

CASOS CLÍNICS D'HIPERTRIGLICERIDÈMIA?

Xavier Pintó

Unitat de Lípids i Risc Vascular. Medicina Interna.
Hospital de Bellvitge. CiberObn. Idibell. Fipec. UB.

Dona 58 anys

Diabetis tipus 2. Sobrepès (IMC 27kg/m²). Tabaquisme de 20 cig/dia

MPOC sense tractament habitual

HTA. PA actual 127/83 mmHg. Pols 74x'.

Ecografia abdominal: Esteatosi grau 1. Colelitiasi no complicada

ECG: Normal

Analítica

- Glucosa basal 234 mg/dL; HbA1c 9.4%; Microalbuminuria (MAU) 144 mg/g
- Colesterol T 197 mg/dL; cHDL 35; c-No HDL 162; TG 320 mg/dL
- ALT 55 (U/L); AST 56 (U/L); GGT 49 (UL); BR (N)

Tractament actual

- Gemfibrozilo 900 mg/día
- Sitagliptina 50mg/Metformina 850 mg/12h
- Losartan 50mg/día
- Repaglinida 1c/8h

Mujer 58 años

Diabetis tipus 2. Sobrepes (IMC 27kg/m²). Tabaquisme 20 cig/dia
MPOC sense tractament habitual.
HTA. PA actual 127/83 mmHg. Pulso 74x'.

Eco abdominal: Esteatosi grau 1. Colelitiasi
ECG: Normal

Analítica

- Glucosa basal 234 mg/dL; Hba1c 9.4%; Microalbuminuria (MAU 144mg/g)
- Colesterol T 197 mg/dL; cHDL 35; c-No HDL 162; TG 320 mg/dL
- ALT 55; AST 56; GGT 49; BR (N).

Tractament actual

- Gemfibrozilo 900 mg/dia
- Sitagliptina 50mg/Metformina 850mg/12h
- Losartan 50mg/dia
- Repaglinida 1c/8h

**Diagnòstics**

- DM2. LOD
- HTA
- Tabaquisme. MPOC
- Sobrepès. Esteatosi hepàtica. Litiasi biliar.
- Dislipèmia: HTG amb hipoalfalipoproteïnèmia

¿Quines mesures terapèutiques indicariem?

1. Millorar el control de la diabetis
2. Tractament del tabaquisme

Tobacco Addiction

Peter Selby, M.B., B.S., and Laurie Zawertailo, Ph.D.

S'ha d'aconsellar a tots els fumadors que deixin de fumar tan aviat com sigui possible.

Els fumadors de 5 o més cig/dia han de rebre tractament amb fàrmacs i assessorament.

S'han d'oferir tots els medicaments aprovats i basats en l'evidència i ajudar al pacient a prendre una decisió informada.

Mujer 58 años

Diabetes tipus 2. Sobrepes (IMC 27kg/m²). Tabaquisme 20 cig/dia
MPOC sense tractament habitual.
HTA. PA actual 127/83 mmHg. Pulso 74x'.

Eco abdominal: Esteatosi grau 1. Colelitiasi
ECG: Normal

Analítica

- Glucosa basal 234 mg/dL; Hba1c 9.4%; Microalbuminuria (MAU 144mg/g)
- Colesterol T 197 mg/dL; cHDL 35; c-No HDL 162; TG 320 mg/dL
- ALT 55; AST 56; GGT 49; BR (N).

Tractament actual

- Gemfibrozilo 900 mg/dia
- Sitagliptina 50mg/Metformina 850mg/12h
- Losartan 50mg/dia
- Repaglinida 1c/8h



Diagnòstics

- DM2. LOD
- HTA
- Tabaquisme. Mpoc
- Sobrepeso. Esteatosi hepàtica. Litiasi biliar.
- Dislipèmia: HTG con hipoalfalipoproteinèmia

Quines mesures terapèutiques indicariem?

1. Millorar el control de la diabetis
2. Tractament del tabaquisme
3. Dislipèmia:

Colesterol Total: 197; Triglicéridos 320; C-LDL 98; c-No HDL 162; c-HDL 35 (mg/dL)

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Patients with type 2 diabetes mellitus

Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD. ^{87, 93-95} <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria • eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) • Proteinuria (ACR >300 mg/g) • Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

Recommendation for the treatment of dyslipidaemias in diabetes mellitus

In patients with type 2 DM at very high risk (e.g. with established ASCVD and/or severe TOD) intensive lipid-lowering therapy, ultimately aiming at $\geq 50\%$ LDL-C reduction <i>and</i> an LDL-C of <1.4 mmol/L (55 mg/dL) is recommended.	I	A
In patients with type 2 DM >40 years at high risk, lipid-lowering treatment with an ultimate LDL-C goal of $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) is recommended.	I	A

CV RISK

LDL-C GOAL
mg/dL

•SCORE <1%

•SCORE ≥1% and <5%
•Young patients (T1DM<35 years; T2DM<50 years) with DM duration <10years without other risk factors

•SCORE ≥5% and <10%
•Markedly elevated single risk factors, in particular TC>8 mmol/L (310 mg/dL) or LDL-C>4.9 mmol/L (190 mg/dL) or BP≥180/110mmHg
•FH without other major riskfactors
•Moderate CKD (eGFR 30–59mL/min)
•DM w/otarget organ damage, with DM duration ≥10 years or other additional risk factor

•ASCVD (clinical/imaging)
•SCORE ≥10%
•FH with ASCVD or with another major risk factor
•Severe CKD (eGFR <30mL/min)
•DM & target organ damage: ≥3 major risk factors; or early onset of T1DM of long duration (>20 years)

Low

<116

Non-HDL-C GOAL
mg/dL

apoB GOAL
mg/dL

Moderate

<100

<130

<100

High

<70

<100

<80

+
& ≥50%
reduction
from
baseline

Very-High

<55

<85

<65

Mujer 58 años

Diabetis tipus 2. Sobrepes (IMC 27kg/m²). Tabaquisme 20 cig/dia
MPOC sense tractament habitual.
HTA. PA actual 127/83 mmHg. Pulso 74x'.

Eco abdominal: Esteatosi grau 1. Colelitiasi
ECG: Normal

Analítica

- Glucosa basal 234 mg/dL; Hba1c 9.4%; Microalbuminuria (MAU 144mg/g)
- Colesterol T 197 mg/dL; cHDL 35; c-No HDL 162; TG 320 mg/dL
- ALT 55; AST 56; GGT 49; BR (N).

Tractament actual

- Gemfibrozilo 900 mg/dia
- Sitagliptina 50mg/Metformina 850mg/12h
- Losartan 50mg/dia
- Repaglinida 1c/8h



Diagnòstics

- DM2. LOD
- HTA
- Tabaquismo. Mpoc
- Sobrepeso. Esteatosis hepática. Litiasis biliar.
- Dislipèmia: HTG con hipoalfalipoproteinèmia

Quines mesures terapèutiques indicariem?

1. Millorar el control de la diabetis
2. Tractament del tabaquisme
3. Dislipèmia:

Colesterol Total: 197; Triglicèridos 320; C-LDL 98; c-No HDL 162; c-HDL 35 (mg/dL)

TRACTAMENT: Stop gemfibrozilo + Estatina d'alta intensidad vs Estatina de moderada intensidad + Ezetimiba

Després de tractament amb rosuvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg:

Colesterol Total: 129; Triglicèrids 230; C-LDL 45; c-No HDL 162; c-HDL 38 (mg/dL)

Home de 56 anys

Hipertrigliceridèmia- Pancreatitis aguda greu 2003 que va recidivar en el 2011, 2015, 2016 i 2018.

Sme. Depressiu.

Diabetis mellitus.

TAC abdominal: calcificacions. CMR: “sense troballes”.

No insuficiència pancreàtica exocrina (prova de l'alè)

PA 132/92. Pols 101 x'. Pes 91,5 Kg Alçada 1,79m; IMC 28,5 kg/m²

Ecografia abdominal: Esteatosi hepàtica. Pròstata de dimensions augmentades.

ECG: Normal

Full: <input type="text" value="Bioquímica, sèrum"/>	06/07/2022	22/06/2022	02/05/2022	14/03/2019	23/01/2019	27/12/2018
<input type="checkbox"/> GLUCOSA-SÈRUM	6,3 mmol/L	8,13 mmol/L	8,1 mmol/L	13,22 mmol/L	10,8 mmol/L	10,9 mmol/L
<input type="checkbox"/> HEMOGLOBINA GLICADA (A1C)-SANG	7,4 %	7,9 %	8,1 %		8,7 %	
<input type="checkbox"/> CREATININI-SÈRUM	62 µmol/L	61 µmol/L	69 µmol/L	76 µmol/L		72 µmol/L
<input type="checkbox"/> PERFIL-ESTIMACIÓ FILTRAT GLOMERULAR (SEGONS CKD-EPI)-SÈRUM	>90 mL/min	>90 mL/min	>90 mL/min	>90 mL/min		>90 mL/min
<input type="checkbox"/> FILTRAT GLOMERULAR (ESTIMACIÓ SEGONS MDRD4)-SÈRUM						
<input type="checkbox"/> URAT-SÈRUM		243,22 µmol/L				
<input type="checkbox"/> TRIGLICÈRID-SÈRUM	4,55 mmol/L	6,31 mmol/L	7,40 mmol/L	4,8 mmol/L	4,63 mmol/L	19,4 mmol/L
<input type="checkbox"/> COLESTEROL-SÈRUM	3,36 mmol/L	3,54 mmol/L	4,29 mmol/L	3,62 mmol/L	3,37 mmol/L	12,74 mmol/L
<input type="checkbox"/> COLESTEROL D'HDL-SÈRUM	0,76 mmol/L	,65 mmol/L	0,73 mmol/L	0,75 mmol/L	,65 mmol/L	0,36 mmol/L
<input type="checkbox"/> COLESTEROL D'LDL (CÀLCUL FRIEDEWALD)-SÈRUM	T mmol/L	T mmol/L	T mmol/L	T mmol/L		T mmol/L
<input type="checkbox"/> COLESTEROL NO HDL-SÈRUM	2,60 mmol/L	2,89 mmol/L	3,56 mmol/L	2,87 mmol/L	2,72 mmol/L	12,38 mmol/L
<input type="checkbox"/> QUOCIENT COLESTEROL / COLESTEROL D'HDL-SÈRUM		183615819 1		0,20718232 1		0,028257457 1
<input type="checkbox"/> CALCI-SÈRUM		2,44 mmol/L		2,39 mmol/L		
<input type="checkbox"/> FOSFAT-SÈRUM		1,2 mmol/L				
<input type="checkbox"/> BILIRUBINA-SÈRUM		9,4 µmol/L		5,7 µmol/L	6 umol/L	5,9 µmol/L
<input type="checkbox"/> ASPARTAT AMINOTRANSFERASA-SÈRUM	38 U/L	69,5 U/L	35 U/L	0,49 µkat/L	28 U/L	0,98 µkat/L
<input type="checkbox"/> ALANINA AMINOTRANSFERASA-SÈRUM	42 U/L	61,7 U/L	41 U/L	0,78 µkat/L	42 U/L	0,89 µkat/L
<input type="checkbox"/> GAMMA-GLUTAMIL TRANSFERASA-SÈRUM		44,1 U/L		0,6 µkat/L	30 U/L	0,92 µkat/L
<input type="checkbox"/> CREATINA CINASA-SÈRUM						
<input type="checkbox"/> FOSFATASA ALCALINA-SÈRUM		35,6 U/L		0,9 µkat/L	50 U/L	0,95 µkat/L

Indicació:

L'estudi de les variants c.*724C>G (ZPR1), c.56C>G (APOA5), c.1337T>C (GCKR), rs12678919A>G (LPL), rs7811265T>C (BAZ1B) i rs2954029A>T (TRIB) és útil per establir si un individu té un risc augmentat de desenvolupar hipertrigliceridèmia (2-10 mmol/L). No s'inclou l'estudi de les variants responsables de trastorns monogènics recessius com ara el dèficit d'LPL o APOC2 ni altres variants molt poc prevalents a la nostra població i sense penetrància completa.

Resultat:

EL PACIENT PRESENTA 3 VARIANTS EN HETEROZIGOSI I 2 EN HOMOZIGOSI RELACIONADES AMB LA SUSCEPTIBILITAT A LA HIPERTRIGLICERIDÈMIA

DNA(San)—Gen ZPR1 (c.724C>G) Genotip CG*

DNA(San)—Gen APOA5(c56C>G) Genotip CC

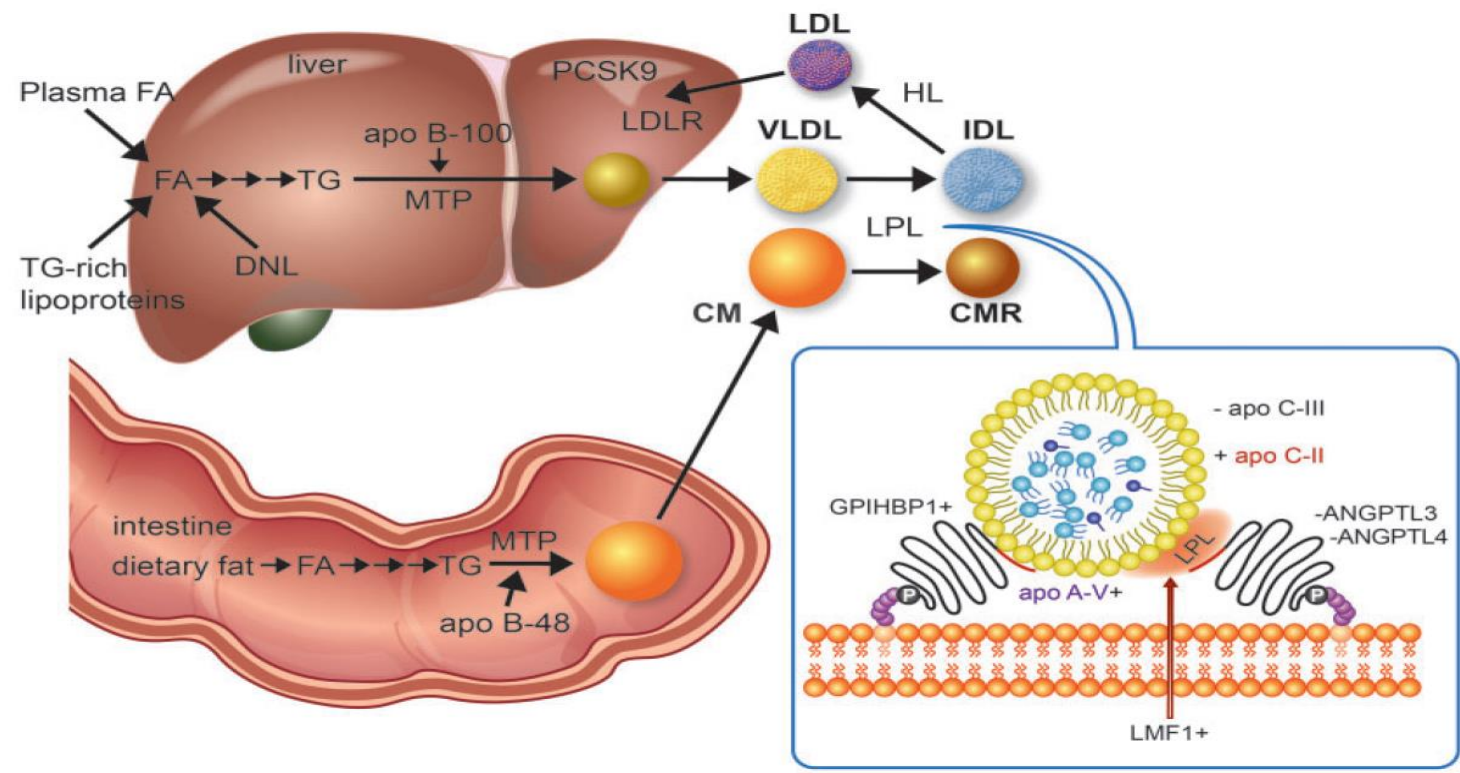
DNA(San)—Gen GCKR (c.1337C>T) Genotip CT*

DNA(San)—Gen LPL (rs12678919A>G) Genotip AA*

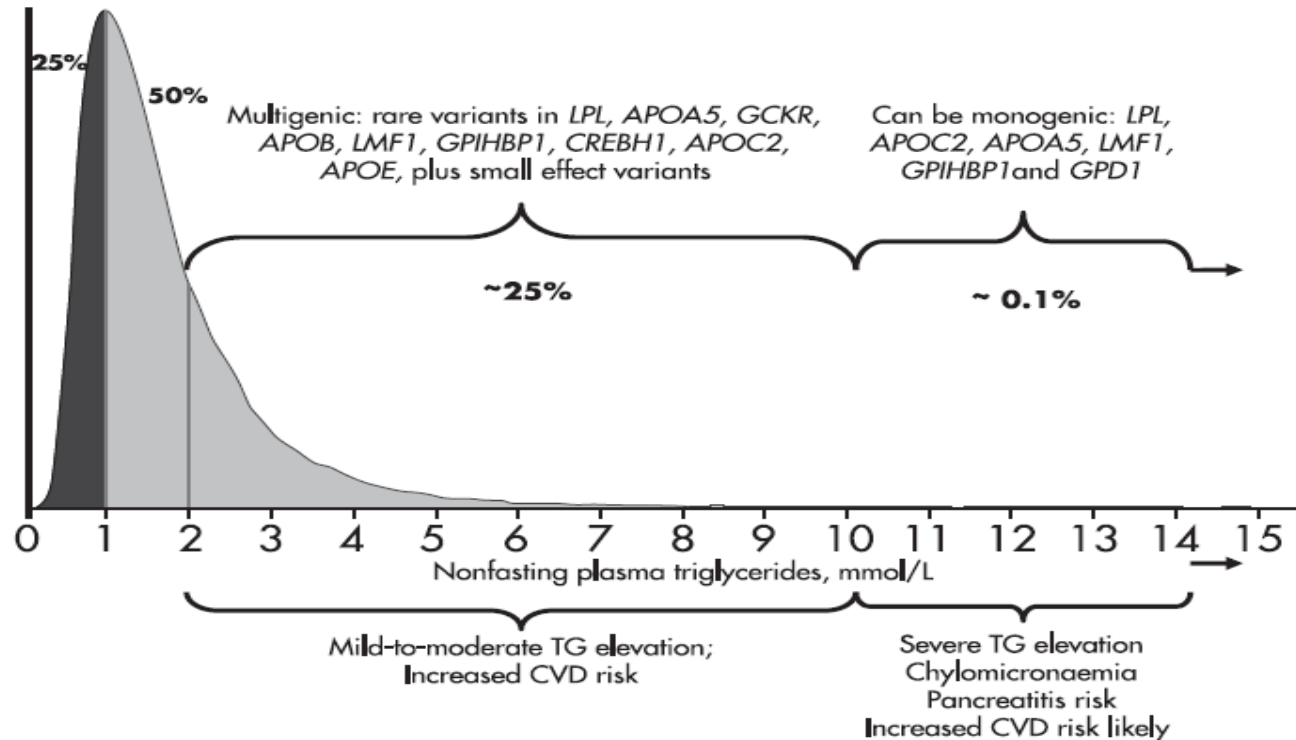
DNA(San)—Gen BAZ1B (rs7811265T>C) Genotip TT*

DNA(San)—Gen TRIB (rs2954029A>T) Genotip AT*

METABOLISME DE LES LIPOPROTEÏNES RIQUES EN TRIGLICÈRIDS



BASES GENÈTIQUES DE LA HIPERTRIGLICERIDÈMIA

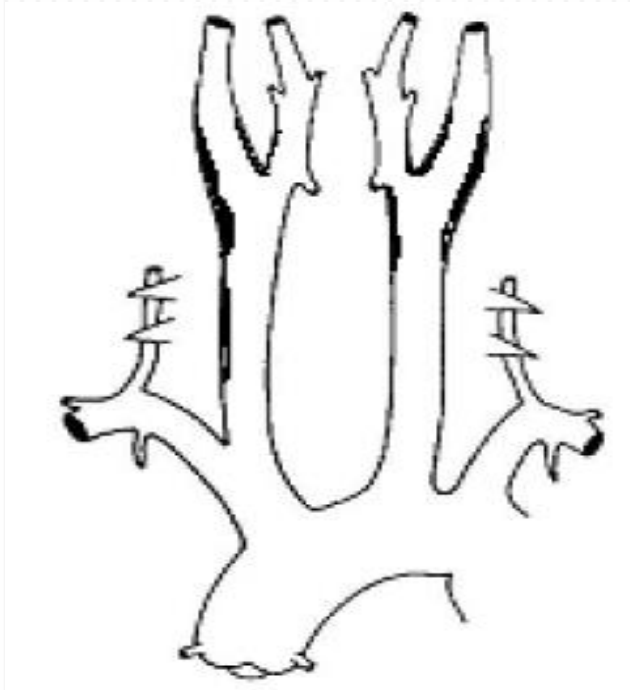


HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE - QUILOMICRONEMIA

≥ 890 mg/dL
(≥ 10 mmol/L)

QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

QUILOMICRONEMIA MULTIFACTORIAL



Dreta
V. Sist.
V. Diast
ONDA
GIM
PLACA
PLACA

CPp	Cint p.	Cint d.	Vert	Scf.
76	59	81	42	92
13	19	31	12	
Normal	16-50 %	1-15 %	Normal	Normal
1.1mm				
Llisa	Irregular			
Homogènia	Heterogènia			

Esquerra
V. Sist.
V. Diast
ONDA
GIM
PLACA
PLACA

CPp	Cint p.	Cint d.	Vert	Scf.
79	46	77	44	101
14	19	26	11	
Normal	16-50 %	1-15 %	Normal	Normal
1.1mm				
Llisa	Irregular			
Homogènia	Calcificada			

• **Informe :**

Dreta:

S'observa placa llisa i homogènia a caròtida primitiva.

L'artèria caròtida interna presenta placa irregular i heterogènia.

L'ona a nivell de caròtida interna proximal de tipus C és indicativa del 16-50 % d'estenosi.

Distalment l'ona passa a ser de tipus B i és indicativa del 1-15 % d'estenosi.

L'artèria vertebral és de calibre normal i no s'observen lesions a nivell del seu òstium.

Doppler de subclàvia i vertebral normals.

Esquerra:

S'observa placa llisa i homogènia a caròtida primitiva.

L'artèria caròtida interna presenta placa irregular i calcificada.

L'ona a nivell de caròtida interna proximal de tipus C és indicativa del 16-50 % d'estenosi.

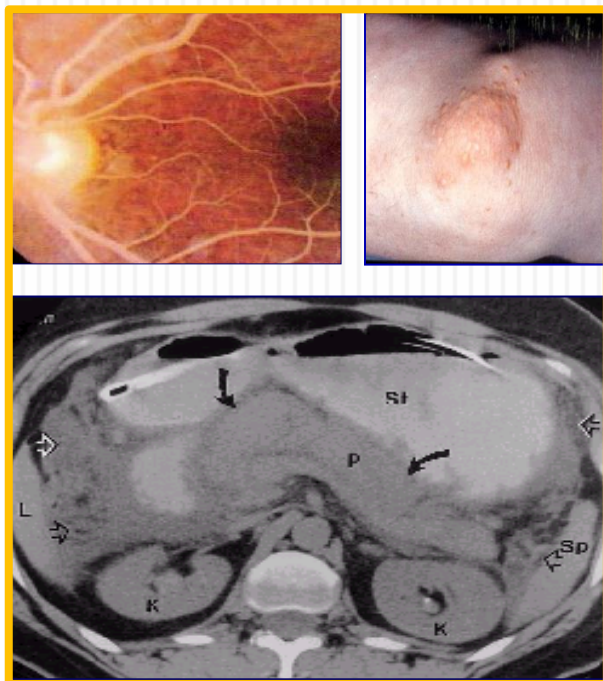
Distalment l'ona passa a ser de tipus B i és indicativa del 1-15 % d'estenosi.

L'artèria vertebral és de calibre normal i no s'observen lesions a nivell del seu òstium.

Doppler de subclàvia i vertebral normals.

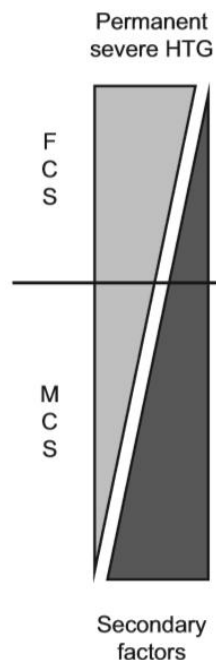
OD: ESTENOSI MODERADA BILATERAL

ETIOLOGIA I MANIFESTACIONS DE LA HIPERTRIGLICERIDÈMIA GREU



• QUILOMICRONÈMIA FAMILIAR (monogènica -tipus I)

- A Homozygous coding mutation, *LPL*
- B Homozygous coding mutation, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1*
- C Composite heterozygous coding mutation, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1*



- D Composite heterozygous coding mutation + susceptibility variants, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1*
- E Combination of variants/genetic load, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1*, *APOE*, *APOC3*...
- F Sporadic hyperchylomicronaemia
One or no minor functional variant

• QUILOMICRONÈMIA MULTIFACTORIAL (poligènica -tipus V)

RAZÓN DE RIESGO DE PANCREATITIS AGUDA SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS

Triglycerides, mg/dL (mmol/L)	Individuals (Events)	Events per 10000 Person-Years
<89 (<1.00)	31 044 (72)	2.7
89-176 (1.00-1.99)	54 215 (200)	4.3
177-265 (2.00-2.99)	19 427 (89)	5.5
266-353 (3.00-3.99)	6 773 (35)	6.3
354-442 (4.00-4.99)	2 485 (16)	7.5
≥443 (≥5.00)	2 100 (22)	12

Age and Sex Adjusted (*P* for Trend 1×10^{-9})

HR (95% CI)

[Reference]

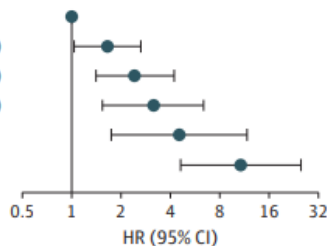
1.7 (1.0-2.7)

2.4 (1.4-4.2)

3.2 (1.6-6.5)

4.6 (1.8-12)

11 (4.7-26)



Multivariable Adjusted (*P* for Trend 6×10^{-8})

HR (95% CI)

[Reference]

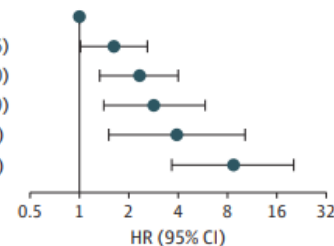
1.6 (1.0-2.6)

2.3 (1.3-4.0)

2.9 (1.4-5.9)

3.9 (1.5-10)

8.7 (3.7-20)



Triglycerides, mg/dL (mmol/L)	Individuals (Events)	Events per 10000 Person-Years
<89 (<1.00)	31 044 (72)	2.7
89-176 (1.00-1.99)	54 215 (200)	4.3
177-265 (2.00-2.99)	19 427 (89)	5.5
266-353 (3.00-3.99)	6 773 (35)	6.3
354-442 (4.00-4.99)	2 485 (16)	7.5
≥443 (≥5.00)	2 100 (22)	12

Multivariable and Alcohol Intake Adjusted (*P* for Trend 8×10^{-8})

HR (95% CI)

[Reference]

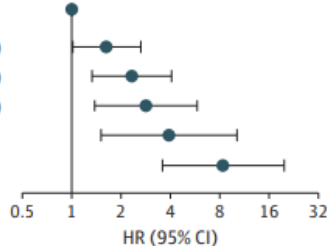
1.6 (1.0-2.6)

2.3 (1.3-4.1)

2.9 (1.4-5.9)

3.9 (1.5-10)

8.5 (3.6-20)



Multivariable and Diabetes and BMI Adjusted (*P* for Trend 8×10^{-5})

HR (95% CI)

[Reference]

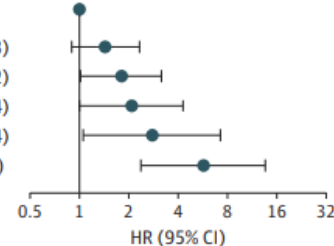
1.4 (0.9-2.3)

1.8 (1.0-3.2)

2.1 (1.0-4.4)

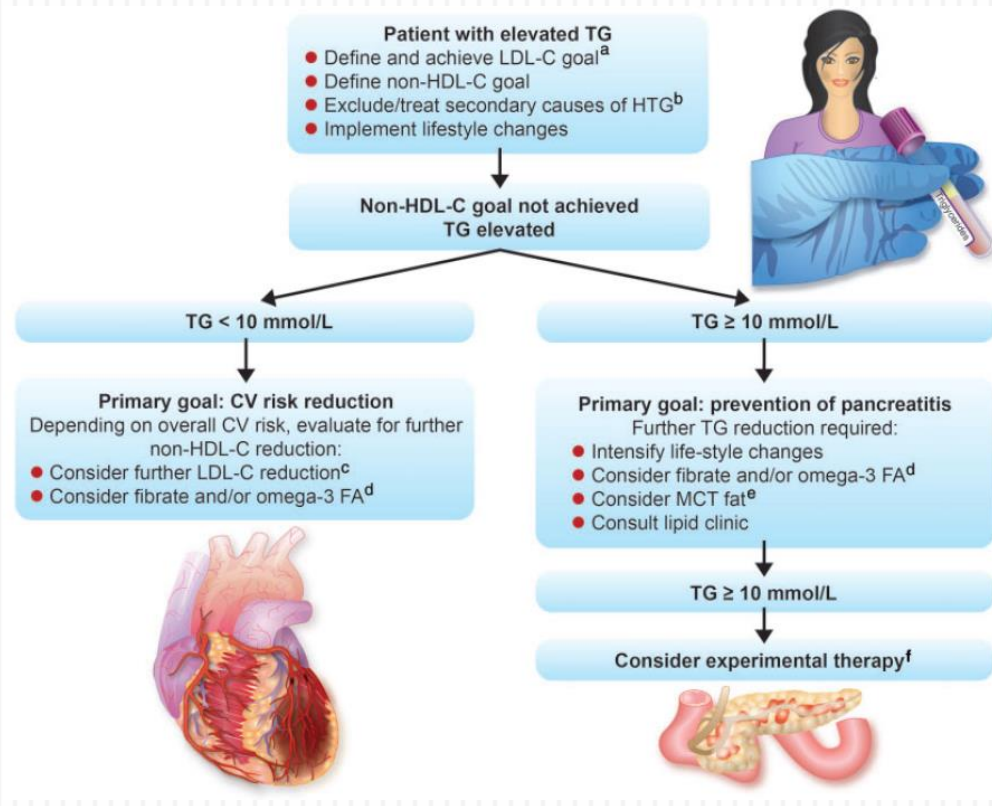
2.8 (1.1-7.4)

5.8 (2.4-14)



Val	Medicament	Principi Actiu	Posologia
	ABASAGLAR 100 UNIDADES/ML KWIKPEN 5 PLUMAS PRECARGADA 3ML SOLUCION INYECTABLE	INSULINA GLARGINA	20 x 24 h.
	ADIRO 100MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG	ACID ACETILSALICILIC	1 x 24 h.
	APIDRA 100U/ML SOLOSTAR 5 PLUMAS 3ML SOLUC INYECTA	INSULINA GLULISINA	30 x 24 h.
	ATOZET 10/40MG 30 COMPRIMIDOSRECUBIERTOS CON PELICULA	ATORVASTATINA + EZETIMIBA	1 x 24 h.
	ELONTRIL 150MG 30 COMPRIMIDOSLIBERACION MODIFICADA	BUPROPIO, HIDROCLORUR DE	1 x 12 h.
	ENALAPRIL RATIOPHARM 20MG 28 COMPRIMIDOS EFG	ENALAPRIL, MALEAT	1 x 24 h.
	FORXIGA 10MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA	DAPAGLIFLOZINA	1 x 24 h.
	GLUCAGEN HIPOKIT 1MG 1 INYECTABLE 1ML	GLUCAGO CLORHIDRAT	1 x 365 d.
	METFORMINA CINFA 850MG 50 COMPRIMI RECUB PELIC EFG	METFORMINA, CLORHIDRAT DE	1 x 8 h.
	OMACOR 1000MG 100 CAPSULAS BLANDAS	ESTERS ETÍLICS DELS ÀCIDS OMEGA 3	2 x 12 h.
	SECALIP 145MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PELICULA	FENOFIBRAT	1 x 24 h.
	ZALDIAR 37,5/325MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA	TRAMADOL+PARACETAMOL	1 x 8 h.

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA



HTG PERSISTENTE

TG en ayunas ≥ 150 mg/dL tras 4-12 semanas de cambios en el estilo de vida, dosis máxima tolerada estable de estatina y tratamiento de las causas de HTG secundaria.

Antes del tratamiento con otros fármacos se recomienda Valorie al menos 2 perfiles lipídicos separados 2 semanas

PERFIL LIPÍDICO Y SITUACIÓN DE AYUNO

El aumento de TG en situación postprandial es en la mayoría de las personas de 12-27 mg/dL. Si los TG son > 400 mg/dL hay que repetir la medición en ayunas.

FORMULA DE FRIEDEWALD

En la HTG moderada es preferible la ecuación de Martin-Hopkins