

## Editorial

## Diabetes e hipercolesterolemia familiar: un matrimonio peligroso

## Diabetes and familial hypercholesterolemia: an unhealthy marriage

Samuel S. Gidding\*

Pediatric Preventive Cardiology, Bridgewater Corners, Vermont, Estados Unidos



Historia del artículo:

On-line el 16 de marzo de 2020

Tanto la hipercolesterolemia familiar (HF) como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son afecciones de alto riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>1,2</sup>. Si bien la HF se asocia principalmente con valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) aumentados, cardiopatía aterosclerótica y, en menor medida, estenosis aórtica, la DM2 se asocia con una gama más amplia de morbilidades, además de la cardiopatía aterosclerótica, entre las cuales se encuentran la insuficiencia cardíaca y las complicaciones de la enfermedad vascular periférica/microangiopatía.

Tradicionalmente, antes del inicio de la epidemia mundial de obesidad y la disponibilidad del tratamiento con estatinas para prevenir la cardiopatía aterosclerótica, había menos posibilidades de que estas afecciones coexistieran en la misma persona. La morbilidad relacionada con la HF generalmente se presentaba de manera prematura en personas menores de 60 años<sup>1</sup>. La DM2 aparecía a mitad o al final de la mediana edad con complicaciones cardiovasculares que se remontaban a varias décadas y episodios de nuevo diagnóstico que normalmente se producían después de la mediana edad<sup>3</sup>. En la época actual, las estatinas retrasan la aparición de cardiopatías en personas con HF tratadas a una edad temprana, la DM2 aparece más temprano en la vida y es más frecuente como afección secundaria a la epidemia de obesidad, y el tratamiento con estatinas se ha asociado con la incidencia de DM2, por lo menos en personas propensas. Ahora es más probable que, debido a estas tendencias epidemiológicas, la misma persona presente HF y DM2.

Otras dos observaciones indican una superposición importante entre estas afecciones. En primer lugar, se ha documentado en una población del norte de Europa que la probabilidad de sufrir DM2 de las personas con HF genéticamente confirmada es, aproximadamente, la mitad que la de la población general<sup>4</sup>. Hasta el momento, ningún ensayo prospectivo ha estudiado a personas con HF para establecer las tasas de aparición de DM2 y la relación con el tratamiento con estatinas. No hay estudios de confirmación en grupos étnicos con mayor probabilidad de contraer DM2 que la población de raza blanca, como los de ascendencia africana o los del sudeste asiático. En segundo lugar, la hiperproducción de lipoproteínas de muy baja densidad es un rasgo característico de las afecciones relacionadas con la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>5</sup>. Este exceso de producción llevará aparejados mayores cantidades de lipoproteínas de baja densidad, que el hígado debe eliminar. La existencia de HF en una persona con DM2 o factores

predisponentes a la DM2 podría generar concentraciones de cLDL mucho mayores que las que se observan generalmente por la combinación de hiperproducción y eliminación retardada. Tampoco se ha estudiado prospectivamente este fenómeno.

En un reciente artículo publicado en la *Revista Española de Cardiología*, Climent et al.<sup>6</sup> ofrecen nuevas observaciones retrospectivas importantes del registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Los investigadores comparan a personas con y sin DM2 entre los participantes del registro diagnosticados de HF según criterios genéticos y los criterios de la cohorte de lípidos holandesa. El principal hallazgo es que la combinación de HF y DM2 duplica el riesgo de cardiopatía de las personas con HF.

La prevalencia de DM2 en la cohorte fue del 5%<sup>6</sup>, menor que la prevalencia de DM2 notificada en el conjunto de España (se publican estimaciones del 13% de la población adulta, con aproximadamente la mitad no reconocida), lo que confirma indirectamente que la probabilidad de contraer DM2 de los pacientes con HF puede ser menor que la de la población general<sup>7</sup>. Sin embargo, las personas con DM2 eran mayores y tenían más probabilidades de sufrir hipertensión y sobrepeso<sup>6</sup>. Estas características son típicas de la DM2 e indican que la existencia de HF no impide la aparición de DM2 en personas propensas. Además, las personas con DM2 tenían cifras basales de cLDL más altas, lo que concuerda con la hipótesis de que la eliminación de partículas de LDL probablemente esté alterada en personas con HF y DM2.

Las personas con y sin DM2 presentaron similares prevalencias de HF diagnosticada genéticamente<sup>6</sup>. Este es un hallazgo interesante, ya que las características de la DM2 y el envejecimiento podrían aumentar la probabilidad de un diagnóstico fenotípico en la cohorte de lípidos holandesa (cardiopatía prematura, antecedentes familiares de cardiopatía confirmados, concentración de cLDL). Las similares prevalencias de diagnóstico genético en personas con y sin HF indican que las características clínicas de la DM2 no sesgaron los resultados notificados.

Como consecuencia del diseño retrospectivo del estudio, no se puede responder a preguntas importantes sobre la conexión entre la HF y la DM2. Lo más importante es el riesgo de contraer DM2 con un tratamiento de la HF con estatinas a largo plazo. Si bien parece poco probable que este riesgo sea mayor que el de la población general, no se sabe si el riesgo es igual o menor. La relación entre HF y DM2 respecto a la incidencia debe confirmarse en otros grupos raciales y étnicos además de los de ascendencia europea.

A medida que se escribe más sobre la conexión entre la HF y la DM2, debe usarse con mayor precisión la terminología que involucra las consecuencias para las personas con estas 2 afecciones. Un término que se utiliza a menudo es «protección» cuando se

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.08.005>

\* Autor para correspondencia: 1631 Hale Hollow Rd, Bridgewater Corners, VT 05035, Estados Unidos.

Correo electrónico: [samuel.gidding@gmail.com](mailto:samuel.gidding@gmail.com)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.01.008>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

hace referencia a la menor prevalencia de DM2 en personas con HF. No cabe duda de que no hay protección contra la cardiopatía para los individuos con ambas afecciones y se sabe que las personas con HF pueden sufrir DM2. Habida cuenta de la exposición prolongada a altas concentraciones de cLDL de las personas con HF que sufren DM2, es probable que también sea cierto lo contrario del mensaje de este artículo: las personas con DM2 y HF pueden ser mucho más propensas a contraer una cardiopatía aterosclerótica a una edad más temprana que aquellas con DM2 sin HF. Además, en los estados prediabéticos, como la resistencia a la insulina o el síndrome del ovario poliquístico, en individuos que tienen HF pueden aparecer concentraciones de cLDL más altas debido a la interacción con la producción excesiva de lipoproteínas de muy baja densidad. Hasta que los estudios prospectivos aclaren las conexiones restantes de la historia natural entre estas afecciones, el uso del término «protección» es engañoso.

Un segundo término que se utiliza de manera ambigua es «estratificación del riesgo»<sup>8</sup>. En mi opinión, la estratificación del riesgo implica que la existencia o ausencia de un factor específico podría reducir o aumentar el riesgo de una persona. Por ejemplo, la ausencia de calcificación coronaria en alguien mayor de 70 años podría indicar que el tratamiento con estatinas se puede suspender, ya que la probabilidad de un evento en los siguientes 15 años es muy baja, independientemente de las cifras de colesterol. La HF es de alto riesgo debido a las concentraciones de cLDL aumentadas de por vida, y cuanto más aumentado esté el cLDL, mayor será el riesgo. Los factores de riesgo adquiridos, como la DM2, el tabaquismo y la hipertensión aumentan el riesgo, pero la ausencia de estos factores no indica que sea necesario un tratamiento para el cLDL menos intenso. Para las personas con varios factores de riesgo establecidos, la pregunta clave continúa siendo: ¿debería intensificarse el tratamiento de reducción del cLDL o es suficiente el control del riesgo adicional (normalización de la glucohemoglobina, control de la presión arterial y abandono del tabaquismo)? Lo más importante es que se debe aclarar el papel de la obtención de imágenes de aterosclerosis en personas con alto riesgo y su relación con la intensificación del tratamiento. Mientras no haya más datos sobre los factores vasculares que protegen a las personas de la aterosclerosis, mi propuesta es que se debería poner el foco en los motivos para intensificar el tratamiento, en lugar de estratificarlo.

Quizá la reafirmación más importante en el trabajo de Climent et al.<sup>6</sup> es el valor del diagnóstico precoz y la prevención respecto a la HF y la DM2. El diagnóstico y el tratamiento precoces de la HF atenúan el riesgo considerablemente, al igual que un estilo de vida saludable y el mantenimiento de un peso corporal normal respecto a la DM2<sup>9</sup>. La mediana de edad de los participantes del registro en este estudio estaba bien entrada la sexta década de la vida, y los esfuerzos para reducir el riesgo deben comenzar mucho antes en la vida para que sean efectivos.

## CONFLICTO DE INTERESES

S.S. Gidding fue Director Médico de la *FH Foundation* desde mayo de 2018 hasta diciembre de 2019.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gidding SS, Champagne MA, de Ferrant SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–2192.
2. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103-S123.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:88–98.
4. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2015;313:1029–1036.
5. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36:232–240.
6. Climent E, Pérez-Calahorra S, Benaiges D, et al. Clinical and genetic differences between heterozygous familial hypercholesterolemia patients with and without type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:718–724.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
8. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society Severe Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;850–861.
9. Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease by Lowering Apolipoprotein B Lipoproteins Earlier in Life. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009778.