



EDITORIAL

Dislipemia aterogénica: la otra pandemia, asociada a la diabetes



Atherogenic dyslipidemia: the other pandemic, associated with diabetes

 Jesús Millán Núñez-Cortés^{a,b,*} y Juan Pedro-Botet^{b,c}
^a Unidad de Lípidos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

^b Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis

^c Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Hospital del Mar. Barcelona

Aún cuando la medicina consiga vencer la actual pandemia de COVID-19 por coronavirus SARS-CoV-2, mantendremos el reto de hacer frente a otra pandemia, que ya tiene una antigüedad de años, y que lejos de disminuir, incrementa su impacto año tras año. En este sentido, una gran parte de la morbimortalidad cardiovascular se encuentra asociada al elevado riesgo cardiovascular característico de ciertos trastornos cardiometabólicos, de los que la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son elementos paradigmáticos, al mismo tiempo que frecuentemente se encuentran englobados en lo que se reconoce desde el punto de vista clínico y fisiopatológico como síndrome metabólico¹.

En el trabajo de Ruiz-García y cols. que se publica en el presente número de *Clin Invest Arterioscl*², el grupo de estudio SIMETAP presenta la prevalencia de las alteraciones características de la dislipemia aterogénica en un análisis poblacional en Atención Primaria. Y los resultados no dejan lugar a dudas. Los factores más significativamente asociados a la dislipemia aterogénica o a alguno de sus elementos constitutivos como es el cHDL bajo, son la obesidad y/o la diabetes, junto al tabaquismo en este estudio. Asimismo, destaca la asociación en esta población de la hipertrigliceridemia con cifras bajas de cHDL. Por tanto, dicho estudio es toda una llamada de atención a la necesidad

de un planteamiento diagnóstico y terapéutico ineludible para detectar y tratar, respectivamente, la dislipemia aterogénica, sobre todo en los pacientes con estos trastornos que se han venido conociendo como cardiometabólicos.

El grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la SEA ha comunicado recientemente la prevalencia de esta dislipemia específica en diabéticos (estudio PREDISAT). Hasta un 41% de los pacientes diabéticos tienen dislipemia aterogénica³ con una trigliceridemia media próxima a los 500 mg/dL y cHDL de 33 mg/dL. Además, la intervención terapéutica resulta a todas luces insuficiente porque, debido a que en la mayoría de los casos las estatinas son el tratamiento más extendido sin llegar a emplearse fármacos más propiamente hipotrigliceridemiantes, después de un tratamiento farmacológico todavía el 35% de la población diabética permanece con dislipemia aterogénica. Además, los pacientes mayores son tratados en una proporción menor con lo que el problema resulta claramente infratratado e infracontrolado⁴. Por otra parte, en pacientes diabéticos en prevención secundaria, la prevalencia es todavía mayor (51%), independientemente de que se trate de enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular o arterial periférica⁵.

Precisamente la elevada prevalencia de dislipemia aterogénica en pacientes de alto o muy alto riesgo tratados con estatinas, es lo que ha movido a considerar el riesgo atribuible a este trastorno, incluso considerando un tratamiento convencional con hipocolesterolemiantes, a pesar de estar con niveles de cLDL en objetivo. Este es el origen del concepto de riesgo residual de origen lipídico:

* Correspondencia:

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org
 (J.M. Núñez-Cortés).

la persistencia de un riesgo cardiovascular elevado a pesar de un tratamiento estándar y aceptable control del cLDL. Riesgo residual que es nuevamente avalado por el estudio de Ruiz-García y cols.². Un concepto que, a pesar de todo, se encuentra en evolución porque cada vez más se describen elementos constituyentes de una fracción de riesgo residual y que no están sólo focalizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como es el caso de la lipoproteína(a) [Lp(a)]; o no son estrictamente lipídicos, como es el caso de los fenómenos inflamatorios o protrombóticos que acompañan al síndrome metabólico, a la diabetes mellitus o a la obesidad visceral⁶. Precisamente en los diabéticos, la inflamación puede ser un importante contribuyente al riesgo cardiovascular residual, especialmente en aquellos con nefropatía; aunque también muy directamente relacionada con la obesidad o la elevación del c-no-HDL⁷.

La concentración de triglicéridos y de cHDL nos permite identificar a los individuos con dislipemia aterogénica y con un alto riesgo cardiovascular. De hecho, la cifra de triglicéridos es un marcador surrogado de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de sus remanentes⁸. Y, como es conocido, las lipoproteínas remanentes contribuyen de forma inequívoca a incrementar el riesgo de origen lipídico. En resultados recientes provenientes de la cohorte del estudio de Copenhagen, se ha comprobado que el riesgo de recurrencia de accidentes coronarios graves en pacientes con infarto de miocardio o ictus previo está directamente relacionado con la cifra de colesterol unido a lipoproteínas remanentes: +23% con cifras de 19-38 mg/dL, +48% con 39-57 mg/dL, y +79% con cifras superiores a 58 mg/dL⁹. Asimismo, en sujetos con sobrepeso u obesidad con alto riesgo cardiovascular, los niveles de triglicéridos y de colesterol remanente, pero no de cLDL, se asocian con los objetivos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo¹⁰.

Las lipoproteínas remanentes se derivan de la lipólisis de las VLDL (que contienen apoB) y de los quilomicrones (que contienen apoB48), y varían en su composición y tamaño al enriquecerse con ésteres de colesterol y apoE¹¹. La determinación cuantitativa de lipoproteínas remanentes adolece de estandarización en la técnica de medida, pero puede ser esencial para explicarnos las causas del riesgo residual de origen lipídico. Sobre todo, si se pone en relación con el otro componente de la dislipemia aterogénica, como es el ya citado descenso del cHDL. Recientemente, en una población de cerca de 1.500 individuos, con seguimiento de 25 años, se ha constatado que el índice triglicéridos/cHDL es un buen predictor, independiente, de la aparición de diabetes mellitus¹¹, lo que eleva a este parámetro a la categoría de predictor en la población general.

Es preciso insistir en la necesidad del correcto control de estos pacientes. En el estudio NHANES, aproximadamente un 25% de los pacientes tratados con estatinas presentaban una concentración de triglicéridos por encima de 150 mg/dL¹². Por tanto, y a pesar de que en las guías se recomienda de forma generalizada la estatina como primera opción terapéutica, esto puede ser insuficiente en un porcentaje no despreciable de casos, que requieren una estrategia terapéutica complementaria por la necesidad de reducir el riesgo residual dependiente de la hipertrigliceridemia. Entre estas opciones, a la cabeza se encuentran los fibratos. En el estudio ACCORDION, los pacientes con las cifras más elevadas de triglicéridos y más bajas de cHDL, mostraron

mejores resultados a largo plazo cuando eran tratados con la combinación estatina más fenofibrato con respecto al empleo de la estatina en monoterapia: menor incidencia de mortalidad cardiovascular, de infarto de miocardio no fatal, de insuficiencia cardíaca o de episodios coronarios graves; y junto a ello una disminución significativa de la mortalidad por todas las causas (-35%) a los casi 5 años de seguimiento¹³. Estos datos abren el camino a los moduladores de los PPAR- α más selectivos, como es el pemafibrato¹⁴ o a fármacos duales que combinan un mimético de apoCII con un antagonista de apoCIII¹⁵.

El tratamiento de las cifras elevadas de cLDL es un objetivo terapéutico de "primera línea" y la piedra angular de la prevención cardiovascular. Sin embargo, esta fracción lipídica no refleja fielmente el trastorno lipídico subyacente en un porcentaje alto de pacientes con elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (densidad intermedia, VLDL, remanentes). Esto nos está marcando la dirección correcta y complementaria a un buen control del cLDL: a) un mejor conocimiento del manejo actual en el diagnóstico de esta alteración lipoproteica, con vistas a implantar los cambios necesarios en la práctica clínica, y b) un mayor conocimiento que permita dilucidar aspectos terapéuticos tales como el c-no-HDL como objetivo terapéutico, estrategias de intervención más eficaces y seguras frente a la dislipemia global (por ejemplo, combinaciones de fármacos), o resultados clínicos incluidos aquellos que permitan valorar la evolución de la placa de ateroma.

Bibliografía

1. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:683–97.
2. Ruiz-García A, Arranz-Martinez E, García Fernández ME, Cabrera-Velez R, García-Pliego RA, Morales-Cobos LE, et al. Factores cardiometabólicos asociados y prevalencia de concentraciones bajas de colesterol HDL y de dislipemia aterogénica. Estudio SIMETAL-DA. *Clin Invest Arterioscl*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.06.006>.
3. Millán J, Ascaso J, Blasco M, Brea A, Díaz A, Hernández Mijares A, et al. Atherogenic dyslipidaemia in diabetics: overall results of the PREDISAT study. En: 88th EAS Congress. 04-07 octubre. 2020.
4. Ascaso JF, Hernández Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. PREDISAT study in Spain: age and gender factors associated with atherogenic dyslipidaemia prevalence in diabetics. En: 88th EAS Congress. 04-07 octubre. 2020.
5. Pedro-Botet J, Pintó X, Ascaso J, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. High prevalence of atherogenic dyslipidaemia in diabetics with conditioning factors for high cardiovascular risk. En: 88th EAS Congress. 04-07 octubre. 2020.
6. Dhindsa DA, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00088>.
7. Prattichizzo F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Maccacchione G, Ramini D, Bonfigli AR, et al. Prevalence of residual inflammatory risk and associated clinical variables in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1696–700.
8. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27:91–103.

9. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med.* 2020;288:116–27.
10. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2712–24.
11. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes.* 2020;69:508–16.
12. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Prevalence of US adults with triglycerides ≥ 150 mg/dL: NHANES 2007-2014. *Cardiol Ther.* 2020;9:207–13.
13. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:28.
14. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:5.
15. Wolska A, Lo L, Sviridov DO, Pourmoussa M, Pryor M, Ghosh SS, et al. A dual apolipoprotein C-II mimetic-apolipoprotein C-III antagonist peptide lowers plasma triglycerides. *Sci Transl Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw7905>.