



## Efecto de la simvastatina y la ezetimiba en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la íntima a la media carotídea en pacientes con diabetes tipo 2 y colesterol LDL por arriba del valor objetivo

Jaime Carranza Madrigal,\* Gabriela Botello Gamiño,\*\* Helios Eduardo Vega Gómez,\*\*\* José Arturo Maldonado Villalón\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** aún es bajo el porcentaje de pacientes que alcanza el valor objetivo de colesterol LDL con los tratamientos actuales, especialmente aquellos con alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos.

**Objetivos:** determinar el efecto de la combinación de simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la íntima a la media carotídea de pacientes diabéticos con colesterol LDL mayor de 130 mg/dL.

**Pacientes y métodos:** estudio abierto y ciego para los evaluadores de laboratorio y ultrasonografía. Se incluyeron 16 pacientes con diabetes tipo 2, de los que se registró: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, cintura, tensión arterial, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades concomitantes, tratamientos y hemoglobina glucosilada. También se determinó TGO, TGP, CPK, perfil de lípidos, espesor de la íntima a la media carotídea y función endotelial, al inicio y ocho semanas después del tratamiento.

**Resultados:** los valores del colesterol total disminuyeron de  $232.25 \pm 24.2$  a  $126 \pm 34.9$  (-45.68%), los de LDL de  $144.3 \pm 12.8$  a  $52.5 \pm 29.02$  (-63.88%), los de triglicéridos de  $211.06 \pm 90.3$  a  $162.3 \pm 78.03$  (-23.22%) y los de HDL de  $45.7 \pm 12.01$  a  $40.4 \pm 10.612$  mg/dL (-9.09%), todos con  $p$  menor de 0.05. No hubo cambios en TGO, TGP ni CPK. La vasodilatación dependiente del flujo aumentó de  $14.2$  a  $26.29\%$ , el espesor de la íntima a la media carotídea disminuyó de  $0.91 \pm 0.29$  a  $0.82 \pm 0.22$  mm. Trece pacientes alcanzaron el valor objetivo de menos de 70 mg/dL de colesterol LDL y hubo un solo caso que no alcanzó los 100 mg/dL.

**Conclusiones:** la combinación simvastatina y ezetimiba es inocua y eficaz para alcanzar los valores objetivo de colesterol LDL, pues disminuye la aterosclerosis y mejora la función endotelial en pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** colesterol LDL, diabetes, función endotelial, ezetimiba, simvastatina.

### ABSTRACT

**Background:** Percentage of patients that reach the goal of cholesterol-LDL with current treatments is low, especially those of high risk as diabetics.

**Objective:** To determine the effect of 40 mg simvastatin and 10 mg ezetimibe combination on lipid profile, endothelial function, and thickness of the carotid intima-media in diabetic patients with cholesterol-LDL of 130 mg/dL or higher.

**Patients and methods:** Sixteen type 2 diabetics were included in an open study but blinded for the laboratory and ultrasound evaluators. Sex, age, weight, height, BMI, waist, BP, cardiovascular risk factors, comorbidities and their treatments, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were registered. Values of TGO, TGP, CPK, lipid profile, thickness of intima-media carotid, and endothelial function were measured before and eight weeks after the treatment.

**Results:** Total cholesterol changed from  $232.25 \pm 24.2$  to  $126 \pm 34.9$  (-45.68%), cholesterol-LDL from  $144.3 \pm 12.8$  to  $52.5 \pm 29.02$  (-63.88%), triglycerides  $211.06 \pm 90.3$  to  $162.3 \pm 78.03$  (-23.22%), and cholesterol-HDL from  $45.7 \pm 12.01$  to  $40.4 \pm 10.612$  mg/dL (-9.09%), all with  $p < 0.05$ . There were no changes in TGO, TGP, neither CPK. Endothelium-dependent vasodilatation increased from  $14.2 \pm 10.2$  to  $26.2 \pm 33.9\%$ . Thickness of intima-media carotid decreased from  $0.91 \pm 0.29$  to  $0.82 \pm 0.22$  mm. Thirteen patients reached the goal of less than 70 mg/dL of cholesterol-LDL and only one didn't reach 100 mg/dL.

**Conclusions:** Simvastatin combined with ezetimibe is a sure treatment, effective to reach the goal of the cholesterol-LDL; it decreases atherosclerosis and improves endothelial function in diabetic patients.

**Key words:** atherosclerosis, cholesterol-LDL, Diabetes, endothelial function, ezetimibe, simvastatin.

\* Clínica Cardiometabólica.

\*\* Estudiante de 5° grado.

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

\*\*\* Centro Unión, Diagnóstico Médico, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel: 443 3121148, Fax: 443 3150218. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carranza MJ, Botello GG, Vega GHE, Maldonado VJA. Efecto de la simvastatina y la ezetimiba en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la íntima a la media carotídea en pacientes con diabetes tipo 2 y colesterol LDL por arriba del valor objetivo. Med Int Mex 2008;24(5):334-7.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

El porcentaje de pacientes que alcanza el valor objetivo de colesterol LDL con los tratamientos actuales es bajo, especialmente los de alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos, por lo que se requieren estrategias más estrictas.<sup>1</sup> La combinación de fármacos hipolipemiantes, como estatinas y ezetimiba,<sup>2</sup> ayuda a alcanzar estos valores objetivo. El propósito de este estudio fue determinar el efecto de la combinación entre simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la íntima a la media carotídea de pacientes diabéticos con colesterol LDL mayor de 130 mg/dL.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio tipo PROBE (*prospective, randomized, open, blinded for the end-point evaluators*): prospectivo, al azar, abierto y ciego para los evaluadores de laboratorio y ultrasonido. Se incluyeron 16 pacientes con diabetes tipo 2 (12 mujeres y 4 hombres) que acudieron a la Clínica Cardiometaabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana. De cada paciente se registró: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, cintura, tensión arterial, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades concomitantes y tratamientos, hemoglobina glucosilada (HbA1c). Además se determinó: aspartatoaminotransferasa (AST o TGO), alaninoaminotransferasa (ALT o TGP), creatinfosfocinasa (CPK), perfil de lípidos, espesor de la íntima a la media carotídea a 1 cm de su bifurcación, función endotelial (medición del calibre de la arteria humeral), antes y después de la estimulación mecánica del endotelio, al inicio y ocho semanas después de recibir el tratamiento con 40 mg de simvastatina y 10 mg de ezetimibe.

Las determinaciones se realizaron en un laboratorio con certificación vigente del *American College of Pathologists*; la medición de la función endotelial se hizo de acuerdo con los lineamientos del *American College of Cardiology*<sup>3</sup> y las de la íntima a la media carotídea, a 1 cm de su bifurcación primitiva, mediante sondas de 10 MHz.<sup>4</sup> El mismo evaluador (radiólogo ultrasonógrafo certificado) efectuó estas mediciones.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Para evaluar la diferencia entre los promedios de las variables continuas se utilizó la prueba de la *t* de Student pareada y para la diferencia

entre variables categóricas la de la  $\chi^2$ . Para establecer la relación entre los cambios en la concentración de lípidos y las variables vasculares se utilizó el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson, y entre los tratamientos y la frecuencia de aterosclerosis carotídea y disfunción endotelial se hicieron tablas de contingencia para calcular la razón de momios o probabilidades (RM), con intervalo de confianza de 95% (IC: 95). Se consideró significativa la *p* menor de 0.05.

El Comité de Bioética local aprobó el protocolo de estudio, según los principios de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

## RESULTADOS

Todos los pacientes tuvieron obesidad central, hubo 13 con sobrepeso u obesidad, según el índice de masa corporal, y 12 hipertensos (cuadro 1). Hubo reducciones significativas en el promedio de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL e íntima a la media carotídea; no hubo modificaciones en la concentración de aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferasa, creatinfosfocinasa ni en el porcentaje de vasodilatación dependiente del flujo; sin embargo, este último parámetro mostró tendencia a mayor vasodilatación. La figura 1 muestra la cantidad de casos que alcanzaron los valores objetivo en colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y la normalización de la vasodilatación dependiente del flujo (indicador de la función endotelial), que fue significativamente mayor después del tratamiento. No hubo cambios en la cantidad de pacientes con hipolipoproteíemia- $\alpha$  y aterosclerosis carotídea. Los cambios en el colesterol LDL se asociaron significativamente con reducciones de colesterol HDL y del espesor de la íntima a la media carotídea, además de incrementos en la función endotelial. También, las reduc-

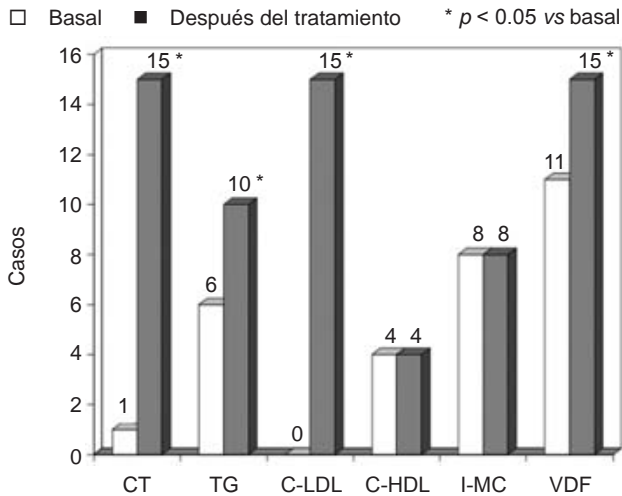
**Cuadro 1.** Características basales de la población estudiada

Característica	Valor (promedio $\pm$ DE)
Hombres/mujeres	4/12
Edad (años)	65.19 $\pm$ 9.5
Peso (kg)	65.76 $\pm$ 13.1
Talla (m)	1.53 $\pm$ 0.07
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 $\pm$ 4.6
Cintura (cm)	96.5 $\pm$ 10.2
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142.02 $\pm$ 24.8
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72.04 $\pm$ 10.11

**Cuadro 2.** Efecto del tratamiento sobre las variables estudiadas

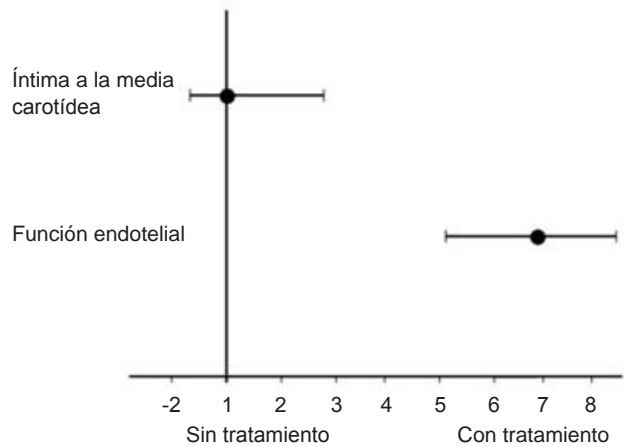
Variable	Basal	Postratamiento
Colesterol total (mg/dL)	232.25 ± 24.2	126 ± 34.9*
Triglicéridos (mg/dL)	211.06 ± 90.3	162.3 ± 78.03**
Colesterol LDL (mg/dL)	144.3 ± 12.8	52.5 ± 29.02*
Colesterol HDL (mg/dL)	45.7 ± 12.01	40.4 ± 10.6*
Aspartatoaminotransferasa (U/L)	22.3 ± 7.2	22 ± 4.2
Alaninoaminotransferasa (U/L)	20.69 ± 8.05	21 ± 5.8
Creatinfosfocinasa (U/L)	81.2 ± 41.2	83.8 ± 45.2
Espesor de la íntima a la media carotídea (mm)	0.91 ± 0.29	0.82 ± 0.22*
Función endotelial (%)	13.06 ± 11.1	25.2 ± 33.03

Valores en promedio ± desviación estándar. \*  $p < 0.01$  vs basal, \*\*  $p < 0.05$  vs basal.

**Figura 1.** Cantidad de casos que alcanzaron los los valores objetivo luego del tratamiento. CT: colesterol total, TG: triglicéridos, C-LDL: colesterol LDL, C-HDL: colesterol HDL, I-MC: espesor de la íntima a la media carotídea, VDF: vasodilatación dependiente del flujo.

ciones de triglicéridos se relacionaron significativamente con disminución en la vasodilatación dependiente del flujo. No hubo relación entre los cambios de colesterol LDL y la concentración de triglicéridos, ni entre los últimos y el espesor de íntima a la media carotídea, o modificaciones en el colesterol HDL.

La figura 2 muestra la influencia del tratamiento en la normalización del espesor de la íntima a la media carotídea (RM: 1 e IC 95% de -0.96 a -2.96, no significativa) y

**Figura 2.** Razón de momios e intervalo de confianza de 95% de la intervención terapéutica sobre la normalización en el espesor de la íntima a la media carotídea y la función endotelial.

la función endotelial (RM: 6.81 con IC 95% entre 4.85 a 8.77, estadísticamente significativa).

## DISCUSIÓN

El efecto de las estatinas en combinación con ezetimiba en el perfil de lípidos ya se ha descrito.<sup>5,6</sup> Este estudio confirma la gran intensidad del efecto reductor en los colesteroles total y LDL, más moderado pero igualmente significativo en triglicéridos y la disminución del colesterol HDL relacionada con la reducción de colesterol LDL; esto sugiere que la reducción del aporte tisular de colesterol, por las LDL, supone una disminución en su captación periférica por las HDL. El efecto de la combinación hipolipemiante en la función endotelial determinada por la vasodilatación dependiente del flujo es menos claro en

**Cuadro 3.** Coeficiente de correlación entre los cambios en el perfil de lípidos y las variables vasculares estudiadas

Correlación	R	p
$\Delta$ C-LDL - $\Delta$ VDF	0.352	< 0.05
$\Delta$ C-LDL - $\Delta$ I-MC	-0.38	< 0.05
$\Delta$ C-LDL - $\Delta$ C-HDL	0.47	< 0.05
$\Delta$ C-LDL - $\Delta$ TG	0.22	> 0.05
$\Delta$ TG - $\Delta$ VDF	0.73	< 0.01
$\Delta$ TG - $\Delta$ I-MC	0.25	> 0.05
$\Delta$ TG - $\Delta$ C-HDL	0.15	> 0.05

$\Delta$  = diferencia, C-LDL: colesterol LDL, C-HDL: colesterol HDL, TG: triglicéridos, VDF: vasodilatación dependiente del flujo, I-MC: íntima a la media carotídea.

pacientes diabéticos, pues diversos estudios<sup>7</sup> con diferentes estatinas en monoterapia muestran desde efectos favorables muy significativos hasta resultados negativos que sugieren que la mejoría de la función endotelial no se debe a la liberación de óxido nítrico y, por tanto, no pueden evaluarse mediante vasodilatación dependiente del flujo. En este estudio se utilizó la estimulación isquémica y el hiperflujo en el brazo,<sup>8</sup> maniobra que ocasiona mayor vasodilatación que el estímulo en el antebrazo, con lo que se obtuvo mejoría en la cantidad de pacientes que normalizó su respuesta al flujo arterial. Existen pocos datos de la combinación con simvastatina y ezetimibe en la función endotelial; sin embargo, una publicación reciente<sup>9</sup> señala que estos fármacos, en monoterapias, mejoran dicha función en pacientes con artritis reumatoide, mientras que el presente estudio es el primero en reportar la influencia de la combinación en la vasodilatación dependiente del flujo, que indica una tendencia a la mejoría en el promedio de respuesta, pero con normalización de la función endotelial en la mayoría de los pacientes.<sup>10</sup> También se encontró que la correlación más fuerte entre la mejoría de la función endotelial y el efecto hipolipemiante del tratamiento resultó en disminución de triglicéridos, cuyas concentraciones a menudo se encuentran elevadas en los pacientes diabéticos y forman parte de la dislipidemia del síndrome metabólico, tan común en nuestro medio.

En la actualidad se discute si la simvastatina y la ezetimiba, con su efecto en el espesor de la íntima a la media carotídea, no tiene ventajas sobre la simvastatina en monoterapia. Este estudio muestra una reducción significativa en el promedio del espesor de la íntima a la media carotídea, sin elevación de la cantidad de pacientes que logran normalizar su función, aunque en todos disminuyó el parámetro, lo que sugiere que el tratamiento a largo plazo puede ocasionar mayores reducciones del espesor de la pared vascular carotídea y, con el tiempo, a su normalización.

## CONCLUSIONES

La combinación de simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) es un tratamiento inocuo y eficaz para alcanzar los

valores objetivo de colesterol LDL, pues disminuye la aterosclerosis y mejora la función endotelial en pacientes diabéticos.

## REFERENCIAS

1. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
2. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev* 2005;13:322-7.
3. Farnier M, Volpe M, Massad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005;102:327-32.
4. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
5. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005;178:319-25.
6. Carranza MJ, Herrera CA, Lemus CH. Efectos de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre los lípidos séricos en pacientes mexicanos. *Med Int Mex* 2007;23:280-5.
7. González CA, Rubio-Guerra AF, Pavía A, Redding FJ, et al. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. *Clin Drug Invest* 2007;27(5):333-7.
8. Beishuizen ED, Tamsma JT, Jukema JW, van de Ree MA, et al. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2005;28:1668-74.
9. Papaionnou GI, Seip RL, Grey NJ, Katten D, et al. Brachial artery reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria (from the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics-brachial artery reactivity study). *Am J Cardiol* 2004;94(3):294-9.
10. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:852-8.