

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VI - CARDIOLOGIE**

DUMITRESCU ANDREEA SIMINA



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**EFICIENȚA STRATEGIILOR DE PREVENȚIE
CARDIOVASCULARĂ ÎN MANAGEMENTUL COMPLEX AL
DISLIPIDEMIILOR**

Conducător Științific:
PROF. UNIV. DR. DAN GAIȚĂ

**Timișoara
2020**

CUPRINS

1. Introducere: dislipidemia, context actual, focus pe hipercolesterolemia familială	1
2. Date preliminare despre pacienții cu hipercolesterolemie familială din România	3
3. Proiect de depistare a prevalenței hipercolesterolemiei familiale în rândul adolescenților din Timișoara	6
4. Studiu observațional asupra tratamentului dislipidemiei la pacienții din Timișoara	5
5. Concluzii	10

Cuvinte cheie: *dislipidemie, LDLcolesterol, hipercolesterolemie familială, prevenție, țintă de tratament, factori de risc cardiovascular*

1. INTRODUCERE: DISLIPIDEMIA, CONTEXT ACTUAL, FOCUS PE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ

Boala cardiovasculară este o cauză importantă de deces în întreaga lume, reprezentând 45% din totalul deceselor în Europa cauzând însă și o proporție la fel de importantă de pierdere de DALY (fiind cauză a 11% DALY pierduți în cazul femeilor respectiv 14% în cazul bărbaților). Experimente precum cel din Karelia de Nord au demonstrat că printr-un control populațional optim al tuturor factorilor de risc cardiovascular marea majoritate a evenimentelor cardiovasculare acute sunt prevenibile. Din totalul factorilor de risc cardiovascular, dislipidemia ocupă un loc central în preocupările privind prevenția cardiovasculară datorită atât prevalenței crescute în rândul populației adulte dar și a copiilor, cât și a variabilității crescute privind etiologia, severitatea și spectrul larg al manifestărilor clinice datorate acesteia.

Datele sugerează că 33% din totalul cazurilor de boală coronariană sunt în legătură directă cu nivelul colesterolului seric. Deși actual dispunem de un arsenal terapeutic destul de larg pentru tratamentul dislipidemiei, eficiența strategiilor terapeutice este destul de limitată, aproximativ un sfert din pacienții tratați atingând țintele pentru LDLcolesterol considerate optime. În 2018 s-a desfășurat un studiu observațional privind managementul dislipidemiei la pacienții cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt la pacienții din Europa de Est și Israel în care România a fost prima țară ca număr de pacienți înrolați. Rezultatele acestui studiu nu au fost încurajatoare, arătând că sub un sfert (23,8%) din pacienții cu risc cardiovascular înalt și sub jumătate (42%) din pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt au atins ținta de tratament.

Drept urmare s-a născut necesitatea unui studiu local privind tratamentul pacienților dislipidemici din Timișoara. Acesta a fost un studiu observațional condus pe pacienții dislipidemici consecutivi care s-au prezentat la un consult cardiologic în ambulatorul clinicii Fundația Cardioprevent. Obiectivul principal al studiului a fost estimarea proporției de pacienți care își ating ținta de LDLcolesterol recomandată de ghidul ESC 2016 sub tratament hipolipemiant optimizat. Capitolul 3 al părții speciale a acestei lucrări descrie metodologia și rezultatele acestui studiu.

Hipercolesterolemia familială diferă de dislipidemia poligenică multifactorială prin multiple caractere:

- este o boală genetică monozigotă transmisă dominant autosomal, ceea ce înseamnă că dacă unul din părinți are hipercolesterolemie familială

heterozigotă, 50% din urmași vor avea boala. Din modul de transmitere derivă și prevalența crescută a bolii. Dacă în urmă cu 30-40 de ani se considera că forma heterozigotă a hipercolesterolemiei familiale afectează 1 din 500 de persoane, numeroase studii epidemiologice recente confirmă o prevalență cel puțin dublă a bolii, aceasta afectând 1 din 200-300 de persoane în funcție de populația studiată

- nivelele de LDLcolesterol sunt crescute și determinate genetic
- nivelele crescute de LDLcolesterol sunt prezente de la naștere, ceea ce face ca expunerea la acest factor de risc să fie de lungă durată chiar și la adulții tineri. Acest lucru expune pacienții cu hipercolesterolemie familială la un risc crescut de evenimente cardiace, vârsta medie de apariție a unui infarct miocardic acut fiind de 35 de ani

- fiind o boală asimptomatică până la apariția complicațiilor (boala aterosclerotică prematură), diagnosticul este dificil, fiind bazat pe strategii de screening. Totuși rata medie de diagnostic al bolii în lume nu depășește 5% din cazuri

- nu există criterii de diagnostic universal acceptate. Există 3 scoruri de diagnostic frecvent utilizate: DCLNC, criteriile Simon Broome și criteriile MedPed

- diagnosticul precoce are o importanță covârșitoare întrucât tratamentul precoce este eficient în prevenirea bolii aterosclerotice și a evenimentelor acute.

- datorită nivelelor baseline foarte crescute ale LDLcolesterolului (de obicei peste 200 mg/dl), tratamentul administrat trebuie să fie unul potent, capabil să producă scăderi de peste 50% ale nivelului de LDLcolesterol. De aceea la acești pacienți se preferă administrarea de statine potente (cum sunt atorvastatina sau rosuvastatina). De asemenea este mult mai probabil ca acești pacienți să necesite administrarea de medicație hipolipemiantă combinată (statină+inhibitori ai absorbției de colesterol+inhibitori ai PCSK9).

- particularitățile genetice (precum numărul scăzut al receptorilor hepatocitari pentru LDLcolesterol) contribuie la rezistența la tratament hipolipemiant standard în cazul hipercolesterolemiei familiale.

Din păcate în România până în momentul de față nu există date despre prevalența hipercolesterolemiei familiale, deși empiric a fost observată apariția infarctului miocardic acut la vârstă tânără, bărbați în jurul vârstei de 35 de ani ne mai constituind o raritate în unitățile coronariene din țară. De aceea s-a născut necesitatea unui studiu epidemiologic care să estimeze prevalența hipercolesterolemiei familiale din România, studiu ce ulterior poate fi folosit ca bază de pornire pentru screening populațional pentru această boală.

Capitolele 1 și 2 din partea specială a acestei lucrări descriu metologia de lucru și rezultatele celor două proiecte desfășurate pentru estimarea prevalenței acestei boli: în rândul populației adulte respectiv în rândul adolescenților din Timișoara.

Cele trei studii vor fi prezentate pe scurt în următoarele pagini, din punct de vedere al obiectivelor, rezultatelor și al contribuției științifice al fiecăruia.

2. DATE PRELIMINARE DESPRE PACIENȚII CU HIPERCOLESTEROLEMIE FAMILIALĂ DIN ROMÂNIA

Acest studiu a avut ca obiectiv principal depistarea prevalenței hipercolesterolemiei familiale în rândul adulților din Timișoara. Obiectivele secundare ale studiului au fost descrierea caracteristicilor clinico-metabolice ale acestor pacienți (nivelul LDLcolesterolului, antecedente heredocolaterale în relație cu hipercolesterolemia, prezența bolii aterosclerotice coronariene, cerebrale sau periferice).

A fost condus un studiu epidemiologic pe parcursul a aproximativ 3 ani. Pacienții au fost selectați din cei 8239 de pacienți consecutivi ce s-au prezentat la un consult cardiologic în cadrul clinicii Fundația Cardioprevent Timișoara. Datele clinic-biologice ale pacienților au fost colectate retrospectiv din baza electronică de date IcMed. La fiecare pacient s-a calculat scorul Dutch Clinic NetworkCriteria (DCLNC) pe baza nivelului seric al LDLcolesterolului, antecedentelor personale de boală aterosclerotică, antecedentelor heredocolaterale de boală aterosclerotică sau hipercolesterolemie severă și a examenului obiectiv (prezența precoce arcului cornean sau prezența xantoamelor tendinoase). La pacienții la care nu am dispus de o valoare nativă a LDLcolesterolului, fiind deja pe tratament hipolipemiant, pentru estimarea acestuia s-au utilizat factori de corecție. Au fost incluși în studiu toți pacienții care au avut un scor DCLN peste 3 puncte, semnificând cel puțin hipercolesterolemie familială posibilă. Astfel, lotul de studiu a totalizat un număr de 59 de pacienți.

Rezultatele studiului nostru au corespuns cu rezultatele altor studii internaționale. Astfel, prevalența hipercolesterolemiei familiale în rândul adulților din România a fost de 0,46%, adică 1 din 213 pacienți. Din totalul pacienților înrolați în studiu 91,52% dintre pacienți au avut un scor de

hipercolesterolemie familială posibilă, în timp ce 6,7% au avut un scor de hipercolesterolemie familială probabilă și 1,6% au avut un scor de hipercolesterolemie familială certă. Vârsta medie a pacienților din studiu a fost 54,9 ani. Din punct de vedere al istoricului familial 8,4% dintre pacienți au avut o rudă de gradul I cu boală coronariană prematură, în timp ce 5% au avut o rudă cu LDLcolesterol mai mare de 190 mg/dl. Istoric personal de boală coronariană au avut 10,16% din pacienți, iar 15,25% au avut boală arterială periferică (din care 6,7% au avut ateroscleroză carotidiană subclinică. Nivelul mediu al LDLcolesterolului la înrolare a fost de 229,84 mg/dl pentru pacienții fără tratament cu statină.

Hipercolesterolemia familială este o boală genetică, dominant autosomală și reprezintă principala tulburare monogenică în metabolismul colesterolului. Prezența acestei boli expune pacientul la nivele persistente crescute ale LDLcolesterolului încă de la naștere. Astfel, acești pacienți au un risc cardiovascular crescut, principala complicație a bolii reprezentând-o boala aterosclerotică prematură. Se consideră că diagnosticul de hipercolesterolemie familială determină o creștere dramatică de 100 de ori a mortalității coronariene în rândul pacienților tineri (cu vârsta cuprinsă între 20-40 ani), vârsta medie de apariție a infarctului miocardic acut la acești pacienți fiind de 35 de ani.

Datele studiului nostru privind hipercolesterolemia familială corespund cu datele internaționale. Deși prevalența hipercolesterolemiei familiale variază în diferite studii în funcție de design-ul studiului, criteriile de diagnostic utilizate, populația studiată, cel mai frecvent, prevalența acesteia este raportată a fi 1 din 200-1 din 300 de persoane. În studiul nostru prevalența hipercolesterolemiei familiale bazată pe criteriile clinice DCLN a fost de 1 din 213 persoane.

Până în clipa de față în România nu a existat un studiu epidemiologic de amploare care să aibă ca obiectiv aflarea prevalenței hipercolesterolemiei familiale în țara noastră. Studiul nostru a fost primul din țară care să ofere date în acest sens.

Importanța studiului rezidă în faptul că acesta poate constitui o bază de pornire pentru un screening populațional de amploare, etapă esențială pentru un diagnostic precoce și astfel o prevenție primară eficientă. De asemenea bazat pe acest studiu, în această parte a lucrării am încercat să oferim un algoritm etapizat de diagnostic al hipercolesterolemiei familiale, începând de la nivelul medicului de familie, algoritm care să fie în același timp ieftin, ușor de aplicat dar și eficient în detectarea cazurilor țintă.

3. PROIECT DE DEPISTARE A PREVALENȚEI HIPERCOLESTEROLEMIEI FAMILIALE ÎN RÂNDUL ADOLESCENȚILOR DIN TIMIȘOARA

În aceeași linie cu primul studiu din cadrul acestei lucrări și venind în completarea acestuia am efectuat un studiu în cadrul adolescenților din Timișoara care a avut ca obiectiv estimarea prevalenței hipercolesterolemiei familiale la grupa de vârstă 10-11 ani.

Acest studiu epidemiologic a fost desfășurat în școlile din Timișoara și a înrolat copii din clasa a IV-a. La studiu au participat 7 școli din Timișoara, 20 de clase de copii. Premargător studiului a fost desfășurată o campanie de informare despre hipercolesterolemia familială în rândul părinților. Astfel, s-au efectuat ședințe cu părinții în care au fost discutate teme precum caracterul genetic al bolii, principalele semne și simptome ale bolii precum și riscul cardiovascular al pacienților cu hipercolesterolemie familială, importanța screeningului pentru diagnosticarea cazurilor cu hipercolesterolemie familială precum și măsurile de prevenție și de tratament. Toți părinții participanți au primit materiale informative asupra acestei boli, independent de participarea copiilor la studiu. Copiilor participanți li s-a efectuat un profil lipidic din sângele periferic, iar rezultatul a fost trecut pe cartonașe de diferite culori astfel: cartonaș alb la cei cu LDLcolesterol în limite normale fără suspiciune de hipercolesterolemie familială, cartonaș gri la cei cu LDLcolesterol crescut și suspiciune de hipercolesterolemie familială, cartonaș roșu la cei cu LDLcolesterol foarte crescut și suspiciune majoră de hipercolesterolemie familială. Ulterior, copiilor care au primit cartonașe gri, respectiv roșii s-a oferit posibilitatea efectuării unui profil lipidic complet în cadrul laboratoarelor Synevo Timișoara.

În studiu au fost înrolați 318 copii dintre care: 242 de copii (76,1%) au avut profil lipidic normal, 8 copii (2,52%) au avut hipertrigliceridemie, 56 de copii (17,61%) au avut LDLc între 130-160 mg/dl; iar 12 copii (3,77%) au avut LDLc > 160 mg/dl. 2 copii (0,63%) au avut LDLc > 190 mg/dl indicând o probabilitate foarte crescută pentru hipercolesterolemie familială.

Acest studiu a avut un design simplu, având la bază studiile care demonstrează ca sub vârsta de 14 ani valoarea LDLcolesterolului seric oferă o discriminare bună între hipercolesterolemia familială și dislipidemia poligenică.

Rezultatele acestui studiu sunt îngrijorătoare: aproximativ 25% din copiii înrolați au dislipidemie, iar prevalența hipercolesterolemiei familiale în rândul adolescenților din Timișoara a fost calculată la 1 din 159 de persoane.

După informațiile noastre acesta a fost primul studiu din România care a avut ca scop estimarea prevalenței hipercolesterolemiei familiale în rândul adolescenților din țara noastră. Rezultatele acestui studiu sugerează că profilul lipidic ar trebui efectuat de rutină chiar și în rândul copiilor, oferind astfel posibilitatea unei prevenții cardiovasculare primare precoce.

4. STUDIU OBSERVAȚIONAL ASUPRA TRATAMENTULUI DISLIPIDEMIEI LA PACIENȚII DIN TIMIȘOARA

Scopul principal al acestui studiu a fost estimarea proporției de pacienți care își ating ținta de LDLcolesterol recomandată de ghidul ESC 2016 sub tratament hipolipemiant optimal. Obiectivele secundare ale studiului au fost studiul factorilor de risc cardiovascular prezenți la pacienții din ambulatorul de cardiologie precum și urmărirea tratamentelor (tipul medicației hipolipemiante, doza utilizată, asocierile medicamentoase precum și modificările medicației survenite în timp) utilizate pentru atingerea țintei de LDLcolesterol.

Studiul a fost retrospectiv, epidemiologic, observational și s-a desfășurat în Clinica Cardioprevent din Timișoara în perioada 01.01.2018-31.12.2018. Din totalul de 2563 de pacienți consultați, au fost selectat toți cei 415 pacienți (16,19%) care au avut disponibilă o măsurătoare a LDLcolesterolului în 2018. Din punctul de vedere al factorilor de risc cardiovascular prezenți la pacienții înrolați în studiu, 195 de pacienți (46,98%) au prezentat obezitate, 42 de pacienți (10,36%) au fost fumători iar 120 de pacienți (30,12%) erau diagnosticați cu diabet zaharat tip 2. În ceea ce privește numărul factorilor de risc cardiovascular majori modificabili asociați dislipidemiei prezenți la o persoană inclusă în studiu distribuția a fost următoarea: un singur factor de risc cardiovascular au prezentat 169 de persoane (reprezentând 47,07% din totalul pacienților), 2 factori de risc

cardiovascular au prezentat 75 de persoane (reprezentând 20,89% din totalul pacienților) iar 3 factori de risc cardiovascular au prezentat 3 persoane (reprezentând 0,83% din totalul pacienților). La un număr de 112 persoane (reprezentând 31,19% din totalul pacienților) nu am depistat factori de risc cardiovascular asociați dislipidemie. Cea mai frecventă asociere de factori de risc a fost cea dintre obezitate și diabet zaharat, prezentă la 54 de pacienți (15,04%). În total un număr de 48 de pacienți, reprezentând 11,56% din totalul pacienților incluși în studiu au prezentat boală aterosclerotică cu diferite localizări: 37 de pacienți (8,91%) erau diagnosticați cu boală coronariană, 13 pacienți (3,13%) erau cunoscuți cu boală carotidiană, 4 pacienți (0,96%) cu stenoză de arteră renală iar 6 pacienți (1,44%) cu arteriopatie a membrilor inferioare. Ca număr de teritorii vasculare afectate de ateroscleroză distribuția a fost următoarea: un teritoriu vascular afectat 39 de pacienți (reprezentând 81,25% dintre pacienții cu boală aterosclerotică), două teritorii afectate – 5 pacienți (reprezentând 10,41% dintre pacienții cu boală aterosclerotică), trei teritorii afectate-4 pacienți (reprezentând 8,33% dintre pacienții cu boală aterosclerotică). La peste 90% dintre pacienții înrolați în studiu tratamentul hipolipemiant inițiat a fost cu o statină în monoterapie. Cele mai frecvent utilizate statine au fost atorvastatina (în cazul a 32,47% dintre pacienți) și rosuvastatina (în cazul a 64,65% dintre pacienți). În cazul a 77,29% dintre pacienți a fost utilizat tratament cu statină de intensitate medie, iar în cazul a 22,7% dintre pacienți tratament cu statină de intensitate mare.

Din lotul inițial de 415 pacienți, un număr de 122 de pacienți au dispus de o analiză anterioară a LDLcolesterolului. Astfel aceștia au putut fi urmăriti retrospectiv din punct de vedere a evoluției valorilor de LDLcolesterol și al tratamentului medicamentos urmat. Toți acești pacienți au avut fie risc cardiovascular înalt fie risc cardiovascular foarte înalt. Scăderea medie a nivelului LDLcolesterolului seric a fost de 26,1% în cazul pacienților cu risc cardiovascular înalt și de 22,7% în cazul pacienților cu risc cardiovascular foarte înalt. Au atins ținta de tratament pentru LDLcolesterol 44% dintre pacienții cu risc cardiovascular înalt și 27,8% dintre pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt. În cazul majorității pacienților nu s-au efectuat modificări în tratamentul hipolipemiant pe parcursul perioadei de urmărire. Astfel tratamentul a fost menținut constant în cazul a 52% dintre pacienții cu risc cardiovascular înalt și a 63,91% dintre pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt. Principala modificare de tratament efectuată pentru atingerea țintei pentru LDLcolesterol a fost creșterea dozei de statină administrată (în cazul a 12% dintre pacienții cu risc cardiovascular înalt și a 18,55% dintre pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt), urmată de adăugarea de

ezetimibe tratamentului cu statină (în cazul a 8% dintre pacienții cu risc cardiovascular înalt respectiv a 7,21% dintre pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt). Ambele strategii terapeutice au avut aceeași eficiență, creșterea dozei de statină determinând o scădere a LDLcolesterolului seric de 30,12%, iar adăugarea de ezetimibe tratamentului cu statină o scădere a LDLcolesterolului seric de 30,43%.

În ceea ce privește analiza logistică multivariată a factorilor care influențează eficiența tratamentului s-a constatat că factorii care au influențat în mod semnificativ atingerea țintei de tratament au fost: inițierea tratamentului cu statină ($p=0,001$), doza de statină administrată ($p=0,004$) și adăugarea de ezetimibe ($p=0,002$) tratamentului cu statină. Ceilalți parametri urmăriți: vârsta pacientului, categoria de sex, IMC-ul pacientului, statusul de fumător, prezența diabetului zaharat, nivelul HDLc-ului, nivelul trigliceridelor serice, prezența bolii coronariene, prezența bolii vasculare aterosclerotice (coronariene, carotidiene, renale, periferice) nu s-au constituit în factori de rezistență la tratamentul hipolipemiant administrat.

Multiple studii internaționale au arătat că în ciuda tratamentului medicamentos optimal, doar o proporție mică de pacienți ating ținta recomandată de tratament pentru LDLcolesterol, expunându-i astfel la un risc rezidual crescut de evenimente cardiace acute. Studiul nostru oferă un snapshot privind caracteristicile clinico- metabolice ale pacienților dintr-un ambulator de cardiologie precum și asupra tratamentelor hipolipemiante utilizate. În concordanță cu studiile internaționale, și studiul nostru confirmă proporția scăzută de pacienți care ating țintele de tratament recomandate, lăsând loc la îmbunătățiri privind dozele de medicație utilizată precum și tipul medicației hipolipeminate utilizate.

5. CONCLUZII

Scopul lucrării a fost pe de o parte stabilirea prevalenței hipercolesterolemiei familiale în rândul populației din Timișoara, pe de altă parte analiza tratamentului urmat de pacienții cu dislipidemie.

Concluzia primului studiu prezentat este că prevalența hipercolesterolemiei familiale în rândul adulților din Timișoara este 1 din 213 persoane, fiind similară cu prevalența acestei boli raportată și în alte țări.

Din al doilea studiu rezultă că prevalența hipercolesterolemiei posibil familiale în rândul adolescenților din Timișoara este de 1 din 159 copii, ușor mai crescută decât cea raportată în cazul adulților.

Al treilea studiu a arătat că:

- Medicația inițială preferată pentru tratamentul dislipidemieii sunt statinele.

- Statinele preferate sunt atorvastatina și rosuvastatina.

- Principala modificare de tratament pentru atingerea țintei de LDLc o reprezintă dublarea dozei de statină urmată de adăugarea de ezetimibe.

- Atât dublarea dozei de statină administrată cât și suplimentarea tratamentului cu statină cu ezetimibe au avut eficiență similară în scăderea nivelului seric de LDLcolesterol (o scădere de 22-35%).

- Inițierea tratamentului cu statină, doza de statină utilizată și adăugarea de ezetimibe tratamentului cu statină s-au corelat semnificativ pozitiv cu atingerea țintei de tratament pentru LDLcolesterol.

- Prezența fumatului, valoarea IMC-ului, prezența diabetului zaharat sau a bolii coronare de rinichi nu s-au corelat semnificativ cu valorile finale ale LDLc-ului.

- Scăderea medie a LDLcolesterolului sub tratament a fost de 25,2%

- Din pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt 27,8% au atins ținta de tratament, iar din pacienții cu risc cardiovascular înalt 44% au atins ținta de tratament.