

# DIABETES AVUI



## DISLIPÈMIA DIABÈTICA I RISC CARDIOVASCULAR

**Elisenda Climent i Juan Pedro-Botet**

Unitat de Lípids i Risc Vascular

Departament d'Endocrinologia i Nutrició Hospital del Mar

**Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)**

Passeig Marítim, 25-29 - E-08003, Barcelona



932 48 39 02



[elisenda.climent.biescas@gmail.com](mailto:elisenda.climent.biescas@gmail.com)

## RESUM

La dislipèmia diabètica està caracteritzada per un augment en la concentració dels triglicèrids circulants i les partícules de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) petites i denses, conjuntament amb una disminució del colesterol d'alta densitat (HDL) participant del risc cardiovascular que caracteritza aquests pacients. Tot i que és una comorbiditat freqüent als pacients diabètics, sovint està infra-diagnosticada i tractada, ja que els objectius terapèutics solen basar-se únicament en el colesterol LDL, que pot presentar valors normals o pròxims a la normalitat en aquest tipus de pacients.

La fisiopatologia de la dislipèmia diabètica és complexa i presenta alteracions tant quantitatives com qualitatives del perfil lipídic, amb la formació de lipoproteïnes que actuen com a factors de risc en el desenvolupament d'aterosclerosi i acompanyen el síndrome metabòlic i l'obesitat abdominal. Així, els pacients amb dislipèmia diabètica presenten nivells baixos dels marcadors d'absorció de colesterol i nivells elevats dels marcadors per la seva síntesi.

Pel que fa al diagnòstic, és necessari obtenir un perfil lipídic complet del pacient, incloent-hi les diferents fraccions lipídiques. També poden ser d'ajuda el colesterol no HDL i els diferents quocients, essent el més conegut l'índex aterogènic (colesterol total dividit pel colesterol HDL), on el colesterol HDL és el veritable indicador de risc coronari, acompanyat dels valors de triglicèrids.

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) s'associa a un increment d'entre 2 i 4 vegades de la mortalitat cardiovascular i una reducció en l'esperança de vida deguda en part a les comorbiditats associades, com seria la dislipèmia. D'aquesta manera, les guies clíniques de diverses societats científiques que recomanen un tractament intensiu de les alteracions del perfil lipídic per tal de disminuir el risc cardiovascular dels pacients es basen principalment en les mesures de LDL com a objectiu. No obstant, també s'ha objectivat un risc residual elevat en pacients d'alt i molt alt risc cardiovascular, com els pacients diabètics, un risc que podria explicar-se en part a través dels nivells de colesterol HDL i els triglicèrids.

Finalment, també s'ha especulat sobre una possible davallada en el risc de patir DM2 en pacients amb hipercolesterolèmia familiar de composició heterozigota, tot i que són pacients que sovint reben dosis altes d'estatines potents. Els mecanismes fisiopatològics responsables d'aquest suposat efecte protector encara són a dia d'avui objecte d'estudi.

## INTRODUCCIÓ

En l'actualitat, més de 380 milions de persones en tot el món presenten diabetis mellitus tipus 2 (DM2) i s'espera que aquesta xifra augmenti fins els 500 milions el 2035 (i). Això té un important impacte econòmic i sanitari. S'ha demostrat que el tractament de la DM2, així com el de les comorbilitats associades, es tradueix en beneficis tant socials com clínics directes, principalment la disminució per mort cardiovascular, que és la principal causa de mort en aquest tipus de pacients (ii).

Molts pacients diabètics presenten també dislipèmia. Es considera que l'augment del risc cardiovascular en aquests pacients es pot explicar en part per l'alteració del perfil lipoproteic. La dislipèmia diabètica està conformada per un perfil aterogènic complex, amb anormalitats quantitatives i qualitatives que afecten les lipoproteïnes (iii). Els pacients diabètics acostumen a presentar una disminució sostinguda del colesterol d'alta densitat (HDL), i increment en la concentració de triglicèrids circulants i les partícules de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) petites i denses, així com hiperlipèmia postprandial (iv). No obstant, en els últims anys s'ha descrit una interacció encara més complexa entre el metabolisme glucèmic i l'homeostasi lipídica, on l'augment dels triglicèrids i la disminució del colesterol HDL podria ser un efector causal i no només la conseqüència d'un perfil glucèmic alterat, al crear una situació pro-inflamatòria caracteritzada per un augment de la resistència a la insulina i una disfunció de l'activitat beta pancreàtica. En aquest sentit, sovint s'ha observat que un perfil de dislipèmia diabètica es presenta abans que l'aparició de la diabetis, indicant un cop més que l'alteració del perfil lipídic podria ser un event primari i causal al desenvolupament de DM2 (v). Cal esmentar també que les darreres publicacions han apuntat el possible efecte diabetogènic de les estatines, així com que els pacients afectes d'hipercolesterolèmia familiar tenen menor risc de patir DM2 (vi). Tot i així, el mecanisme relacionat amb aquest suposat efecte protector encara no es coneix ni està confirmat.

L'objectiu d'aquesta revisió és repassar l'evidència clínica disponible sobre la dislipèmia diabètica pel que fa a l'epidemiologia, la fisiopatologia, el diagnòstic i la seva relació amb el risc cardiovascular, incidint en les dades que existeixen a dia d'avui sobre la relació entre la hipercolesterolèmia familiar, l'ús d'estatines potents i el risc diabetogènic.

## FISIOPATOLOGIA

Les alteracions lipídiques en els pacients amb DM2 no són només quantitatives si no que també qualitatives, amb la formació de lipoproteïnes que actuen com a factors de risc en el desenvolupament d'aterosclerosi <sup>(vii)</sup>. Aquestes alteracions es troben detallades a la **Taula 1**. És important esmentar, però, que moltes d'aquestes alteracions del perfil lipídic existeixen abans de l'aparició de diabetis, formant part del que comunament es coneix com a síndrome metabòlica, acompanyades també d'una marcada resistència a la insulina <sup>(viii)</sup>.

**Taula 1** Canvis en les lipoproteïnes que conformen la dislipèmia diabètica. VLDL: lipoproteïnes de molt baixa densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; Apo: apolipoproteïna.

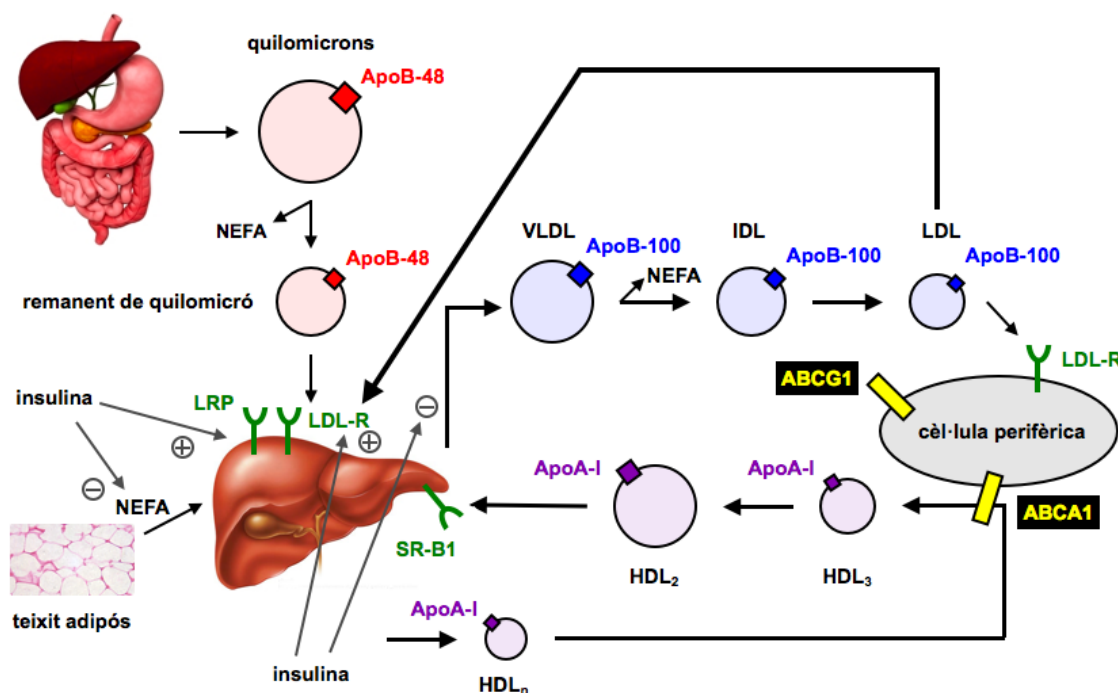
Lipoproteïnes	Canvis quantitius	Canvis qualitius
Quilomicrons	Augment concentració plasmàtica	No evidència sòlida
VLDL	Augment concentració plasmàtica	Augment partícules grans (VLDL) Augment partícules riques en àcid palmític i diacilglicerol, disminució esfingomielina Glicosilació
LDL	No canvis / Lleuger augment concentració plasmàtica	Augment partícules petites i denses (riques en triacilglicerol) Augment oxidació partícules LDL Augment partícules riques en àcid palmític i diacilglicerol, disminució esfingomielina Glicosilació
HDL	Descens concentració plasmàtica	Augment triacilglicerol Disminució fosfolípids, ApoE i ApoM Glicosilació

Els pacients diabètics presenten uns nivells disminuïts de marcadors d'absorció de colesterol i uns nivells augmentats dels marcadors de síntesi <sup>(ix)</sup>, i tot i que els mecanismes fisiopatològics relacionats amb aquests canvis no estan encara prou ben definits. A continuació s'enumeren les principals alteracions fisiopatològiques relacionades amb la dislipèmia diabètica, i quin paper hi juga la insulina (**Figura 1**).

### Lipèmia postprandial i quilomicrons

Els pacients amb DM2 i insulino resistència presenten un augment dels quilomicrons, en concret de l'apolipoproteïna (Apo) B-48, i de l'expressió de la proteïna transportadora de triacilglicerol microsomal (MTP), que és la responsable d'integrar els triacilglicerols amb l'ApoB-48 a nivell intestinal <sup>(x)</sup>. El

catabolisme dels quilomicrons també es veu afectat en els pacients diabètics, degut a la disminució de l'acció de la lipoprotein-lipasa juntament amb un augment de l'ApoC-III, que actua com a inhibidor de la lipoprotein-lipasa <sup>(xi)</sup>. L'increment dels quilomicrons circulants comporta una hipertrigliceridèmia acompanyada d'una hiperlipèmia postprandial <sup>(xii)</sup>. Tots aquests canvis creen un estat pro-inflamatori i aterogènic caracteritzat per una disminució de la funció endotelial i l'augment del risc cardiovascular en aquests pacients <sup>(xiii)</sup>.



**Figura 1** Metabolisme de les lipoproteïnes en els humans i l'efecte de l'insulina. VLDL: lipoproteïnes de molt baixa densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; IDL: lipoproteïnes de densitat intermitja; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; Apo: apolipoproteïna; NEFA: Non-esterified fatty acids; ABCA1: ATP-binding cassette protein 1; ABCG1: ATP-binding cassette G1; LDL-R: receptor LDL; LRP: proteïna relacionada receptor LDL; SR-B1: scavenger receptor B1.

### Lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) i de densitat intermitja (IDL)

Als pacients diabètics també hi ha un increment de partícules VLDL, en part degut a una major síntesi i menor destrucció de les mateixes <sup>(xiv)</sup>. En diferents estudis s'ha posat de relleu que aquest augment està íntimament relacionat amb la resistència a la insulina. Això és degut a que en situació de resistència a la insulina la lipasa dels dipòsits adiposos no es troba inhibida i existeix una sobreproducció de VLDL per part del fetge. Alguns estudis experimentals han observat que en situació de resistència a la insulina també existeix una reducció en la degradació d'ApoB a nivell hepàtic, i augmenta per tant la seva disponibilitat per unir-se a les partícules VLDL <sup>(xv)</sup>. També es conegut que la

disminució de la sensibilitat a la insulina promou l'augment de l'expressió de la proteïna microsomal de transferència de triglicèrids (MTP), així com de diversos factors involucrats en la formació de VLDL, com són la fosforilasa D1 i la ARF-1 (<sup>xvi</sup>).

La lipogènesi també es troba augmentada davant una situació de resistència a la insulina a nivell hepàtic. Això es pot explicar a través de l'augment dels *carbohydrate responsiveness element-binding protein* (ChREBP) i els *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP)-1c, conjuntament amb una reducció de l'adiponectina que estimularien la producció hepàtica de VLDL. La reducció del catabolisme dels VLDL pot ser degut a un dèficit de lipoprotein-lipasa o a l'augment dels nivells d'ApoC-II, que actua com a inhibidor de la lipoprotein-lipasa, com s'ha vist en pacients obesos amb resistència a la insulina (<sup>xvii</sup>). Tot això comporta un augment en els triglicèrids circulants. De fet, no només augmenta el nombre de partícules de VLDL, si no que aquestes són més grans i tenen més poder aterogènic, ja que són riques en diacilglicerol i àcid palmític i tenen nivells baixos nivells d'esfingomièlina (<sup>xviii</sup>). En pacients diabètics s'esdevé la glicosilació de les apolipoproteïnes ApoB, ApoC i ApoE de les VLDL, reduint la unió de partícules VLDL als receptors de les apolipoproteïnes i, per tant, rebaixant el catabolisme d'aquestes (<sup>xix</sup>).

## Lipoproteïnes de baixa densitat (LDL)

El catabolisme de les LDL es troba disminuït als pacients diabètics, i tot i que els nivells totals són iguals o lleugerament superiors als de la població no diabètica. Aquesta disminució del catabolisme pot ser deguda a una disminució del número o de l'afinitat cap als receptors, ja que la hiperglucèmia causa la glicosilació de les partícules LDL i, en conseqüència, la unió al receptor esdevé més feble (<sup>xx,xxi</sup>). També es troba augmentada l'oxidació de les partícules LDL, cosa que fa que tinguin menor afinitat pel receptor i promou una activitat inflamatòria que ajuda al procés ateroescleròtic (<sup>xxii</sup>). Les partícules LDL petites i denses formen part de la dislipèmia diabètica, essent les partícules de VLDL riques en triacilglicerol els millors predictors de la mida de les LDL. En aquest sentit, la hipertrigliceridèmia que caracteritza també la dislipèmia diabètica estimula el *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), augmentant la producció d'aquestes partícules lipoprotèiques petites i denses. El poder aterogènic de les mateixes es probablement degut a una major facilitat per travessar l'endoteli, l'augment en l'afinitat pels proteoglicans de l'espai subendotelial, una menor afinitat pel receptor LDL en comparació amb partícules més grans i l'augment de la susceptibilitat als canvis deguts a l'oxidació, aquest últim, relacionats amb un augment sostingut de la inflamació sistèmica (<sup>xxiii</sup>).

## Lipoproteïnes d'alta densitat (HDL)

En la dislipèmia diabètica també trobem nivells disminuïts de colesterol HDL i ApoA-I associats a la hipertrigliceridèmia i l'obesitat <sup>(xxiv)</sup>. Sembla ser que aquesta disminució en el colesterol HDL deriva de l'augment del seu catabolisme per part de la lipasa hepàtica, afavorit per un ambient ric en triglicèrids i partícules VLDL <sup>(xxv)</sup>. La disminució de l'adiponectina plasmàtica també pot jugar un paper, ja que s'ha identificat una relació negativa entre el catabolisme de l'HDL, l'ApoA-I i les concentracions plasmàtiques d'adiponectina, independentment de l'obesitat o el grau de sensibilitat a la insulina <sup>(xxvi)</sup>. De la mateixa manera, les partícules HDL en pacients diabètics presenten alteracions qualitatives, no només quantitatives. Aquestes són riques en triacilglicerol i es troben glicosilades, amb uns nivells d'ApoE i ApoM inferiors a la mitjana, repercutint en un augment de l'aterosclerosi <sup>(xxvii)</sup>. Finalment, hi ha una disminució de la capacitat de transport per part de les partícules de colesterol HDL per afectació de les seves proteïnes d'unió a ATP i transportadores de membrana *ABCA1* i *ABCG1* <sup>(xxviii, xxix)</sup>, en paral·lel a un descens de l'efecte antioxidant del colesterol HDL promogut més probablement per la hiperglucèmia i els nivells elevats de triacilglicerol <sup>(xxx)</sup> (**Figura 1**).

## Proteïnes relacionades amb el transport lipídic

L'adiponectina és una hormona coneguda per tenir un efecte anti-aterogènic i trobar-se disminuïda al plasma dels pacients diabètics. Es correlaciona de manera negativa amb el triacilglicerol i de forma directa amb el colesterol HDL, independent de la resistència a la insulina <sup>(xxxi)</sup>. Tot i així, els mecanismes exactes que podrien explicar-ne l'efecte directe sobre els nivells de colesterol VLDL i HDL encara no estan clars. S'ha especulat que una reducció en la concentració d'adiponectina circulant poden relacionar-se amb un augment del catabolisme de VLDL, conjuntament amb la disminució de l'acció de la lipoprotein-lipasa al teixit adipós. També s'ha observat una associació negativa entre el catabolisme del colesterol HDL i l'ApoA-I i les concentracions plasmàtiques d'adiponectina, tots aquests, efectes independents de la resistència a la insulina o els nivells plasmàtics de les diferents fraccions lipídiques. Conjuntament, aquestes associacions suggereixen que l'adiponectina podria jugar un paper principal al metabolisme de les diferents lipoproteïnes independentment del seu rol en la sensibilitat a la insulina.

Per la seva banda, la proteïna 4 d'unió a retinol (RBP4) es troba, al contrari que l'adiponectina, elevada als pacients diabètics. Sembla ser que aquesta proteïna pot estar associada de manera negativa al catabolisme de les partícules VLDL, cosa que suggereix un paper en la fisiopatologia de la hipertrigliceridèmia en pacients diabètics <sup>(xxxii)</sup>.



## DIAGNÒSTIC

Per realitzar el diagnòstic de la dislipèmia diabètica és necessari començar per un perfil lipídic complet. Aquest ha d'incloure els nivells de colesterol total, LDL, HDL i triglicèrids i amb un temps de dejú mínim de 12 hores. També s'ha de descartar que el pacient diabètic no presenti una descompensació aguda de la seva condició. Els valors diagnòstic són unes concentracions de triglicèrids > 150 mg/dl, i colesterol HDL < 40 mg/dl en l'home i < 50 mg/dl la dona. Per completar el diagnòstic són d'utilitat els nivells d'ApoB i ApoA1, com s'ha vist anteriorment en l'apartat de fisiopatologia.

El colesterol LDL es calcula mitjançant la fórmula de Friedewald ( $\text{LDL [mg/dl]} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{triglicèrids} / 5$ ). La mateixa no és vàlida per nivells de triglicèrids > 400 mg/dl i mostra imprecisió per triglicèridèmies de entre 200 i 400 mg/dl. En el cas de la dislipèmia diabètica normalment ens trobem amb una hipertriglicèridèmia mantinguda i alteracions de les lipoproteïnes. Per tant, es recomana el càlcul del colesterol no-HDL ( $\text{colesterol LDL} + \text{colesterol VLDL} + \text{colesterol IDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL}$ ), essent considerat un valor fisiopatològic > 130 mg/dl. Una alternativa al càlcul del colesterol no-HDL serien els nivells d'ApoB, relacionats amb la presència de partícules LDL petites i denses. Això ens serveix per valorar el risc cardiovascular d'aquests pacients, ja que normalment està infravalorat pel fet de que molts cops les concentracions de colesterol LDL són pràcticament normals en aquests pacients <sup>(xxxiii)</sup>. L'ApoA-I en canvi es troba disminuïda en els pacients amb dislipèmia diabètica, ja que és troba íntimament relacionada amb el metabolisme del colesterol HDL.

Deixant a banda els paràmetres esmentats anteriorment, es poden utilitzar diferents quocients aterogènics per completar l'estudi del pacient amb una dislipèmia diabètica. El primer d'ells és el que es coneix com a índex aterogènic ( $\text{colesterol total} / \text{colesterol HDL}$ ), essent el colesterol HDL el veritable indicador de risc coronari, sempre complementat pels valors de triglicèrids. En segon lloc tenim el quocient  $\text{colesterol LDL} / \text{colesterol HDL}$ , amb una fiabilitat similar al primer quocient, ja que una gran part del colesterol total és de fet colesterol de tipus LDL. S'ha de tenir present que, no obstant, quan els triglicèrids son > 200 mg/dl els valors de colesterol LDL són inexactes, com ja s'ha comentat abans. En tercer lloc tenim el quocient  $\text{ApoB} / \text{ApoA-I}$ , on l'ApoB està íntimament relacionada amb les partícules VLDL, IDL i LDL, i, en canvi, l'ApoA-I es relaciona amb les partícules HDL. Quant més alt és aquest quocient, major és el número de lipoproteïnes aterogèniques circulant en sang perifèrica i, per tant, major és el risc cardiovascular. Finalment, hi ha el logaritme de la ràtio



triglicèrids / colesterol HDL, conegut com l'índex aterogènic del plasma, que es correlaciona de manera positiva amb la taxa d'esterificació del colesterol HDL i de forma negativa amb la mida de les partícules de colesterol LDL. Un índex > 0,6 indica que existeix un elevat risc aterogènic <sup>(xxxiv)</sup>.

A part del perfil lipídic tradicional i les diferents fraccions lipídiques, tots aquests quocients ens poden ajudar a completar el diagnòstic de la dislipèmia diabètica i estimar el risc cardiovascular que presenta un determinat pacient.

## RISC CARDIOVASCULAR

### Diabetis i risc cardiovascular

La DM2 s'associa amb un increment d'entre 2 i 4 vegades la mortalitat cardiovascular, una reducció de fins a 7 anys de l'esperança de vida i un augment de l'edat vascular de fins als 15 anys <sup>(xxxv)</sup>. Per altra banda, la malaltia arterioscleròtica és la principal causa de mort en aquests pacients, i fins un 80% d'ells moriran per aquesta raó, un 75% degut a malaltia coronària i un 25% a causa de la malaltia cerebrovascular o arterial perifèrica que pot estar associada. Les complicacions cardiovasculars són de fet la causa més freqüent d'hospitalització en pacients diabètics, amb un 75% dels casos.

La relació entre DM2 i risc cardiovascular ha generat certa controvèrsia en els darrers anys. En una publicació finlandesa es va veure que el risc de mortalitat entre pacients diabètics sense infart de miocardi previ era similar a la de pacients no diabètics amb un història d'infart de miocardi <sup>(xxxvi)</sup>. Això va fer que la diabetis es tractés com un equivalent de risc coronari, modificant en conseqüència els objectius terapèutics de la prevenció secundària dins les guies <sup>(xxxvii)</sup>. Estudis posteriors han mostrat opinions diverses en aquest punt <sup>(xxxviii, xxxix, xl, xli)</sup>. En qualsevol cas, podem afirmar que els pacients afectes de diabetis mellitus tipus 2 tenen més probabilitats de patir malalties cardiovasculars, així com un increment de mortalitat cardiovascular. Part d'aquest augment s'explica per l'edat, el sexe, el temps de duració de la diabetis, les comorbiditats associades i la presència d'aterosclerosi subclínica <sup>(xlii)</sup>. Dins d'aquests el temps d'evolució de la diabetis és potser el factor més important, tot i que s'ha d'individualitzar la relació en funció del control metabòlic i les característiques de cada pacient. En general podem assumir que a partir dels 10 anys d'evolució, el risc cardiovascular de la diabetis s'equipara al del de la prevenció secundària.

Els factors de risc associats a DM2 també juguen un paper important en la relació entre DM2 i risc cardiovascular. Els pacients diabètics presenten una

prevalença d'hipertensió arterial del 77-87%, un augment sostingut del colesterol LDL (del 74-81%) i una major presència d'obesitat (d'un 62-67%)<sup>(xliii)</sup>. Si ens centrem en el perfil lipídic, al *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) es va observar que el colesterol LDL alt era el factor predictor més important de malaltia cardiovascular en pacients diabètics, seguit de la disminució del colesterol HDL<sup>(xliiv)</sup>. De fet, cada unitat d'augment del colesterol LDL (uns 39 mg/dl) es va associar significativament amb un 57% d'increment del risc de patir un infart de miocardi, i un augment de 3,9 mg/dl al colesterol HDL repercutia en una disminució del 15% en el número d'episodis cardiovasculars. En aquest mateix sentit, un estudi basat en una cohort de 1,080 pacients diabètics asimptomàtics amb colesterol LDL < 130 mg/dl va demostrar que aquests pacients tenien un augment de l'isquèmia miocàrdica i la malaltia coronària silent<sup>(xliv)</sup>. Aquestes associacions ressalten un cop més l'important impacte negatiu a nivell cardiovascular de la dislipèmia diabètica, ja que aquests malalts presentaven un colesterol LDL dins de l'objectiu clínic però, en canvi, patien malaltia cardiovascular silent. D'aquí la importància de considerar i tractar aquesta alteració del perfil lipídic.

Així com la relació entre colesterol LDL i HDL i risc cardiovascular està prou clarament establerta, no passa el mateix amb els triglicèrids. Els triglicèrids no participen de forma activa en la formació de la placa d'ateroma, i tot i que les lipoproteïnes riques en triglicèrids tenen un perfil eminentement aterogènic. Aquesta relació es va detectar en un estudi que incloïa un total de 302,430 malalts, on es va veure que la hipertriglicèridèmia s'associava a un augment significatiu del risc de malaltia coronària, ictus isquèmic i mortalitat per totes les causes esmentades<sup>(xlvi)</sup>. No obstant, s'ha vist també que els factors de risc clàssics no expliquen la totalitat del risc vascular en pacients amb DM2. S'han intentat identificar factors de risc nous, com serien l'estat pro-inflamatori, la disfunció endotelial, l'alteració de la fibrinòlisi, la hiperhomocistinèmia o la hiperlipoproteïnèmia, entre d'altres. Aquests nous factors de risc de moment no han estat incorporats a les guies recents de pràctica clínica en DM2. Per tant, hem de continuar focalitzats en identificar i tractar els factors de risc clàssics en pacients d'alt risc cardiovascular, com seria la dislipèmia diabètica.

## **Avaluació del risc cardiovascular**

Per tal d'avaluar el risc cardiovascular en pacients diabètics podem utilitzar mètodes qualitius o mètodes quantitius. El primer grup consisteix en registrar els factors de risc i fer-ne un sumatori. Segons el número de factors de risc es determina el risc cardiovascular. No obstant, aquests mètodes no tenen en compte el diferent pes de cada factor de risc.

Per altra banda, els mètodes quantitius apliquen models multivariants que poden calcular el risc de patir un episodi o mort cardiovascular segons la presència de cada factor de risc. Sembla lògic decantar-se per mètodes quantitius a l'hora de valorar el risc cardiovascular dels nostres pacients, ja que ens poden donar una estimació més exacte i objectiva, atribuint la importància relativa de cada un dels factors de risc inclosos a l'anàlisi.

## **Objectius terapèutics segons les societats científiques**

En quant als objectius terapèutics per pacients diabètics amb alteració del perfil lipídic les diferents guies proveeixen amb recomanacions diverses. Queda una mica a criteri de cada metge el decidir quin serà l'objectiu lipídic de cada pacient. En qualsevol cas, hi ha uns barems que cal tenir en compte. A continuació s'enumeren i expliquen els objectius terapèutics i les recomanacions en quant al perfil lipídic de les guies de les societats mèdiques més reconegudes, resumits a la **Taula 2**.

La guia de la **Societat Europea de Cardiologia i d'Aterosclerosi (ESC/EAS)** <sup>(xlvii, xlviii)</sup> cataloga com pacients de molt alt risc aquells pacients diabètics amb malaltia cardiovascular establerta, malaltia renal crònica d'un estadiatge III (filtrat glomerular estimat  $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), o en prevenció primària amb almenys un factor de risc cardiovascular o lesió d'un òrgan diana. En aquests pacients es marca un objectiu de colesterol LDL  $< 70\text{ mg/dl}$ . Dins els objectius secundaris dels pacients de molt alt risc es busca un colesterol no-HDL  $< 100\text{ mg/dl}$  i uns nivells d'ApoB  $< 70\text{ mg/dl}$ . En canvi, els pacients diabètics en prevenció primària sense factors de risc associat ni lesió d'òrgan diana també s'engloben dins el grup d'alt risc i, per tant, l'objectiu és també un colesterol LDL  $< 100\text{ mg/dl}$ . En aquests pacients, quan els triglicèrids són  $> 150\text{ mg/dl}$ , el colesterol no-HDL ha de ser  $< 130\text{ mg/dl}$  i l'ApoB  $< 80\text{ mg/dl}$ .

La guia del **Col·legi Americà de Cardiologia i l'Associació Americana del Cor (ACC/AHA)** <sup>(xlix)</sup> no té en compte els objectius de colesterol LDL i considera que els pacients amb DM2 d'entre 40-75 anys i risc cardiovascular  $\geq 7,5\%$  són tributaris de tractament amb una estatina d'alta potència per assolir reduccions iguals o superiors al 50% del colesterol LDL. En el cas de que el risc cardiovascular sigui menor es recomana buscar un descens del 30-50%.

En les seves últimes guies, l'**Associació Americana de Diabetis (ADA)** 2017 dona una sèrie de recomanacions per l'inici de tractament amb estatines o tractament combinat, focalitzant-se principalment en el colesterol LDL. També consideren que es pot iniciar tractament amb estatines i fibrats en homes amb hipertrigliceridèmia  $\geq 204\text{ mg/dl}$  i colesterol HDL  $\leq 34\text{ mg/dl}$ , tot i que ressalten

que no s'ha provat que aquest tipus de tractament combinat millori els resultats de la malaltia cardiovascular arterioscleròtica.

Per últim, la guia de la **Societat Americana d'Endocrinòlegs (AACE)** (I) recomana uns nivells de colesterol LDL < 55mg/dl en pacients diabètics amb malaltia cardiovascular establerta.

**Taula 2** Objectius terapèutics en les guies clíniques de les diverses societats científiques. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; Apo: apolipoproteïna; DM2: diabetis mellitus tipus 2.

Guia clínica	Objectius terapèutics
ESC/EAS (ii,iii)	- <b>Pacients molt alt risc:</b> colesterol LDL < 70 mg/dl, colesterol no-HDL < 100 mg/dl, ApoB < 70 mg/dl - <b>Pacients alt risc:</b> colesterol LDL < 100 mg/dl. Si triglicèrids > 150 mg/dl, colesterol no-HDL < 130 mg/dl i ApoB < 80 mg/dl
ACC/AHA (iiiii)	- No objectius colesterol LDL - <b>DM2 40-75 anys i risc cardiovascular ≥ 7,5%:</b> Tractament estatina d'alta potència per assolir reduccions iguals o superiors al 50% colesterol LDL - <b>Risc cardiovascular menor:</b> descens 30-50% colesterol LDL
ADA	- <b>Homes hipertrigliceridèmia ≥ 204 mg/dl i colesterol HDL ≤ 34 mg/dl:</b> Valorar tractament combinat estatines i fibrats
AACE (liii)	- <b>Diabetis i malaltia cardiovascular establerta:</b> colesterol LDL < 55 mg/dl
EAS/ESC (i,li)	- Colesterol no-HDL de 30 mg/dl superior a l'objectiu de colesterol LDL

Per tant, les guies actuals de diverses societats científiques recomanen un tractament intensiu de les alteracions del perfil lipídic per tal de disminuir el risc cardiovascular dels pacients. Això comporta una reducció en la mortalitat vascular de fins el 13%, una disminució dels episodis coronaris del 22% i dels d'ictus fins un 21%.

### Inici del tractament farmacològic

En quant al tractament farmacològic, les estatines són el fàrmac d'elecció per a tractar la dislipèmia diabètica, ja que actuen principalment sobre el colesterol LDL. Aquestes drogues han demostrat en monoteràpia un descens del risc cardiovascular en pacients amb DM2 (lv,lvii). Tot i així, diversos indicadors marquen que fins el 50% dels pacients diabètics no assoleixen els objectius de colesterol LDL (lviii). Si aquests objectius no s'assoleixen amb estatines, les mateixes es poden combinar amb ezetimiba (lviii). No obstant, ja s'ha mencionat

abans que els pacients amb dislipèmia diabètica poden presentar nivells normals o només lleugerament elevats de colesterol LDL. Per tant, sembla sensat focalitzar el tractament també en disminuir els nivells de triglicèrids i contemplar la possibilitat d'augmentar els nivells de colesterol HDL. De fet, tot i que els malalts presentin uns nivells de colesterol LDL dins els objectius terapèutics, així com un bon control de la hipertensió arterial, el metabolisme hidrocarbonat i altres desregulacions associades, encara pot persistir un risc cardiovascular elevat, que és el que coneixem com a risc residual.

### **Risc residual associat a la dislipèmia diabètica**

Els pacients amb dislipèmia diabètica poden presentar un risc residual elevat tot i presentar nivells de colesterol LDL dins d'objectiu terapèutic i un bon control de les comorbiditats associades, com la resistència a la insulina i la hipertensió arterial. Això es deu en part al descens del colesterol HDL i l'augment dels triglicèrids circulants. Estudis previs <sup>(lix, lx)</sup> han observat un risc residual augmentat de malaltia macrovascular secundària amb nivells alterats de colesterol HDL i triglicèrids, i tot i tenir un colesterol LDL sota control. Aquestes dades confirmen la importància de tractar els components de la dislipèmia diabètica de manera dirigida per tal de disminuir el risc residual associat al perfil lipídic. Això té la seva importància no només en el moment d'iniciar un tractament, sinó també per saber diagnosticar els pacients amb un risc cardiovascular elevat, ja que aquest risc és sovint infra-estimat i tractat.

En primer lloc, tenim les mesures no farmacològiques per tal de normalitzar el perfil de la dislipèmia diabètica. Per disminuir els nivells de triglicèrids s'ha de seguir una dieta baixa en calories, prioritzar la pèrdua ponderal si el pacient presenta sobrepès o obesitat, i fomentar una activitat física sostinguda. Per incrementar els nivells de colesterol HDL també és necessari implementar un canvi en els hàbits dietètics cap a una dieta més saludable, així com deixar de fumar i augmentar l'activitat física. També sembla lògic pensar que el pacient ha de presentar un bon control de la diabetis, per tal de que millori l'alteració del perfil lipídic associada.

En quant al tractament farmacològic, s'han dissenyat combinacions d'estatines i fibrats que poden actuar sobre el perfil lipídic de manera global, no només sobre el colesterol LDL. Actualment el fenofibrat és l'únic fàrmac pel que s'ha demostrat l'eficàcia en disminuir el risc residual de pacients diabètics, i és el fibrat d'elecció pel tractament combinat amb estatines, doncs el gemfibrozil està contraindicat. De fet, diversos estudis han avaluat l'utilitat del fenofibrat com a tractament de la dislipèmia diabètica. Per exemple, l'estudi *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) <sup>(lxi)</sup> va valorar la combinació de

simvastatina i fenofibrat. No es va veure una reducció significativa en els episodis cardiovasculars mortals i no mortals en comparació amb la simvastatina en monoteràpia. No obstant, sí que es va objectivar que els pacients amb dislipèmia diabètica presentaven un risc relatiu d'un 70% major d'episodis cardiovasculars greus en comparació amb la població diabètica sense dislipèmia, i tot i presentar nivells de colesterol LDL de < 80 mg/dl. També es va observar que en pacients amb triglicèrids > 200 mg/dl i un colesterol HDL < 34 mg/dl la teràpia combinada disminuïa un 31% el risc cardiovascular relatiu.

Un altre estudi conegut en aquest camp és l'estudi *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) <sup>(lxii)</sup>, que va demostrar que tractar els pacients amb fenofibrat augmentava el colesterol HDL, disminuïa els triglicèrids i reduïa en un 78% els episodis cardiovasculars de pacients amb infart de miocardi silent. Altres estudis han mostrat resultats similars <sup>(lxiii)</sup>. Per tant, el fenofibrat és el fàrmac d'elecció per associar amb estatines i assolir els objectius terapèutics esmentats. En pacients que no tolerin els fibrats, o subjectes amb insuficiència renal moderada o severa, es pot valorar iniciar tractaments d'àcids greixosos omega-3 a dosis altes (3-4 g/dia), i monitoritzar-ne el control glucèmic. Segurament, més que proposar només objectius de colesterol LDL, seria sensat plantejar un objectiu pel control del colesterol no-HDL, definit com un objectiu secundari a les guies de la **Societat Europea d'Arteriosclerosi** i la **Societat Europea de Cardiologia (EAS/ESC)** <sup>(l, li)</sup>. Aquestes guies marquen un objectiu de colesterol no-HDL de 30 mg/dl superior a l'objectiu de colesterol LDL.

En conclusió, sembla lògic pensar que a l'hora de tractar els pacients diabètics amb alteració del perfil lipídic és important fixar-nos com a objectius tant el colesterol LDL com el colesterol HDL i els triglicèrids, encara que aquests dos últims no quedin reflectits com a objectius terapèutics en totes les guies clíniques. Així podrem disminuir el risc residual d'aquest tipus de pacients.



## HIPERCOLESTEROLÈMIA FAMILIAR, ESTATINES I DIABETES

Una altra relació entre la DM2 i la dislipèmia és la que trobem en la hipercolesterolèmia familiar heterozigota. Aquests pacients poden presentar diverses mutacions als gens que codifiquen pels receptors de LDL/APOB/PCSK9, amb el conseqüent augment de les concentracions de colesterol LDL i risc de patir malaltia cardiovascular prematura <sup>(lxiv)</sup>. De fet, s'ha descrit que aquests pacients tenen menys risc de patir DM2 en comparació amb la població general <sup>(lxv)</sup>. En aquest sentit, un estudi va objectivar que la prevalença de DM2 era un 50% més baixa als pacients afectes de hipercolesterolèmia familiar heterozigota en comparació amb els familiars no afectes <sup>(vi)</sup>. Aquesta disminució del risc de DM2 en pacients afectes de hipercolesterolèmia familiar contrasta amb el fet de que la majoria d'aquests malalts reben dosis altes d'estatines potents, que a l'hora presenten un efecte diabetogènic dosi-depenent <sup>(lxvi, lxvii)</sup>. La possible explicació fisiopatològica de la resistència a la diabetis en aquests malalts no està clara, però s'han especulat mecanismes relacionats amb la senyalització de la insulina, la funció de la cèl·lula beta pancreàtica i una disminució en la captació de glucosa per els adipòcits a través dels transportadors de glucosa de tipus 4 (Glut4) <sup>(lxviii)</sup>. Tot i així, el possible efecte de les mutacions al receptor de LDL o els nivells de colesterol en el paper pro-diabètic de les estatines, o el paper anti-diabetogènic de la hipercolesterolèmia familiar heterozigota no és conegut.

Les estatines actuen inhibint l'enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa, un enzim clau en la síntesi de colesterol i en l'expressió de receptors de LDL i el transport transmembrana de colesterol, que és el mecanisme alterat en la hipercolesterolèmia familiar heterozigota <sup>(lxix)</sup>. No obstant, encara no està definit el mecanisme fisiopatològic de tot aquest procés, i falten més estudis causals en aquest camp per arribar a conclusions sòlides.



## CONCLUSIONS

La dislipèmia diabètica està conformada principalment pels nivells elevats de triglicèrids i partícules petites i denses de colesterol LDL, així com per nivells disminuïts de colesterol HDL. Tot i que un alt percentatge de pacients diabètics presenten alteracions del perfil lipídic, pocs aconsegueixen els objectius terapèutics. A més, la dislipèmia diabètica presenta una fisiopatologia complexa, amb l'alteració de diferents lipoproteïnes, conferint un risc cardiovascular elevat en aquests pacients. Per tal de disminuir el risc vascular existent, és important fixar dianes terapèutiques pels nivells de colesterol LDL, però també tractar els nivells de colesterol HDL i els triglicèrids, ja que sovint són responsables del risc residual d'aquest tipus de pacients.

## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>i</sup>International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. IDF: Brussels; 2013.
- <sup>ii</sup>Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* 2015; 39:353-62.
- <sup>iii</sup>Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17:238-46.
- <sup>iv</sup>Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014; 63:1469-79.
- <sup>v</sup>Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46:733-49.
- <sup>vi</sup>Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313:1029-36.
- <sup>vii</sup>Vergès B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31:429-39.
- <sup>viii</sup>Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015; 58:886-99.
- <sup>ix</sup>Ooi EM, Ng TW, Chan DC, Watts GF. Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85:310-16.
- <sup>x</sup>Phillips C, Mullan K, Owens D, Tomkin GH. Intestinal microsomal triglyceride transfer protein in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: the relationship to triglyceride-rich postprandial lipoprotein composition. *Atherosclerosis* 2006; 187:57-64.
- <sup>xi</sup>Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, Trabetti E, Martinelli N, Pizzolo F, *et al.* Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2003; 44:2374-81.
- <sup>xii</sup>Shojaee-Moradie F, Ma Y, Lou S, Hovorka R, Umpleby AM. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes* 2013; 62:4063-69.
- <sup>xiii</sup>Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, *et al.* Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1145-50.
- <sup>xiv</sup>Adiels M, Boren J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, *et al.* Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1697-1703.
- <sup>xv</sup>Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis JF, *et al.* Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002; 277:793-803.
- <sup>xvi</sup>Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, *et al.* Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes* 1998; 47:779-87.
- <sup>xvii</sup>Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Söderlund S, Kahri J, Lundbom N, *et al.* Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:2144-50.
- <sup>xviii</sup>Stahlman M, Pham HT, Adiels M, Mitchell TW, Blanksby SJ, Fagerberg B *et al.* Clinical dyslipidaemia is associated with changes in the lipid composition and inflammatory properties of apolipoprotein-B-containing lipoproteins from women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:1156-66.
- <sup>xix</sup>Mamo JC, Szeto L, Steiner G. Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. *Diabetologia* 1990; 33:339-45.

- <sup>xx</sup>Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit JM, Galland F, Monier S *et al.* Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care* 2003; 26:1540-44.
- <sup>xxi</sup>Witztum JL, Mahoney EM, Branks MJ, Fisher M, Elam R, Steinberg D. Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes* 1982; 31:283-91.
- <sup>xxii</sup>Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, *et al.* Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947:199-205.
- <sup>xxiii</sup>Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, *et al.* Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003; 107:1733-37.
- <sup>xxiv</sup>Vergès B, Brun JM, Vaillant G, Quantin C, Brunet-Lecomte P, Farnier M, *et al.* Influence of obesity and hypertriglyceridaemia on the low HDL2-cholesterol level and on its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabete Metab* 1992; 18:289-97.
- <sup>xxv</sup>Vergès B, Adiels M, Boren J, Barrett PH, Watts GF, Chan D, *et al.* Interrelationships between the kinetics of VLDL subspecies and HDL catabolism in abdominal obesity: a multicentre tracer kinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4281-90.
- <sup>xxvi</sup>Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, *et al.* Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1364-69.
- <sup>xxvii</sup>Gordon SM, Davidson WS, Urbina EM, Dolan LM, Heink A, Zang H, *et al.* The effects of type 2 diabetes on lipoprotein composition and arterial stiffness in male youth. *Diabetes* 2013; 62:2958-67.
- <sup>xxviii</sup>Passarelli M, Tang C, McDonald TO, O'Brien KD, Gerrity RG, Heinecke JW, *et al.* Advanced glycation end product precursors impair ABCA1-dependent cholesterol removal from cells. *Diabetes* 2005; 54:2198-2205.
- <sup>xxix</sup>Mauldin JP, Nagelin MH, Wojcik AJ, Srinivasan S, Skafien MD, Ayers CR, *et al.* Reduced expression of ATP-binding cassette transporter G1 increases cholesterol accumulation in macrophages of patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 117:2785-92.
- <sup>xxx</sup>Nobecourt E, Jacqueminet S, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman MJ *et al.* Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48:529-38.
- <sup>xxxi</sup>Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
- <sup>xxxii</sup>Vergès B, Guiu B, Cercueil JP, Duvillard L, Robin I, Buffier P, *et al.* Retinol-binding protein 4 is an independent factor associated with triglycerides and a determinant of very low-density lipoprotein-apolipoprotein B100 catabolism in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:3050-57.
- <sup>xxxiii</sup> Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III2-7
- <sup>xxxiv</sup>Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, *et al.* Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5:757-65.
- <sup>xxxv</sup>Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2009; 30:834-39.
- <sup>xxxvi</sup>Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Coronary heart disease mortality in type 2 diabetic patients and in non diabetic individuals with or without previous myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229-34.

- <sup>xxxvii</sup>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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
- <sup>xxxviii</sup>Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008; 102:1668-73.
- <sup>xxxix</sup>Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, Sheikholeslami F, Azizi F. New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 9:84.
- <sup>xl</sup>Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, *et al*. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non-diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010; 33:2004-9.
- <sup>xli</sup>Saely CH, Rein P, Vonbank A, Huber K, Drexel H. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2013; 167:776-80.
- <sup>xlii</sup>Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores-Le Roux JA. La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28:154-63.
- <sup>xliiii</sup>Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, *et al*. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120:212-20.
- <sup>xliiv</sup>Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, *et al*. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316:823-8.
- <sup>xliv</sup>Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in 102 asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *103 Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:104.
- <sup>xlvi</sup>Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626-35.
- <sup>xlvii</sup>Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, *et al*. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701.
- <sup>xlviii</sup>Reiner Ž, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O. 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; 32:1769-1818.
- <sup>xlix</sup>Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al*. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-2934.
- <sup>l</sup>Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2017 Feb 3. (Suppl 2):1-87.
- <sup>li</sup>Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, *et al*. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in

clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701.

<sup>lii</sup>Reiner Ž, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O. 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; 32:1769-1818.

<sup>liii</sup>Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-2934.

<sup>liv</sup>Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2017 Feb 3. (Suppl 2):1-87.

<sup>lv</sup>Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet.* 2008; 371:117-25.

<sup>lvi</sup>Knopp RH. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care.* 2006; 29:1478-85.

<sup>lvii</sup>Wong ND, Patao C, Wong K, Malik S, Franklin SS, Iloeje U. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: Comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10:505-13.

<sup>lviii</sup>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.

<sup>lix</sup>Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, *et al*; for the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357:1301-10.

<sup>lx</sup>Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, PROVE-IT 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.

<sup>lxi</sup>Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, *et al.*; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.

<sup>lxii</sup>Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TM, *et al.* Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010; 31:92-9.

<sup>lxiii</sup>Arbel Y, Klempfner R, Erez A, Goldenberg I, Benzekry S, and Shlomo N, *et al.* Bezafibrate for the treatment of dyslipidemia in patients with coronary artery disease: 20-year mortality follow-up of the BIP randomized control trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:11.

<sup>lxiv</sup>Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, *et al.* The p.Leu167del mutation in APOE gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2016; 101:2113-21.

---

<sup>lxv</sup>Vohl MC, Gaudet D, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Gagné C, *et al.* Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:366-73.

<sup>lxvi</sup>Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42.

<sup>lxvii</sup>Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64.

<sup>lxviii</sup>Katsiki N, Rizzo M, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. New-onset diabetes and statins: throw the bath water out, but, please, keep the baby! *Metabolism*. 2015; 64:471-75.

<sup>lxix</sup>Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart. J* 2013; 34:3478-90.