

Efecto de simvastatina más inulina en comparación con simvastatina más ezetimiba en el tratamiento de la dislipidemia mixta

Esperanza Martínez-Abundis^{1,2*}, Carmelita Barrera-Durán², Manuel González-Ortiz^{1,2}
y Eduardo Hernández-Salazar²

¹Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Introducción: La dislipidemia mixta acelera la aterosclerosis y conduce a enfermedad cardiovascular y muerte. Las fibras no solubles, como la inulina, han mostrado tener efecto sobre la dislipidemia. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la combinación de simvastatina más inulina en comparación con simvastatina más ezetimiba en la dislipidemia mixta. **Material y métodos:** Ensayo clínico, al azar, doble ciego, controlado con grupo paralelo. Incluyó 60 individuos con dislipidemia mixta, sin tratamiento farmacológico o falla a estatinas y a cambios en el estilo de vida. Intervención: simvastatina (20 mg), inulina de agave (7 g) y placebo de ezetimiba, o bien simvastatina (20 mg), ezetimiba (10 mg) y placebo de inulina de agave, diario por la noche, durante 12 semanas. **Resultados:** Ambos grupos disminuyeron el colesterol total (235 ± 29 vs. 182 ± 42 mg/dl; $p = 0.001$; y 236 ± 31 vs. 160 ± 48 mg/dl; $p < 0.001$), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) (141 ± 32 vs. 99 ± 34 mg/dl; $p < 0.001$; y 149 ± 35 vs. 89 ± 43 mg/dl; $p < 0.001$) y los triglicéridos (284 ± 117 vs. 214 ± 137 mg/dl; $p = 0.027$; y 241 ± 81 vs. 180 ± 68 mg/dl; $p < 0.001$), respectivamente para simvastatina más inulina y simvastatina más ezetimiba. **Conclusión:** Simvastatina más inulina disminuyó colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos al igual que simvastatina más ezetimiba.

PALABRAS CLAVE: Simvastatina. Ezetimiba. Inulina. Agave. Dislipidemia mixta.

Abstract

Introduction: Mixed dyslipidemia accelerates atherosclerosis and leads to cardiovascular disease and death. Non-soluble fibers such as inulin have been shown to have an effect on dyslipidemia. **Aim:** To assess the effect of the combination of simvastatin plus inulin in comparison with simvastatin plus ezetimibe in mixed dyslipidemia. **Material and methods:** A randomized, double-blind, clinical trial with parallel control group was performed in 60 patients with mixed dyslipidemia, without drug treatment or failure to statins and lifestyle changes. Intervention: simvastatin (20 mg), inulin from agave (7 g) and placebo of ezetimibe, or simvastatin (20 mg), ezetimibe (10 mg) and placebo of inulin from agave, daily at night, for 12 weeks. **Results:** Both groups decreased total cholesterol (235 ± 29 vs. 182 ± 42 mg/dl; $p = 0.001$ and 236 ± 31 vs. 160 ± 48 mg/dl; $p < 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol (141 ± 32 vs. 99 ± 34 mg/dl; $p < 0.001$ and 149 ± 35 vs. 89 ± 43 mg/dl;

Correspondencia:

*Esperanza Martínez-Abundis
Montes Urales, 1409
Col. Independencia
C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México
E-mail: esperanzamartinezabundi@yahoo.com

$p < 0.001$) and triglycerides (284 ± 117 vs. 214 ± 137 mg/dl; $p = 0.027$ and 241 ± 81 vs. 180 ± 68 mg/dl; $p < 0.001$), respectively, for simvastatin plus inulin and simvastatin plus ezetimibe. **Conclusion:** The combination of simvastatin plus inulin reduced total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides the same as simvastatin plus ezetimibe. (Gac Med Mex. 2016;152:88-95)

Corresponding author: Esperanza Martínez-Abundis, esperanzamartnezabundi@yahoo.com

KEY WORDS: Agave. Ezetimibe. Inulin. Mixed dyslipidemia. Simvastatin.

Introducción

La aterosclerosis cardiovascular es el resultado de un complejo proceso metabólico en el cual la dislipidemia, la hiperglucemia, las citocinas inflamatorias, la lipooxidación acelerada, el estado protrombótico, los trastornos en el endotelio del músculo liso vascular y otros desarreglos metabólicos se combinan para causar enfermedad vascular¹. La dislipidemia mixta se caracteriza por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, generalmente acompañada por una disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y por el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) anormal². La enfermedad arterial coronaria (CAD) es la principal causa de muerte prematura en los países industrializados y es una amenaza creciente para los países en desarrollo³.

Para el tratamiento de la dislipidemia se recurre a medidas tanto dietéticas como farmacológicas; sin embargo, en el caso de la dieta, pese a un buen cumplimiento de la misma, un porcentaje importante de pacientes no logra la meta y requiere tratamiento farmacológico. El papel central que desempeña el colesterol en la fisiopatología de la CAD ha llevado a la terapéutica farmacológica reductora de lípidos a la vanguardia dentro del manejo médico de esta condición⁴.

En la actualidad, el tratamiento con inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) constituye la piedra angular del tratamiento de la dislipidemia. Sin embargo, al menos el 50% de los pacientes tratados no logran el objetivo del tratamiento. Esto se debe tal vez al uso de dosis bajas de estatinas y a que dosis mayores frecuentemente se asocian a mayores efectos adversos, en especial cuando se combinan con otros fármacos hipolipidémicos⁵.

La ezetimiba constituye una opción relativamente nueva en el tratamiento de la dislipidemia; inhibe la absorción del colesterol de la dieta y el biliar, sin afectar la absorción de nutrientes liposolubles⁶. Diversos estudios han demostrado que la ezetimiba puede disminuir las concentraciones de triglicéridos en cerca

del 5%⁷. La combinación de ezetimiba con estatinas ha demostrado ser bien tolerada y efectiva en la reducción del colesterol total hasta en un 17% más que al administrar la estatina sola y en un 14% para los triglicéridos, lo que hace atractiva dicha combinación para el tratamiento de la dislipidemia mixta^{7,8}.

Algunos prebióticos, como las fibras, y entre ellas la inulina y otras oligofruktosas, parecen tener un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos en individuos sanos, con obesidad, con diabetes mellitus tipo 2 y con dislipidemia^{2,9-11}, probablemente a través de la disminución en el transporte del colesterol hacia la membrana absorptiva, la disminución en la absorción de los ácidos biliares y la producción de ácidos grasos de cadena corta debido a la fermentación total de la fibra por la microflora colónica^{12,13}. En México, la elaboración de inulina a partir del agave, planta de origen con gran producción en varios estados, es de bajo costo en comparación con la de achicoria.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de simvastatina más inulina de agave en comparación con simvastatina más ezetimiba en individuos con dislipidemia mixta.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico a doble ciego, con asignación al azar (mediante el método de sobre cerrado en una proporción 1:1) y con grupo paralelo activo como control, en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara, Jalisco, México. Se incluyeron 60 individuos en el periodo comprendido entre agosto de 2007 y marzo de 2008, de 25 a 60 años de edad, que firmaron una carta de consentimiento bajo información, de ambos sexos, con diagnóstico de dislipidemia mixta (colesterol total de 200 a 400 mg/dl y triglicéridos de 150 a 400 mg/dl), con falla a control por plan de alimentación instituido al menos en los 3 meses previos al inicio del estudio, sin tratamiento

farmacológico con fibratos o con falla al tratamiento con estatinas (colesterol total >200 mg/dl y triglicéridos >150 mg/dl). La presión arterial en estado de reposo debería ser <140/90 mmHg y el índice de masa corporal (IMC) se debería encontrar entre 25 y 35 kg/m². Los pacientes deberían tener un peso estable durante los últimos 3 meses, definido como una variación en el peso corporal menor del 5%. No se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, enfermedad hepática, tiroidea o renal conocidas, elevación de transaminasas dos veces el valor superior a lo normal y creatinina \geq 1,5 mg/dl.

La intervención consistió en la administración por vía oral, una vez al día por la noche, de 20 mg de simvastatina (Zocor®, Merck Sharp & Dohme Corp, NJ, EE.UU.), 10 mg de ezetimiba (Zient®, Schering-Plough, S.A de C.V., Ciudad de México, México) y 7 g de placebo homologado de inulina, o bien 20 mg de simvastatina, 10 mg de placebo homologado de ezetimiba y 7 g de inulina de agave (procesamiento en el Instituto Tecnológico de Tlajomulco, Jalisco, México); ambos tratamientos durante 12 semanas. A los pacientes se les indicó no modificar su actividad física durante el estudio y se les brindaron recomendaciones generales de una alimentación baja en grasas, mediante un listado de alimentos «permitidos y a evitar».

Al inicio y al final de la intervención se midieron peso, talla, IMC, cintura y presión arterial, considerando para la sistólica y la diastólica el primero y el quinto ruidos de Korotkoff, respectivamente. Así mismo, con un ayuno de 12 horas se determinaron la glucosa, el ácido úrico, la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la creatinina, el colesterol total, los triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el C-HDL y el C-LDL. La glucosa se determinó mediante glucosa-oxidasa. Los lípidos (colesterol total, C-HDL y triglicéridos), el ácido úrico, la ALT y la AST se midieron por métodos enzimáticos. En particular, el C-HDL se determinó después de una precipitación selectiva de la fracción no HDL. La creatinina sérica se midió mediante un procedimiento colorimétrico basado en la reacción de Jaffé. Todas las determinaciones se realizaron con equipos comerciales disponibles (Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., Rochester, N.Y., EE.UU.), con un error intraensayo e interensayo menor del 3%. El C-LDL se estimó mediante la fórmula de Friedewald (C-LDL = colesterol total - C-HDL - triglicéridos/5) y las VLDL se calcularon como triglicéridos/5. Los desenlaces primarios consistieron en la evaluación de la reducción del colesterol total y de los triglicéridos al final de la intervención.

Se realizaron dos visitas intermedias a las 4 y 8 semanas para resurtido del medicamento y evaluación de la adherencia al tratamiento y de la tolerabilidad al mismo (mediante el conteo de cápsulas y sobres sobrantes en cada visita, así como revisión del cuadernillo que se proporcionó al paciente para anotaciones al respecto).

A todos los participantes se les informó, previamente a todo procedimiento, de en qué consistía el estudio y los posibles inconvenientes, y se obtuvo su consentimiento bajo información por escrito. El proyecto fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica en Salud del IMSS y cumplió con las normas establecidas para realizar investigación en seres humanos.

Análisis estadístico

El tamaño de muestra fue calculado por una fórmula para ensayos clínicos¹⁴, con un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80%, una desviación estándar para triglicéridos de 85,9 mg/dl¹¹ y una diferencia esperada de 68 mg/dl. Con lo anterior se obtuvo una n de 25 sujetos, la cual se incrementó a 30 al considerar un 20% de posibles pérdidas. El tamaño de muestra fue menor al calcularse para el colesterol total.

Los valores se presentan como media y desviación estándar. La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para evaluar la distribución normal. La prueba t de Student para muestras independientes se utilizó para comparar las diferencias de medias entre grupos, y la t de Student para muestras relacionadas para evaluar las diferencias intragrupo. Un valor de $p < 0.05$ se consideró con significancia estadística.

Financiamiento y conflictos de intereses

La presente investigación contó con financiamiento por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con el No. de registro 2006-CO1-44251 y no presentó conflictos de intereses de ningún tipo.

Patente

La presente investigación dio lugar a la obtención de la siguiente patente: «Composición farmacéutica a base de simvastatina e inulina útil para el tratamiento de dislipidemia mixta». Título de patente No. 324719, expediente MX/a/2011/011633 de patente. Fecha de expedición: 22 de octubre de 2014. Vigencia: 20 años. Fecha de vencimiento: 3 de noviembre de 2031.

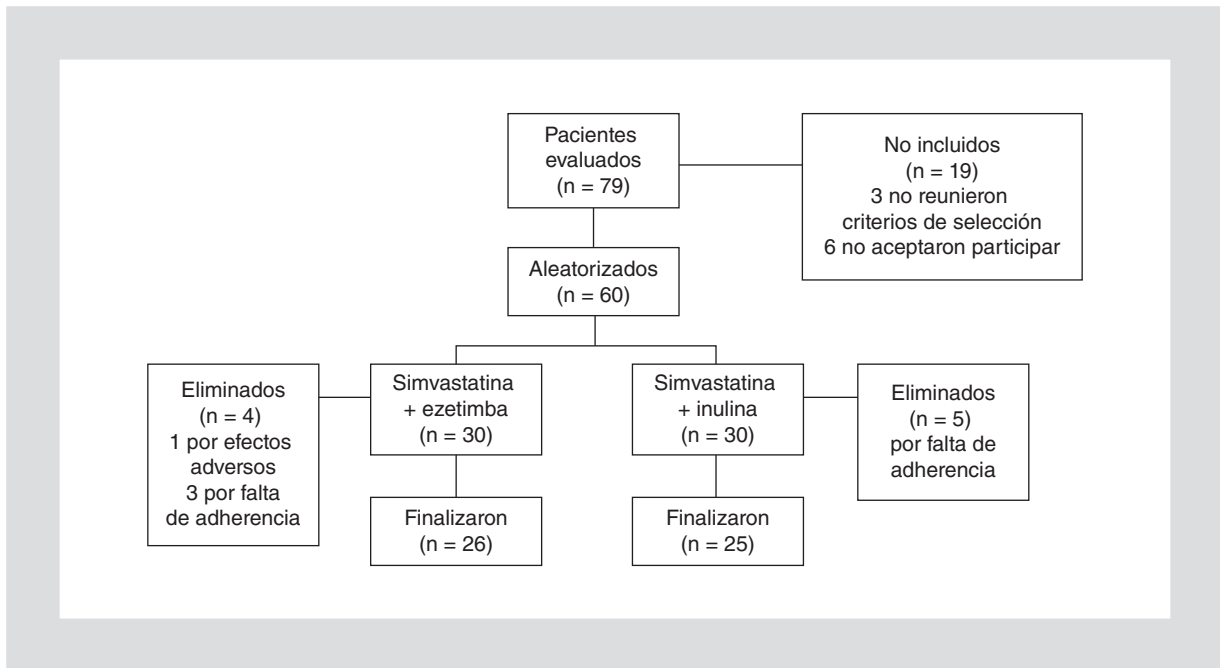


Figura 1. Flujograma de pacientes.

Resultados

Se incluyeron 22 mujeres (73%) y 8 hombres (27%) en el grupo de simvastatina más ezetimiba, y 10 mujeres (33%) y 20 hombres (67%) en el de simvastatina más inulina (Fig. 1). Las características clínicas y de laboratorio basales entre los grupos de estudio fueron similares, a excepción del C-HDL, como puede apreciarse en la tabla 1.

Los pacientes que recibieron simvastatina más ezetimiba disminuyeron peso, IMC y cintura, así como colesterol total, C-LDL, triglicéridos, VLDL y glucosa, con una tendencia a reducir el ácido úrico (Tabla 2).

En los pacientes que recibieron simvastatina más inulina se observó una reducción de peso, IMC y cintura, así como de colesterol total, C-LDL y triglicéridos (Tabla 3).

Al comparar las diferencias en las reducciones obtenidas (deltas) en peso, IMC, cintura, colesterol total, C-LDL y triglicéridos entre los dos grupos de estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

Con la administración de simvastatina más ezetimiba se logró que el 76.9% de los pacientes entraran en meta de colesterol total por debajo de 200 mg/dl y que el 34.6% tuvieran triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. La combinación de simvastatina más inulina lo logró en un 60 y un 30% de los pacientes, respectivamente, para colesterol total y triglicéridos.

Ambas intervenciones fueron bien toleradas. En el grupo de simvastatina más ezetimiba un paciente refirió la presencia de mialgia, cefalea, astenia y adinamia de intensidad moderada, lo que condicionó el retiro del consentimiento bajo información. En este grupo se eliminaron, para fines de realizar el análisis estadístico, tres pacientes por falta de adherencia al tratamiento en más del 20%, mientras que cinco pacientes fueron retirados en el grupo de simvastatina más inulina por esta misma causa. Los 26 pacientes en el grupo de simvastatina más ezetimiba que fueron analizados al final de la intervención tuvieron una adherencia al tratamiento del 95%, y esta fue del 98% en los 25 pacientes del grupo de simvastatina más inulina.

Discusión

El presente estudio mostró que la administración de simvastatina más inulina fue igual de eficaz al contrastarla con simvastatina más ezetimiba para reducir colesterol total, C-LDL y triglicéridos. Los individuos de ambos grupos habían fallado a la dieta o a la dieta más estatinas, por lo que se justificó el empleo de una terapia hipolipemiante dual¹⁵.

No cabe duda del papel que las estatinas tienen en la actualidad para el tratamiento de la hipercolesterolemia, además de reducir el riesgo de CAD. Sin embargo,

Tabla 1. Determinaciones clínicas y de laboratorio basales de los grupos de estudio

	Simvastatina + ezetimiba (n = 30)	Simvastatina + inulina (n = 30)	p*
Edad (años)	43 ± 7	45 ± 9	0.699
Peso (kg)	79 ± 14	81 ± 15	0.365
IMC (kg/m ²)	30 ± 3	30 ± 3	0.879
Cintura (cm)	102 ± 12	101 ± 10	0.349
PAS (mmHg)	118 ± 10	118 ± 12	0.407
PAD (mmHg)	78 ± 8	77 ± 7	0.480
Colesterol total (mg/dl)	236 ± 31	235 ± 39	0.774
C-LDL (mg/dl)	149 ± 35	141 ± 32	0.667
C-HDL (mg/dl)	40 ± 10	37 ± 10	0.022
TG (mg/dl)	241 ± 81	284 ± 117	0.513
VLDL (mg/dl)	48 ± 16	57 ± 24	0.336
Glucosa (mg/dl)	95 ± 9	96 ± 12	0.100
Ácido úrico (mg/dl)	6 ± 2	6 ± 2	0.070
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.568
ALT (UI/l)	36 ± 25	41 ± 23	0.565
AST (UI/l)	30 ± 11	33 ± 13	0.673

*t de Student.

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

el tratamiento con estatinas, aunque seguro, no se encuentra exento de riesgos, con incremento en la prevalencia de efectos adversos a medida que la dosis se incrementa o se suma a la combinación con algún fibrato para el tratamiento de la dislipidemia mixta a largo plazo¹⁶. Con el fin de disminuir la prevalencia de efectos adversos con estatinas se han introducido nuevos compuestos con los que se pueden combinar, proporcionando un efecto sinérgico en la reducción de las concentraciones de colesterol total, C-LDL y triglicéridos, con incremento del C-HDL. Dentro de estos fármacos se encuentra la ezetimiba, que inhibe la absorción de colesterol al unirse a un transportador específico de proteínas en la pared del intestino delgado. Recientemente se ha identificado la proteína Niemann-Pick C1 *like* 1 (NPC1L1), que es un blanco molecular específico¹⁷. Esta proteína tiene características específicas de un transportador de colesterol, incluyendo múltiples dominios transmembrana y regiones esterosensibles. Estudios inmunohistoquímicos

demuestran que el intestino delgado y el borde en cepillo de los enterocitos son ricos en NPC1L1^{7,8,17,18}. Nuestro grupo de investigación exploró el efecto de la administración de 10 mg de ezetimiba diarios como monoterapia durante 12 semanas en comparación con placebo, en población con obesidad y dislipidemia, y reportó una reducción estadísticamente significativa en el colesterol total y el C-LDL, y una reducción de interés clínico del 28% en los triglicéridos y del 25.6% en las VLDL¹⁹. En el estudio IMPROVE-IT, que tuvo una duración promedio de 6 años, cuando se agregó ezetimiba (10 mg/día) a la terapia con simvastatina (40 mg/día) en pacientes que se hospitalizaron por presentar un síndrome coronario agudo y que se encontraban en metas de C-LDL, se obtuvo, además de una disminución significativa del C-LDL, una mejoría en el desenlace cardiovascular primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, angina inestable que requirió rehospitalización, revascularización coronaria o enfermedad vascular cerebral

Tabla 2. Determinaciones clínicas y de laboratorio posteriores a la administración de simvastatina más ezetimiba

	Basal (n = 30)	Final (n = 26)	p*
Peso (kg)	79 ± 14	77 ± 14	0.003
IMC (kg/m ²)	30 ± 3	29 ± 3	0.017
Cintura (cm)	102 ± 12	98 ± 12	0.001
PAS (mmHg)	118 ± 10	117 ± 10	0.707
PAD (mmHg)	78 ± 8	77 ± 7	0.554
Colesterol total (mg/dl)	236 ± 31	160 ± 48	0.001
C-LDL (mg/dl)	149 ± 35	89 ± 43	0.001
C-HDL (dl)	40 ± 10	34 ± 14	0.233
TG (mg/dl)	241 ± 81	180 ± 68	0.001
VLDL (mg/dl)	48 ± 16	57 ± 24	0.001
Glucosa (mg/dl)	95 ± 9	92 ± 10	0.049
Ácido úrico (mg/dl)	6 ± 2	5 ± 2	0.058
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.000
ALT (UI/l)	36 ± 25	29 ± 10	0.434
AST (UI/l)	30 ± 11	33 ± 13	0.564

*t de Student.

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

no fatal), con un coeficiente de riesgo de 0.936 (intervalo de confianza: 0.89-0.99; $p = 0.016$)²⁰.

Los fibratos pueden constituir otra opción de combinación, pero se recomienda no combinar gemfibrozil con una estatina por incrementarse el riesgo de miopatía²¹.

Con el fin de mejorar el perfil de lípidos aterogénicos se han utilizado varias terapias no farmacológicas, dentro de las que se encuentra la ingestión de fibras dietéticas. Se ha reportado que el consumo frecuente de ciertos tipos de fibras solubles en agua y que son fermentables, como la pectina, el *Psyllium plantago*, la oligofructosa y la fibra de avena, puede disminuir el colesterol total sérico en un rango del 2 al 32%¹⁰. Los reportes en la literatura con relación al efecto de la inulina sobre el perfil de lípidos son controversiales. Dehghan, et al.²² encontraron una reducción significativa del colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos en 24 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 suplementadas con 10 g de inulina al día durante 8 semanas, mientras que en otro estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la administración de hasta 20 g de inulina al día no demostró tener ningún efecto sobre el perfil de lípidos; sin embargo, en población con dislipidemia sin

diabetes, 20 g de inulina lograron disminuir la concentración de triglicéridos¹⁰. Algunos autores han sugerido que 9 g al día de inulina durante 4 semanas en individuos sanos podrían ser suficientes para lograr un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos, con reducción de los triglicéridos y del colesterol total^{23,24}. En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación se demostró que la administración de 7 g al día de inulina durante 4 semanas mejoró el perfil de lípidos en personas con obesidad y sin diabetes, al observarse una disminución de las concentraciones de colesterol total, C-LDL, VLDL y triglicéridos¹¹. Los mecanismos implicados pueden explicarse debido a que los fructanos tipo inulina extraída de las raíces de la achicoria regulan el apetito, los lípidos y el metabolismo de la glucosa, mediante la promoción de la producción en el intestino del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Nosotros empleamos inulina extraída del agave, por ser su producción de bajo costo en México. Urías-Silva, et al.²⁵ evaluaron en un estudio paralelo el efecto de los suplementos con fructanos (10% de agave o de achicoria) sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos en ratones macho C57BL/6J. Los ratones fueron

Tabla 3. Determinaciones clínicas y de laboratorio posteriores a la administración de simvastatina más inulina

	Basal (n = 30)	Final (n = 25)	p*
Peso (kg)	81 ± 15	80 ± 15	0.020
IMC (kg/m ²)	30 ± 3	29 ± 3	0.017
Cintura (cm)	101 ± 10	96 ± 10	0.001
PAS (mmHg)	118 ± 12	116 ± 11	0.345
PAD (mmHg)	77 ± 7	78 ± 7	0.566
Colesterol total (mg/dl)	235 ± 29	182 ± 42	0.001
C-LDL (mg/dl)	141 ± 32	99 ± 34	0.001
C-HDL (dl)	37 ± 10	37 ± 7	0.872
TG (mg/dl)	284 ± 117	214 ± 137	0.027
VLDL (mg/dl)	57 ± 24	47 ± 36	0.159
Glucosa (mg/dl)	96 ± 12	93 ± 13	0.253
Ácido úrico (mg/dl)	6 ± 2	6 ± 1	0.070
Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.568
ALT (UI/l)	41 ± 23	39 ± 17	0.581
AST (UI/l)	33 ± 13	33 ± 18	0.827

*t de Student.

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

alimentados con una dieta normal estandarizada libre de fructanos (STD), con una dieta suplementada con Raftilose P95 (RAF), que es una combinación de glucosil-(fructosil)_n-fructosa y (fructosil)_m-fructosa, con una dieta de *Agave tequilana* Gto. (TEQ) y otra de fructanos de *Dasyilirion* spp (DAS), durante 5 semanas. Los ratones alimentados con fructanos presentaron significativamente menores concentraciones séricas de glucosa y de colesterol en comparación con los de la dieta STD, y la ganancia de peso fue mayor en este grupo que en los alimentados con fructanos. Como ya se ha demostrado con la RAF, la suplementación con fructanos del agave y DAS indujo una mayor concentración de GLP-1 y de su precursor, el proglucagón RNAm, en los diferentes segmentos del colon, lo que sugiere que los fructanos fermentables de botánicos de diferente origen y estructura química son capaces de promover la producción de incretinas sacietogénicas en la parte inferior del intestino, con prometedores efectos sobre el metabolismo de la glucosa, el peso corporal y el desarrollo de la masa grasa²⁵. Además, la inulina, al ser una fibra no digerible y resistente a la hidrólisis en el tracto gastrointestinal, y tener un bajo nivel calórico, se

considera como una fibra dietética con todos sus atributos, entre los que se encuentran la disminución en el transporte del colesterol hacia la membrana absortiva, la disminución en la absorción de los ácidos biliares, la producción de ácidos grasos de cadena corta debido a la fermentación total de la fibra por la microflora colónica, y la disminución en la absorción de glucosa^{12,13}. Por otra parte, al ser un prebiótico estimula el crecimiento y la actividad de las bacterias potencialmente saludables para la función intestinal, y actúa como sinérgico probiótico al mejorar la sobrevivencia, la implantación y el crecimiento de probióticos^{2,9,26,27}.

Un metaanálisis en humanos evaluó el efecto de la inulina sobre los lípidos, y encontró resultados contradictorios. La diversidad en los resultados observados podría deberse, entre otros, a las diferencias en las poblaciones, la presencia o no de comorbilidad, la duración de los estudios, el control de las variables intervinientes o las variedades en el tipo de inulina utilizada²⁸.

En el presente estudio, en ambos grupos se observó una disminución significativa en el peso, el IMC y la cintura, probablemente por la reducción de hidratos de carbono en el intestino que los tratamientos pudieron

haber generado, sin descartar la participación de la liberación de GLP-1 como condicionante de saciedad y retraso en el vaciamiento gástrico, las medidas nutricionales generales que a todos los pacientes se les ofreció al inicio del estudio y los cambios en la microbiota intestinal²⁶. Sin embargo, estos mecanismos no fueron objeto del estudio y tendrán que ser identificados otros posibles.

Dentro de las fortalezas del estudio tenemos que consistió en un ensayo clínico que se llevó a cabo con rigurosos criterios de selección; sin embargo, dentro de las limitaciones encontramos que en las determinaciones basales los grupos fueron diferentes en las concentraciones de C-HDL, con concentraciones mayores en el grupo de simvastatina más ezetimiba, muy probablemente porque incluyó más mujeres, a diferencia del grupo de simvastatina más inulina, que incorporó un mayor número de hombres, por lo que los resultados obtenidos sobre esta lipoproteína deben tomarse con reserva. Además, otra limitación del estudio es que no se realizó un análisis estadístico por sexo para evaluar el C-HDL y la cintura, por el pequeño tamaño de muestra para este fin, y los resultados no se pueden generalizar a poblaciones con diferentes características a la incluida. Probablemente, un tiempo mayor de administración de inulina y dosis más altas pudieran haber dado mejores resultados en las VLDL, el C-HDL y la glucosa, como lo hizo la ezetimiba.

Finalmente, es de señalar que un gran porcentaje de pacientes con ambos tratamientos logró las metas de control establecidas por varias de las asociaciones y organismos para el estudio de los lípidos y las enfermedades metabólicas; y los tratamientos fueron bien tolerados, si bien hubo necesidad de eliminar a algunos pacientes por falta de apego al tratamiento, como sucede en otras enfermedades crónicas.

Conclusiones

La asociación de simvastatina más inulina de agave fue tan eficaz como la de simvastatina más ezetimiba para disminuir el colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos en pacientes con dislipidemia mixta, después de 12 semanas de administración. Por lo tanto, la inulina puede constituir una opción de combinación con estatinas para esta condición.

Financiamiento

La presente investigación contó con financiamiento por el CONACYT con el No. de registro 2006-CO1-44251.

Bibliografía

1. Grundy SM, Howard B, Smith JS, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. AHA conference proceedings prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease executive summary. *Circulation*. 2002;105:2231-9.
2. Cottrel DA, Marshall BJ, Falko JM. Therapeutic approaches to dyslipidemia in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:301-8.
3. Stone N, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
4. Ray KK, Cannon CP, Braunwald E. Recent trials of lipid lowering. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1145-59.
5. Bruckert E. New advances in lipid-modifying therapies for reducing cardiovascular risk. *Cardiology*. 2002;97:59-66.
6. Kosoglu T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini, J, Bergman A, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467-94.
7. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al.; for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1092-7.
8. Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Am J Pharmacother*. 2003;37:839-48.
9. Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr*. 1999;129:1457S-66S.
10. Delzenne NM, Williams CM. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:61-7.
11. Balcázar Muñoz BR, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. Efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina en individuos con obesidad y dislipidemia. *Rev Med Chile*. 2003;131:597-604.
12. Delzenne NM, Kok NN. Biochemical basis of oligofructose-induced hypolipidemia in animal models. *J Nutr*. 1999;129:1467S-70S.
13. Davison MH, Maki KC. Effects of dietary inulin on serum lipids. *J Nutr*. 1999;129:1474S-77S.
14. Jayaseelan L, Rao PS. Methods of determining sample sizes in clinical trials. *Indian Pediatr*. 1989;26:115-21.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz NC, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
17. Davis HR, Veltri EP. Review. Zetia: inhibition of Niemann Pick C1 Like1 (NCP1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14:99-108.
18. Ara T, Tumor I, Pandor A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(21).
19. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Kam-Ramos AM, Henández-Salazar E, Ramos-Zavala MG. Effect of ezetimibe on insulin sensitivity and lipid profile in obese and dyslipidaemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20:143-6.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
21. Becker JD, Gordon YR, Morris PB, et al. Simvastatin vs. therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:758-64.
22. Dehghan P, Gargari BP, Asgharijafarabadi M. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Health Promotion Perspectives*. 2013;3:55-63.
23. Williams CM. Effects of inulin on lipid parameters in humans. *J Nutr*. 1999;129:1471S-73S.
24. Jackson KG, Taylor GRJ, Clohessy AM, Williams CM. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. *Br J Nutr*. 1999;82:23-30.
25. Urias-Silvas JE, Cani Patrice D, Delmée E, Neyrinck A, López MG, Delzenne NM. Physiological effects of dietary fructans extracted from agave tequilana Gto. and dasyliirion spp. *BJN*. 2008;99:254-61.
26. Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr*. 1999;129:1457S-66S.
27. Thies F, McGarry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:477-85.
28. Kelly G. Inulin-type prebiotics: a review. (Part 2). *Altern Med Rev*. 2009;14:36-55.