

Inhibidores de la HMGCoA reductasa en la hiperlipidemia de la diabetes mellitus del adulto (DM no insulino dependiente) con nefropatía diabética asociada

A. M. Castelao, M. T. González, M. J. Castiñeiras*, M. Roca** y J. Alsina

Servicios de Nefrología, * Bioquímica y ** M. Nuclear. Hospital de Bellvitge Princesps d'Espanya. Universidad de Barcelona.

Introducción

Es bien conocida la asociación entre diabetes mellitus (DM), trastornos lipídicos y riesgo cardiovascular^{1,2}. La arteriosclerosis, predominantemente la enfermedad coronaria, es la causa principal de muerte en el paciente diabético⁵.

Mientras que la DM insulino dependiente (DMID) se considera una enfermedad de base autoinmune, la DM no insulino dependiente (DMNID) está ligada en la mayoría de casos a la obesidad. Dislipemia y obesidad contribuyen a deteriorar la resistencia a la insulina y el control de la glucemia^{3,4}.

El patrón más frecuente de dislipidemia en la DM II consiste en hipertrigliceridemia asociada a descenso en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), pudiendo acompañarse de hipercolesterolemia total, ascenso de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como de la apolipoproteína B⁶⁻⁹.

El tratamiento adecuado de la dislipidemia en la DM II se basa fundamentalmente en el estricto cumplimiento de una dieta de restricción grasa. Pero las medidas dietéticas suelen no ser bien cumplidas por el paciente, por lo que, en la mayoría de casos, han de complementarse con tratamiento farmacológico. Fibratos y resinoestiramina no siempre logran corregir la dislipidemia en estos pacientes¹⁰. Los recientemente introducidos inhibidores de la HMGCoA reductasa —HMGCoA—¹¹ pueden contribuir a controlar la hipercolesterolemia de la DM.

El objetivo de nuestro estudio es mostrar los efectos del inhibidor de la HMGCoA reductasa lovastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia del enfermo con DM II y nefropatía diabética (ND) asociada, así como la evolución de los pacientes.

Material y métodos

De un total de 375 pacientes con DM y ND asociada estudiados en nuestro hospital entre 1978 y diciembre de 1991, hemos tratado con lovastatina a 12 pacientes con DM II, seleccionados por ser mal cumplidores de la dieta y con necesidades de insulina por mal control de su glucemia, que presentaban hipercolesterolemia severa persistente (colesterol total superior a 6,5 mmol/l, n < 5,2 mmol/l) después de dieta de restricción grasa durante un mínimo de tres meses.

Se trata de 12 pacientes, ocho varones y cuatro mujeres, con edad promedio de 39,6 ± 6 años, que presentaban ND (retinopatía diabética y proteinuria > 0,30 g/día). Todos ellos recibían dieta antidiabética y algunos habían recibido hipoglucemiantes orales antes de llegar a nuestra consulta hospitalaria. En el momento de iniciar el estudio todos los pacientes requerían insulina.

Hemos determinado urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, glucemia, hemoglobina glicosilada (HBA1c), proteinuria, así como los parámetros bioquímicos completos habituales. Se ha calculado el filtrado glomerular (FG) por método isotópico (Cr-51-EDTA).

Previamente al inicio del tratamiento con lovastatina, y semestralmente después, se ha realizado fraccionamiento total de lipoproteínas que incluye colesterol total (Col T), triglicéridos (Tri), lipoproteínas de alta densidad (HDL), baja densidad (LDL), apolipoproteína A1 (apo A1) y B (apo B). El control de los parámetros bioquímicos habituales, incluyendo colesterol T y Tri, se ha efectuado cada tres meses.

Col T y Tri fueron determinados por método enzimático (CHOD PAP high performance, Boehringer Mannheim)^{12,13}, HDL por inmunoprecipitación (QUANLITOP® Inmuno, Viena). LDL se calculó a partir de la fórmula de Friedewald¹⁴. Apo A1 y B se determinaron por inmunoprecipitación en fase líquida.

Se inició tratamiento con lovastatina a dosis de 20 mg/día en una toma única con la cena. Esa misma dosis se ha mantenido durante un período que oscila entre

Correspondencia: Alberto Martínez Castelao.
Hospital de Bellvitge.
Servicio de Nefrología.
C/ Feixa Llarga, s/n.
08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

6 y 12 meses, aumentando a 30 mg si el colesterol total permanecía por encima de 6,5 mmol/l en dos controles siguientes al inicio del tratamiento.

El índice de masa corporal (índice de Quetelet) se ha calculado según la fórmula estandar (peso/superficie). Para el análisis estadístico se ha aplicado el test del χ^2 .

Resultados

Las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, edad en el momento de diagnosticar la DM y edad al diagnóstico de la ND se reflejan en la tabla I. La tabla II muestra la evolución del peso y del índice de masa corporal (IMC), que no variaron de forma significativa a lo largo del estudio.

La tabla III muestra la evolución de la función renal, glucemia y HbA1c. En ella podemos comprobar que el FG se mantiene estable en el período estudiado, a pesar del incremento de la proteinuria, que no fue significativo. El control de la glucemia no fue óptimo, a pesar de la introducción de la insulina, descendiendo el nivel medio de glucemia de forma no significativa y manteniendo HbA1c elevadas.

La evolución del colesterol total, sus fracciones y los tri-

glicéridos se muestra en la tabla IV. Hubo un descenso significativo de colesterol total ($p < 0,01$), colesterol-LDL ($p < 0,05$) y apo B ($p < 0,05$). Expresado en porcentajes, este descenso fue del 26,33 y 23,5 %, respectivamente. Los triglicéridos aumentaron, aunque no significativamente, y se constató un descenso no significativo de col.-HDL.

En la tabla V reflejamos la evolución de la tensión arterial. Nueve pacientes recibían tratamiento concomitante con captopril (75 a 150 mg/día) y los tres restantes con enalapril (5 a 20 mg/día). La TA sistólica descendió significativamente ($p < 0,001$), con mantenimiento de la TA diastólica en límites similares.

En referencia a los efectos secundarios de la lovastatina, después de un tiempo de seguimiento que oscila entre 6 y 12 meses, solamente se presentaron molestias digestivas ocasionales —náuseas— en dos pacientes. No observamos modificación de CPK, transaminasas ni otros parámetros bioquímicos en ningún caso.

Discusión

Todos nuestros pacientes son diabéticos tipo II (no insulino dependientes), pero que en el momento del estudio y tratamiento con inhibidores de la HMGCoA reductasa ya requerían tratamiento con insulina.

Igualmente todos ellos muestran una característica bien definida, como es la presencia de nefropatía diabética —proteinuria establecida y fondo de ojo con retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa—, con proteinuria avanzada, que provocaba la presencia de síndrome nefrótico en seis de ellos.

La evaluación del perfil lipídico en el paciente diabético debe basarse en el promedio de varias determinaciones de la glucemia, colesterol total, triacilglicerol y coles-

Tabla I. Características de los pacientes

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Número | 12 |
| Sexo | 8 varones, 4 hembras |
| Edad | 58 ± 8 a (44 a 70) |
| Edad diagnóstico DM | 39 ± 6 a |
| Edad diagnóstico ND | 53 ± 11 a |

DM = Diabetes mellitus; ND = Nefropatía diabética.

Tabla II. Evolución del peso e índice de masa corporal (IMC)

| | Pre-trat. | 6 meses | p |
|----------------------|-----------|-------------|----|
| Peso (kg) | 73 ± 14,2 | 73,8 ± 14,3 | NS |
| IMC (kg/supf.) | 28 ± 0,5 | 28,5 ± 0,5 | NS |

Tabla III. Evolución de los parámetros bioquímicos y filtrado glomerular

| | Pre-trat. | 6 m trat. | p |
|---|------------|------------|----|
| Urea pl. (mmol/l) | 14,4 ± 5 | 14,8 ± 6 | NS |
| Creatinina pl. (μmol/l) | 159 ± 43 | 159 ± 48 | NS |
| Glucosa pl., 11,4 ± 4,7 (mmol/l) .. | 10,7 ± 5,9 | NS | |
| HbA 1C (%) | 11,6 ± 1,7 | 11,9 ± 1,6 | NS |
| Proteinuria, 3,13 ± 2,2 (g/día) | 3,78 ± 2,8 | NS | |
| FG (Cr-51-EDTA) (ml/min/1,73 m ²) | 49 ± 11 | 43,5 ± 10 | NS |

Tabla IV. Evolución del perfil lipídico

| | Pre-trat. | 6 meses trat. | % var. | p |
|------------------------|------------|---------------|--------|------|
| COL. T. (mmol/l) | 8,33 ± 1 | 6,15 ± 0,83 | -26 | 0,01 |
| TRI (mmol/l) | 2,48 ± 1 | 3,05 ± 1,9 | +23 | NS |
| HDL (mmol/l) | 1,3 ± 0,4 | 1,18 ± 0,39 | -9 | NS |
| LDL (mmol/l) | 6,1 ± 0,4 | 4,08 ± 1,5 | -33 | 0,05 |
| APO. A 1 (g/l) | 1,46 ± 0,3 | 1,5 ± 0,37 | +2,7 | NS |
| APO. B (g/l) | 1,83 ± 0,1 | 1,4 ± 0,35 | -23,5 | 0,05 |

Tabla V. Evolución de la tensión arterial *

| | Pre-trat. | 6 m trat. | p |
|----------------------------|-----------|-----------|-------|
| TA sistólica (mmHg) | 178 ± 13 | 158 ± 15 | 0,001 |
| TA diastólica (mmHg) | 99 ± 11 | 92 ± 15 | NS |

* Todos los pacientes reciben captopril (75-150 mg/d) o enalapril (5-20 mg/d).

terol-lipoproteínas de alta densidad¹⁰, después de un ayuno de 12 horas. El paciente con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) puede presentar cualquiera de las alteraciones de los lípidos⁵, aunque el patrón más frecuente consiste en descenso de colesterol-HDL y elevación de colesterol-VLDL¹⁵.

El tratamiento adecuado y agresivo de esas alteraciones es de vital importancia para el paciente, dado el elevado riesgo cardiovascular en esta población.

La dieta de restricción lipídica ha de basarse en el control del aporte de grasa (un tercio de ácidos grasos saturados, mono y poliinsaturados, reduciendo el aporte de grasa a menos del 35 %), con un aporte de carbohidratos superior al 50 %¹⁰.

El paciente con DMNID muchas veces no responde al tratamiento dietético, hecho debido en gran parte al escaso cumplimiento de la prescripción dietética por parte de muchos de estos pacientes. En este caso, el escalón siguiente es la adición de tratamiento farmacológico.

Un buen control de la diabetes puede variar el tipo de dislipemia, pasando, por ejemplo, de tipo V a tipo IV. El control del peso y de la glucemia en ayunas son factores fundamentales de un tratamiento correcto. Cuando la pérdida de peso no es satisfactoria, la administración de fármacos hipolipemiantes —ácido nicotínico, secuestradores de ácidos biliares— puede asociarse a efectos secundarios¹⁰. Así, la niacina puede provocar hiperglucemia e hiperuricemia; los secuestradores de ácidos biliares aumentan los niveles de colesterol-VLDL y triglicéridos. Crouse¹⁶ señala que las resinas de intercambio con ácidos biliares están contraindicadas cuando existe hipertrigliceridemia superior a 300 mg/dl. Los fibratos pueden ser útiles en los casos de hiperlipidemia tipo II a, con niveles elevados de colesterol, triglicéridos normales y sin elevación del colesterol LDL¹⁰.

La adición de inhibidores de la HMGCoA reductasa se reserva usualmente para los pacientes que no responden a otros tratamientos farmacológicos en la hipercolesterolemia con niveles normales de triglicérol y en la hiperlipemia II a, mixta, tipo III y tipo IV^{17,18}. En pacientes con defectos lipídicos combinados pueden provocar un mayor aumento del colesterol-LDL.

La presencia de proteinuria importante, especialmente cuando ésta alcanza rango nefrótico, se acompaña de dislipemia^{19,20}. La importancia de la enfermedad renal en la génesis de la dislipemia se conoce desde antiguo. Ya Virchow caracterizó los depósitos de lípidos en el riñón como metamorfosis grasa²¹, y Munk describió en 1916 las anomalías lipídicas del plasma en el síndrome nefrótico²². Desde entonces hasta nuestros días son numerosísimos los trabajos que describen esta asociación, tanto con función renal aún normal como en presencia de insuficiencia renal, en pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo con diálisis²³ o incluso después del trasplante renal²⁴. La proteinuria es un factor desencadenante de hipercolesterolemia, a partir del descenso de la albúmina plasmática. El consiguiente exceso de síntesis de colesterol-

VLDL por el hígado se acompaña de una disminución de actividad de la proteína-lipasa (LPL)²⁵ y lecitín-colesterol-aciltransferasa²⁶. La de actividad de la LPL provocaría pérdida de cofactores asociados con las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La patogenia propuesta para explicar la aterosclerosis tiene muchos puntos comunes con la génesis de la glomerulosclerosis¹⁸. En la aterosclerosis, sin embargo, la LDL se considera como el factor que genera la lesión endotelial, implicando a los monocitos que atacan al endotelio e infiltran el tejido subendotelial, con acúmulo de lípidos formando células espumosas, constituyendo el inicio de la placa aterosclerótica^{27,28}.

El papel del macrófago en la génesis de la aterosclerosis puede ser paralelo en la afectación glomerular. La lesión del endotelio de los capilares glomerulares por un proceso inflamatorio o inmune va seguida de un aflujo de neutrófilos y macrófagos. La alteración de los receptores scavengers o «barredores» de los macrófagos, LDL acetilado, LDL oxidado o ambos^{29,30}, provoca al unirse con los proteoglicanos y colágeno la formación de acúmulos grasos (células grasas) y su captación por los macrófagos³¹. La oxidación de LDL estimula a los macrófagos, produciendo factores de crecimiento, citoquinas y otros mediadores capaces de estimular la síntesis de colágeno y la proliferación de las células mesangiales. El efecto combinado de todos estos cambios producirá lesiones glomerulares irreversibles.

Así, pues, en lo referente a nuestros pacientes, a la dislipemia inherente a la DMNID se une la ocasionada por la proteinuria que acompaña a la nefropatía diabética. En estos casos, cuando el control de la glucemia y la observancia de la dieta de restricción grasa no logran controlar la dislipemia severa, está indicado el uso de inhibidores de la HMGCoA reductasa. Estos fármacos han sido utilizados en el paciente con proteinuria en diversas nefropatías³²⁻³⁴ y también en el paciente diabético^{17,18}.

Una de las cuestiones pendientes es la relativa al uso prolongado de estos inhibidores hasta conocer su toxicidad a largo plazo. Tras un seguimiento medio de casi un año, nuestros pacientes no han presentado efectos secundarios importantes y la tolerancia ha sido excelente. Sin embargo, no hemos logrado reducir la proteinuria, teniendo en cuenta que todos los pacientes han sido concomitantemente tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina —captopril o enalapril—, en orden a controlar su hipertensión arterial, intentando disminuir así también la proteinuria³⁵.

En conclusión, podemos decir que en nuestra experiencia: 1) Lovastatina ha reducido la hipercolesterolemia que acompaña a la dislipemia de la diabetes mellitus no insulino dependiente con nefropatía diabética asociada, con descenso del colesterol total, colesterol-LDL y apolipoproteína B, con aumento no significativo de la hipertrigliceridemia. 2) La mejoría de la hipercolesterolemia no ha conllevado un descenso paralelo de la proteinuria. 3) El cumplimiento no estricto de la dieta de restricción

grasa, así como los múltiples factores implicados, hacen que el control de la dislipemia no sea óptimo en este tipo de pacientes. 4) Son necesarios estudios controlados a más largo plazo para valorar los posibles efectos secundarios de la administración prolongada de inhibidores de la HMGCoA reductasa, así como su influencia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

Bibliografía

1. Keen H, Rose G, Pyke DA, Boyns D, Chlouverakis C y Mistry S: Blood sugar and arterial disease. *Lancet*, 2:505-507, 1965.
2. Bierman EL y Brunzell JD: Interrelation of atherosclerosis, abnormal lipid metabolism and diabetes mellitus. En Katzen HM y Mahler RI: *Advances in Modern Nutrition*, 7:187-210. John Wiley. New York, 1978.
3. West KM: Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Elsevier. New York, 1978.
4. Olefsky JM, Farquhar JW y Reaven GM: Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*, 57:551-560, 1974.
5. Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 28:613-628, 1987.
6. Nikkila EA: Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes. En Jarret RJ: *Diabetes and heart disease*, pp. 133-167. Elsevier. Amsterdam, 1984.
7. Briones ER, Mao STJ, Palumbo PJ, O'Fallon WM, Chenoweth W y Kottke BA: Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin dependent and noninsulin-dependent diabetics. *Metabolism*, 33:42-49, 1984.
8. Taskinen MR, Harno K y Nikkila EA: Serum lipids and lipoproteins in type II diabetes. *Acta Endocrinol*, suppl. 262:95-99, 1984.
9. Aguado F, González Santos P, Escolar JL y Valdivieso P: Modificaciones en la composición de las HDL plasmáticas en diabéticos no insulino dependientes. *Anal Med Int*, 6:295-299, 1989.
10. Denke MA y Grundy SM: Treatment of diabetic dyslipidaemia. *Biochem Soc Trans*, 17:56-58, 1989.
11. Grundy SM: Drug therapy: HMGCoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 319:24-33, 1988.
12. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J y Wahlefeld AW: Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem*, 29:1075-1080, 1983.
13. Wahlefeld AW: Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. En Bergmeyer HV: *Methods of Enzyme analysis*, pp. 1824-1831. Verlag Chemie-Academic Press. New York, 1974.
14. Friedewald WT, Levy RI y Fredrickson DP: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18:499-502, 1972.
15. Bierman EL, Amaral AP y Belknap BH: *Diabetes*, 15:675-679, 1966.
16. Crouse JR: Hypertriglyceridemia: a contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med*, 83:243-248, 1987.
17. Biesenbach G y Zazgornik J: Lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia in nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy stage IV-V. *Clin Nephrol*, 37:274-279, 1992.
18. Hommel E, Anderse P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, Dyerberg J y Parving HH: Plasma lipoprotein and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 35:447-451, 1992.
19. Moorehead JF: Lipids and the pathogenesis of kidney disease. *Am J Kid Dis*, 17:65-70, 1991.
20. Appel G, Gelfand J, Kunis C y Blum C: Treatment of hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial. *Kidney Int*, 27:131, 1985.
21. Virchow R: A more precise account of fatty metamorphosis. En Chance F: *Cellular Pathology*, 2nd ed, pp. 324-366. Gryphon Editions. Gryphonham. England, 1860.
22. Munk F: Berichte über Krankheitsfälle, Behandlungs-Verfahren. *Med Klin*, 12:1019-1076, 1916.
23. Sentí M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegrí A, Nogués X y Rubies-Prat J: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int*, 41:1394-1399, 1992.
24. Castela AM, Barberá MJ, Blanco A, Fiol C, Griñó JM, Bover J, Gilvemet S, Andrés E, Serón D, Castiñeiras MJ y Alsina J: Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under cyclosporin and prednisone immunosuppression. *Transplant Proc*, 24:96-98, 1992.
25. Chan MK, Persaud JW, Ramdial L, Varghese Z, Severy P y Moorehead JF: Hyperlipidemia in untreated nephrotic syndrome, increase production or decreased removal? *Clin Chim Acta*, 117:317-323, 1981.
26. Cohen SL, Cramp DG, Lewis AD y Tickner TR: The mechanism of hyperlipidemia in nephrotic syndrome. Role of low albumin and the LCAT reaction. *Clin Chim Acta*, 104:393-400, 1980.
27. Leary T: The genesis of atherosclerosis. *Arch Pathol*, 32:507-555, 1941.
28. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med*, 314:488-500, 1986.
29. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK y cols.: Binding site on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoproteins, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76:333-337, 1979.
30. Brown MS y Goldstein JL: Scavenging for receptors. *Nature*, 343:508-509, 1990.
31. Iverius PH: The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans. *J Biol Chem*, 247:2607-2613, 1972.
32. Poveda R, Moreso F, García Osuna R, Carreras L, Castiñeiras MJ, Fiol C y Alsina J: Efecto de la lovastatina en pacientes con proteinuria nefrótica. *Nefrología* (en este mismo número).
33. Wanner C, Hörl WH, Luley CH y Wieland H: Effects of HMGCoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int*, 39:754-760, 1991.
34. Castela AM, Griñó JM, Andrés E, Gilvemet S, Serón D, Castiñeiras MJ, Roca M, Galcerán JM, González MT y Alsina J: HMGCoA reductase inhibitors lovastatin and simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc* (aceptado en prensa). February 1993.
35. González MT, Castela AM, Bover J, Virgili N, Fernández-Real JM, Martínez Amenós A y Alsina J: Nifedipine versus captopril in the treatment of severe hypertension of diabetic patients. En Andreucci V y Dal Canton A: *New therapeutic strategies in Nephrology*, pp. 223-225. Kluwer Academic Publishers. Norwell, 1991.