

# CAS CLÍNIC DE DISLIPÈMIA MIXTA

**César Asenjo Vázquez**

CAP Martí i Julià-Cornellà de Llobregat

Grup Lípids CAMFiC.

# Cas clínic

Home de 58 anys que ve a la consulta per primera vegada per control analític.

# Antecedents

- ▶ FAMILIARS:

- No antecedents familiars de dislipèmia, diabetis ni cardiopatia isquèmica precoç

- ▶ PERSONALS:

- Diabetis Mellitus tipus 2 diagnosticada fa 5 anys.
- Hipertensió diagnosticada fa 6 anys.

# Antecedents

- Treball administratiu sedentari. Va caminant a la feina uns 10 ' d'anada i 10' de tornada. El cap de setmana surt a passejar però no regularment.
- No fumador.
- Hàbits dietètics amb excés de greixos saturats.
- Durant la setmana no beu, però el cap de setmana consumeix uns 20 grams d'alcohol/d.

# Tractament

- Metformina 850 mg 1-0-0
- Enalapril 20 mg 1-0-0

# Exploració

- Talla 1.67 cm. Pes 79.8 kg .
- IMC 28.6 kg/m<sup>2</sup>.
- Perímetre cintura 92 cm.
  
- PA 134/88 mmHg.
- No xantomes, ni xantelasmes.

# Analítica (fa 2 anys)

Colesterol total 205 mg/dl.

Triglicèrids 220 mg/dl.

Colesterol-HDL 36 mg/dl.

Colesterol-LDL 121mg/dl.


HbA<sub>1c</sub> 7,8.

Glucosa 122 mg/dl.

Creatinina, FG, GOT/GPT i GGT normal.



# Al final d'aquesta primera visita. Quina serà l'actitud més adequada?

- a. Iniciar tractament amb una estatina.
-  b. Repetir l'analítica per confirmar el diagnòstic
- c. Calcular el risc cardiovascular i si és alt començar tractament amb estatines.
- d. Canvis en l'estil de vida i control analític en 6 mesos.




# Recomanacions per a la recollida de mostres per a la determinació del perfil lipídic

- Mantenir l'estil de vida habitual (dieta, pes, exercici) en les últimes 2-3 setmanes.
- Evitar l'exercici físic intens 3 h abans de l'extracció de sang.
- Dejuni de 12-14 h. Si no fos possible, respectar un mínim de 9 h de dejú.
- Suspendre la medicació que no sigui estrictament necessària un mes abans.
- Extracció de sang amb el pacient assegut (5 min en repòs).
- Evitar l'estasi venosa perllongada (< 2 min).
- Retardar l'extracció almenys 3 setmanes després de canvis dietètics recents (vacances, Nadal, etc.) o d'una malaltia lleu i fins almenys 3 mesos després d'una malaltia greu (p. ex., després d'un infart agut de miocardi).



## Quin paràmetre no cal demanar en un estudi analític bàsic per descartar una dislipèmia secundària?

- a. Tira d'orina
- b. TSH
- c. Àcid úric
- d. Fosfatases alcalines
-  e. Proteïnograma

## ANÀLISI A DEMANAR

### ■ Elevació de CT

- TSH: hipotiroïdisme
- Proteïnuria: síndrome nefròtica
- GPT, fosfatasa alcalina: hepatopatia, colòstasi

### ■ Elevació de TG o CT+TG

- Glucèmia: diabetis mellitus
- Creatinina/filtrat glomerular: insuficiència renal crònica
- Àcid úric: hiperuricèmia
- GGT: consum excessiu d'alcohol

# Dislipèmia Secundària

## Causes Principals

Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Descenso cHDL
Hipotiroidismo	Obesidad	Obesidad
Hepatopatía obstructiva	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus/SM
Síndrome nefrótico	Alcohol	Betabloqueantes
Anorexia nerviosa	Embarazo	Esteroides anabolizantes
Porfiria aguda (PIA)	Derivación ileal	
Gestágenos	Estrés	
Ciclosporina	Hepatitis aguda	
Tiazidas	LES	
	IRC	
	Estrógenos	
	Isotretinoína	
	Betabloqueantes	
	Glucocorticoides	
	Resinas	
	Tiazidas	

# Efecte dels fàrmacs sobre el perfil lipídic

Àmbit mèdic	Grup farmacològic	CT	cLDL	cHDL	TG
Cardiovascular	Diürètics • Hidroclorotiazida	↑	↑	↑	↑
	Betablocadors • B2 no selectius (propranolol, carvedilol i nadolol)	↑	↑	↓	↑
	• B1 selectius (bisoprolol, nebivolol i atenolol)	—	—	—	—
Teràpia hormonal	Estrògens	↓	↓	↑	↑
	Progestàgens		↑	↓	↑
	Estrògens i progestàgens	↓	↓		
	Anticonceptius orals • 2a generació (norgestrel i levonorgestrel)	↑	↑	↓	↑
	• 3a generació (desogestrel i gestodè)				↑
	Tamoxifèn i raloxifè	↓	↓		↑
	Danazol		↑	↓	
Retinoides	Isotretinoïna i acitretina	↑	↑		↑↑
Immunosupressors	Ciclosporina, azatioprina, Sirolimús	↑	↑	↑	↑
Antiretrovirals	Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	↑	↑		↑↑
Antipsicòtics de 2a generació	Clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazole, ziprasidona	↑	↑		↑↑
Antiepilèptics	Carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna	↑			
Corticoides		↑	↑		↑

Franzi Sisó A, Armengol Alegre J, Baena Díez JM, Barceló Colomer E, Ciurana Misol R, Esteve Lafuente E, Fayet Pérez A, et al. Guia de lípids i risc cardiovascular. [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021

# Analítica – 2ª visita

Colesterol total 222 mg/dl.

Triglicèrids 235 mg/dl.

Colesterol-HDL 38 mg/dl.

Colesterol-LDL 137 mg/dl.

HbA<sub>1c</sub> 7,8.

Glucosa 118 mg/dl.

FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Perfil hepàtic complet normal


TSH 3 mU/l

Tira orina : no proteinúria

Albúmina / Creatinina: normal



# Quin és el diagnòstic més probable d'aquest pacient?

- a. Es tracta d'una **dislipèmia 2ria** a sobrepès i a la ingesta d'alcohol.
- b. Es tracta d'un pacient amb una **dislipèmia mixta** però amb **risc baix**.
-  c. Es tracta d'una **dislipèmia 2ria** a la diabetis.
- d. Es tracta d'una **dislipèmia primària** d'alt risc aterogènic.

# Dislipemias mixtas primàries

- 1. Hiperlipèmia familiar combinada**
- 2. Disbetalipoproteïnèmia**



# criteris diagnòstics de la hiperlipèmia familiar combinada/hiperlipèmia mixta poligènica



## 1. Criteris majors d'inclusió

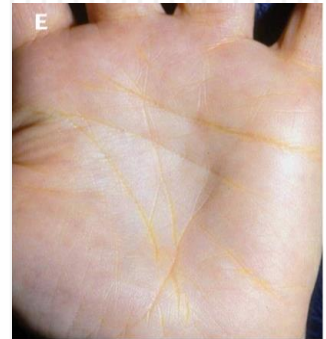
- ▶ En adults: colesterol total > 240 mg/dl o c-LDL > 160 mg/dl i/o triglicèrids > 200 mg/dl amb apo B > 120 mg/dl
- ▶ En menors de 20 anys: colesterol total o TG por encima del percentil 90 segons edat i sexe.
- ▶ Hiperlipidèmia múltiple en familiars de primer grau.
- ▶ Afectació aprox. del 50% dels familiars adults de primer grau.
- ▶ ECV prematura en familiars de primer grau (< 55 anys en homes i < 65 anys en dones)

## 2. Criteris d'exclusió

- ▶ Xantomes en familiars de primer grau.
- ▶ Hipercolesterolèmia pura en nens de la família estudiada.
- ▶ LDL > 300 mg/dl en familiars de primer grau.
- ▶ Presència d'una causa secundària d'hiperlipidèmia en el pacient o en familiars afectats.
- ▶ Presència del genotip d'apo E E2/E2 en afectats.

# Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia)

- Frecuencia: 1-5/5000. Varones > mujeres ( a partir menopausia)
- Herencia: Autosómica recesiva + factores adicionales ( diabetes, obesidad, hipotiroidismo)
- Defecto genético: E2/E2
- Lípidos en plasma:
  - CT y TG elevados: habitualmente > 300 mg/dl
  - Aumento de partículas remanentes (beta-VLDL o IDL)
- Clínica:
  - Xantomas cutáneos, palmares estriados (patognomónicos) tuberoeruptivos.
  - Enfermedad vascular periférica y coronaria prematuras





# Respecte a l'anàlisi quin aspecte del perfil lipídic faltaria valorar?

# Analítica – 2ª visita

Colesterol total 222 mg/dl.

Triglicèrids 235 mg/dl.

Colesterol-HDL 38 mg/dl.

Colesterol-LDL 137 mg/dl.

Colesterol no-HDL 184 mg/dl

<b>Dislipèmia aterogènica</b>	
TG	> 150 mg/dl
cHDL	< 40 mg/dl homes < 45 mg/dl dones
cLDL	> 100 mg/dl
C-no-HDL	> 130 mg/dl
CT/cHDL	>5 homes. > 4,5 dones
LDL petites i denses	TG/cHDL > 2



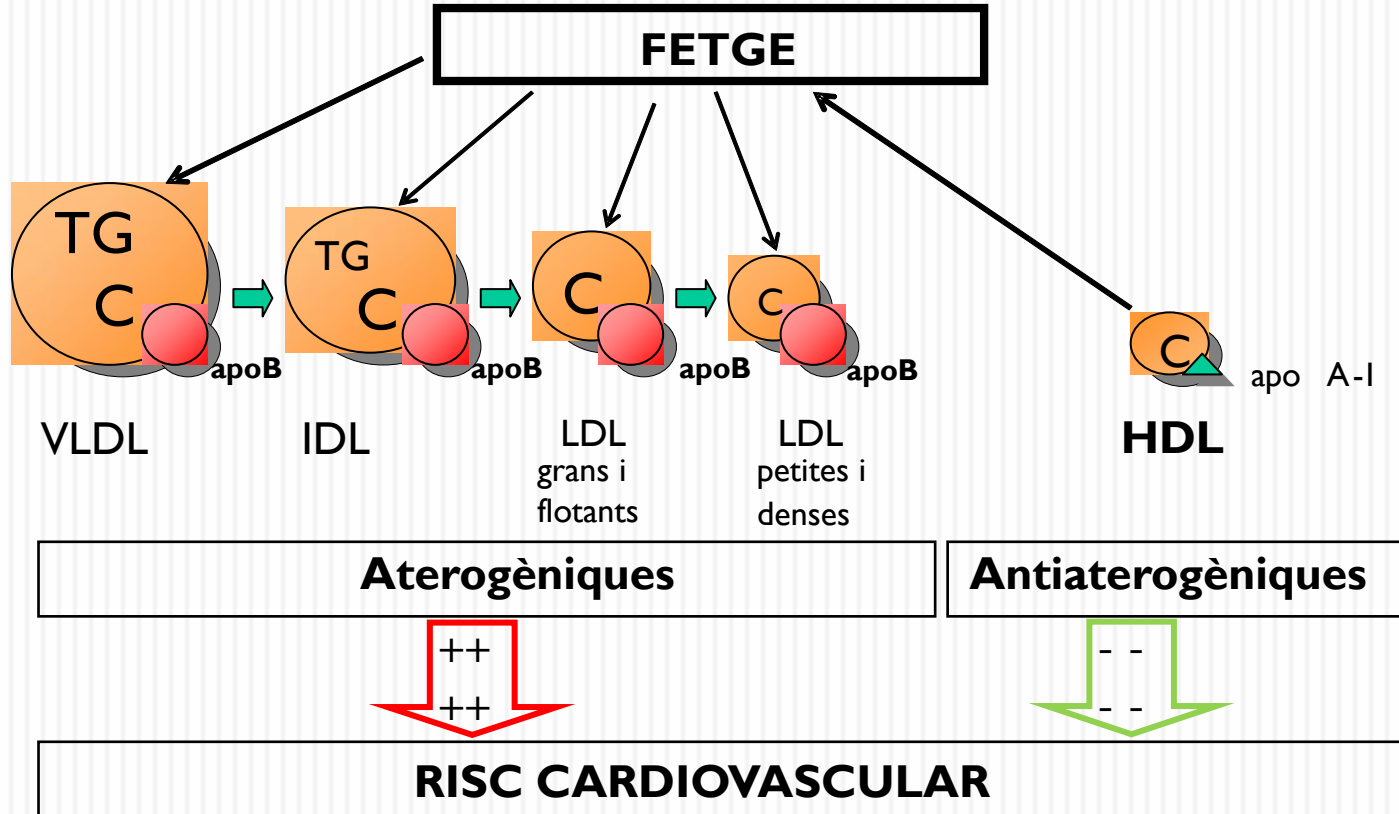
# Respecte a l'analítica quin aspecte del perfil lipídic faltaria valorar?



**CT no-HDL = Colesterol total – C-HDL**

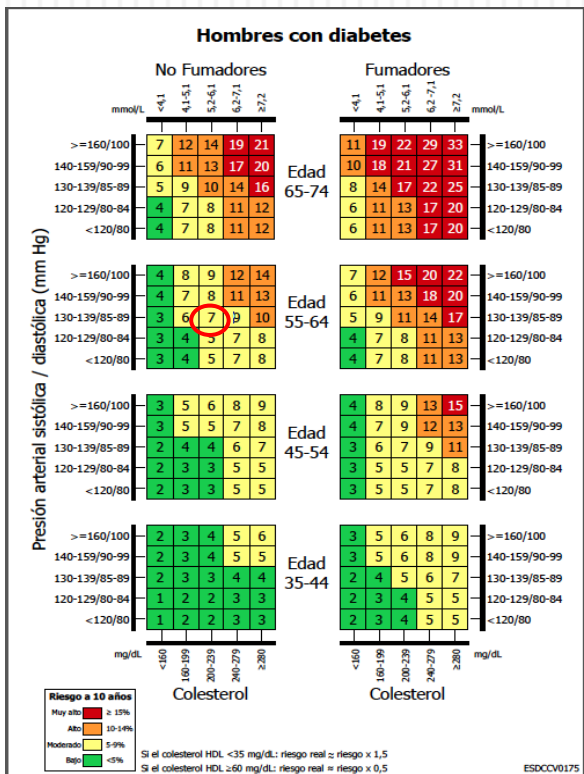
Quan els TG són  $> 200$  mg / dl, el colesterol no-HDL reflecteix amb més exactitud les concentracions de totes les lipoproteïnes aterogèniques

# Concepte del colesterol no-HDL





# Calculem el risc cardiovascular?



## ESC 2021

### 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:<sup>87, 93-95</sup>

- eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria
- eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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).



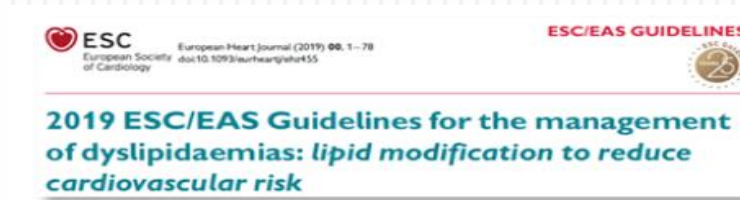
# Quins serien els nivells de colesterol adequats en aquest pacient?

- ? a. C-LDL < 70 i c-No HDL < 100 (mg/dl)
- ? b. c-LDL < 100 i c-No HDL < 130 (mg/dL)
- c. c-LDL < 130 i c-No HDL < 160 (mg/dL)
- ? d. No s'han de marcar objectius de c-LDL

Colesterol total 222 mg/dl.  
Triglicèrids 235 mg/dl.  
Colesterol-HDL 38 mg/dl.  
Colesterol-LDL 137 mg/dl.  
Colesterol no-HDL 184 mg/dl



# Objectius terapèutics per reduir la MCV

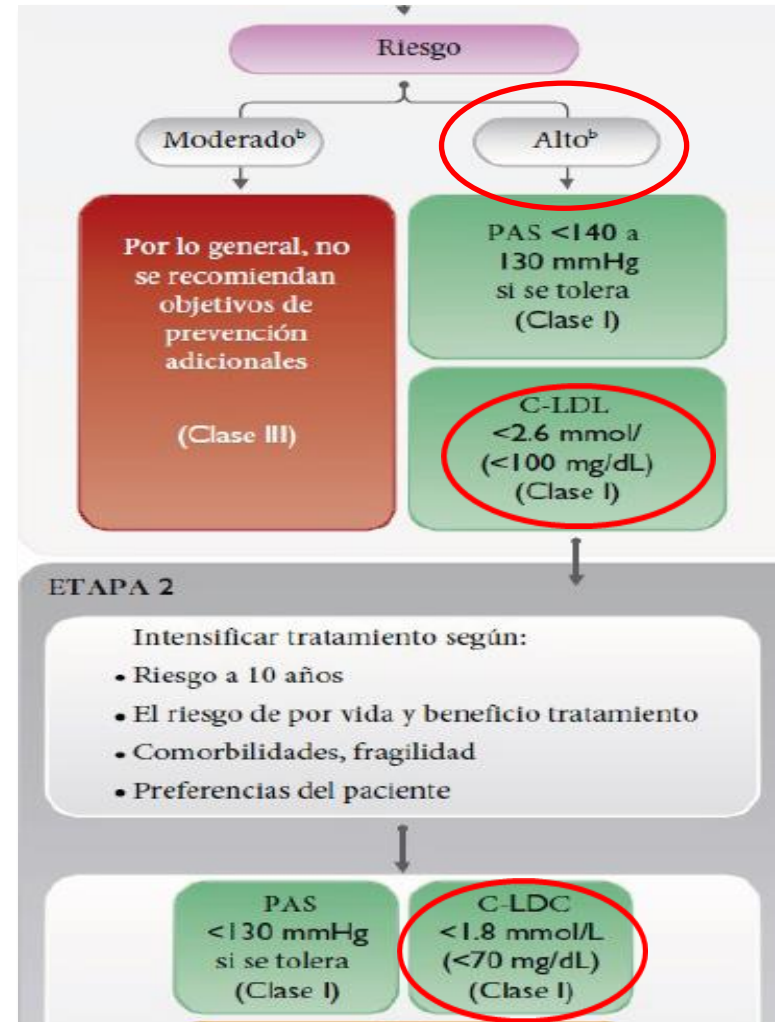


RCV	Objectiu principal	Objectiu secundari*	
	cLDL	C-no HDL	ApoB
Molt alt	< 55 mg/dL + ↓ ≥50%	< 85 mg/dL	< 65 mg/dL
Alt	< 70 mg/dL + ↓ ≥50%	< 100 mg/dL	< 80 mg/dL
Moderat	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	< 100 mg/dL

\*Objectiu secundari en pacients amb hipertrigliceridèmia lleu-moderada (175 a 880 mg/dL), inclosos aquells amb obesitat o síndrome metabòlica, diabetis o malaltia renal crònica.

# Algoritmo de riesgo vascular, objetivos terapéuticos y tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes

Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021



Adaptada Eur Heart J. 2021;42:3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484).



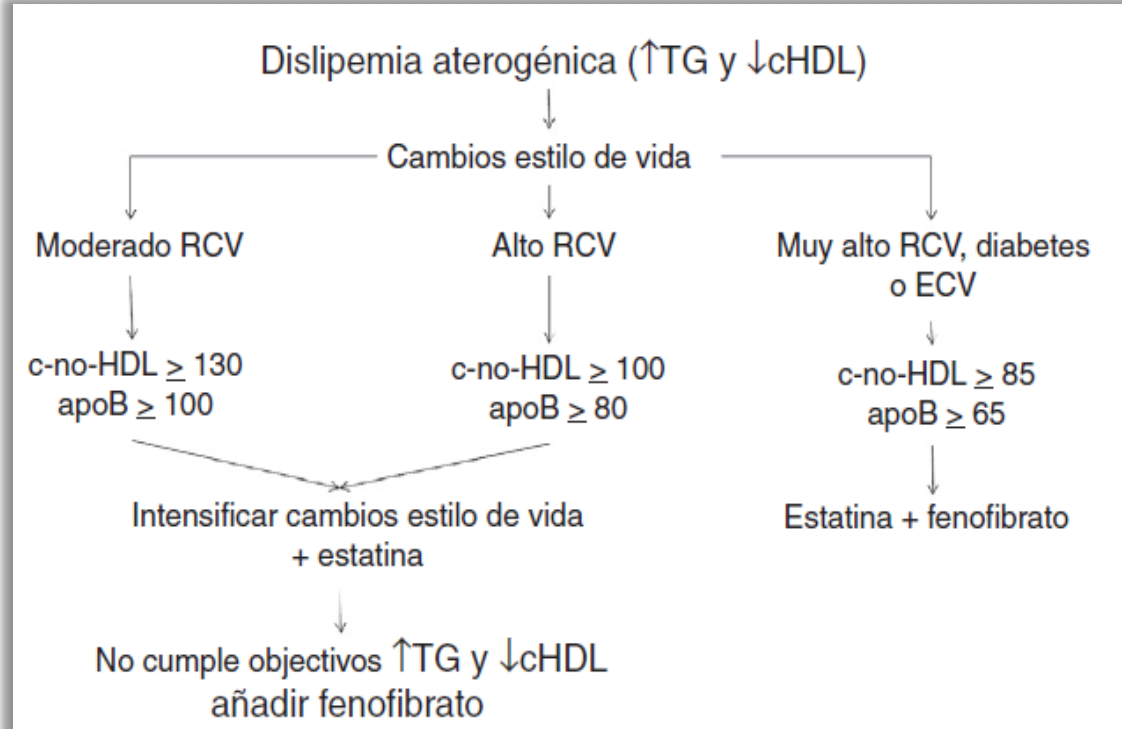
# Quines recomanacions faries a la 2a visita?

Recomanarem que no prengui alcohol, que perdi pes, que faci exercici de forma regular i que disminueixi el consum d'hidrats de carboni i de greixos saturats i a més:

- a. Si no millora en el pròxim **control en 3-6 mesos** iniciar estatines.
- b. Començarem ja tractament farmacològic amb una **estatina de baixa intensitat** perquè es tracta d'un pacient d'alt risc.
- c. Començarem ja tractament farmacològic amb una **estatina de moderada intensitat** perquè es tracta d'un pacient de molt alt risc.
- d. Començarem ja tractament amb una **estatina i un fibrat**.

# Dislipèmia aterogènica

## Algoritme de tractament SEA



# Classificació de les teràpies hipolipemiantes segons la intensitat de reducció del c-LDL.

Tractament de baixa intensitat ↓ cLDL (<30%)	Tractament de Moderada intensitat ↓ cLDL (30-49%)	Tractament d'alta intensitat ↓ cLDL (50-60%)	Tractament de molt alta intensitat ↓ cLDL (>60%)
Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 40-80 mg + Ezetimiba 10 mg
Pravastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg	
Lovastatina 10-20 mg	Simvastatina 20-40 mg	Simvastatina 20-40 mg + Ezetimiba 10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg + Ezetimiba 10 mg
Fluvastatina 40 mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg	
Pitavastatina 1 mg	Lovastatina 40mg	Lovastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg	
Ezetimiba 10 mg	Fluvastatina XL 80 mg	Fluvastatina 80 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Pitavastatina 2 mg	Pitavastatina 2-4 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Simvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Pravastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg	Rosuvastatin 5-10 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Lovastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg		
	Fluvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg		
	Pitavastatina 1 mg + Ezetimiba 10 mg		

# Quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipolipemiant en pacients amb DM2 en prevenció primària?

## Consens

### Diabetis mellitus tipus 2 (DM2)

**DM2 i RC  $\geq$  10%: es recomana** tractar-ho farmacològicament (en  $>$  75 anys, veure apartat de gent gran).

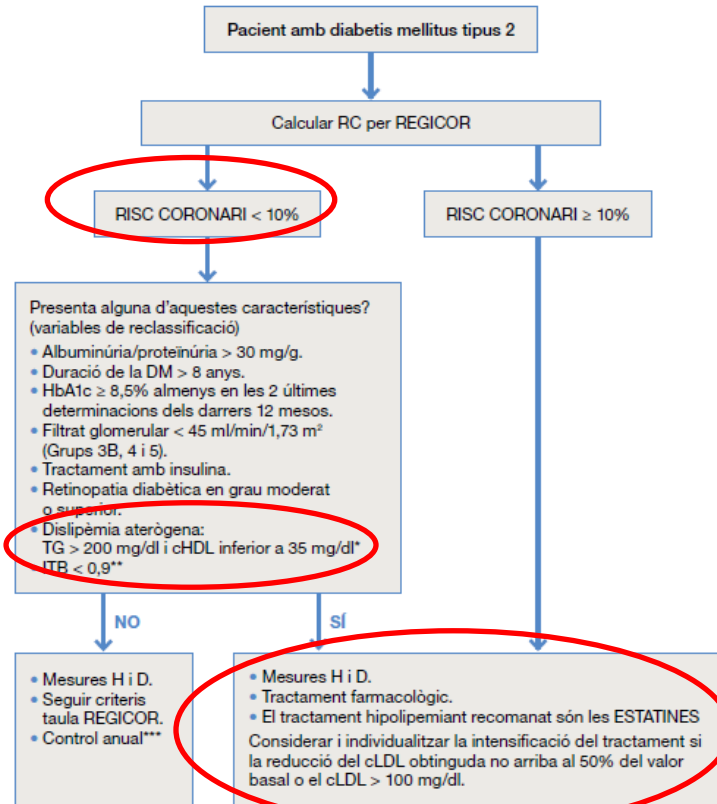
**DM2 i RC  $<$  10%: es recomana individualitzar i considerar** el tractament farmacològic, quan el valor de cLDL sigui  $>$  100 mg/dl, si es compleix alguna de les condicions següents:

- Microalbuminúria/proteinúria.
- DM  $>$  8 anys d'evolució.
- HbA1c (a)  $\geq$  8,5% almenys en les dues últimes determinacions dels darrers 12 mesos.
- Filtrat glomerular  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grups 3B, 4 i 5).
- Tractament amb insulina.
- Retinopatia diabètica en grau moderat o superior.\*\*
- Dislipèmia aterògena: TG  $>$  200 mg/dl i cHDL inferior a 35 mg/dl.\*\*\*
- ITB  $<$  0,9.\*\*\*\*



# Algoritme de tractament de la dislipèmia a la diabetis tipus 2

## Guia ICS 2021



## 2ª VISITA - Recomanacions

- ▶ Es recomanen canvis a l'estil de vida, es programen visites amb infermeria.
- ▶ Control analític en 6 mesos
- ▶ Tractament:
  - Metformina 850 mg 1-0-1
  - Enalapril 20 mg 1-0-0
  - Simvastatina 10 mg 0-0-1



# Analítica 6 mesos

Colesterol total 177 mg/dl.

Triglicèrids 235 mg/dl.

Colesterol-HDL 36 mg/dl.

Colesterol-LDL 94 mg/dl.

Colesterol no-HDL 141 mg/dl



## Quina seria la mesura terapèutica que podria aconseguir de forma realista el control del perfil lipídic?

- a. Canviar a una estatina que sigui més potent, baixi més c-LDL, augmenti més c-HDL y baixi més TG.
- b. Associar fenofibrat 145 mg
- c. Ho deixo igual. Per mi ja està bé.
- d. Associar àcids grassos omega-3

# Impact of specific lifestyle changes on lipid levels

## 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias



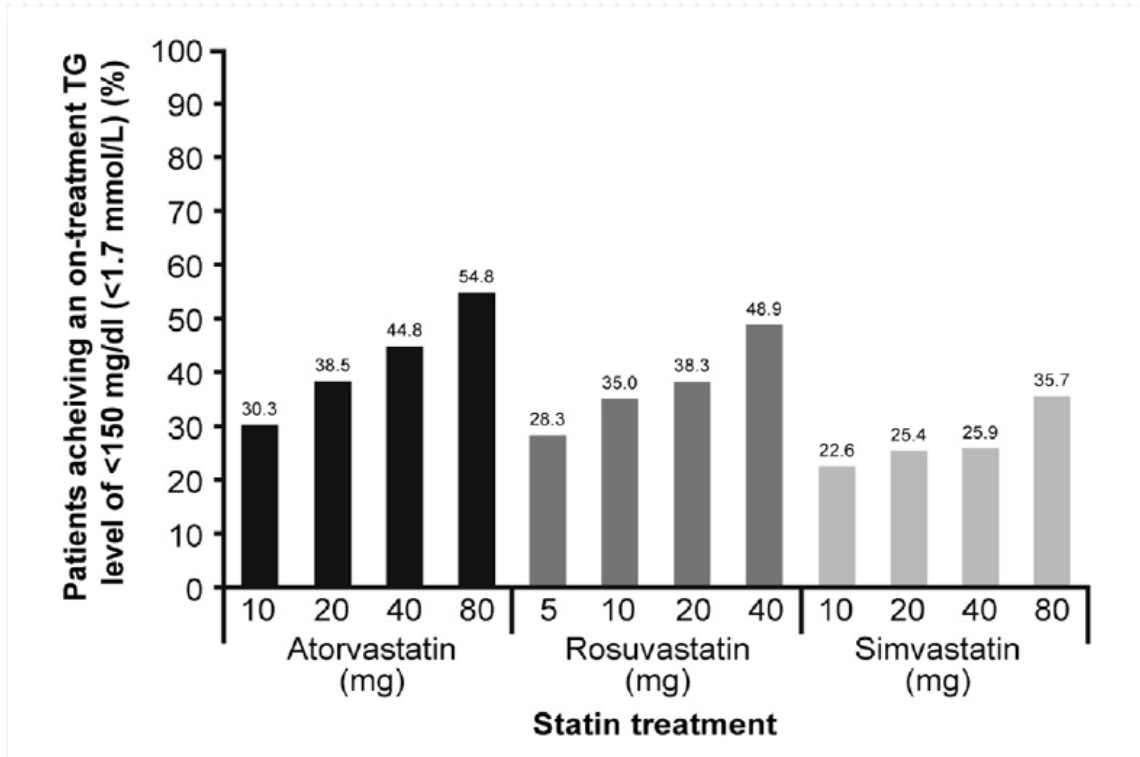
<b>Lifestyle interventions to reduce TG-rich lipoprotein levels</b>		
Reduce excessive body weight	+	<b>A</b>
Reduce alcohol intake	+++	<b>A</b>
Increase habitual physical activity	++	<b>A</b>
Reduce total amount of dietary carbohydrates	++	<b>A</b>
Use supplements of n-3 polyunsaturated fats	++	<b>A</b>
Reduce intake of mono- and disaccharides	++	<b>B</b>
Replace saturated fats with mono- or polyunsaturated fats	+	<b>B</b>
<b>Lifestyle interventions to increase HDL-C levels</b>		
Avoid dietary trans fats	++	<b>A</b>
Increase habitual physical activity	+++	<b>A</b>
Reduce excessive body weight	++	<b>A</b>
Reduce dietary carbohydrates and replace them with unsaturated fats	++	<b>A</b>
Modest consumption in those who take alcohol may be continued	++	<b>B</b>
Quit smoking	+	<b>B</b>

The magnitude of the effect (+++= >10%, ++ = 5-10%, + = <5%) and the level of evidence refer to the impact of each dietary modification on plasma levels of a specific lipoprotein class.

# Tractament farmacològic de les dislipèmies

Clase	Efecto en cLDL	Efecto en cHDL	Efecto en TG	Efectos Secundarios
<b>Estatinas</b>	↓ 35-55%	↑ 5-9%	↓ 15-40%	Mialgia, miopatia, rabdomiólisis, elevación enzimas hepáticos, diabetes incidental
<b>Fibratos</b>	Variable	↑ 5-20%	↓ 25-50%	Molestias gastrointestinales Miopatia (Gemfibrozilo), incremento CPK
<b>AG ω-3</b>	Sin efecto	Sin efecto	↓ 45%	Eructos, dispepsia y disgeusia son los más comunes
<b>Ezetimiba</b>	↓ 20% con estatinas	Sin efecto	↓ 10-15%	Elevación enzimas hepáticos, mialgia, miopatia (excepcional)

# A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia



# Recomanacions de tractament combinat de la dislipèmia a la diabetis tipus 2

Guia ICS 2021

Grau de recomanació	Recomanació
A	Les estatines són el tractament hipolipemiant d'elecció en els pacients amb DM.
Consens	Cal valorar individualment si s'ha d'afegir el tractament amb fenofibrat després d'haver indicat mesures higièniques i dietètiques en pacients amb DM2 tractats amb estatines que presentin unes concentracions sèriques de TG > 200 mg/dl, un cHDL < 35 mg/dl. L'ús d'aquesta combinació de fàrmacs obliga a fer un seguiment més estret del pacient o de la pacient.

# Hiperlipidèmia mixta/ Hipertrigliceridèmia

## Guia de lípids i risc cardiovascular 2021 - ICS



- El tractament d'elecció en són les **estatives**.
- Quan es necessiti **tractament combinat**, s'ha de valorar l'associació d'estatives i **fenofibrat** com a pauta preferent
- **Hipertrigliceridèmia aïllada**. Els fibrats es consideren el tractament més adequat per a reduir els nivells de TG, i el **gemfibrozil** a dosi 600 mg/12 h n'és el fàrmac d'elecció.
- ✓ Si TG 175-499 mg/dl, es prioritzen les mesures sobre estils de vida, descartant-ne causes secundàries.
- ✓ Si TG > 500 mg/dl, cal avaluar-ne l'RCV i, si aquest es considera alt, individualitzar la decisió de tractar o intensificar el tractament farmacològic.
- ✓ Si TG > 1.000 mg/dl iniciar el tractament farmacològic per reduir el risc de pancreatitis.

# Analítica 6 mesos

- Colesterol total 158 mg/dl.
- Triglicèrids 228 mg/dl.
- Colesterol-HDL 32 mg/dl.
- Colesterol-LDL 80 mg/dl.
- Colesterol no-HDL 126 mg/dl
- Perfil renal, hepàtic, tiroides i CK normal





# Amb quina periodicitat s'ha de fer l'anàlisi de control del perfil lipídic?

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	Abans d'iniciar un tractament farmacològic, és recomanable fer dues determinacions del perfil lipídic.
Punt de bona pràctica clínica	S'aconsella fer un control de perfil lipídic després de 8-12 setmanes d'haver iniciat un tractament farmacològic, i, posteriorment, cada 8-12 setmanes fins a assolir els objectius individualitzats. Després n'hi haurà prou amb un control anual, llevat de si hi ha problemes d'adherència que justifiquin revisions sistemàtiques més freqüents.



Què s'ha de fer si ens arriba una anàlisi urgent d'aquest pacient amb uns triglicèrids de 1.868 mg/dl ?

- a. Trucaria al pacient perquè anés a l'Hospital
-  b. Trucaria al pacient perquè vingui a consulta i fer una anamnesi completa amb exploració física
-  c. Li recomanaria una dieta estricta amb verdura i peix blau
- d. Li receptaria un fibrat
- e. Li recomanaria suplementes d'omega 3

**Presenta algun símptoma que ens faci sospitar una pancreatitis?**

urgències

sí

no

**Hi ha hagut transgressions dietètiques?**

**Restringir els greixos saturats i l'alcohol  
Dieta estricta rica en verdura i peix**

**Control analític en 2 setmanes**

**TG > 1000 mg/dl**

**fibrats**

S'avisarà al pacient que si presenta dolor abdominal o vòmits que vagi a l'hospital per descartar una pancreatitis.

# Contenido de ácidos grasos omega 3 en diferentes pescados

Cantidad de pescado (en g ) que  
contiene 1 gr EPA + DHA

---

<b>atún fresco / lata</b>	<b>357 / 323</b>
<b>salmón</b>	<b>70,9</b>
<b>trucha</b>	<b>87</b>
<b>sardina</b>	<b>87</b>
<b>bacalao</b>	<b>357</b>
<b>ostra</b>	<b>227</b>
<b>gambas</b>	<b>313</b>

---

Moltes gràcies