

## Artículo original

## Diferencias clínicas y genéticas de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota con y sin diabetes mellitus tipo 2

Elisenda Climent<sup>a,b</sup>, Sofía Pérez-Calahorra<sup>c</sup>, David Benaiges<sup>a,b,d</sup>, Xavier Pintó<sup>e</sup>, Manuel Suárez-Tembra<sup>f</sup>, Nuria Plana<sup>g</sup>, Rosa M. Sánchez-Hernández<sup>h</sup>, Pedro Valdivielso<sup>i</sup>, Juan F. Ascaso<sup>j</sup> y Juan Pedro-Botet<sup>a,b,d,\*</sup><sup>a</sup> Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus Universitari Mar, Barcelona, España<sup>c</sup> Unidad Clínica e Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Zaragoza, España<sup>d</sup> Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España<sup>e</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España<sup>f</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Hospital San Rafael, A Coruña, España<sup>g</sup> Unidad de Lípidos (UVASMET), Hospital San Joan de Reus, Tarragona, España<sup>h</sup> Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España<sup>i</sup> Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España<sup>j</sup> Unidad de Lípidos, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2019

Aceptado el 1 de agosto de 2019

On-line el 14 de diciembre de 2019

## Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular  
Factores genéticos  
Hipercolesterolemia familiar heterocigota  
Hipercolesterolemia  
Diabetes mellitus tipo 2

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La menor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) podría explicar por qué la DM2 no siempre se ha descrito como un predictor de enfermedad cardiovascular (ECV) en estos pacientes. El objetivo del presente estudio fue evaluar los aspectos clínicos y genéticos de pacientes con HFHe y DM2 del registro de dislipidemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

**Métodos:** Los pacientes con HFHe se clasificaron según la presencia/ausencia de DM2. Se compararon las características clínicas, bioquímicas y genéticas de ambos grupos.

**Resultados:** De los 2.301 casos de hipercolesterolemia primaria del registro, se incluyeron 1.724 casos con el diagnóstico cierto o probable según la *Dutch Lipid Clinic Network* para la hipercolesterolemia familiar. Los pacientes con HFHe y DM2 presentaron una tasa más elevada de ECV y un perfil lipídico menos favorable, con niveles más elevados de colesterol total ( $366,9 \pm 86,7$  mg/dl frente a  $342,0 \pm 74,7$  mg/dl; diferencia media 24,894; IC95%, 5,840-43,949) y colesterol no-unido a lipoproteínas de alta densidad ( $316,9 \pm 87,8$  mg/dl frente a  $286,4 \pm 75,4$  mg/dl; diferencia media 30,500; IC95%, 11,211-49,790). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto al tipo de mutación ( $p = 0,720$ ). Después de ajustar por los principales factores de riesgo, el análisis de regresión logística confirmó una relación entre la DM2 y la ECV (OR = 2,01; IC95%, 1,18-3,43;  $p = 0,010$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con HFHe y DM2 presentan una tasa más elevada de ECV y un perfil lipídico menos favorable, independientemente del tipo de mutación. La diabetes mellitus es un factor asociado a la presencia de ECV en estos pacientes.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical and genetic differences between heterozygous familial hypercholesterolemia patients with and without type 2 diabetes

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The lower prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) could explain why T2DM has not always been identified as an independent predictor of cardiovascular disease (CVD) in different familial hypercholesterolemia cohort studies. The aim of the present study was to evaluate clinical and genetic aspects of HeFH patients with T2DM in the dyslipidemia registry of the Spanish Arteriosclerosis Society.

**Methods:** HeFH patients were classified according to the presence or absence of T2DM. The clinical, biochemical and genetic characteristics of the 2 groups were compared.

**Results:** Of the 2301 patients with primary hypercholesterolemia included in the registry, 1724 with a probable or definite diagnosis according to the Dutch Lipid Clinic Network score were finally included. HeFH patients with T2DM had a higher rate of CVD and a less favorable lipid profile, with higher total cholesterol

## Keywords:

Cardiovascular disease  
Genetic factors  
Heterozygous familial hypercholesterolemia  
Hypercholesterolemia  
Type 2 diabetes mellitus

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.01.008>

\* Autor para correspondencia: Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona, España. Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

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

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

( $366.9 \pm 86.7$  mg/dL vs  $342.0 \pm 74.7$  mg/dL; mean difference 24.894; 95%CI, 5.840–43.949) and non-high-density lipoprotein cholesterol ( $316.9 \pm 87.8$  mg/dL vs  $286.4 \pm 75.4$  mg/dL; mean difference 30.500; 95%CI, 11.211–49.790) levels. No significant differences were found between the groups concerning the specific type of HeFH-causing mutation ( $P = .720$ ). After adjustment for major risk factors, logistic regression analysis confirmed a relationship between T2DM and the presence of CVD (OR, 2.01; 95%CI, 1.18–3.43;  $P = .010$ ).

**Conclusions:** HeFH patients with T2DM have a higher rate of CVD and a less favorable lipid profile, regardless of genetic mutation type. In these patients, T2DM is associated with the presence of CVD.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

apo: apolipoproteína  
DM2: diabetes mellitus tipo 2  
ECV: enfermedad cardiovascular  
HF: hipercolesterolemia familiar  
HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota  
LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe), causada por mutaciones en los genes que codifican el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la apolipoproteína (apo) B, la proaproteína convertasa subtilina/kexina tipo 9 (PCSK9) o la apoE<sup>1</sup>, da lugar a una elevación de las concentraciones de colesterol unido a LDL (cLDL) que produce una mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>. Se considera que estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado según las guías clínicas europea y estadounidense<sup>3,4</sup>. Además, la reciente guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* considera que la enfermedad cardiovascular (ECV) establecida y la hipercolesterolemia familiar (HF) o la diabetes constituyen una categoría de riesgo cardiovascular extremo y recomiendan como objetivo terapéutico en estos casos una concentración de cLDL  $< 55$  mg/dl<sup>5</sup>.

Sin embargo, la ECV parece ser muy diversa en los pacientes con HFHe, incluso en los que tienen la misma mutación patogénica<sup>6</sup>. A este respecto, la *International Atherosclerosis Society* propuso unos criterios específicos para definir un fenotipo de pacientes con HFHe grave<sup>7</sup> con un probable aumento del riesgo cardiovascular. La estratificación del riesgo en la HFHe es una cuestión importante; sin embargo, estos criterios propuestos no parecen resolver el problema<sup>8,9</sup>. Por consiguiente, es esencial identificar a los pacientes con HF que tienen mayor riesgo de ECV, con objeto de facilitar la toma de decisiones clínicas respecto a la indicación para el uso de tratamientos hipolipemiantes agresivos como los inhibidores de PCSK9.

Por otra parte, la evidencia disponible indica una disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los pacientes con HFHe en comparación con la población general, aunque todavía no se conoce por completo el mecanismo exacto de este posible efecto protector<sup>10,11</sup>. Aunque la DM2 es un factor independiente predictivo de ECV en la población general<sup>12,13</sup>, es posible que no ocurra así en la población con HFHe. Así, aunque la DM2 fue un factor de riesgo cardiovascular independiente en la Columbia Británica (Canadá)<sup>14</sup>, la cohorte de HF holandesa<sup>15</sup> y el registro CASCADE-FH de Estados Unidos<sup>16</sup>, esta observación no pudo reproducirse en otras cohortes de HF como las de Quebec (Canadá)<sup>17</sup>, Utah (Estados Unidos)<sup>18</sup>, Brasil<sup>19</sup>, Australia<sup>20</sup> y Grecia<sup>21</sup>. En un registro español<sup>22</sup>, aunque la DM2 se consideró un factor pronóstico en el análisis univariante, no se incluyó en el análisis final, probablemente debido a la baja prevalencia del deterioro del metabolismo de la glucosa en los pacientes con HFHe.

Esto puede explicarse, al menos en parte, por la baja incidencia del deterioro del metabolismo de la glucosa en esta población concreta. En cambio, en un reciente estudio de metanálisis y revisión sistemática en el que se evaluó la asociación de factores de riesgo con la ECV en pacientes con HFHe, el tabaquismo, la hipertensión y la

DM2 explicaron más de una cuarta parte del riesgo de ECV en los pacientes con HFHe<sup>23</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar las características bioquímicas y genéticas de los pacientes con HFHe y DM2 comparadas con las de aquellos sin DM2 en el amplio registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

## MÉTODOS

### Protocolo del estudio

El registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se creó en 2013 como registro *online* en el que 50 unidades de lípidos certificadas, distribuidas por toda España, introducen casos con diferentes formas de hiperlipemias primarias. Estas unidades de lípidos son los centros del Servicio de Salud de España a los que se remite a la mayor parte de los casos de hiperlipemia familiar para su tratamiento clínico. El registro fue aprobado por un comité de ética central para la inclusión de datos clínicos anonimizados (Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, Zaragoza, España) ateniéndose a las guías éticas de la Declaración de Helsinki. No fue necesario que los pacientes firmaran un documento de consentimiento informado, ya que los datos se obtuvieron de un registro nacional oficial; sin embargo, a partir de septiembre de 2018, se ha obtenido el consentimiento por escrito de los participantes según lo establecido en las instrucciones emitidas por el Comité de Ética. Los datos mínimos para la inclusión de los casos en el registro son los siguientes: edad, sexo, tabaquismo, antecedentes personales de hipertensión, diabetes mellitus y ECV con la edad del primer evento, índice de masa corporal, perímetro de cintura, perfil lipídico completo que incluye las concentraciones de colesterol total, cLDL, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) sin tratamiento hipolipemiente en el momento del diagnóstico, y parámetros lipídicos y bioquímicos en el momento de la inclusión en el registro. La ECV se define en el registro como una enfermedad coronaria (infarto de miocardio, síndrome coronario agudo con estenosis  $> 50\%$  de una arteria coronaria principal y revascularización coronaria), ictus (isquémico o hemorrágico), aneurisma aórtico o isquemia de extremidad inferior (claudicación intermitente con un índice tobillo/brazo  $< 0,90$  o revascularización de arterias de extremidades inferiores). La DM2 se define como una glucemia en ayunas  $> 125$  mg/dl o el empleo de un tratamiento con medicación hipoglucemiante.

Los criterios de inclusión en el presente estudio fueron los siguientes: pacientes de edad  $\geq 18$  años con una HFHe probable (6–8 puntos) o determinada ( $> 8$  puntos) según los criterios de la *Dutch Lipid Clinic Network*<sup>24</sup> y disponibilidad de los datos mínimos completos del registro, como la información sobre antecedentes familiares de hipercolesterolemia y ECV prematura, antecedentes personales de xantomas tendinosos y arco corneal antes de los 45 años, estudio genético de *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*, edad de inicio del tratamiento con estatinas y edad al diagnóstico de la DM2.

Se clasificó a los pacientes con HFHe según la presencia o ausencia de DM2 en el momento de la inclusión en el registro. Se compararon las características clínicas, bioquímicas y genéticas de los 2 grupos.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: HF homocigota y datos no disponibles sobre antecedentes familiares o personales de ECV, tratamiento hipolipemiente, edad de inicio de la DM2 o ausencia de análisis genético.

## Análisis bioquímico

Se obtuvieron muestras de sangre tras una noche en ayunas (> 10 h) y se procesaron para los análisis de laboratorio el mismo día. Se determinaron localmente mediante métodos enzimáticos las concentraciones en suero de colesterol total, triglicéridos y cHDL. La concentración de cLDL en suero se calculó con la fórmula de Friedewald.

## Análisis genético

Se aisló ADN a partir de muestras de sangre total por métodos estándares y se efectuaron análisis de detección sistemática de mutaciones en *LDLR*, *APOB* y *PCSK9* mediante la Lipochip Plataforma (Progenika Biopharma S.A., Bilbao, España). Esta plataforma concreta consta de 2 pasos consecutivos: el primero es un análisis con la plataforma LIPOchip para la detección de las mutaciones puntuales más frecuentes en España del gen *LDLR* y del exón 26 del *APOB*, así como de las variantes del número de copias (CNV) existentes para el *LDLR*. Cuando el LIPOchip producía un resultado negativo (no se encontraba ninguna mutación), se determinaban las secuencias de codificación de los genes *LDLR*, *APOB* (dominio de unión) y *PCSK9*, las fronteras de exón-intrón y las secuencias intrónicas proximales cortas, con un sistema GS Junior (Roche Diagnostics Corporation, Basilea, Suiza)<sup>25</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas. Las variables cualitativas se expresan en forma de porcentajes y frecuencias. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para evaluar las diferencias entre 2 medias. Se aplicó la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para evaluar el grado de asociación entre las variables cualitativas. Se utilizó un análisis de regresión logística y se calcularon los valores de *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) para determinar si, tras un ajuste respecto a las variables restantes que influían en la presencia de ECV, la existencia de un deterioro del metabolismo de la glucosa (que incluía el diagnóstico de DM2, la glucemia en ayunas y la glucohemoglobina [HbA<sub>1c</sub>]) se asociaba con la presencia de una ECV en los pacientes con HFHe. El modelo inicial fue un modelo sin ajustar; el segundo modelo se ajustó por la edad y el sexo masculino; el tercer modelo se ajustó por la edad, el sexo

masculino, el tabaquismo y las concentraciones de cHDL, y el último modelo se ajustó por la edad, el sexo masculino, el tabaquismo, las concentraciones de cHDL y el índice de masa corporal. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* bilateral < 0,05. Los análisis se realizaron con el programa SPSS (versión 19.0 para Windows, SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

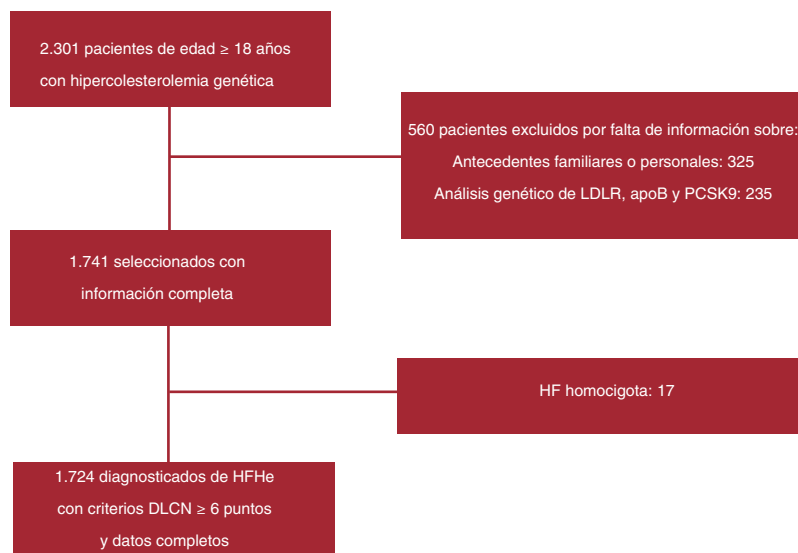
De los 2.301 pacientes con hipercolesterolemia primaria incluidos en el registro, finalmente se incluyó en el estudio a 1.724 con un diagnóstico probable o determinado según la puntuación de la *Dutch Lipid Clinic Network* (figura 1). La media de edad de la cohorte del estudio fue 52,2  $\pm$  15,4 años, y 822 pacientes (47,7%) eran varones, con una media de índice de masa corporal de 25,9  $\pm$  4,5. Un total de 87 (5%) de los 1.724 pacientes incluidos en el análisis final cumplían los criterios de DM2 (tabla 1).

## Características clínicas

Las tasas de hipercolesterolemia paterna y materna fueron más altas en los pacientes con un perfil de glucosa normal que en los que tenían DM2. Sin embargo, las tasas de ECV prematura y de DM en un familiar de primer grado fueron relativamente mayores en el grupo de HFHe con DM2.

En comparación con los pacientes con HFHe sin DM2, los que tenían DM2 eran con mayor frecuencia varones (el 60,9 frente al 47,0%; *p* = 0,004) y de más edad (64,2  $\pm$  11,2 frente a 51,5  $\pm$  15,4 años; *p* < 0,001) y tenían un índice de masa corporal más alto (29,5  $\pm$  4,4 frente a 25,7  $\pm$  4,4; *p* < 0,001).

Estos pacientes tenían también unas tasas de ECV más elevadas (el 42,5 frente al 11,5%; *p* < 0,001) con independencia del área afectada por la enfermedad (coronaria, cerebrovascular o extremidades inferiores) y unas tasas más altas de hipertensión (el 58,6 frente al 14,4%; *p* < 0,001). En los pacientes con DM2 eran también más frecuentes los xantomas (el 42,5 frente al 30,4%; *p* < 0,001) y el arco corneal (el 40,2 frente al 26,6%; *p* < 0,001) en comparación con lo observado en los pacientes sin DM. La tasa de aneurismas de la aorta abdominal fue inferior en los pacientes con HFHe que tenían DM2 en comparación con aquellos con perfil de glucemia normal (0 frente al 0,1%; *p* < 0,001). Las demás características clínicas se muestran en la tabla 1.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio para los pacientes incluidos finalmente en el análisis. apo: apolipoproteína; DLCN: *Dutch Lipid Clinic Network*; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**Tabla 1**

Características clínicas de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota incluidos en el estudio

Variable	Sin DM2	DM2	p
Pacientes, n	1.637	87	
Varones	769 (47,0)	53 (60,9)	0,004*
Edad (años)	51,5 ± 15,4	64,2 ± 11,2	< 0,001*
IMC	25,7 ± 4,4	29,5 ± 4,4	< 0,001*
<i>Antecedentes familiares</i>			
Hipercolesterolemia paterna	655 (40,0)	30 (34,5)	< 0,001*
Hipercolesterolemia materna	763 (46,6)	26 (29,9)	< 0,001*
ECV paterna	232 (14,2)	14 (16,1)	< 0,001*
ECV materna	119 (7,3)	6 (6,9)	0,001*
ECV prematura en un familiar de primer grado	492 (30,1)	37 (42,5)	< 0,001*
Diabetes mellitus en un familiar de primer grado	152 (9,3)	24 (27,6)	< 0,001*
Hipertrigliceridemia en un familiar de primer grado	72 (4,4)	5 (5,7)	0,029*
<i>Antecedentes personales</i>			
ECV	188 (11,5)	37 (42,5)	< 0,001*
Cardiopatía isquémica	160 (9,8)	32 (36,8)	< 0,001*
Ictus	25 (1,5)	3 (3,4)	< 0,001*
Enfermedad vascular periférica	21 (1,3)	6 (6,9)	< 0,001*
Aneurisma aórtico abdominal	2 (0,1)	0	< 0,001*
Hipertensión	236 (14,4)	51 (58,6)	< 0,001*
Presión arterial sistólica (mmHg)	123,6 ± 22,2	131,3 ± 29,7	0,002*
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,1 ± 30,1	76,5 ± 21,5	0,895
Xantoma	498 (30,4)	37 (42,5)	< 0,001*
Arco corneal	435 (26,6)	35 (40,2)	< 0,001*
Esteatosis hepática	26 (1,6)	5 (5,7)	0,001*
Tabaquismo	367 (22,4)	13 (14,9)	< 0,001*
Puntuación total de DLCN	15,2 ± 5,2	16,5 ± 6,2	0,050
Tratamiento hipolipemiente	1451 (88,6)	78 (89,7)	0,795
Tipo de tratamiento hipolipemiente	Estatinas 656 (40,1) Combinado 783 (47,8) Otros 12 (0,7)	Estatinas 18 (20,7) Combinado 60 (69,0) Otros 0	0,006*

DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Resultados estadísticamente significativos.

## Parámetros bioquímicos

El evento cardiovascular fue previo al inicio del tratamiento hipolipemiente en 140 casos; de ellos, 21 (15%) tenían DM2. Se analizaron también los parámetros bioquímicos de los pacientes con HFHe con y sin tratamiento hipolipemiente.

Según lo indicado por los resultados bioquímicos sin tratamiento hipolipemiente, los pacientes con DM2 y HFHe presentaron un perfil lipídico menos favorable, con concentraciones superiores de colesterol total (366,9 ± 86,7 frente a 342,0 ± 74,7 mg/dl; p = 0,011) y de colesterol no-HDL (316,9 ± 87,8 frente a 286,4 ± 75,4 mg/dl; p = 0,002). Además, las concentraciones de cHDL fueron inferiores (50,0 ± 20,8 frente a 55,6 ± 15,9 mg/dl; p = 0,002) y las de triglicéridos fueron superiores (173,5 ± 107,0 frente a 119,6 ± 81,7 mg/dl; p < 0,001) a las observadas en el grupo de pacientes con normoglucemia. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las concentraciones de cLDL (tabla 2).

Se analizaron también los resultados de los análisis de sangre de los pacientes que estaban siendo tratados con medicación hipolipemiente (tabla 3). En esta situación, las concentraciones de colesterol total (217,4 ± 55,9 frente a 199,6 ± 50,3 mg/dl; p = 0,004) y de cLDL (130,0 ± 61,0 frente a 75,0 ± 56,8 mg/dl; p = 0,033) fueron significativamente superiores en el grupo sin DM2 que en los pacientes con DM2.

## Análisis genético

Un total de 74 (85,1%) pacientes con DM2 y 1.410 (86,1%) pacientes sin DM2 presentaban una mutación patogénica relacionada con la HFHe (p = 0,890). La mutación en *LDLR* fue la más frecuente, y se dio en el 81,6 y el 82,6% de los pacientes con y sin DM2 respectivamente. Los demás resultados del estudio genético de los pacientes incluidos se detallan en la tabla 4 y la figura 2.

**Tabla 2**

Perfil lipídico sin tratamiento hipolipemiente de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota incluidos en el estudio

Variable	Sin DM2	DM2	p
Colesterol total (mg/dl)	342,0 ± 74,7	366,9 ± 86,7	0,011*
cHDL (mg/dl)	55,6 ± 15,9	50,0 ± 20,8	0,002*
Colesterol no-HDL (mg/dl)	286,4 ± 75,4	316,9 ± 87,8	0,002*
cLDL (mg/dl)	239,3 ± 72,3	284,0 ± 81,3	0,227
Triglicéridos (mg/dl)	119,6 ± 81,7	173,5 ± 107,0	< 0,001*

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Los valores expresan media ± desviación estándar.

\* Resultados estadísticamente significativos.

**Tabla 3**

Parámetros analíticos de laboratorio actuales de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota incluidos en el estudio

Variable	Sin DM2	DM2	p
Colesterol total (mg/dl)	217,4 ± 55,9	199,6 ± 50,3	0,004*
cHDL (mg/dl)	57,0 ± 16,0	50,4 ± 12,6	< 0,001*
Colesterol no-HDL (mg/dl)	160,4 ± 55,0	149,2 ± 49,8	0,064
cLDL (mg/dl)	130,0 ± 61,0	75,0 ± 56,8	0,033*
Triglicéridos (mg/dl)	103,4 ± 91,9	136,1 ± 72,0	0,001*
Glucosa (mg/dl)	91,4 ± 12,4	132,0 ± 37,0	< 0,001*
TSH (U/ml)	2,5 ± 2,8	2,0 ± 1,1	0,313
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,6 ± 0,4	6,9 ± 0,9	< 0,001*

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; TSH: tirotrópina.

Los valores expresan media ± desviación estándar.

\* Resultados estadísticamente significativos.

**Tabla 4**

Análisis genético de los pacientes incluidos

Variable	Sin DM2	DM2	p
Mutación genética positiva	1.410 (86,1)	74 (85,1)	0,890
Gen causal	APOB 48 (2,9)	APOB 1 (1,1)	0,720
	APOE 1 (0,1)	APOE 0	
	LDLR 1.352 (82,6)	LDLR 71 (81,6)	
	PCSK9 9 (0,5)	PCSK9 2 (2,3)	

APO: apolipoproteína; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Los valores expresan n (%).

### Análisis de regresión logística

Se evaluó también la asociación entre el deterioro del metabolismo de la glucosa y la ECV en los pacientes con HFHe (tabla 5). Tras un ajuste respecto a varios factores de riesgo como la edad, el sexo masculino, el tabaquismo, las concentraciones de cHDL, la hipertensión y el índice de masa corporal, se observó una asociación significativa entre la DM2 y la ECV (OR = 2,01; IC95%, 1,18-3,43; p = 0,010).

### DISCUSIÓN

La evidencia reciente demuestra que la ECV en los pacientes con HFHe ha mejorado sustancialmente con el tratamiento actual, de tal

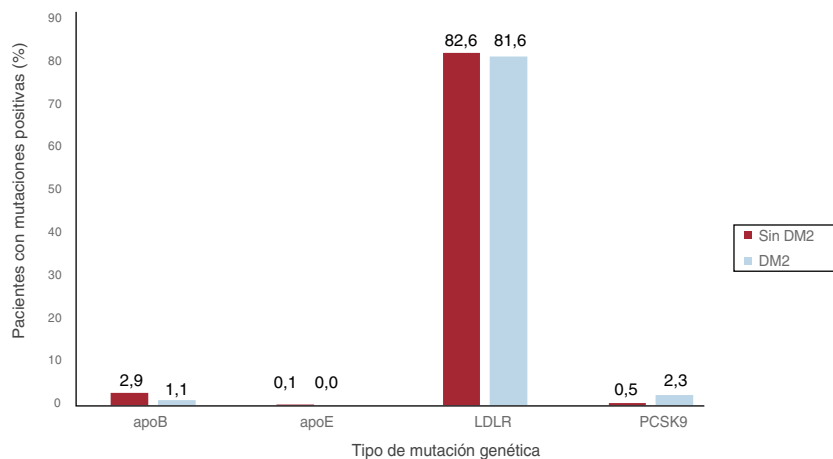
manera que la prevalencia de la ECV es un tercio de lo descrito antes de la era de las estatinas<sup>26</sup>. Sin embargo, la ECV en la HFHe es extremadamente heterogénea. Aunque los factores de riesgo específicos de HFHe, como el tipo de mutación y la presencia de xantomas tendinosos, se han descrito ya con anterioridad<sup>27</sup>, parece que los factores de riesgo cardiovascular clásicos también tienen un papel a la hora de explicar las diferencias en la aparición de la ECV en la población con HF<sup>7</sup>.

En el presente estudio, los pacientes con HFHe y DM2 presentaron mayores tasas de hipertensión y de ECV, que incluye cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad vascular periférica, pero con una tasa inferior de aneurisma aórtico abdominal. Además, mostraron también un perfil lipídico menos favorable, con concentraciones superiores de colesterol total, colesterol no-HDL y triglicéridos y cifras inferiores de cHDL. Por último, la frecuencia y el tipo de mutación genética fueron similares en ambos grupos, de tal manera que las mutaciones del gen *LDLR* fueron las observadas con más frecuencia en esta cohorte.

La DM2 es un factor de riesgo cardiovascular establecido, que se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, cerebral y vascular periférica<sup>28</sup>. Así pues, no es de extrañar que, en la cohorte analizada aquí, la tasa de ECV fuera mayor en los pacientes con un deterioro del metabolismo de la glucosa que en los que no tenían DM2. En coherencia con estos resultados, Yanagi et al.<sup>29</sup> observaron también un aumento del 87 y el 59% en la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con HF e intolerancia a la glucosa o DM2 en comparación con el 43% en los pacientes con un perfil de glucosa normal.

Además, en consonancia con lo observado en el presente estudio, los datos recientes de la cohorte de HF de Canadá indican que los pacientes con HF diabéticos constituyen una población con alto riesgo cardiovascular debido a la concomitancia de factores de riesgo cardiometabólicos<sup>17</sup>. Como han indicado también otros estudios previos<sup>30,31</sup>, otros factores asociados con la resistencia a la insulina, como la edad más avanzada, el aumento del índice de masa corporal y la presión arterial elevada, se dieron con más frecuencia en el grupo de DM2 en el presente estudio y es probable que también tengan su papel en el mayor riesgo cardiovascular existente en esta población concreta.

Dado que la dislipemia aterógena es la anomalía lipídica característica en la DM2, parece razonable que, en la presente cohorte, las concentraciones de cHDL fueran inferiores y las de triglicéridos fueran superiores en el grupo de pacientes con DM2. No obstante, las concentraciones de cLDL fueron comparables en los 2 grupos, lo cual concuerda también con lo indicado por otros estudios<sup>29,32</sup>. Por otra parte, de manera coherente también con lo indicado por los resultados del presente estudio, un estudio anterior publicado por nuestro grupo, en el que se incluyó a 354 pacientes con una HFHe probable y 1.378 con una HFHe determinada, observó que la concentración de cLDL no



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes con las diferentes mutaciones causantes de hipercolesterolemia familiar heterocigota. apo: apolipoproteína; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**Tabla 5**

Análisis de regresión logística en el que se evalúa la asociación entre el deterioro del metabolismo de la glucosa y la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
DM2, OR (IC95%)	5,72 (3,64-8,99) p < 0,001*	2,97 (1,82-4,87) p < 0,001*	2,65 (1,59-4,44) p < 0,001*	2,01 (1,18-3,43) p = 0,010*
Glucemia en ayunas, OR (IC95%)	1,03 (1,02-1,04) p < 0,001*	1,01 (1,00-1,03) p = 0,025*	1,01 (1,00-1,03) p = 0,027*	1,01 (0,99-1,02) p = 0,105
HbA <sub>1c</sub> , OR (IC95%)	2,30 (1,45-3,64) p < 0,001*	1,78 (1,10-2,88) p = 0,018*	1,83 (1,11-3,01) p = 0,018*	1,52 (0,92-2,53) p = 0,104

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.  
Modelo 1: sin ajustar.

Modelo 2: ajustado por la edad y el sexo masculino.

Modelo 3: ajustado por la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y las concentraciones de cHDL.

Modelo 4: ajustado por la edad, el sexo masculino, el tabaquismo, las concentraciones de cHDL y el índice de masa corporal.

\* Resultados estadísticamente significativos.

era un factor de riesgo asociado con la prevalencia de la DM2<sup>33</sup>. De igual modo, en otros estudios prospectivos no se observó una relación directa entre las concentraciones de cLDL y el aumento del riesgo de diabetes<sup>34,35</sup>.

Por lo que respecta al perfil lipídico tras el inicio del tratamiento hipolipemiente, como ya se ha mencionado en «Resultados», las concentraciones de colesterol total y de cLDL fueron significativamente mayores en el grupo sin DM2 que en los pacientes con DM2. Es probable que esto pueda explicarse por el mayor porcentaje de uso de tratamiento hipolipemiente en el grupo de pacientes con un deterioro del metabolismo de la glucosa.

Alrededor del 85% de los pacientes con y sin DM2 tenían una mutación genética causante de la HFHe; sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos por lo que respecta a la frecuencia o la distribución del tipo de gen afectado. Estos resultados concuerdan con los de un estudio realizado con el mismo registro de pacientes, en el que no se observaron diferencias en la prevalencia de DM2 en función de la presencia de determinadas mutaciones genéticas causantes de HFHe, como las de los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*<sup>33</sup>.

Sin embargo, a diferencia de los resultados antes descritos, otros estudios han observado una posible asociación causal entre las mutaciones causantes de la HFHe y modificaciones del riesgo de sufrir alteraciones del metabolismo glucémico. Por ejemplo, Besseling et al.<sup>10</sup> observaron menor prevalencia de DM2 en los pacientes con un resultado negativo de mutación del gen *LDLR* y una asociación dependiente de la dosis en comparación con los pacientes con un defecto del gen *LDLR* o una mutación del gen *APOB*, lo cual indica una posible relación entre la gravedad de la alteración genética y la protección contra la DM2. De igual modo, Saavedra et al.<sup>36</sup> llegaron a la conclusión de que la variante *InsLEU* del gen *PCSK9* se asociaba no solo con un menor riesgo de eventos coronarios, sino también a un aumento de la aparición de prediabetes y DM. En resumen, las mutaciones causantes de HFHe se han relacionado tanto con un aumento como con un descenso de la alteración del metabolismo glucémico, si bien el presente estudio no observó ninguna asociación entre la presencia de DM2 y determinadas mutaciones genéticas. Así pues, dados los resultados contradictorios existentes en este campo, serán necesarios nuevos estudios para confirmar una posible relación entre el tipo de mutación causante de la HFHe y la alteración del perfil glucémico.

Por último, y de manera coherente con los resultados antes mencionados, se observó una asociación positiva entre el deterioro del metabolismo de la glucosa (que incluye la DM2, la glucemia en ayunas y la HbA<sub>1c</sub>) y la ECV en los pacientes con HFHe, lo que confirma nuevamente la estrecha relación existente entre ambas cosas.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, dado que se trataba de un estudio de observación, con un diseño transversal, no pudo inferirse ninguna relación causal de los resultados. El número de pacientes con DM2 e HFHe fue relativamente bajo en comparación con lo observado en la población general de España (el 5 frente al 13,8%

de los mayores de 18 años y el 29,8% en la franja de 65-71 años)<sup>37</sup>, lo cual concuerda con el posible efecto protector de la HFHe respecto al riesgo de diabetes. Por lo que respecta a la población incluida, los participantes procedían del registro nacional de un país mediterráneo, en el que son de prever unas tasas de enfermedad coronaria inferiores a las de otras poblaciones de todo el mundo, si bien con una alta prevalencia de DM2<sup>37</sup>. Además, todos los participantes incluidos en el estudio procedían del registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Así pues, se trata de pacientes tratados y seguidos en unidades de lípidos especializadas, siguiendo un protocolo estandarizado y, por consiguiente, los presentes resultados no son extrapolables al conjunto de la población española.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio, los pacientes con HFHe y DM2 presentaron unas tasas de hipertensión y de ECV superiores, así como un perfil lipídico menos favorable. Se confirmó la existencia de una asociación positiva entre el deterioro del metabolismo de la glucosa y la ECV en los pacientes con HFHe. No se identificaron diferencias entre los grupos por lo que respecta a la presencia o la distribución de las diferentes mutaciones genéticas causantes de la HFHe. Los futuros estudios en este campo serán útiles para identificar posibles diferencias entre los pacientes con un diagnóstico de HFHe que presentan o no un deterioro del metabolismo de la glucosa.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias al personal de las clínicas de lípidos españolas por la inclusión de los casos en el registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y a Christine O'Hara por la revisión de la versión inglesa del manuscrito.

## FINANCIACIÓN

Este artículo no ha contado con ninguna financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

J.F. Ascaso declara pagos personales de Sanofi, Mylan, Ferrer y Novo Nordisk, sin relación con el trabajo presentado; J. Pedro-Botet declara un apoyo no económico de Astra-Zeneca, Esteve, Merck, Mylan y Sanofi-Aventis, sin relación con el trabajo presentado; X. Pintó declara subvenciones de FIS-ISCI III y CIBER-ISCI III, pagos personales de Amgen, Abbott, Sanofi, Lacer, Rubió y Esteve, sin relación con el trabajo presentado; P. Valdivielso declara pagos personales de Amgen, Sanofi y MSD, subvenciones y pagos personales de Ferrer, y pagos personales de Esteve, sin relación con el trabajo

presentado. Los demás autores no declaran conflictos de intereses en relación con este trabajo.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los pacientes con HFHe presentan un aumento del riesgo cardiovascular.
- Los pacientes con HFHe tienen una tasa de DM2 inferior.
- La DM2 no siempre se ha descrito como factor de riesgo cardiovascular en esos pacientes.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los pacientes con HFHe y DM2 tienen un riesgo de ECV superior.
- Los pacientes con HFHe y DM2 tienen un perfil lipídico menos favorable.
- No se observaron diferencias respecto a mutaciones genéticas específicas en los pacientes con HFHe con y sin DM2.
- La DM2 se asocia con la presencia de ECV en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34:962–971.
- Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, et al. The p.Leu167del mutation in APOE gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2113–2121.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168–3209.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1–87.
- Ferrières J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995;92:290–295.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet*. 2016;4:850–861.
- Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, et al. Dyslipidemia Registry of Spanish Arteriosclerosis Society. Value of the definition of severe familial hypercholesterolemia for stratification of heterozygous patients. *Am J Cardiol*. 2017;119:742–748.
- Humphries SE, Cooper JA, Capps N, et al. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolaemia in the Simon Broome Register. *Atherosclerosis*. 2019;281:207–212.
- Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313:1029–1036.
- Vohl MC, Gaudet D, Moorjani S, et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:366–373.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
- Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e65174.
- Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis*. 2014;13:65.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233:219–223.
- De Goma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:240–249.
- Paquette M, Brisson D, Dufour R, Khoury Éaue, Gaudet D, Baass A. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1161–1167.
- Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2001;87:547–553.
- Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:118–123.
- Chan DC, Pang J, Hooper AJ, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015;201:633–638.
- Pitsavos CH, Chrysohouou C, Panagiotakos DB, et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:347–352.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–2144.
- Akiyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019;13:15–30.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
- Stef MA, Palacios L, Olano-Martín E, et al. A DNA microarray for the detection of point mutations and copy number variation causing familial hypercholesterolemia in Europe. *J Mol Diagn*. 2013;15:362–372.
- Pérez-calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedi V, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;284:245–252.
- Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1960–1965.
- Grundy SM, Howard B, Smith Jr S, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:2231–2239.
- Yanagi K, Yamashita S, Kihara S, et al. Characteristics of coronary artery disease and lipoprotein abnormalities in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia associated with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 1997;132:43–51.
- Reaven GM. Statins, familial hypercholesterolemia and type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2016;280:421–422.
- Fuentes F, Alcalá-Díaz JF, Watts GF, et al. SAFEHEART Investigators. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *Int J Cardiol*. 2015;201:79–84.
- Sun D, Cao YX, You XD, et al. Clinical and genetic characteristics of familial hypercholesterolemia patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:591–598.
- Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedi V, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 2017;7:5596.
- Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, et al. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family study. *Diabetologia*. 2009;52:2079–2086.
- Von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Munster J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3101–3108.
- Saavedra YG, Dufour R, Baass A. Familial hypercholesterolemia: PCSK9 InsLEU genetic variant and prediabetes/diabetes risk. *J Clin Lipidol*. 2015;9:786–793.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.