

ABORDAGEM DAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS GRAVES

MANAGEMENT TO SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA

RESUMO

Maria Cristina de Oliveira Izar¹

1. Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, SP, Brasil.

Correspondência:
Setor de Lipídeos, Aterosclerose e
Biologia Vascular
Rua Loeffgren, 1350. Vila Clementino,
São Paulo, SP. CEP 04040-001
mcoizar@terra.com.br

Os níveis de triglicérides plasmáticos são biomarcadores das lipoproteínas ricas em triglicérides circulantes e de seus remanescentes. Formas leves a moderadas de hipertrigliceridemia podem ser secundárias a outras desordens metabólicas, fatores ambientais ou medicamentos, ou ainda poligênicas. Já as formas mais graves são, em geral, monogênicas e resultam de alterações em seis genes. Fatores não genéticos podem exacerbar as hipertrigliceridemias. As hipertrigliceridemias classificam-se quanto à gravidade em leves a moderadas (triglicérides > 200-499 mg/dL) e graves (acima de 500 mg/dL) ou muito graves (> 885 mg/dL, ou > 1000 mg/dL). Quando a hipertrigliceridemia se associa à elevação do LDL-colesterol e/ou à redução do HDL-colesterol, existe risco aumentado de eventos cardiovasculares. No entanto, nas formas graves de hipertrigliceridemia, a pancreatite e as dores abdominais recorrentes são as principais complicações. Estudos prospectivos observacionais, de randomização mendeliana e de intervenção terapêutica mostram não apenas a associação entre marcadores lipídicos e risco de doença cardiovascular, mas podem também evidenciar moléculas que sejam alvos terapêuticos no tratamento de dislipidemias e na redução do risco de eventos cardiovasculares. O tratamento das hipertrigliceridemias tem como objetivos a redução imediata do risco de pancreatite em pacientes com hipertrigliceridemias graves (> 1000 mg/dL) e redução do risco cardiovascular global nas formas leves a moderadas. Dieta restrita em gorduras e carboidratos simples, restrição de álcool, e o uso de fibratos isolados ou associados a ácidos graxos ômega-3 e ácido nicotínico são as principais opções terapêuticas. No entanto, as formas genéticas, que incluem as quilomiconemias familiares, são pouco responsivas à associação de fármacos, havendo necessidade de novas terapias para seu controle.

Descritores: Triglicérides; Hipertrigliceridemia; Risco; Pancreatite.

ABSTRACT

Plasma concentrations of triglycerides are considered biomarkers of circulating triglyceride-rich lipoproteins and their remnants. Mild to moderate hypertriglyceridemia may be secondary to other metabolic disorders, environmental factors, drugs, or polygenic factors. On the other hand, severe forms of hypertriglyceridemia are generally monogenic and the result of six defective genes. Hypertriglyceridemia can be exacerbated by non-genetic factors. It can be classified, according to severity, as mild to moderate (triglycerides >200-499 mg/dL), severe (> 500 mg/dL) or very severe (> 885 mg/dL, or > 1000 mg/dL). When hypertriglyceridemia is associated with LDL-cholesterol elevation and/or a reduction in HDL-cholesterol, there is an increased risk of cardiovascular events. However, in severe forms of hypertriglyceridemia, pancreatitis and recurrent abdominal pain are the main complications. Prospective observational studies, Mendelian randomization studies and intervention studies have not only demonstrated the association between lipid markers and cardiovascular risk, but can also identify molecules as therapeutic targets in the treatment of dyslipidemias and reduction of pancreatitis and cardiovascular risk. Treatment of hypertriglyceridemia has two main objectives: to immediately reduce the risk of pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia (> 1000 mg/dL), and to reduce global cardiovascular risk in mild to moderate forms. A diet that is low in fat and simple carbohydrates, with alcohol intake, and the use of fibrates, either alone or combined with omega-3 fatty acids, and niacin are the best therapeutic options. However, severe genetic hypertriglyceridemia, including familial chylomicronemia, are less responsive to drug therapy, even in combination, and require new strategies for control of dyslipidemia.

Descriptors: Triglycerides; Hypertriglyceridemia; Risk; Pancreatitis.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E DE ESTUDOS DE RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA

Os níveis de triglicérides plasmáticos são biomarcadores das lipoproteínas ricas em triglicérides circulantes e de seus remanescentes. A hipertrigliceridemia é um achado frequente na cardiologia clínica, mas as formas graves necessitam ser reconhecidas, pois causam risco aumentado de pancreatite. Afastadas as causas secundárias, como hipotireoidismo, diabetes melito descompensado, nefropatia crônica e medicações, deve-se considerar etiologia genética e de caráter familiar.

Grandes estudos observacionais demonstram que tanto triglicérides elevados (com ou sem jejum) como o HDL-c baixo se associam com risco aumentado de eventos cardiovasculares.¹⁻³ No entanto, existem divergências oriundas de dados de forma genéticas graves de hipertrigliceridemias, como a disbetalipoproteinemia ou hiperlipidemia remanescente (onde há acúmulo de Apo E e de remanescentes ricos em colesterol) e da quilomicronemia familiar (onde existe deficiência da lipoproteína lipase), a primeira associada com aterosclerose prematura e a segunda em que apesar da exposição a concentrações extremamente elevadas de triglicérides, não ocorre aterosclerose acelerada.⁴ No entanto, por serem doenças muito raras, essas observações não podem ser extrapoladas para outras formas de hipertrigliceridemia.

No *Copenhagen City Heart Study*,³ o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e mortalidade ficou evidenciado para concentrações elevadas de triglicérides, porém esses dados não foram ajustados para o HDL-c. (Figura 1)

No *Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)*,⁵ houve associação entre o HDL-c, não-HDL-c, e Apo B (estes últimos refletindo o número de partículas ricas em triglicérides e não o valor absoluto dos TGs), e o risco de doença arterial coronária (DAC), sugerindo que o risco associado aos triglicérides possa ser explicado por serem os TGs marcadores de maior número de partículas remanescentes, o que equivale à combinação de HDL-c baixo e TG elevado. Já os dados

de ensaios clínicos randomizados em que houve redução de triglicérides com fibratos apenas demonstraram benefício no risco cardiovascular quando em presença da dislipidemia aterogênica (HDL-c \leq 34 mg/dL e TG \geq 204 mg/dL).⁶ Conclui-se assim que os triglicérides plasmáticos são biomarcadores das lipoproteínas ricas em triglicérides circulantes e de seus remanescentes, que são aterogênicos.

Já os estudos genéticos não fornecem informações contundentes sobre associação entre TG elevado e risco cardiovascular. Desordens monogênicas não se associaram ao risco de DAC, embora exista evidência inequívoca de aterosclerose acelerada e DCV na disbetalipoproteinemia, em que há homozigose para o alelo E2 da Apo E (E2E2), resultando em elevadas concentrações de remanescentes de lipoproteínas ricas em triglicérides (TRL) ricas em Apo E.⁴ Já para SNPs comuns, polimorfismos que afetam a atividade da LPL, elevando TG e reduzindo HDL-c,⁷ e uma variante da APOA V (-1131T>C), que tem um papel regulando os TGs, se associaram a risco aumentado de DAC, sugerindo uma relação causal entre os passos mediados pelos triglicérides (especialmente concentrações elevadas de lipoproteínas remanescentes e HDL-c baixo) e o risco de DAC.⁸

Assim, análise de estudos prospectivos observacionais, de randomização Mendeliana e de intervenção terapêutica mostra não apenas a associação entre marcadores lipídicos e risco de DCV, mas podem também evidenciar moléculas que sejam alvos terapêuticos no tratamento de dislipidemias e na redução do risco de eventos cardiovasculares.

CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

As hipertrigliceridemias podem ser classificadas de acordo com o distúrbio lipídico predominante em hipertrigliceridemia isolada, dislipidemia mista, onde há aumentos de LDL-colesterol e de triglicérides (\geq 150 mg/dL) ou acompanhar a hipoalfalipoproteinemia onde há diminuição do HDL-colesterol e aumento de triglicérides. Em termos de gravidade, concentrações entre 150 mg/dL e 200 mg/dL são consideradas limítrofes. Hiper-

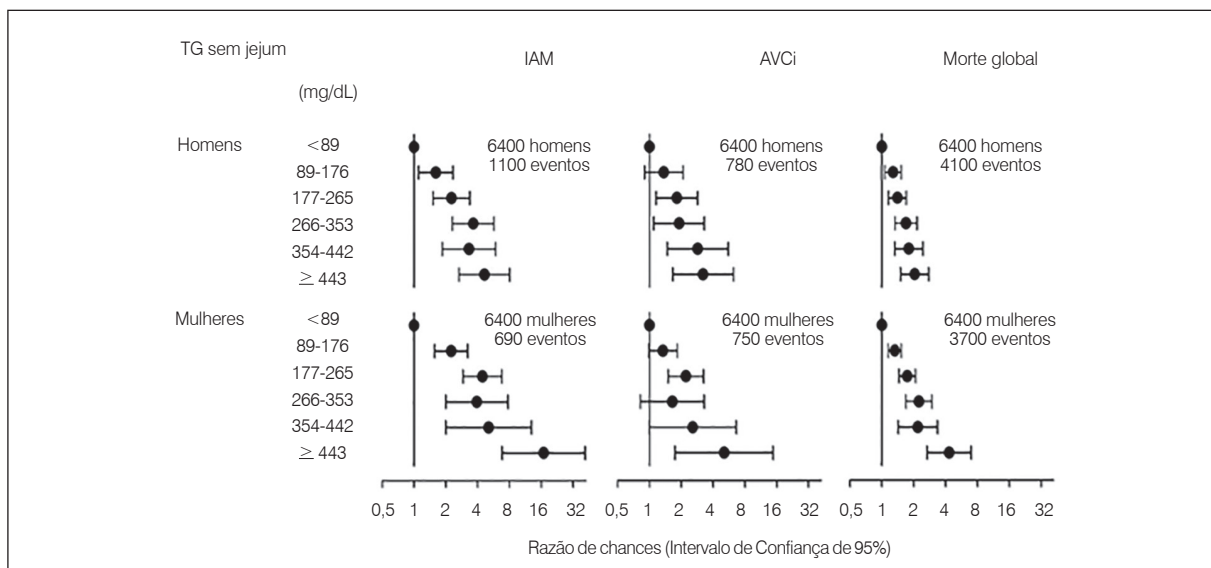


Figura 1. Relação dos níveis de triglicérides sem jejum e risco de infarto do miocárdio, AVC e morte. Adaptado de Nordestgaard et al.³

trigliceridemia pode ser classificada como leve a moderada, para concentrações de triglicérides entre 200-499 mg/dL; grave quando os triglicérides são superiores a 500 mg/dL;⁹ muito grave quando acima de 1000 mg/dL, mas existem autores que consideram formas graves a partir de 10 mmol/L ou aproximadamente 885 mg/dL.¹⁰

As hipertrigliceridemias primárias leves e moderadas são tipicamente poligênicas e resultam do efeito cumulativo de variantes genéticas comuns ou raras em mais de 30 genes; no entanto, existem formas graves de hipertrigliceridemias primárias, de apresentação muito rara, com modo de herança autossômico recessivo.¹⁰⁻¹²

Fenotipicamente e também com base nos dados de ultracentrifugação e eletroforese, as hipertrigliceridemias são classificadas de acordo com a anormalidade lipoproteica primária (Tabela 1) em hiperlipidemia familiar combinada (tipo 2b), disbetalipoproteinemia (tipo 3), hipertrigliceridemia primária simples (tipo 4) e hipertrigliceridemia primária mista (tipo 5) e que têm uma base genética multigênica ou poligênica, sendo consequentes a efeitos aditivos de múltiplos alelos^{11,12} e de interação com fatores ambientais.

Um tipo de hipertrigliceridemia é de fato monogênica, a chamada quilomiconemia familiar, ou tipo 1, que se caracteriza pela persistência de quilomicrons (QM) elevados após jejum de 12 a 14 horas. Os níveis de TG são em geral acima de 1.000 mg/dL e a condição se manifesta na infância ou na adolescência.¹¹ Sabe-se que na forma monogênica de hipertrigliceridemia cinco genes são responsáveis por causar as alterações lipídicas. Três deles afetam a atividade da lipoproteína lipase (LPL), enquanto outros dois afetam a montagem e o transporte da LPL (Tabela 1). Entre os genes que afetam a função da LPL estão: defeitos no gene LPL, em seu cofator, APOCII, ou no gene APOAV, embora o mecanismo da hipertrigliceridemia não seja bem compreendido nessa situação; os outros dois genes LMF-1 (Fator de maturação de lipase-1) e GPIHBP-1 (*Glycosyl-phosphatidyl-inositol-anchored HDL-binding protein*) afetam a montagem e o transporte da LPL.^{11,12} Porém, em cerca de 30% das quilomiconemias não foram encontradas mutações em nenhum desses genes, sugerindo que outros genes possam causar esse fenótipo.

Sob o aspecto clínico, as hipertrigliceridemias podem

se acompanhar de xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, pancreatite, ou dores abdominais recorrentes.

Na disbetalipoproteinemia são característicos os xantomas túbero eruptivos. O aspecto do plasma deixado em geladeira por 24 hs é outro achado nas hipertrigliceridemias. É turvo nas hipertrigliceridemias, podendo apresentar camada cremosa, quando os quilomicrons estiverem presentes, ou mesmo apresentar duas fases, com turbidez e camada cremosa em presença de QM e triglicérides aumentados. (Figura 2) Nas formas genéticas graves, como na quilomiconemia familiar, dores abdominais recorrentes e pancreatites são achados frequentes. Um resumo das características clínicas das hipertrigliceridemias é apresentado na Tabela 2.^{11,12}

As formas monogênicas recessivas de hipertrigliceridemia (tipo 1), são muito raras (1 caso para 1.000.000 de indivíduos), e caracterizam a quilomiconemia familiar. Os genes associados a esta condição são apresentados na Tabela 1, e caracterizam-se por ausência ou atividade muito reduzida da LPL (mutações no gene LPL), com manifestações na infância ou adolescência; ausência da Apo CII ou Apo CII não funcionante (mutações no gene APOCII), com manifestações na adolescência ou na vida adulta; deficiência ou ausência de GPIHBP1, deficiência ou ausência de APO A-V, ou do fator de maturação da lipase-1, todos com manifestações na vida adulta. A confirmação diagnóstica se dá pelo teste de atividade da lipase pós-heparina reduzida.^{11,12}

TRATAMENTO DAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS GRAVES

O tratamento das hipertrigliceridemias tem dois objetivos: redução imediata do risco de pancreatite em pacientes com hipertrigliceridemias graves (> 1000 mg/dL) e redução do risco cardiovascular global. Como as hipertrigliceridemias caracterizam-se por concentrações aumentadas de lipoproteínas remanescentes ricas em triglicérides, as concentrações de não-HDL-colesterol são alvos terapêuticos secundários no tratamento das hipertrigliceridemias, após o LDL-c.^{9,13} Nas hipertrigliceridemias leves a moderadas (triglicérides < 500 mg/dL), se após mudanças de estilo de vida (MEV) níveis de triglicérides permanecerem entre 200-499 mg/dL, pode-se utilizar associação de estatina de meia vida longa com derivados do ácido fibríco (excetuan-

Tabela 1. Classificação das hipertrigliceridemias genéticas de acordo com a anormalidade lipoproteica primária.

Tipo	Anormalidade lipoproteica primária	Perfil lipídico	Manifestação clínica	Prevalência populacional
Quilomiconemia familiar (tipo 1)	QM elevados	Aumento de TG +++ Aumento de CT +	Xantomas eruptivos, lipemia retinalis, dores abdominais recorrentes, pancreatite, hepatoesplenomegalia, sintomas neurológicos focais	1:1.000.000
Hiperlipidemia familiar combinada (tipo 2b)	VLDL elevado LDL elevado	Aumento de TG ++ Aumento de CT ++	Achados de xantomas ou xantelasmas são incomuns	1:40
Disbetalipoproteinemia (tipo 3)	IDL elevado Remanescentes de QM elevados	Aumento de TG ++ Aumento de CT ++	Xantomas tuberosos e palmares Risco aumentado de DAC	1:10.000
Hipertrigliceridemia primária simples (tipo 4)	VLDL elevado	Aumento de TG ++ Aumento de CT +	Risco aumentado de DAC, DM, obesidade, hipertensão, hiperuricemia e resistência à insulina	1:20
Hipertrigliceridemia primária mista (tipo 5)	QM elevados VLDL elevado	Aumento de TG +++ Aumento de CT +++	Semelhante ao tipo 1, mas surge na vida adulta e é exacerbada por fatores secundários	1:600

Adaptado de Hegele et al., 2014¹¹

Tabela 2. Genes associados às formas recessivas de quilomicro-nemia familiar.

Gene	Prevalência da doença	Idade de aparecimento	Base genética
Lipoproteína lípase (LPL)	1:1.000.000	Infância ou adolescência	Atividade da LPL muito reduzida ou ausente
Apolipoproteína CII (APOCII)	Mais de vinte famílias descritas	Adolescência ou vida adulta	Apo CII não funcionando ou ausente
Glycosil-phosphatidyl-inositol-anchored HDL-binding protein (GPIHBP1)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de GPIHBP1
Apo A-V (APO-AV)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de Apo A-V
Fator de maturação de lípase-1 (LMF-1)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de LMF1

Adaptado de Hegele et al., 201411

do-se a genfibrozila, pelo risco aumentado de rabdomiólise associada à estatina), especialmente em diabéticos.^{6,9}

Os fibratos disponíveis e que podem ser associados às estatinas são: bezafibrato 200-400 mg, fenofibrato 160-250 mg e ciprofibrato 100 mg. Uma meta-análise de estudos com fibratos demonstrou que indivíduos com TG ≥ 204mg/dL e HDL-C ≤ 34mg/dL podem se beneficiar da associação de fibrato e estatina, com 27% de redução de desfechos cardiovasculares.⁶

Para triglicérides acima de 500 mg/dL após MEV, os fibratos são a primeira opção. As hipertrigliceridemias graves, com concentrações de triglicérides acima de 1000 mg/dL, requerem medidas imediatas e redução intensa de triglicérides, para minimizar o risco de pancreatite, sendo indicada dieta restrita em gorduras e carboidratos simples, restrição de álcool, e o uso de fibratos isolados ou associados a ácidos graxos ômega-3 (~4 g ao dia de EPA/DHA marinho) e ácido nicotínico (500 mg a 2,0 g/dia).^{10,13,14} No entanto, algumas formas genéticas, que incluem as quilomicronemias familiares, são pouco responsivas a associação de fármacos. Novas terapêuticas para essas formas graves estão sendo testadas, como o antisenso anti-ApoCIII, um inibidor do RNA mensageiro da Apo CIII que em estudos iniciais reduziu as concentrações de Apo CIII em 71 a 90% e os níveis de triglicérides de 56 a 86%.^{15,16} O lomitapide, um inibidor da proteína de transferência de triglicérides microsomal (MTP) foi testado nas formas graves de hipertrigliceridemias, porém, devido ao maior risco de esteatose hepática, o uso desse fármaco não foi recomendado para esta indicação. A presença de dores abdominais ou de pancreatite requer hospitalização, interrupção da alimentação por via oral e medidas de suporte

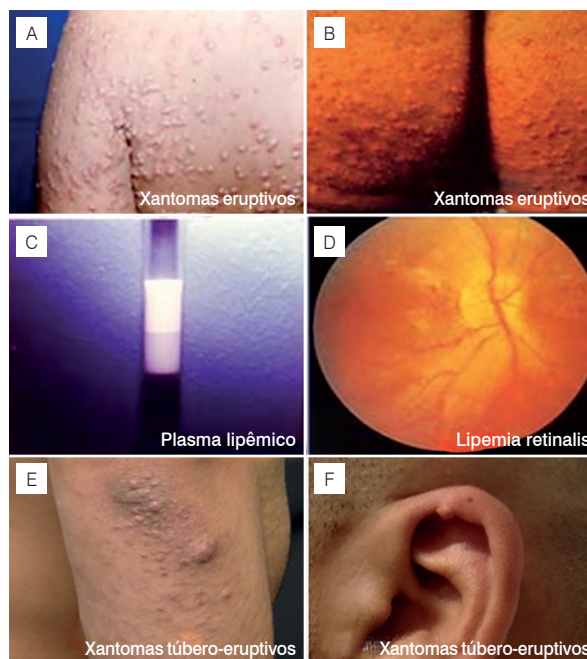


Figura 2. Manifestações das hipertrigliceridemias primárias. A e B: Xantomas eruptivos que são caracterizados por acúmulo de células espumosas com aspecto de erupções amarelas morbiliformes de 2-5 mm de diâmetro, em geral com uma aréola avermelhada. Associa-se com hipertrigliceridemias acentuadas, e são reversíveis com o tratamento. Frequentes na quilomicronemia familiar ou dislipidemia mista primária. Podem ocorrer no tronco, nádegas ou nas extremidades. C: Plasma lipêmico. Quando o sangue é deixado a 4°C overnight em paciente com triglicérides acima de 1000 mg/dL D: Lipemia retinalis. Uma aparência leitosa dos vasos retinianos pode ser vista quando as concentrações de triglicérides plasmáticas excedem 1000 mg/dL. E e F: Xantomas túbero-eruptivos, consistem em um acúmulo de células espumosas de cor alaranjada medindo cerca de 1-2 cm de diâmetro, móvel e firme. Ocorre na disbetalipoproteinemia familiar, nas superfícies extensoras e nos cotovelos.

Fonte: Arquivo próprio.

que incluem reposição de fluidos e tratamento dos fatores desencadeantes (por ex., diabetes).^{10,13,14}

CONCLUSÃO

Nas hipertrigliceridemias leves a moderadas as indicações são para restrições dietéticas, abstenção de álcool, atividade física (MEV), ficando o uso de fibratos para casos de hipertrigliceridemia grave. Para formas discretas ou moderadas de hipertrigliceridemia estão indicadas MEV e uso de estatinas, preferencialmente de longa meia vida ou o uso combinado de estatina e fibrato para pacientes de alto risco com hipertrigliceridemia e HDL-c baixo ou dislipidemias mistas de mais difícil controle. Finalmente, tratamento para formas graves e pouco responsivas às MEV e uso de fármacos convencionais, tratamento especializado em centros de dislipidemia e/ou utilizações de novas abordagens terapêuticas podem ser necessárias.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:2-14.
2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3: 213-9.
3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
4. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001, p 2705-960.
5. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
6. Sacks F M, Carey Vincent J, Fruchart J. Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2010;363:692-4.
7. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res*. 2006;47:1908-14.
8. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-9.
9. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4Supl 1):1-20.
10. Hegele RA, Ginsberg H, Chapman MJ. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66.
11. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-21.
12. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients* 2013;5:981-1001.
13. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
14. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
15. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200-6.
16. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373(5):438-47.