

CAPÍTULO XI

CONDICIONANTES DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS Y SU TRATAMIENTO: OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPIDEMIA

Dr. Armando Pérez M., Dra. Gestne Aure, Dr. Jesús Contreras.

INTRODUCCIÓN

Tanto la obesidad como la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia, actuando solas o en concurso, son condicionantes importantes de un mayor riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas, especialmente la enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad vasculocerebral (EVC) y enfermedad arterial periférica (EAP) en los pacientes diabéticos. Su control estricto puede evitar o retardar la aparición de dichas situaciones en estos pacientes. En consecuencia, es de capital importancia que el médico comprenda los beneficios clínicos derivados e implemente las estrategias terapéuticas comprobadas para el control de tales alteraciones.

El objetivo de este capítulo es describir y definir las pautas en el tratamiento de los pacientes con diabetes que padecen obesidad, hipertensión arterial o dislipidemia.

OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es inducida por la obesidad, tanto así que es la causa más frecuente a nivel global, el 80 a 95% de los diabéticos tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad y el aumento de la prevalencia de diabetes está en relación directa con el incremento de la obesidad particularmente en los países en vías de desarrollo¹. La hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia son compañeros frecuentes de la diabetes, y las tres entidades condicionan el aumento en el riesgo de complicaciones crónicas, especialmente de enfermedad cardiovascular (ECV) y renal, habida cuenta que el 75% de los diabéticos tipo 2 muere por causa cardiovascular^{2,3}.

En el reciente algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2, recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), se hace énfasis en que el tratamiento no debe ser sólo de la

hiperglucemia sino también de los factores de riesgo cardiovasculares⁴, basándose en los resultados de los estudios STENO y STENO2, en los cuales se demuestra que el control de la dislipidemia y la HTA resultan incluso más beneficiosos que el control glucémico en la reducción de complicaciones y mortalidad por cualquier causa^{5,6}.

La obesidad es una de las causas principales de aumento en el riesgo de múltiples complicaciones, incluyendo las cardiovasculares. El estudio INTERHEART⁷, examinó en una población de 29.972 participantes de casos controles en 52 países la contribución de varios factores de riesgo cardiometabólico y el de padecer un primer infarto agudo del miocardio, cuantificado por el riesgo atribuible de la población. La dislipidemia y tabaquismo tuvieron el riesgo atribuible más elevado, y aún mayor al relacionarla con obesidad abdominal, que con la presencia de diabetes o HTA. El índice de masa corporal tuvo una relación moderada. Por lo consiguiente, la obesidad abdominal es una variable de predicción poderosa de eventos cardiovasculares finales.

En el estudio IDEA⁸ se examinaron 177.345 pacientes a nivel mundial, entre los cuales se incluyeron 2.479 de Venezuela. Todos fueron evaluados en un solo día por 7.523 médicos de atención primaria siguiendo el mismo diseño protocolar. Los resultados mostraron una relación importante entre obesidad abdominal y prevalencia de diabetes. En los países de América Latina, las mujeres tuvieron una media de circunferencia de cintura (CC) de 91,1 cm y una prevalencia de diabetes de 7,9%; para los hombres fue de 97,4 cm con una prevalencia de diabetes de 9,2%. En consecuencia, a mayor CC, aumenta la asociación con enfermedad cardiovascular: con una CC >104 cm en hombres, la oportunidad relativa (OR por odd ratio) de ECV fue de 2,12 (IC 95% 1,9-2,37) y en mujeres 2,63 (IC 95% 2,45-2,83)

El síndrome metabólico (SMet) ejerce un

impacto negativo sobre la salud cardiovascular y la mortalidad total como lo demostró el estudio finlandés de BOTNIA⁹ en una cohorte de 3.606 individuos de 35 a 70 años con seguimiento por 6,9 años, donde los pacientes con SMet mostraron una asociación mayor de enfermedad arterial coronaria (RR 2,96 p<0,001), infarto del miocardio (RR 2,63 p<0,001) y accidente cerebrovascular (RR 2,27 p<0,001). Se concluyó que los pacientes con SMet son portadores de un riesgo dos a tres veces mayor de morir por ECV que aquellos sin este síndrome.

El tratamiento de la obesidad en el paciente con diabetes debe ser individualizado, tomando en consideración una conducta totalmente diferente según los siguientes factores: edad, sexo, presencia de comorbilidades, grado de obesidad, tiempo con diabetes, aspectos psicológicos y condiciones socioeconómicas. Entre los cuales incluimos las siguientes posibilidades de presentación clínica:

- Obeso con glucosa en ayunas alterada (GAA), con intolerancia al test de glucosa (ITG), con o sin SMet. • Diabético tipo 2 ya diagnosticado con sobrepeso u obesidad.
- Obeso mórbido con alto riesgo cardiometabólico.
- Diabético con sobrepeso u obesidad de reciente diagnóstico y en tratamiento con antihiper glucemiantes de cualquier tipo en buen o mal control.
- Diabético de larga data con sobrepeso u obesidad y en tratamiento con antihiper glucemiantes en buen control.
- Diabético con sobrepeso y obesidad con pobre control glucémico con antidiabéticos orales.
- Diabético con sobrepeso u obesidad con buen o mal control glucémico en insulina o terapia combinada.

Todos nuestros esfuerzos deben ir dirigidos al sujeto obeso con alto riesgo de padecer diabetes o con prediabetes (glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa o ambas). Hay evidencia clara que con una pérdida de peso por cualquier método, ya sea con cambios en el estilo de vida con tratamiento nutricional y ejercicio físico¹⁰, tratamiento farmacológico

o quirúrgico, se puede evitar el desarrollo de DM2 y reducir el riesgo cardiometabólico en diferentes porcentajes según el método empleado (ver capítulo de prevención de diabetes). Al paciente con diabetes con o sin sobrepeso, debe ser tratado según las pautas establecidas basadas en la fisiopatología de la enfermedad; en primera instancia reducir la resistencia a la insulina para lo cual la metformina es el tratamiento de primera línea, también recomendado en el prediabético. Si tiene obesidad no es aconsejable el uso de tiazolidinedionas a pesar de su efectividad en reducir la resistencia a la insulina. La metformina no sólo controla la glucemia, sino que también reduce el riesgo cardiovascular y la mortalidad por todas las causas¹¹ y una reciente publicación sugiere hasta una reducción del riesgo de cáncer, especialmente de aquellos asociados con hiperinsulinemia como el de mama y el de colon¹².

La metformina debe mantenerse siempre aunque la A1c continúe elevada y se necesite combinación con otra droga antihiper glucemiante. Si el paciente no mantiene la A1c por debajo de 7%, la guía de la ADA y EASD recomienda el uso de sulfonilureas o insulina de inicio temprano como tratamientos validados por su efectividad y seguridad⁴. Las guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE)¹³ recomiendan, después del uso de metformina, la adición de inhibidores de la DPP-4 los cuales son neutros en cuanto al peso corporal o la inclusión de derivados sintéticos del GLP-1 que tienen un efecto reductor de peso y sostenido en el tiempo y con posible efecto protector de la célula beta¹⁴. El tratamiento basado en incretinas, incluyendo derivados del exendin 4 como el exenatide, disponible en el mercado y el exenatide LAR (aprobado por la FDA en enero de 2012), así como los análogos de GLP-1 como el liraglutide y taspoglutide, han demostrado efectividad en reducir la A1c y el peso corporal¹⁵.

Si el descontrol glucémico se mantiene es necesario seguir adicionando antihiper glucemiantes orales o parenterales en combinaciones hasta lograr cifras aceptables de control⁴. La insulino terapia se inicia con insulina basal o mezclas de análogos. Lo importante es siempre mantener al paciente con diabetes bien controlado con una A1c menor

de 7% y en aquellos con diabetes de inicio reciente y libre de complicaciones, la meta debe ser cercana a 6%. Un porcentaje alto de pacientes con DM2 necesitará insulina basal y bolos de análogos rápidos preprandiales para lograr un buen control, independientemente si tienen sobrepeso u obesidad. El uso de insulina NPH, como opción basal dos veces por día, es efectiva pero el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso es mayor. La insulina glargina produce menos hipoglucemia, pero también induce aumento de peso. La insulina detemir induce un aumento de peso menor¹⁶ que la glargina cuando se utiliza una vez por día, pero al tener que usarla dos veces por día para mejorar su efectividad la diferencia de peso en comparación con glargina es de solo 0,8 kg¹⁷.

En todos los casos que se requiera insulina, ya sea análogos lentos o rápidos, es usual un aumento de peso adicional de 4 kg, en promedio. Una controversia actual es si la ganancia de peso inducido por tratamiento con sulfonilureas, glitazonas o insulinas es causante del incremento de riesgo cardiovascular como se ha sugerido en el análisis del estudio ACCORD¹⁸.

Los objetivos en aquellos que padecen diabetes son mantener valores óptimos de A1c, lípidos y presión arterial, prestando una mayor atención a los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV), el tratamiento médico nutricional y un programa de ejercicio físico semanal⁴. La consulta periódica con nutrición y educación diabetológica son tan importantes como la consulta con el médico. Medicamentos antiobesidad que pueden ser usados en prediabetes y diabetes:

- Orlistat: Efectivo para la prevención de diabetes por su efecto reductor de peso. El estudio XENDOS demostró una reducción de peso significativa versus placebo y del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con IG vs placebo de 37,3% en 4 años¹⁹.

- Sibutramina: Efectiva en reducir peso en obesidad y diabetes por su efecto supresor del apetito y estimulante del gasto energético pero fue retirada del mercado europeo, del mercado de USA (FDA) y el mercado venezolano en el año 2010, debido a un reporte preliminar del estudio SCOUT con 10.000 pacientes tratados por 6 años con sibutramina cuyos resultados

mostraron un aumento de eventos serios como infarto del miocardio y ACV no fatales, paro cardíaco resucitado y muerte en comparación con placebo^{20,21}.

En la actualidad existen ensayos clínicos controlados en obesos, algunos con diabetes, con diversos medicamentos como zonizamida, topiramato, dietilpropion, fentermina y otros que actúan a nivel del sistema nervioso central, en dosis menos tóxicas y en combinación, con resultados prometedores.

La cirugía bariátrica particularmente el bypass gástrico tipo Roux en "Y" produce una pérdida de hasta 50% del peso corporal sostenida en el tiempo y capaz de inducir remisión de diabetes hasta de un 70% en 2 años y de 38% a los 10 años de seguimiento²². Esta puede ser una alternativa terapéutica para algunos de los pacientes con diabetes, pero no debe considerarse como un tratamiento para la diabetes.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

Existen diferentes estrategias y fármacos para el control de la presión arterial, razón que obliga considerar las características de cada paciente para definir la mejor estrategia a seguir. La HTA, es el factor de riesgo más prevalente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y renal^{23,24} en los países desarrollados, alcanza cerca de un 30% de la población adulta y se calcula que tendrá un incremento cercano al 60% en las próximas dos décadas^{25,26}. En Venezuela, se estima que la prevalencia de hipertensión arterial oscila entre el 25 y 30%, según la población evaluada²⁷.

Punto de corte de la presión arterial. Es bien conocido que los valores que definen la HTA es de 140/90 mmHg. En los pacientes con diabetes mellitus, se ha planteado cifras de 130/80 mmHg para el inicio de algún esquema terapéutico con miras al control de la presión arterial.

Igual como se ha venido planteando sobre el control excesivo de la glucemia como contraproducente, así mismo se establecen parámetros de duda de cuanto es adecuado disminuir la PA en un paciente diabético, según el estudio ACCORD¹⁸, no obstante, el comité del Séptimo Reporte americano, inicia la

recomendación de una meta de 130/80 mmHg en los pacientes diabéticos e hipertensos, sin embargo, esta recomendación no está basada en evidencia de trabajos controlados y aleatorizados²⁸.

Al considerar el punto de vista renal, existe evidencia que la presencia de proteinuria (> 300 mg/dL) en pacientes con diabetes mellitus está asociado a mayor frecuencia de eventos cardiovasculares^{29,30}. Además todos los estudios indican que una reducción de la proteinuria del 30% dentro de los primeros 6 a 12 meses de uso de la medicación antihipertensiva, reduce los eventos cardiovasculares y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, al igual que retarda la progresión de la enfermedad renal^{31,32}.

Basado en lo previamente expuesto, se debe tomar conciencia que el tratamiento de la HTA en los pacientes con diabetes mellitus ha de centrarse no solo en las metas de presión arterial, sino también en la reducción de la proteinuria en aquellos casos en que esté presente.

Existe igualmente evidencia de un nivel inferior de corte de PA. En un meta análisis publicado en el 2003, muestra que un rango de PAS entre 110 y 129 mmHg pudiera ser

beneficioso en pacientes con proteinuria mayor de 1g, no obstante una PAS menor de 110 mmHg pareciera ser de mayor riesgo para la progresión de enfermedad renal, independientemente del valor de proteinuria³³.

En conclusión y para el propósito del presente documento, se considera la meta de control, un valor menor o igual de 130/80 mmHg sin sobrepasar un valor de PAS de 110 mmHg.

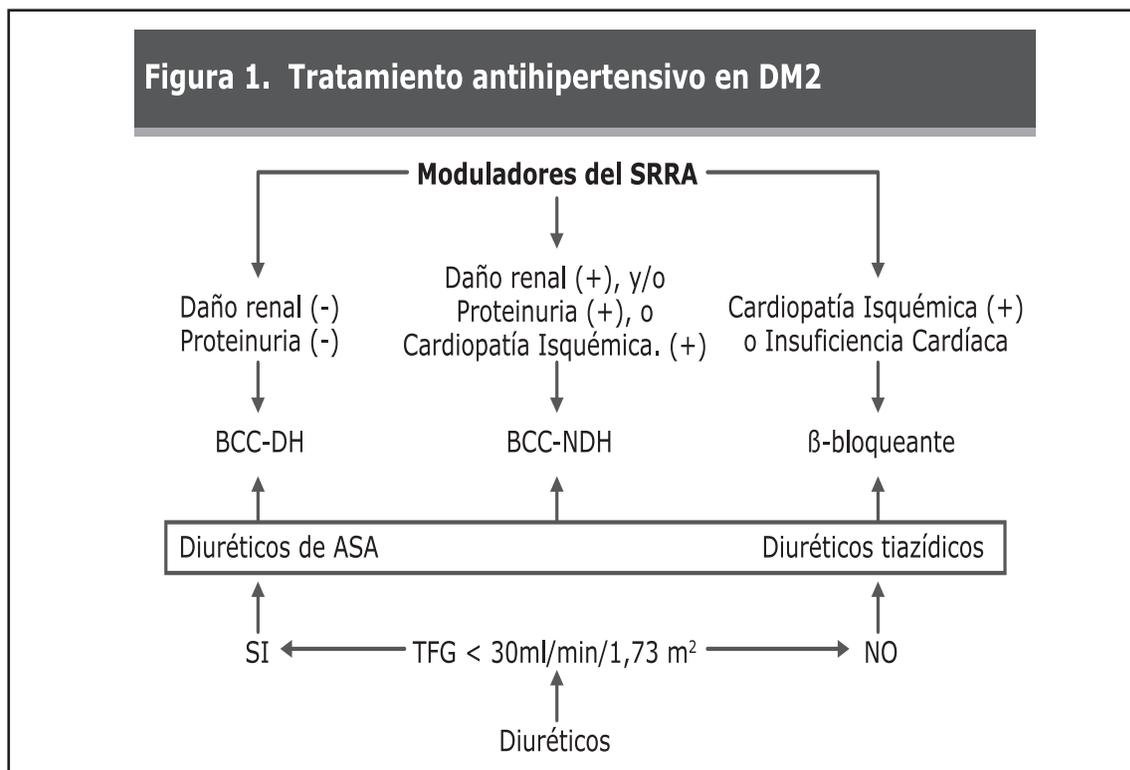
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

a. Cambios de estilo de vida

Conforman el pilar fundamental del tratamiento antihipertensivo, tanto en diabéticos como en no diabéticos. En el capítulo correspondiente se hace una descripción detallada.

b. Terapia farmacológica

Para su efecto consideraremos en este apartado a los pacientes diabéticos e hipertensos sin proteinuria. En aquellos con proteinuria debe referirse al apartado de enfermedad renal de la presente guía. En los pacientes diabéticos, los moduladores del SRAA son la piedra angular del tratamiento³⁴ y debe alcanzarse su máxima titulación en el lapso de un mes (Figura 1).



Si la presión se mantiene 20/10 mmHg por encima del objetivo, debe iniciarse una combinación con un diurético tiazídico, de ser la función renal adecuada o un bloqueante de los canales de calcio (BCC), que en caso de presencia de proteinuria ha de ser del grupo no dihidropiridínico (BCC-NDH). Igualmente en aquellos casos que en el lapso de un mes, no se haya alcanzado el objetivo con la máxima titulación del modulador del sistema renina angiotensina. En los casos en que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) sea menor a 30 mL/min, reemplazar el diurético tiazídico por uno del asa³⁵.

Si luego de dos a cuatro semanas de agregar un diurético o BCC, no se ha logrado el objetivo, puede incrementarse la dosis de la tiazida a 25 mg y/o el BCC a la máxima dosis tolerada. Se estima que un 20 % de los pacientes en esta combinación, no logrará el control, en estos casos es de utilidad el uso de un β-bloqueante, de preferencia, con capacidad vasodilatadora (carvedilol o nebivolol), que en general son mejor tolerados y metabólicamente neutros³⁶.

Aunque el uso de alfabloqueantes pudiera ser una opción como quinta droga en el control de la HTA, son los mayores culpables de hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes diabéticos y deben evitarse si ya está en uso un alfa/beta bloqueante o exista un diagnóstico de neuropatía. Mención aparte merece el uso de los antialdosterónicos que pueden ser considerados una cuarta opción terapéutica, especialmente en pacientes obesos y con apnea obstructiva del sueño^{37,38}. Es importante recordar, que la posibilidad de hiperpotasemia es un factor limitante para el uso de esta clase terapéutica.

DISLIPIDEMIA Y DIABETES

En el paciente con diabetes se observan cambios en sus lípidos, tanto cualitativos como cuantitativos y potencialmente aterogénicos, los cuales corresponden a los descritos como “dislipidemia aterogénica”: triglicéridos

elevados, baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y aumento de la proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) pequeñas y densas. Estos factores individualmente aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y su combinación es de una importancia tan grande o mayor como el nivel elevado de LDL-C³⁹.

La resistencia a la insulina que caracteriza a la DM2 ejerce un efecto inhibitorio sobre la lipasa hormono sensible en el tejido adiposo, lo cual contribuye a la lipólisis, salida de ácidos grasos y reducción de la degradación de apolipoproteína B, lo que resulta en un mayor ensamblaje de ésta en la lipoproteína de muy alta densidad (VLDL-C), incremento de su síntesis y consecuentemente, cambios en el metabolismo de LDL y HDL-C^{39,40}.

No hay que olvidar los procesos de glicación, oxidación y nitración del paciente diabético que afectan a las lipoproteínas como el HDL-C y LDL-C. La glicosilación no enzimática de la Apo A1 resulta en pérdida de las propiedades antiinflamatorias de la HDL-C. De allí que el control glucémico sea tan importante para mejorar la dislipidemia diabética y parece tener un efecto independiente en la reducción de riesgo cardiovascular, pero la magnitud es menor al observado con la terapia hipolipemiente o antihipertensiva^{41,42}.

LDL COLESTEROL

Los pacientes con DM2 usualmente presentan valores normales de LDL-C, pero con alteraciones significativas en su metabolismo: disminución en la velocidad de su catabolismo y aumento en su síntesis; estas modificaciones incrementan el tiempo de residencia en plasma lo cual promueve su depósito en la pared arterial. La hipertrigliceridemia es responsable de los cambios en el tamaño de las partículas de LDL-C, la lipasa hepática la cual es más activa en la DM2 convierte a las LDL-C en partículas ricas en triglicéridos, haciéndolas más pequeñas y densas⁴³ (Tabla 1).

Tabla 1. Anormalidades lipídicas en el paciente con DM2⁴³

Anormalidad lipídica	Anormalidad cinética	Anormalidad cuantitativa
↑ VLDL (Hipertrigliceridemia)	↑ Producción ↓ Catabolismo	VLDL grandes Glicación
↑ LDL (normal o ligeramente elevada)	↓ Catabolismo ↓ Turnover	LDL pequeñas (ricas en TG) Densas Glicación
↓ HDL	↑ Catabolismo	HDL ricas en TG Glicación

Estatinas. El análisis del CTT en pacientes diabéticos demostró una reducción significativa del 21% en eventos vasculares mayores por cada mmol/L de descenso en la concentración de LDL-C, tanto en diabetes mellitus tipo 1 y 2⁴⁴.

Los estudios HPS y el CARDS merecen mención especial por el gran número de pacientes diabéticos incluidos (5.963 y 2.840, respectivamente). En el HPS, los pacientes asignados a 40 mg diarios de simvastatina mostraron una reducción del 33% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Lo más importante fue que la reducción de riesgo se observó en todas las subcategorías de valores de LDL-C, incluso en aquellos con cifras menores a 116 mg/dL, y en los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa⁴⁵.

El estudio CARDS fue suspendido 2 años antes de lo previsto por los resultados altamente significativos a favor de la atorvastatina a dosis de 10 mg⁴⁶. Recientemente se ha puesto de manifiesto el incremento de nuevos casos de diabetes en estudios con la mayoría de las estatinas^{47,48}. Sin embargo, este hallazgo se ha considerado de poca relevancia en comparación a los beneficios clínicamente significativos de estos fármacos demostrados en numerosos estudios de alta calidad metodológica.

Ezetimiba: Este fármaco es útil en combinación con estatina cuando no se han logrado los objetivos de reducir el LDL-C a las cifras metas⁴⁹.

TRIGLICÉRIDOS

Cuando la diabetes se asocia a hipertrigliceridemia encontramos incremento en: las partículas ricas en triglicéridos, de las concentraciones posprandiales de partículas ricas en triglicéridos, de partículas de LDL pequeñas y densas, disminución del número de partículas HDL con cambios en la composición y función de esta última⁵⁰.

La modificación de la hipertrigliceridemia se puede lograr con el empleo de fibratos, los cuales además incrementan sustancialmente el nivel de HDL-C, y/o los ácidos grasos omega-3.

Fibratos. Su principal beneficio es la reducción de hasta un 50% de la concentración de triglicéridos en los estados de ayuna y

postprandial, logrando disminuir VLDL y quilomicrones; secundariamente logran aumentar la producción hepática de apo-A1 y precursores de HDL incrementando los niveles de esta partícula entre un 5% a 30%, además de mejorar la función de HDL⁵¹.

La disminución de los triglicéridos se cumple por diferentes mecanismos⁵²:

- a. Incrementan hidrólisis de triglicéridos de VLDL y quilomicrones al aumentar la expresión de la lipoprotein lipasa, acción potenciada por una disminución en la expresión hepática de la Apo CIII,
- b. Aceleran el catabolismo de las VLDL al incrementar la recaptación de ácidos grasos libres en el hígado.
- c. Aumentan la actividad de los peroxisomas y
- d. Favorecen la beta oxidación mitocondrial.

En los pacientes con hipertrigliceridemia asociada a resistencia a la insulina, como ocurre en la DM2 y el síndrome metabólico (SMet), se puede observar el beneficio del uso de fibratos. En el estudio de intervención con fenofibrato y descenso de eventos en la diabetes (FIELD)⁵³, el beneficio fue mayor en los pacientes que tenían características de SMet, además se observó que los sujetos sin enfermedad cardiovascular tenían mayor reducción del riesgo cuando se comparaban con el grupo total.

Cabe señalar que en este estudio, en comparación con el grupo placebo, no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa del objetivo primario del estudio, es decir enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal, pero si en la reducción de los eventos cardiovasculares totales. Sin embargo, hay dudas en la interpretación de estos resultados por el uso de las estatinas en el grupo placebo que pudieran significar un sesgo a la hora del análisis, porque no se encontraron diferencias significativas en enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal^{53,54}. En Venezuela no contamos con fenofibrato y disponemos del bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato. Los estudios de prevención del infarto del miocardio como BIP⁵⁴, el HHS⁵⁵ y el VA-HIT⁵⁶ con genfibrozil demostraron que los pacientes que más se benefician del uso de los fibratos son los portadores de diabetes o SMet.

En el estudio BIP se observó una tendencia general de reducción del 9,4% de la incidencia del punto final primario (infarto del miocardio fatal o no fatal y muerte súbita); la reducción del objetivo primario en 459 pacientes con triglicéridos altos (por encima de 200 mg/dL) fue significativa⁵⁴. Otro análisis del estudio BIP demostró que los pacientes con SMet son los que obtienen el beneficio más notable de la terapia con fibratos⁵⁷.

El estudio HHS reveló que el tratamiento con gemfibrozil dio lugar a una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores y la reducción del riesgo fue más pronunciada en los pacientes que muestran más de tres de las características del SMet⁵⁵.

Con ciprofibrato se han realizado varios estudios donde se evidencia mejoría de la función endotelial en pacientes con DM2; estos resultados parecen estar en relación a que esta droga atenúa la magnitud y la duración de la exposición del endotelio a las lipoproteínas aterogénicas (VLDL) y aumenta las lipoproteínas antiaterogénicas como HDL-C⁵⁸.

En el estudio ACCORD donde se utilizó un fibrato en combinación con simvastatina no se demostró disminución de eventos cardiovasculares, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal comparado al grupo solo con simvastatina⁵⁹. Los resultados del ACCORD no sustentan el uso rutinario de la combinación para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la mayoría de pacientes de alto riesgo con DM2, pero la dislipidemia aterogénica es una característica de los estados de resistencia a la insulina y se acentúa cuando hay diabetes acelerando el proceso de enfermedad cardiovascular por lo que hay que tomar en cuenta el beneficio de bajar los triglicéridos cuando están elevados sobre todo cuando se estratifica bien el riesgo cardiovascular para iniciar las terapias recomendadas, recordando que tanto la diabetes como la hipertrigliceridemia constituyen un riesgo cardiovascular residual al uso de estatinas^{60,61}.

Ácidos grasos omega-3. Estos compuestos, especialmente los de origen marino y de cadena larga como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), reducen los triglicéridos en el orden del 25 al 30%

dependiendo de la dosis y de los niveles de triglicéridos basales⁶². Los ácidos grasos omega 3 son precursores de eicosanoides con acción anti inflamatoria y antitrombótica como la prostaglandina y los leucotrienos de la serie 3; además de los autacoides pro resolvinas que pueden producirse en presencia de aspirina o vía citocromo P450, y son capaces de actuar en la fase inflamatoria aguda de la enfermedad cardiovascular como lo es el infarto del miocardio.

Entre otros beneficios se encuentran disminución de la hiperactividad simpática, mejoran la vasodilatación mediada por óxido nítrico, reducen la adhesión de los monocitos, y los niveles de tromboxano A2, ácido araquidónico y sus derivados que incluye mediadores, trombomodulina y el factor de von Willebrand. Pueden mejorar la resistencia a la insulina a través de actuar como agonistas de los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), además pueden disminuir la síntesis de ácidos grasos y de apo C III al actuar en receptores PPAR - α , de esta manera disminuye la producción de VLDL⁶³⁻⁶⁵.

Estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado una relación inversa entre el consumo de ácidos grasos omega 3 y la enfermedad cardiovascular. Los suplementos adicionales a la dieta de omega 3 pueden no tener beneficios en pacientes que viven en áreas costeras con mayor consumo de pescado, pero hoy en día en la dieta típica occidental de los países industrializados se ha disminuido el consumo de alimentos ricos en omega 3 por lo que la relación ácidos grasos omega 6/omega 3, que debería ser 1:1 es actualmente de 14:1^{66,67}.

Los beneficios de los suplementos de omega 3 se han obtenido en pacientes con preexistencia de enfermedad cardiovascular como quedó demostrado en el estudio GISSI-Prevenzione⁶⁸. Aunque hoy en día la diabetes no se considera un equivalente de enfermedad cardiovascular, si lo es el paciente diabético de alto riesgo sobre todo cuando se acompaña de componentes del síndrome metabólico⁶⁹.

La dosis diaria de ácidos grasos omega 3 no están claras, la AHA recomienda la ingesta de pescado azul dos veces por semana y que las personas con enfermedad cardíaca coronaria ingieran 1 g /día de EPA y DHA

de aceite de pescado o suplementos⁷⁰. La combinación de omega 3 y estatinas muestra efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipidemias sin el riesgo de interacción medicamentosa como sería el caso de su combinación con fibratos⁷¹.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

Los cambios en la calidad y cantidad de HDL-C también es vista en la dislipidemia del diabético, típicamente hay un incremento en el catabolismo de estas partículas como consecuencia de la mayor actividad de la proteína transportadora de esteroides de colesterol que incrementa su intercambio por triglicéridos con otras lipoproteínas como VLDL, de manera que las partículas de HDL-C se hacen ricas en triglicéridos y fácil sustrato de la lipasa hepática⁵. Otros cambios en las HDL en la dislipidemia aterogénica incluyen alteraciones en su remodelado y en el transporte reverso de colesterol lo que determina una HDL disfuncional con deterioro de su capacidad antioxidante⁷²⁻⁷⁴.

El concepto de elevar los niveles plasmáticos bajos de HDL-C para la prevención de eventos cardiovasculares está en un estadio mucho más tardío que la reducción de LDL-C, por dos razones fundamentales:

- a. La carencia de estudios controlados que demuestren contundentemente que la elevación del HDL-C reduce el riesgo de ECV y
- b. La falta de fármacos efectivos en aumentar esta fracción. Los niveles bajos de HDL-C forman parte de la dislipidemia del diabético, aunque no son considerados como un objetivo del tratamiento debido a las razones ya mencionadas^{52,74}. El beneficio adicional de la terapia de combinación con fibratos, ezetimiba o niacina añadido a una estatina en el riesgo cardiovascular es incierta y se espera resultados de los estudios en curso.

ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL HDL-C.

Tradicionalmente, se recomienda:

- Cambios en el estilo de vida.
- Mejor control de la glucemia.

•La niacina o ácido nicotínico es el fármaco disponible más eficaz para aumentar el HDL-C, en un rango del 15 y hasta un 30 % y reduce triglicéridos en un 20% a 30% según la dosis empleada⁵². Se prefiere la formulación de liberación prolongada con titulación ascendente. Usualmente no se produce alteración del control de la glucemia con dosis hasta de 2 gramos. Con dosis superiores estar alerta ante posible necesidad de incrementar dosis del antihiper glucemiante. Los beneficios de su uso se han observado en prevención secundaria^{74,75}.

•Hay que tomar en cuenta el uso de ácido nicotínico de liberación prolongada ya que produce menos efectos secundarios como el flushing que pueden hacer que el paciente abandone el tratamiento.

RECOMENDACIONES GENERALES

De acuerdo a las pautas internacionales⁷⁶, en el paciente diabético con dislipidemia hay que considerar:

•Modificaciones en el estilo de vida, haciendo hincapié en la reducción del consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, así como aumentar consumo de ácidos grasos omega 3, fibras y vegetales; incrementar la actividad física que tiene especial beneficio en la concentración y la calidad de las partículas de HDL-C.

•Estatinas, independientemente del nivel de lípidos basales en pacientes diabéticos con: a) Enfermedad cardiovascular manifiesta y

b) Pacientes mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular manifiesta pero con uno o más factores de riesgo.

METAS LIPÍDICAS EN EL PACIENTE DIABÉTICO⁷⁶

•En aquellos con enfermedad cardiovascular manifiesta, una posibilidad es fijar como objetivo una meta de LDL-C < 70 mg/dL con dosis altas de estatinas.

•En pacientes sin enfermedad cardiovascular y menores de 40 años con varios factores de riesgo, el tratamiento con estatinas deberá considerarse si el LDL-C permanece mayor a 100 mg/dL a pesar de los cambios en el estilo de vida.

• Si los pacientes tratados con fármacos no logran alcanzar los objetivos de LDL-C <100 mg/dL a pesar de utilizar dosis altas de estatinas, el objetivo terapéutico alternativo sería la reducción de LDL-C en 30% a 40% del valor basal.

• Si con las estatinas a la dosis máxima tolerada no se ha logrado alcanzar los objetivos podrá combinarse con otros agentes hipolipemiantes, como ezetimiba, para obtener los valores deseados de lípidos.

• La cifra ideal de triglicéridos es <150 mg/dL.

• El objetivo para HDL-C debe ser > 40 mg/dL en el hombre y >50 mg/dL en la mujer.

• Si el paciente tiene bajo riesgo para enfermedad cardiovascular (edad menor de 40 años, sin enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo CV) y no logra alcanzar la meta de LDL-C < 100 mg/dL con las modificaciones del estilo de vida, la terapia con estatina podría ser iniciada.

• Las estatinas están contraindicadas en el embarazo o cuándo exista sospecha del mismo.

Como la dislipidemia aterogénica constituye un riesgo residual al uso de estatinas, el tratamiento del colesterol-no HDL (C no-HDL= colesterol total menos HDL-C) debe considerarse para alcanzar los objetivos y reducir el riesgo residual⁶¹. Los pacientes tratados con estatinas en los que la cifra meta del LDL-C es < 70mg, el objetivo para C-no HDL será <100 mg/dL y la de apo B < 80 mg/dL. En aquellos con cifra meta de LDL-C <100mg, el valor para el C no-HDL será <130 mg/dL y de < 90 mg/dL para la apo B⁶¹.

El control regular del diabético es cada 4 meses por lo que si el paciente está bajo tratamiento hipolipemiante, también es importante el control de los lípidos, transaminasas y creatinofosfoquinasa total en este período⁷⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the US. *Diabetes Care* 2007;30:1562-1566.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-1501.
- Feldstein AC, Nichols GA, Smith DM, Stevens VJ et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care* 2008;31:1960-1965.
- Nathan D, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A Consensus Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348 :383-393.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11.119 cases and 13.648 controls from 52 countries (the INTERHEART Study): case- control study. *Lancet* 2004;309:953-962.
- Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Keith AA Fox, et al. International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168.000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116:1942-1951.
- Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes (BOTNIA STUDY). *Diabetologia* 2001;44:1148-1154.
- Pi Sunyer X, Blackburn G, Brascate FL, Bray GA et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one year results of the LOOK AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-1383.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
- Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011 Apr 6;9:33.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

- Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *End Pract* 2009;15:540-559.
14. Uwaifo GL, Ratner R. Novel Pharmacologic Agents for type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:155-197.
 15. Horton ES, Silverman C, Davies K, Berria R, Changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010;33:1759-1765.
 16. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, et al. A randomized, 52 week, treat to target trial comparing insulin Detemir with insulin Glargine when administered as add on to glucose lowering drugs in insulin naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-416.
 17. Swinnen S, Dain MP, Aronson R, Davies M, et al. A 24 week, randomized treat to target trial comparing initiation of insulin Glargine once daily with insulin Detemir twice daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose lowering drugs. *Diabetes Care* 2010;33:1176-1178.
 18. The Action to Combat Cardiovascular risk in Diabetic study group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
 19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin HN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS study). *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
 20. Astrup A. Drug management of obesity-efficacy versus safety. *N Engl J Med* 2010;363:288-290
 21. James PT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gal LF et al. Effect of Sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
 22. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, et al for The Swedish Obese, Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693.
 23. KDOKI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 suppl 2): S12-S154.
 24. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risk. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153:598-615.
 25. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223
 26. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
 27. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee and The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:3560-72.
 29. So WY, Kong AP, Ma RC, Osaki R, Szeto CC et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points and all-cause mortality in type 2 diabetic patient. *Diabetes Care* 2006;29:2046-2052.
 30. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan vs atenolol in hipertensión with Leith ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004;22:1805-1811.
 31. Berl T, Hunsicker IG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-2179.
 32. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;49:12-26.
 33. Tazeen H, Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. A Patient-Level Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-252.
 34. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18:308-47.
 35. Reubi FC, Cottier PT. Effect of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961; 23:200-10.
 36. Hart PD, Bakris GL. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease?. *Semin Nephrol* 2007;27:555-564.
 37. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-459.
 38. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al; American Heart Association Professional Education Committee.

- Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-526.
39. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010;211:353-60.
 40. Kelly DE, Mckolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E906-916.
 41. Rabbani N, Chittari MV, Bodmer CW, Zehnder D, Ceriello A, Thormalley PJ. Increased glycation and oxidative damage to apolipoprotein B100 of LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes and effect of metformin. *Diabetes* 2010;59:1038-45.
 42. Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, Puranik R, Bao S, Yan L et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:766-72.
 43. Davis SN. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis. *Clinical Cornerstone* 2008;9 (suppl 2):S17-S27.
 44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
 45. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
 46. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
 47. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:11-28.
 48. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-29.
 49. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzaro R, Brady W, Thershakovec A. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improve LDL-C goal attainment and Lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3:93-102.
 50. Jialac I, Ames W, Kaur M. Management hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep* 2010;10:316-320.
 51. Alagona P Jr. Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:351-62.
 52. Chapman J, Redfern J, McGovern M, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-45.
 53. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-98.
 54. Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999;100:475-82.
 55. Frick MH, Elio O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Helsinki Heart Study : primary - prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
 56. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
 57. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-60.
 58. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000;101:1773-79
 59. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
 60. Kumar A, Singh V. Atherogenic dyslipidemia and diabetes mellitus: what's new in the management arena?. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:665-69.
 61. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual

- vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
62. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 suppl):1645S-1654S
 63. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki ST. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2009;338:a2931.
 64. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega 3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24.
 65. Das UN. Lipoxins, Resolvins, Protetins, Maresins, and Nitrolipids: Connecting Lipids, Inflammation and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2010;4:24-31.
 66. Holub BJ. Docosahexaenoic acid (DHA) and cardiovascular disease risk factors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:199-204.
 67. Singh RB, Demeester F, Wilczynska A. The Tsim Tsoum approaches for prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Res Pract* 2010;2010:824938
 68. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
 69. Bulughapitiya U, Siyambalopitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent Systematic review and meta- analysis. *Diabet Med* 2009;26,142-148.
 70. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1477S-1482S.
 71. Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e20-e31.
 72. De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Therond P, Serrano CV Jr et al. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity. *Atherosclerosis* 2008;197:84-94.
 73. Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness M. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med* 2008;25:1049-55.
 74. Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:41-51.
 75. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
 76. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33 (Supplement 1):S4-S10.