). Fibric-acid derivatives were more effective on hypertriglyceridaemia while statins were more effective lowering LDL cholesterol. A gemfibrocyl-treated patient presented a rhabdomyolysis episode. Statins were safe and well tolerated. Nine patients (19%) in G-II, 2 patients (10%) in G-III and 1 patient (7%) in G-IV achieved end-stage renal failure. Five-year cardiovascular mortality and all-cause mortality rate were 23%/23% in G-I, 13%/19% in G-II, 20%/25% in G-III and 31%/31% in G-IV. The difference was statistically significant when comparing normocholesterolemic versus statin-treated patients ($p < 0,05$).

Conclusion: Lipid-lowering therapy could probably delay but not avoid the progression of diabetic nephropathy. Since dyslipidaemia is closely related to the progression of cardiovascular disease and mortality, an aggressive lipid-lowering therapy is recommended, irrespectively of its potential effect on diabetic nephropathy.

Key words: **Cardiovascular mortality. Cardiovascular risk. Diabetic nephropathy. Dyslipidaemia. Lipid-lowering therapy. Type 2 diabetes mellitus.**

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una grave complicación de la diabetes mellitus (DM)¹ siendo, juntamente con la hipertensión arterial (HTA), la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en la actualidad².

Sumándose a otros factores, tales como la HTA, control de la glucemia e influencia genética, la dislipemia parece jugar un papel preponderante en la progresión de la enfermedad vascular del diabético, estando en discusión si es también un posible factor implicado en la progresión de la ND³.

Del 30 al 40% de los pacientes diabéticos desarrollarán nefropatía, hecho que condicionará un mayor deterioro del metabolismo lipídico en estos pacientes⁴. La dislipemia está presente a veces incluso desde las fases iniciales de la DM⁵. El inicio

del tratamiento sustitutivo renal, lejos de mejorar el metabolismo lipídico, puede contribuir a una mayor alteración del mismo⁶.

Es bien conocido que el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica es muy superior en los pacientes diabéticos que en la población no diabética, estando incrementado más aún en los que padecen ND⁷. En el diabético se detectan niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que tienen un perfil altamente aterogénico, lo que se hace más acusado cuando la ND está presente⁸.

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en el paciente diabético⁹, por lo que una mejor clarificación de las anomalías lipídicas son una premisa fundamental para prevenir con éxito la cardiopatía isquémica y otras complicaciones cardiovasculares.

El perfil dislipémico del diabético tipo 1 habitualmente es diferente del que presenta el diabético tipo

2. El primero puede presentar concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL), en rangos normales o incluso descendidas, mientras que las de alta densidad (HDL) pueden estar normales o elevadas. Sin embargo este patrón no es menos aterogénico, ya que dichas lipoproteínas pueden presentar alteraciones en su composición estructural que las hace más aterogénicas¹⁰. El diabético tipo 1 presenta un cociente colesterol libre/lecitina elevado, tanto en el plasma como en la composición de las LDL/VLDL. Las concentraciones de fosfolípidos en las HDL son elevadas y ese cociente colesterol libre/lecitina elevado puede empeorar la capacidad de las HDL para actuar como receptores para el colesterol libre en el proceso del transporte reverso o inverso del colesterol. Por otra parte, están frecuentemente presentes anomalías en las diferentes subclases de LDL, alteraciones que se asocian con cardiopatía isquémica. Igualmente se han detectado incrementos de triglicéridos, pero con disminución de colesterol-ésteres y reducciones del cociente apolipoproteína B/apo E + apo E, indicando un exceso de apo C y apo E sobre la apo B. Asimismo existe un acúmulo de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) en los macrófagos¹¹. Además, en el diabético tipo 1 se han descrito elevaciones del nivel de lipoproteína a {lp (a)}¹².

En el diabético tipo 2, es frecuente observar niveles descendidos de HDL¹³ con hipertrigliceridemia moderada¹⁴. En la obesidad se encuentra correlación entre hipertrigliceridemia y mal control glucémico. Existe incremento en la síntesis hepática de VLDL así como disminución del aclaramiento de quilomicrones y VLDL¹⁵. Ese aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos induce elevaciones del colesterol total. En los pacientes con deficiente control glucémico, el colesterol total está incrementado debido al acúmulo de LDL¹⁶.

Nuestro estudio ha intentado correlacionar el patrón de dislipemia del diabético tipo 2 con nefropatía diabética asociada, con la evolución de la función renal y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante un período de cinco años de seguimiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

En un estudio observacional, abierto, no randomizado, hemos analizado la evolución de 98 pacientes diabéticos tipo 2, 61 hombres y 37 mujeres, con edad media de 63 ± 16 años, controlados en nuestro hospital entre enero de 1990 y diciembre de 1998. El diagnóstico de ND se estableció en base a la presencia de proteinuria igual o superior a 500

mg/día en presencia de retinopatía diabética, o de biopsia renal compatible con el diagnóstico de ND.

Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: *Grupo I (n = 13)*: pacientes hipercolesterolémicos (colesterol total = o > 6,25 mmol/l en dos observaciones consecutivas), tratados con derivados del ácido fíbrico *Grupo II (n = 52)*: pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas. *Grupo III (n = 20)*: pacientes hipercolesterolémicos, tratados con medidas higiénico dietéticas (dieta estadio I de la American Heart Association (AHA)). *Grupo IV (n = 13)*: pacientes cuyo colesterol total se ha mantenido dentro de límites considerados normales (< 5,2 mmol/l) a lo largo del período de seguimiento, independientemente de la evolución de col-HDL o LDL (grupo control).

Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. Los parámetros bioquímicos y datos hematológicos se obtuvieron basalmente y posteriormente con intervalos de tres meses. Los parámetros lipídicos elementales se determinaron cada seis meses y las apolipoproteínas A y B se determinaron anualmente.

Al inicio del estudio se instauró la dieta estadio I de la AHA, aconsejando ejercicio moderado —caminar una hora diaria. Al cabo de tres meses, en los casos de colesterol por encima de 6,25 mmol/l se inició tratamiento con fibratos —cuando los triglicéridos eran superiores a 4 mmol/l— o estatinas —cuando el colesterol LDL era superior a 3,8 mmol/l.

Determinación del perfil lipídico. VLDL y LDL se separaron mediante precipitación secuencial por ultracentrifugación. Colesterol total y triglicéridos se determinaron por método enzimático. Colesterol HDL se midió por inmunoprecipitación selectiva. Las apolipoproteínas A y B se determinaron mediante test de turbidimetría.

Tratamiento farmacológico. Los pacientes tratados con fibratos recibieron gemfibrocilo o fibratos a dosis de 600 a 900 mg/d. Los pacientes tratados con estatinas recibieron lovastatina (n = 11, 20-40 mg/día), sinvastatina (n = 14, 10-20 mg/d), pravastatina (n =

Tabla I. Características basales de los pacientes

| | G-I (n = 13) | G-II (n = 52) | G-III (n = 20) | G-IV (n = 13) |
|--------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|
| Edad | 63 ± 7 | 62 ± 9 | 66 ± 8 | 61 ± 16 |
| Sexo H/M | 7/6 | 32/20 | 12/8 | 10/3 |
| Fumadores | 7 (54%) | 22 (42%) | 9 (45%) | 4 (31%) |
| Edad diag DM | 50 ± 11 | 50 ± 10 | 50 ± 8 | 54 ± 15 |
| Edad diag ND | 58 ± 8 | 58 ± 10 | 61 ± 9 | 61 ± 17 |
| Insulina | 8 (62%) | 35 (67%) | 10 (50%) | 8 (62%) |

DM = diabetes mellitus. ND = nefropatía diabética.

10, 20-40 mg/d), fluvastatina (n = 10, 20-40 mg/d) o atorvastatina (n = 7, 10-20 mg/d). Todos los pacientes recibían tratamiento concomitante con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II).

Estudio estadístico. Las características basales de los grupos fueron comparadas mediante análisis de la varianza. Para comparar la respuesta al tratamiento entre grupos se utilizó igualmente el análisis de la varianza. Las comparaciones intragrupo se analizaron mediante test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se recogen en las tablas II a VI. Las características basales de los pacientes son comparables en

Tabla II. Perfil bioquímico y lipídico basales

| | G-I | G-II | G-III | G-IV |
|------------------------|------------|-----------|-------------|----------------|
| Creatinina (µmol/l) | 153 ± 68 | 161 ± 61 | 164 ± 128 | 141 ± 58 |
| Proteinuria (g/d) | 1,25 ± 1,1 | 2,5 ± 2,3 | 1,96 ± 1,97 | 0,8 ± 0,03 b,c |
| Glucosa (mmol/l) | 9,2 ± 2,8 | 9,8 ± 3,5 | 9,3 ± 2,8 | 6 ± 2,5 |
| HbA1c % | 7,3 ± 2,4 | 7,7 ± 2,1 | 8,1 ± 2,9 | 6,2 ± 2 |
| Colect. Total (mmol/l) | 7,4 ± 2,4 | 7,7 ± 2,1 | 6,6 ± 1,3 | 4,1 ± 0,8a,b,c |
| Triglicéridos (mmol/l) | 3,03 ± 1,2 | 2,8 ± 1,4 | 1,8 ± 0,8 a | 1,5 ± 0,8 a |
| Col-HDL » | 1,2 ± 1,02 | 1,2 ± 0,5 | 1,1 ± 0,3 | 1,07 ± 0,3 |
| Col-LDL » | 3,2 ± 2,8 | 4,8 ± 1,7 | 4 ± 0,4 | 2,6 ± 1b,c |
| Apo A | 1,7 ± 0,2 | 1,4 ± 0,4 | 1,5 ± 0,3 | 1,1 ± 0,7 a |
| Apo B » | 1,3 ± 0,4 | 1,4 ± 0,4 | 1,2 ± 0,1 | 0,7 ± 0,2 b |

HbA1c = Hb glicada. HDL = lipoproteínas alta densidad. LDL = lipoproteínas baja densidad. Apo A = apolipoproteína A. Apo B = apolipoproteína B. a, b, c = p < 0,05 comparación entre grupos.

Tabla III. Evolución de la función renal, proteinuria, glucemia y perfil lipídico un año después del tratamiento

| | G-I | G-II | G-III | G-IV |
|---------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| Creatinina (µmol/l) | 164 ± 72 | 176 ± 86 | 171 ± 131 | 209 ± 101 |
| Proteinuria (g/d) | 0,9 ± 0,9 | 2,4 ± 2,5 | 1,8 ± 1,9 | 1,3 ± 0,6 |
| Glucosa (mmol/l) | 10,2 ± 4,9 | 8,9 ± 3,4 | 8,8 ± 3,9 | 9,7 ± 3,4 |
| HbA1c % | 6,8 ± 2,4 | 7,6 ± 2,1 | 8 ± 0,2 | 6,9 ± 1,9 |
| Colect t. (mmol/l) | 6,3 ± 1,3* | 6,2 ± 1,4* | 6,4 ± 1,6 | 4,6 ± 0,7 a,b,c |
| Triglicéridos » | 1,4 ± 0,6* | 2,6 ± 1,8 | 2,7 ± 1,5 | 1,3 ± 0,5 c |
| Col-HDL » | 1,3 ± 0,7 | 1,2 ± 0,5 | 0,9 ± 0,2 | 0,9 ± 0,2 |
| Col-LDL » | 4,1 ± 1,01 | 3,8 ± 0,9* | 3,8 ± 0,8 | 3,3 ± 0,2 |
| Apo A mg/dl | 1,4 ± 0,4 | 1,3 ± 0,3 | 1,3 ± 0,2 | 1,1 ± 0,2 |
| Apo B » | 1,2 ± 0,4 | 1,3 ± 0,3 | 1,3 ± 0,2 | 1,03 ± 0,2 |

- p = < 0,05 respecto de valores basales.
- a,b,c = p < 0,05 comparación entre grupos.
- HbA1c = hemoglobina glicada. LDL = lipoproteínas baja densidad. Apo A = apolipoproteína A. Apo B = apolipoproteína B.

Tabla IV. Evolución de la función renal, proteinuria, glucemia y perfil lipídico tres años después del tratamiento

| | G-I (n = 11) | G-II (n = 46) | G-III (n = 17) | G-IV (n = 13) |
|---------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| Creatinina (µmol/l) | 190 ± 78 | 192 ± 86 | 176 ± 98 | 164 ± 56 |
| Proteinuria (g/l) | 1,1 ± 0,7 | 2,1 ± 1,9 | 1,6 ± 1,4 | 1,2 ± 0,5 |
| Glucosa (mmol/l) | 9,8 ± 4 | 8,6 ± 3,8 | 8,7 ± 3,5 | 7,2 ± 3 |
| HbA1c % | 6,8 ± 2,5 | 7,3 ± 3,2 | 7,9 ± 2,3 | 6,9 ± 2 |
| Colect t. (mmol/l) | 6 ± 1 | 5,8 ± 1,4 | 6,1 ± 1,7 | 4,5 ± 1,1 |
| Triglicéridos » | 1,9 ± 1 | 2,1 ± 0,8 | 2,2 ± 0,6 | 1,4 ± 0,6 |
| Col HDL » | 1,1 ± 0,8 | 1,1 ± 0,4 | 0,9 ± 0,6 | 1,1 ± 0,7 |
| Col LDL » | 3,7 ± 0,6 | 3,5 ± 0,6 | 3,8 ± 0,3 | 3,3 ± 0,2 |
| Apo A (mg%) | 1,4 ± 0,3 | 1,4 ± 0,2 | 1,5 ± 0,4 | 1,1 ± 0,2 |
| Apo B » | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 1,1 ± 0,3 | 1,1 ± 0,2 |

Tabla V. Evolución de la función renal, proteinuria, glucemia y perfil lipídico cinco años después del tratamiento

| | G-I (n = 8) | G-II (n = 38) | G-III (n = 15) | G-IV (n = 8) |
|---------------------|-------------|---------------|----------------|--------------|
| Creatinina (umol/l) | 238 ± 112 | 238 ± 192 | 180 ± 186 | 225 ± 224 |
| Proteinuria (g/d) | 0,7 ± 0,7 | 1,8 ± 3,7 | 0,9 ± 0,7 | 1,4 ± 1,3 |
| Glucosa (mmol/l) | 5,3 ± 4,4 | 7,6 ± 4,5 | 8,6 ± 2,9 a | 9,3 ± 5,9 a |
| HbA1c % | 6,7 ± 0,8 | 7,6 ± 1,1 | 7,9 ± 0,8 | 6,7 ± 1,6 |
| Colect t. (mmol/l) | 4,9 ± 0,4* | 4,8 ± 0,7* | 5,9 ± 1 | 5 ± 0,9 |
| Triglicéridos » | 2,6 ± 1,1 | 1,9 ± 0,7 | 1,8 ± 0,4 | 1,2 ± 0,2 |
| Col HDL » | 0,8 ± 0,7 | 1,1 ± 0,3 | 1,2 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 |
| Col LDL » | 3,1 ± 0,6 | 3 ± 0,8* | 4,1 ± 0,8 | 2,9 ± 0,9 c |
| Apo A mg% | 1,4 ± 0,2 | 1,4 ± 0,2 | 1,5 ± 0,2 | 1,4 ± 0,2 |
| APO b » | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 |

*p = 0,01 intra grupo.
a, b, c 0 p < 0,05 entre grupos.

Tabla VI. Eventos cardiovasculares y mortalidad

| | G-I (n = 13) | G-II (n = 52) | G-III (n = 20) | G-IV (n = 13) |
|------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| Isqu. coronaria | 3 (23 %) | 7 (13,5%) | 2 (10%) | 1 (7,7%) |
| Insuf. cardíaca | 2 (15%) | 4 (8%) | 3 (10%) | 1 (8%) |
| Acc. Vascular Cerebral | — | 2 (4%) | 2 (10%) | 2 (15%) |
| Vascul. Perif. | 1 (8%) | 4 (8%) | 3 (10%) | 1 (8%) |
| Total even. CV | 6 (46%) | 17 (33%) | 8 (40%) | 4 (31%) |
| IRCT | — | 9 (17%) | 2 (10%) | 1 (8%) |
| Muerte CV | 3 (23%) | 7 (14%) | 4 (20%) | 4 (31%) b |
| Muerte todas c | 3 (23%) | 10 (19%) | 5 (25%) | 4 (31%) |

IRCT = insuficiencia renal crónica terminal.
b = p < 0,05 G-IV respecto a G-II.

cuanto a edad, sexo, edad al diagnóstico de la diabetes y de la nefropatía diabética (tabla I) y creatinina plasmática (tabla II). Proteinuria y colesterol

LDL estaban basalmente más elevados en el grupo tratado con estatinas. Los triglicéridos estaban más elevados en los pacientes que recibieron tratamiento con fibratos. Proteinuria, triglicéridos, col-LDL y apo B eran menores en el grupo de pacientes normocolesterolémicos. La glucemia y HbA1c eran más bajas en el grupo normocolesterolémico (tabla II).

Ambos tratamientos farmacológicos descendieron significativamente el colesterol total y LDL, si bien los fibratos fueron más eficaces para reducir la hipertrigliceridemia y las estatinas para disminuir el colesterol LDL (tablas III-IV).

Un paciente tratado con gemfibrocilo y con creatinina previa de 300 $\mu\text{mol/l}$, presentó un episodio de rabdomiolisis con fracaso renal agudo no oligúrico. La creatinina ascendió hasta 560 $\mu\text{mol/l}$, la aspartato-amino-transferasa a 230 $\mu\text{kat/l}$, la aspartato-amino-transferasa a 280 $\mu\text{kat/l}$ y la creatinfosfoquinasa (CPK) a 300 $\mu\text{kat/l}$. La situación revirtió al suspender el fármaco. Tanto los fibratos como las estatinas fueron bien tolerados en los 65 pacientes restantes.

Cuatro pacientes en el grupo I (31%), 31 (60%) en el grupo II y 3 (15%) en el grupo III tenían colesterol total basal $> 7 \text{ mmol/l}$. Comparando la creatinina plasmática a los 5 años de los pacientes con colesterol total basal $> 7 \text{ mmol/l}$ ($230 \pm 208 \mu\text{mol/l}$) con la creatinina a 5 años de aquellos pacientes con colesterol total basal $< 7 \text{ mmol/l}$ ($239 \pm 173 \mu\text{mol/l}$) no existieron diferencias estadísticamente significativas.

La diferencia en la incidencia de eventos cardiovascular no fue estadísticamente significativa entre los grupos (tabla VI). El número de pacientes en los que la nefropatía progresó hasta la IRCT queda reflejado en la tabla VI.

En el grupo II existían más pacientes con hipercolesterolemia severa (colesterol t. $> 7 \text{ mmol/l}$) en el momento basal (61%) que en los otros dos grupos de pacientes hipercolesterolémicos. No obstante, si comparamos la creatinina plasmática a los 5 años de tratamiento, no encontramos diferencias significativas (tabla IV).

La mortalidad de causa cardiovascular fue superior en el grupo de pacientes normocolesterolémicos comparada con el grupo tratado con estatinas ($p < 0,05$), no existiendo diferencia significativa al compararla con los otros dos grupos (tabla VI).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos comprobado que los derivados del ácido fibrótico son bien tolerados por los pacientes diabéticos dislipémicos, siendo más eficaces sobre la hipertrigliceridemia que las estatinas, como ya es bien conocido. Pero existe riesgo

de rabdomiolisis cuando la función renal está disminuida.

Por el contrario las estatinas son seguras y efectivas para reducir colesterol total y colesterol LDL, siendo menos eficaces en los casos de hipertrigliceridemia acentuada.

Cuando examinamos el número total de eventos cardiovasculares, los pacientes con hipertrigliceridemia más severa fueron los que sufrieron mayor número de episodios CV, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes normocolesterolémicos. Sin embargo, cuando analizamos la mortalidad a cinco años, ésta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes normocolesterolémicos, en comparación con el grupo de pacientes tratados con estatinas. Este hecho podría en parte ser debido a que las lipoproteínas son altamente aterogénicas en los pacientes diabéticos incluso con niveles normales de las mismas⁸.

La mortalidad cardiovascular es dos a tres veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población no diabética⁹. El riesgo de enfermedad coronaria se multiplica por dos a cuatro veces en el diabético tipo 2¹⁷. El desarrollo de nefropatía diabética acelera el daño vascular, induciendo mayor morbilidad y mortalidad, tanto en el diabético tipo 1 como en el tipo 2⁸.

En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)¹⁸ se comprobó un riesgo de eventos cardiovasculares multiplicado por dos a cuatro en los pacientes diabéticos.

Muchos autores han descrito que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria. Uusutupa y cols.¹⁹ demostraron que, además de la hipertrigliceridemia, la composición anómala de las lipoproteínas está relacionada con la mortalidad cardiovascular.

Laakso y cols.²⁰ han hallado correlación entre bajos niveles de HDL y mortalidad cardiovascular en 313 diabéticos tipo 2 seguidos durante un período de siete años. Lehto y cols.²¹ han descrito que el descenso de colesterol HDL, juntamente con hipertrigliceridemia y mal control glucémico son factores de predicción de enfermedad coronaria en 1.059 diabéticos tipo 2.

El estudio 4 S, analizando 202 pacientes diabéticos ha revelado que el beneficio absoluto obtenido al descender farmacológicamente el colesterol total es mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos con enfermedad coronaria preexistente²².

En el estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study), el tratamiento con pravastatina redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares recidivantes, siendo la reducción del riesgo similar

entre el subgrupo de pacientes diabéticos (n = 586) y no diabéticos²³.

Por otra parte la dislipemia está directamente implicada en el desarrollo de lesiones renales en el animal experimental. Las lipoproteínas séricas alteradas estructuralmente, pueden lesionar el glomérulo. El daño renal se ha atribuido a la glucooxidación de las LDL modificadas, que incrementan el depósito de glucosaminoglicanos en las membranas basales glomerulares, incrementando la permeabilidad de dichas membranas.

El depósito de partículas LDL modificadas y oxidadas en el mesangio induce señales quemoatócticas para los macrófagos y estimula la proliferación de las células mesangiales. La captación de esas partículas por los receptores «scavengers» en los monocitos y los macrófagos produce depósitos grasos o células espumosas en el mesangio²⁴.

Se ha identificado la dislipemia como un potencial factor de riesgo de disminución del filtrado glomerular^{25,26} y de incremento de la mortalidad en diabéticos con nefropatía asociada. Hipertrigliceridemia y descenso del colesterol HDL se asocian con progresión más rápida de la microalbuminuria en diabéticos tipo 2 con mal control de la presión arterial. Hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (HTA) pueden tener un efecto sinérgico en el declinar del FG. Mulec y cols.²⁷ encuentran deterioro de la función renal acelerado en diabéticos tipo 1 con colesterol total superior a 7 mmol/l con respecto al de aquéllos con colesterol total inferior a 7 mmol/l.

Algunos autores refieren que el tratamiento con inhibidores de la HMGCoA reductasa ha producido mejoría en el desarrollo de las lesiones renales, frenando el deterioro de la función renal, aunque los resultados son muy controvertidos²⁸⁻³⁸.

Dado el reconocido incremento del riesgo coronario en pacientes diabéticos, las recomendaciones de un tratamiento agresivo para reducir los niveles de colesterol LDL en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica no diabéticos, pueden hacerse extensivas a la población diabética. Por ello, el Programa Nacional de Educación para el Colesterol americano (NCEP)³⁹ recomienda que los niveles de colesterol LDL deben estar por debajo de 2,6 mmol/l (100 mg/dl) y que se inicie tratamiento farmacológico cuando el colesterol LDL sea superior a 3,4 mmol/l (135 mg/dl). El colesterol no HDL debe ser inferior a 4 mmol/l (160 mg/dl) en los pacientes diabéticos, siendo el colesterol total inferior a 5,5 mmol/l. En los pacientes sin antecedente de enfermedad coronaria, el tratamiento farmacológico se aconseja con cifras de colesterol total superior a 6,5 mmol/l (260 mg/dl)⁴⁰.

En cuanto al beneficio potencial de tratar la hipertrigliceridemia, la Asociación Americana de Diabetes recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando los triglicéridos son superiores a 4,5 mmol/l (400 mg/dl). En presencia de antecedentes de enfermedad coronaria, debe tratarse la hipertrigliceridemia superior a 2,3 mmol/l (200 mg/dl) y también cuando aquélla sea superior a 1,7 mmol/l (150 mg/dl) si existe enfermedad vascular clínicamente evidente.

La presencia de nefropatía diabética conlleva alto riesgo cardiovascular debido a la microalbuminuria y, con mayor justificación aún, cuando la proteinuria está establecida. Por ello estos pacientes deben ser tratados siguiendo las recomendaciones de las guías de prevención secundaria^{8,40}. El colesterol LDL superior a 3,4 mmol/l (135 mg/dl) debe reducirse a menos de 2,6 mmol/l (100 mg/dl) y los triglicéridos a menos de 1,7 mmol/l (150 mg/dl). Las recomendaciones más recientes para el tratamiento de la dislipemia⁴¹ y de la HTA⁴² indican que estos pacientes deben ser tratados todo lo agresivamente que sea necesario, al igual que los pacientes con enfermedad coronaria preexistente¹⁷.

El manejo de la dislipemia del diabético no puede olvidar otras premisas fundamentales, como mantener un óptimo control de la glucemia, vigilando y procurando obtener una reducción del peso adecuada, juntamente con ejercicio físico moderado, una dieta equilibrada según las normas ya conocidas y añadiendo los fármacos necesarios para alcanzar los objetivos del tratamiento fijados en las guías y documentos de consenso.

Los derivados del ácido fibríco mejoran la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) e inhiben la síntesis hepática de colesterol VLDL, reduciendo los niveles de triglicéridos y aumentando el colesterol HDL. Los fibratos no tienen efectos adversos sobre la glucemia y pueden contribuir a disminuir los niveles de fibrinógeno⁴³. No obstante, dado que se excretan por el riñón, pueden acumularse en presencia de insuficiencia renal, con lo que se incrementa el riesgo de rabiomólisis⁴⁴, por lo que deben evitarse en presencia de insuficiencia renal moderada a severa.

Las estatinas son seguras y eficaces, incluso en presencia de insuficiencia renal, aunque su efectividad sobre la hipertrigliceridemia es menor⁴³. Pueden tener algunos efectos secundarios —náuseas, vómitos, incremento en las transaminasas—, que ceden al suspender el tratamiento.

Deben combinarse las medidas descritas con el tratamiento con aspirina, betabloqueantes, IECA o ARA II^{44,45}, tal como recomienda la ADA⁴⁵.

En conclusión, los objetivos señalados en las guías

y documentos de consenso son difíciles de alcanzar y mucho más de mantener durante períodos prolongados de tiempo en el paciente diabético, sobre todo cuando se asocia nefropatía diabética, con proteinuria establecida.

Las conclusiones de la mesa redonda sobre Riesgo Cardiovascular y Nefropatía diabética en la Reunión de La Toja fueron que el tratamiento adecuado e intensivo de la dislipemia, probablemente contribuya a retrasar el desarrollo de la nefropatía en las fases iniciales de la misma, lo que no está suficientemente probado, por lo que serían necesarios estudios randomizados, con amplia muestra de número de pacientes. Pero hoy día no resultaría ético tratar con terapias hipolipemiantes frente a placebo a nuestros pacientes para obtener conclusiones en este sentido.

Por ello, independientemente del posible efecto sobre la evolución de la nefropatía, es necesaria una terapia hipolipemiente intensiva en estos pacientes, especialmente cuando existan antecedentes de cardiopatía isquémica u otros eventos cardiovasculares. Finalmente, es obligado adoptar medidas precoces, combinadas y multidisciplinarias para retrasar el desarrollo de la micro y macroangiopatía diabética y detectar la nefropatía lo más precozmente posible para evitar el desarrollo de aterosclerosis y la progresión de la nefro y vasculopatía o, lo que es lo mismo, reducir el riesgo cardio-vasculo-renal de los pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ibrahim HN, Hostetter TH: Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 487-493, 1997.
- (USRDS) United States Renal data System: Annual data report. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 1): 10-20, 1997.
- Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
- Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P: Diagnosis and classification of dyslipidaemia in renal disease. *Blood Purif* 14: 49-57, 1996.
- Attman PQ, Samuleson O, Alaupovic P: Progression of renal failure: role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Kidney Int* 63 (Supl.): 98-101, 1997.
- Ollbricht CJ: Pathophysiology and therapy of lipid metabolism disorders in kidney diseases. *Klin Wochenschr* 69: 455-462, 1991.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M: 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* 339: 229-234, 1998.
- Zimmermann J, Wanner C, Quaschnig T: Lipid management in type 2 diabetes with nephropathy. En: Tritz E and Rychlík I: *Nephropathy in type 2 Diabetes*. Oxford Clinical Nephrology series. Oxford Univers. Press. Oxford 1999, ies of the Pima Indians. *Diabetes Care* 16: 284-291. p. 137-157, 1993.
- Panzram G: Mortality and survival in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 123-131, 1987.
- Taskinen MR: Hormones, diabetes mellitus and lipoproteins. *Current Op in Lipidology* 2: 197-205, 1991.
- Joven J, Vilella E, Costa B, Turner PR, Richart C, Masana L: Concentrations of lipids and apolipoproteins in patients with clinically well-controlled insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Clin Chem* 35: 813-816, 1989.
- Taskinen MR, Lahdenpera S, Syvanne M: New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 28: 335-340, 1996.
- Betteridge DJ: Diabetic dyslipidaemia: treatment implications. *J Intern Med* 736 (Supl.): 47-52, 1994.
- Ginsberg H, Grundy SM: Verylow density lipoprotein metabolism in non-ketotic diabetes mellitus: effects of dietary restriction. *Diabetologia* 23: 421-425, 1982.
- Howard B: Diabetes and plasma lipoprotein in Native Americans. studies of the Pima Indians. *Diabetes Care* 16: 284-291, 1993.
- Betteridge D: Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 13: 99-104, 1997.
- Haffner SM: Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 342: 1040-1042, 2000.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 16: 434-449, 1993.
- Uusutipa MJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 36: 1175-1184, 1993.
- Laakso M, Lehto S, Penttillä I, Pyörälä K: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 88: 1421-1430, 1993.
- Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M: Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-age patients with NIDDM. *Diabetes* 48: 1354-1359, 1997.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson A, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with symvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 20: 614-620, 1997.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996.
- Baynes JW: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40: 405-412, 1991.
- Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Keane WF: The role of lipid abnormalities in the pathogenesis of chronic, progressive renal disease. *Advances in Nephrology. Necker Hospital* 20: 109-125, 1991.
- Schmitz PG, Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF: Lipids and progressive renal injury. *Seminars Nephrol* 9: 354-369, 1989.
- Mulec H, Johnson SA, Björk S: Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 335: 1537-1538, 1990.
- Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Cooper ME: Role of hyperlipidaemia in progressive renal disease: Focus on diabetic nephropathy. *Kidney Int* 56 (Supl. 71): S-31-S-36, 1999.
- Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K, Ikeda I: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Japan J Med* 29: 156-

A. MARTÍNEZ-CASTELAO y cols.

- 163, 1990.
30. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno I, Morii H: Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidaemic diabetics. *Nephron* 59: 664-665, 1991.
 31. Biesenbach G, Zazgornich J: Lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia in nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy stage IV-V. *Clin Nephrol* 37: 274-279, 1992.
 32. Hommel E, Andersen P, Gall MA y cols.: Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetología* 35: 447-451, 1992.
 33. Nielsen S, Schmitz O, Moller N y cols.: Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetología* 36: 1079-1086, 1993.
 34. Castela AM, González MT, Castiñeiras MJ, Roca M, Alsina J: Inhibidores de la HMGCoA reductasa en la hiperlipidemia de la diabetes mellitus del adulto (DMNID) con nefropatía diabética asociada. *Nefrología* 13 (Supl. 5): 99-102, 1993.
 35. Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW: Cholesterol lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetología* 38: 604-609, 1995.
 36. Zhang A, Vertommen J, van Gaal L, De Leeuw I: effects of pravastatin on lipid levels, *in vitro* oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 29: 189-194, 1992.
 37. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P y cols.: Reduction of albumin excretion in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 20: 1891-1895, 1997.
 38. Barnes DJ, Stephens EG, Mattock MB y cols.: The effect of simvastatin on the progression of renal disease in IDMM patients with elevated urinary albumin excretion. Proceedings of the European Diabetic Nephropathy Study group 11th Meeting, 1998.
 39. NCEP. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
 40. Consensus Statement. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 16: 106-112, 1993.
 41. American Diabetes Association: Management of dyslipidaemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 23 (Supl. 1): 57-60, 2000.
 42. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern ed* 2413-2446, 1997.
 43. Durrington P: Statins and fibrates in the management of diabetic dyslipidaemia. *Diabet Med* 14: 513-516, 1997.
 44. De Álava E, Sola JJ, Lozano MD, Pardo-Mindán FJ: Rhabdomyolysis and acute renal failure in heart transplant recipient treated with hypolipemians. *Nephron* 66: 242-243, 1994.
 45. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23 (Supl. 1): 32-42, 2000.