

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VI – CARDIOLOGIE**

**SVETLANA LILIANA MOȘTEORU**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**VERIFICAREA EFICIENȚEI PROIECTULUI EUROASPIRE  
ROMANIA ÎN IMPLEMENTAREA PREVENȚIEI  
CARDIOVASCULARE – EXPERIENȚA INSTITUTULUI DE  
BOLI CARDIOVASCULARE TIMIȘOARA**

## **REZUMAT**

Conducător de doctorat:

**PROF. UNIV. DR. DAN GAIȚĂ**

**Timișoara  
2025**



## A. Partea generală

### Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel global în ciuda faptului că prevenția primară și-a dovedit eficacitatea. Studiul EURIKA din 2010 a fost primul care a încercat o evaluare comparativă, la scară largă, a prevenției primare a bolilor cardiovasculare în rândul persoanelor cu grade variate de risc cardiovascular din Europa, după ce studiile EuroAspire I, II și III abordaseră anterior prevenția secundară. În ambele cazuri, rezultatele au evidențiat un control general deficitar al factorilor de risc.

Factorii de risc sunt variabile măsurabile și ușor de depistat, asociate cu un risc crescut. Numeroase studii clinice au identificat mai mulți factori care cresc riscul de boală aterosclerotică. Unul dintre aceste studii de referință este INTERHEART, publicat în 2004 și care a inclus populația din 52 de țări de pe 5 continente. INTERHEART a identificat 9 factori de risc modificabili, responsabili de peste 90% din cazurile de infarct miocardic acut: fumatul, raportul ApoB/ApoA1, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea abdominală, factorii psihosociali, dieta, consumul de alcool și sedentarismul.

Totodată, factorii de risc cardiovascular pot fi împărțiți în tradiționali (precum cei enumerați anterior) și emergenți, identificați în cercetări recente — de exemplu, markerii proinflamatori și protrombotici, care pot contribui la progresia aterosclerozei și apariția evenimentelor cardiovasculare acute, cum ar fi lipoproteina (a), proteina C reactivă, dar și neoplaziile și tratamentele lor sau infecțiile și microbiomul intestinal.

Este cunoscut faptul că managementul riscului cardiovascular se bazează pe profilul complet al factorilor de risc cardiovascular. Pentru clinicieni, este esențial să poată evalua repede și cât mai exact riscul unei persoane. În acest scop, au fost publicate mai multe scoruri de risc cardiovascular, bazate pe studii populaționale mari, în care factorii de risc majori au fost incluși pe baza ponderei lor prognostice.

Societatea Europeană de Cardiologie a dezvoltat până în prezent 6 studii denumite prin acronimul EUROASPIRE - European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events. Temele abordate de EUROASPIRE I-VI sunt stilul de viață, managementul factorilor de risc și terapiile medicamentoase utilizate în cazul pacienților cu boală coronariană și a persoanelor asimptomatice cu risc cardiovascular crescut din Europa. Aceste studii cu rol de audit reprezintă cele mai importante proiecte epidemiologice în domeniul prevenției cardiovasculare din continentul din care facem parte.

Cele 5 studii EUROASPIRE au evidențiat o prevalență crescută a stilului de viață nesănătos și utilizarea inadecvată a terapiei medicamentoase în scopul atingerii nivelului țintă al tensiunii arteriale și al lipidelor la pacienții coronarieni.

## **B. Partea specială**

### **1. Evaluarea riscului în funcție de sex în sindroamele coronariene acute: un studiu pe o populație est-europeană**

#### **1.1. Scopul studiului**

Scopul studiului nostru a fost de a compara factorii de risc și comorbiditățile diferențiate pe sexe într-un grup de participanți cu risc cardiovascular crescut, provenind dintr-o țară cu venituri medii, utilizând datele obținute din studiul EUROASPIRE V, din baza de date a României.

#### **1.2. Material și metodă**

Am realizat un studiu descriptiv, de tip transversal, având ca obiectiv principal evaluarea diferențelor între sexe în rândul pacienților internați din cauza unui eveniment coronarian acut.

Pacienții au fost identificați retrospectiv pe baza listelor de externare din spital și ulterior au fost contactați telefonic pentru un interviu. În studiu au fost incluși pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 80 de ani, care au avut un istoric recent de spitalizare pentru un sindrom coronarian acut (infarct miocardic sau angină instabilă). Aceștia au fost recrutați dintr-un centru de referință terțiar din vestul României. Toți pacienții fuseseră supuși anterior fie unei intervenții coronariene percutane electivă sau de urgență, fie unei intervenții de bypass aorto-coronarian (CABG), în intervalul de 6-24 luni înainte de includerea în studiu. Pacienții eligibili au fost invitați să participe, iar vizitele au avut loc în perioada octombrie 2016 - iunie 2017.

Pacienții care au îndeplinit criteriile de includere au fost intervievați în cadrul vizitei de studiu de către personal de cercetare instruit, care a colectat date demografice și antropometrice, a măsurat tensiunea arterială și nivelul de monoxid de carbon (CO) în aerul expirat și a administrat chestionarele specifice.

Istoricul medical a fost evaluat cu atenție pentru fiecare pacient, cu accent pe prezența anumitor comorbidități (diabet zaharat de tip 2, hipertensiune arterială, dislipidemie), pe baza auto-raportărilor pacienților și a revizuirii medicației concomitente și a documentelor medicale disponibile (de exemplu scrisorile de externare).

În dimineața vizitei de studiu, au fost recoltate probe de sânge venos pe nemâncate, utilizate pentru determinarea glicemiei și a creatininei serice, iar pacienții au furnizat o probă de urină de dimineață pentru evaluarea raportului albumină/creatinină urinară. Datele colectate au fost revizuite de către medici, iar rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) a fost calculată folosind formula CKD-EPI. Eșantionul a fost împărțit în două grupuri pe baza sexului, denumite ulterior grupul masculin și grupul feminin.

De asemenea, au fost analizate diagnosticele de internare (Infarct Miocardic [IM] versus Angină Instabilă [AI]) și tipurile de proceduri efectuate (CABG versus PCI) între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin, pentru a calcula rapoartele de șanse (odds ratios, OR) asociate acestor variabile categorice.

#### **1.3. Rezultate**

Un total de 333 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere și au fost invitați să participe la studiu între octombrie 2016 și iunie 2017; 21 de pacienți au refuzat participarea, 5 nu au putut fi prezenți deoarece s-au mutat din zonă, iar 8 au decedat. În final, 299 de pacienți (225, reprezentând 75,3% bărbați) cu antecedente recente de infarct miocardic (IM) (48,8%, 146 pacienți) sau angină instabilă (AI) (51,2%, 153 pacienți) au fost incluși în studiu. Vârsta medie

a grupului de studiu a fost de  $61,21 \pm 9,4$  ani, majoritatea participanților fiind supraponderali, cu un indice de masă corporală (IMC) mediu de  $29,9 \text{ kg/m}^2$ . Femeile au constituit doar un sfert din populația studiată (74 de participante, 24,7%) și au fost, în general, mai în vârstă ( $60,51 \pm 9,3$  ani la bărbați comparativ cu  $63,32 \pm 9,3$  ani la femei,  $p=0,026$ ) și mai obeze (IMC mediu  $29,48 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$  la bărbați versus  $31,20 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$  la femei,  $p=0,029$ ).

S-a observat o diferență semnificativă statistic între valorile medii ale înălțimii și greutateii între cele două grupuri, bărbați și femei, precum și o diferență semnificativă în ceea ce privește circumferința gâtului. Nu a existat o diferență între valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice, însă s-a remarcat o diferență semnificativă în ceea ce privește valorile medii ale tensiunii arteriale diastolice. De asemenea, nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește frecvența cardiacă, nivelurile medii ale monoxidului de carbon expirat, glicemia medie sau fracția de ejeție ventriculară stângă. Totuși, analiza funcției renale a evidențiat o diferență semnificativă statistic între bărbați și femei în ceea ce privește nivelurile medii ale creatininei serice și raportul albumină/creatinină urinară, acestea fiind mai mari în rândul bărbaților.

Din totalul pacienților, 51% au fost internați din cauza anginei instabile, iar 49% din cauza infarctului miocardic acut. Majoritatea covârșitoare a pacienților (79%) a beneficiat de tratament prin intervenție coronariană percutană (PCI).

Pentru a evalua dacă diferențele observate între sexe sunt independente de vârstă, s-au efectuat analize de regresie logistică, ajustate pentru vârstă. Odds ratio-urile (OR) ajustate pentru vârstă au arătat că femeile au avut șanse cu 31% mai mici de a suferi un infarct miocardic comparativ cu bărbații (OR=0,69; IC 95%: 0,41–1,19;  $p=0,18$ ), însă această diferență nu a fost semnificativă statistic. În ceea ce privește tipul de procedură, femeile au avut șanse cu 83% mai mari de a fi supuse unei intervenții coronariene percutane (PCI) în loc de bypass coronarian (CABG) (OR=1,83; IC 95%: 0,90–3,74;  $p=0,097$ ), în timp ce au avut șanse cu 44% mai mici de a fi supuse unei operații de bypass comparativ cu bărbații (OR=0,56; IC 95%: 0,27–1,14;  $p=0,108$ ), de asemenea fără a atinge semnificația statistică.

Aceste rezultate sugerează că, deși au fost observate unele diferențe brute între sexe, după ajustarea pentru vârstă, aceste asocieri au fost atenuate și nu au atins pragul semnificației statistice.

Deși nu s-au observat diferențe semnificative statistic între bărbați și femei în ceea ce privește statutul actual de fumător activ sau anii petrecuți fumând, s-au constatat diferențe semnificative în cazul nefumătorilor (în favoarea femeilor, 20,9% femei vs. 44,6% bărbați,  $p=0,003$ ) și al foștilor fumători (în favoarea bărbaților, 40,9% bărbați vs. 23,0% femei,  $p=0,049$ ).

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic în prevalența hipertensiunii arteriale (82,2% bărbați vs. 89,2% femei,  $p=0,15$ ), diabetului zaharat (29,8% bărbați vs. 25,7% femei,  $p=0,49$ ), dislipidemie (88% bărbați vs. 91,9% femei,  $p=0,35$ ), bolii cronice de rinichi (19,1% bărbați vs. 20,3% femei,  $p=0,82$ ) sau bolii arteriale periferice (29,8% bărbați vs. 32,4% femei,  $p=0,66$ ), deși femeile au prezentat procente ușor mai mari pentru majoritatea comorbidităților.

Pentru a evalua suplimentar sexul ca potențial predictor independent, am realizat o analiză de regresie logistică multivariată, ajustând pentru vârstă, indice de masă corporală, fumat, diabet zaharat și rata de filtrare glomerulară estimată.

În cazul infarctului miocardic, singurul predictor semnificativ a fost fumatul (OR = 2,62; IC 95%: 1,32–5,19;  $p = 0,006$ ). Sexul nu a avut o asocierie semnificativă (OR = 0,69; IC 95%: 0,34–1,45;  $p = 0,336$ ). În ceea ce privește intervențiile coronariene percutane (PCI) și bypass-ul aorto-coronarian (CABG), niciunul dintre covariatele analizate, inclusiv sexul, nu a reprezentat un predictor statistic semnificativ ( $p > 0,2$  pentru toate variabilele).

Aceste rezultate subliniază faptul că, deși există diferențe brute între sexe, acestea sunt atenuate după ajustarea pentru principalii factori de risc.

## **2. Managementul factorilor de risc in preventia secundara: de la EUROASPIRE la SURF**

### **2.1 Scopul și obiectivele studiului**

Obiectivul acestui studiu este de a evalua documentarea factorilor de risc cardiovascular (FR) la pacienții cu boală coronariană (CAD) în cadrul evaluărilor clinice de rutină. De asemenea, studiul urmărește să analizeze strategiile de management, atingerea obiectivelor privind controlul factorilor de risc și modificările stilului de viață. În final, studiul își propune să ofere o evaluare obiectivă și cuprinzătoare a înregistrării și controlului factorilor de risc într-o populație largă de pacienți.

### **2.2 Material și metodă**

Am inclus 136 de pacienți consecutivi, cu vârste cuprinse între 18 și 80 de ani, cu boală coronariană, care au participat la consultații ambulatorii de rutină, în perioada mai 2019 – iulie 2020. Toți pacienții au fost diagnosticați cu sindrom coronarian acut sau angină pectorală stabilă și au fost tratați fie prin PCI, fie prin CABG.

Datele colectate au inclus caracteristicile demografice, precum sexul, vârsta și rasa, precum și statutul de fumător, nivelul de activitate fizică (considerată „moderat” dacă a constat în 30 de minute de activitate fizică de 3-5 ori pe săptămână), antecedentele familiale de boală cardiovasculară prematură, precum și nivelul de educație. A fost documentată și anamneza medicală, inclusiv date despre dislipidemie și diabet zaharat, precum și informații legate de participarea la programe de reabilitare cardiacă. În ziua vizitei la cabinet au fost măsurate: înălțimea, greutatea, circumferința taliei, frecvența cardiacă și valorile tensiunii arteriale (TA). Analizele de laborator au fost recoltate recent, înainte de vizita actuală, ca parte a îngrijirii standard locale. Acestea au inclus: colesterolul total (CT) à jeun, colesterolul LDL à jeun, colesterolul HDL à jeun, trigliceridele à jeun (TG), glucoza à jeun și nivelul HbA1c (în cazul pacienților diabetici).

### **2.3 Rezultate**

Majoritatea pacienților (81%) au fost bărbați, cu o vârstă medie de 61,7 ani. În ceea ce privește intervențiile, 93,4% dintre pacienți au beneficiat de angioplastie coronariană percutană (PCI), iar 4,4% au suferit o intervenție chirurgicală de bypass coronarian (CABG), proporții care diferă semnificativ de cele raportate în restul Europei, unde 65,2% dintre pacienți au avut PCI și 19,3% CABG. În ciuda acestui fapt, doar 17,6% dintre pacienți au necesitat o reinternare în ultimul an din cauza bolii coronariene, comparativ cu peste jumătate (53%) dintre pacienții din celelalte țări europene.

Peste jumătate dintre pacienți (54%) aveau studii medii, în timp ce doar 31% aveau studii superioare. De asemenea, 40% dintre participanți au fost identificați ca fiind obezi. Analizând relația dintre nivelul de educație și greutatea participanților, s-a observat o diferență semnificativă statistic.

În România, majoritatea pacienților (82,4%) au fost internați din cauza unui sindrom coronarian acut, iar doar 20,6% din cauza anginei stabile, comparativ cu Europa, unde 37,2% au fost internați pentru sindrom coronarian acut și 21,6% pentru angină stabilă.

Deși doar 26% dintre pacienți prezentau antecedente familiale de boli cardiovasculare premature, aproape jumătate dintre aceștia (48%) aveau un istoric personal de afecțiuni

cardiovasculare. În ceea ce privește comorbiditățile, 37,5% fuseseră deja diagnosticați cu hipertensiune arterială, 19,9% cu dislipidemie, iar 15,4% cu diabet zaharat. Doar 25% dintre pacienți nu fumaseră niciodată, în timp ce 50% erau foști fumători și 25% fumători activi.

Cu toate acestea, analizând prezența cumulativă a factorilor de risc, s-a observat că 22,16% dintre pacienți nu prezentau niciun factor de risc, 60,44% aveau un factor de risc, 32,24% aveau doi factori de risc, 17,12% trei factori, iar 5,4% prezentau patru factori de risc.

În ceea ce privește activitatea fizică, 68% dintre pacienți au declarat că desfășoară activitate fizică moderată (30 minute, de 3–5 ori pe săptămână), în timp ce doar 12% depășeau 30 de minute pe zi. Tensiunea arterială sistolică medie a fost de 129 mmHg, mai scăzută decât media raportată în Europa (133 mmHg) și la nivel global (132 mmHg). Același trend a fost observat și pentru tensiunea arterială diastolică, media în România fiind de 76,8 mmHg, comparativ cu 78,8 mmHg în Europa și 78 mmHg la nivel global. Frecvența cardiacă medie a fost similară cu cea din restul Europei (71,4 bpm) și mai scăzută decât media globală (73,2 bpm).

În ceea ce privește profilul lipidic, atât colesterolul LDL mediu (93,6 mg/dl față de 81,7 mg/dl în Europa și 83,3 mg/dl la nivel global), cât și colesterolul total mediu (155 mg/dl față de 152 mg/dl în Europa și 151 mg/dl la nivel global) au fost mai ridicate în România. Singura excepție o reprezintă nivelul mediu al trigliceridelor, care a fost similar cu cel european (135 mg/dl) și mai scăzut decât cel global (141 mg/dl).

În schimb, valoarea medie a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) a fost mai scăzută în România (7,86%) comparativ cu Europa (8,64%) și la nivel mondial (9,02%).

Totuși, în ceea ce privește atingerea țintelor pentru factorii de risc cardiovascular, România prezintă un procentaj ușor mai ridicat de nefumători sau foști fumători (75%) comparativ cu media europeană (74,5%), dar mai redus decât media globală (76,2%). Aproape 80% dintre pacienți au declarat că desfășoară activitate fizică moderată (30 de minute, de 3–5 ori pe săptămână), o proporție semnificativ mai mare decât cea observată în Europa (47,2%) și la nivel global (49%).

Cu toate acestea, indicele de masă corporală (IMC) sub 25 kg/m<sup>2</sup> a fost atins doar de 13,2% dintre pacienți în România, față de 22,5% în Europa și 26,6% la nivel global. Un tipar similar se remarcă și în privința controlului tensiunii arteriale: doar 36% dintre pacienții români au atins ținta sub 140/90 mmHg (sau sub 140/85 mmHg în cazul diabeticilor), comparativ cu 61,8% în Europa și 62,6% la nivel mondial.

Aceeași tendință se menține și în ceea ce privește atingerea valorilor-țintă pentru colesterolul LDL sub 1,8 mmol/L (70 mg/dl): doar 26,5% dintre pacienții incluși în România au atins acest obiectiv, față de 64% în Europa. În mod similar, doar 28,6% dintre pacienți au atins valoarea-țintă a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) sub 7% în România, în timp ce aproape jumătate dintre pacienții europeni (49,4%) au reușit acest lucru.

### **3. Update asupra inhibitorilor PCSK9: farmacocinetica, interacțiuni medicamentoase și toxicitate**

Riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD), o cauză principală de morbiditate și mortalitate la nivel global, poate fi redus atât în prevenția primară, cât și în cea secundară prin intervenții de scădere a nivelului lipidelor, în special prin reducerea colesterolului LDL. Cu toate acestea, nu toți pacienții urmează tratamentul recomandat, tolerează statinele (terapia principală de scădere a lipidelor), se confruntă cu reacții adverse sau reușesc să atingă țintele terapeutice pentru colesterolul LDL.

Proteina convertază subtilizin/kexin tip 9 (PCSK9) este un regulator important al expresiei receptorilor pentru colesterolul LDL (LDLR) la suprafața hepatocitelor, prin inhibarea reciclării normale a acestora, ceea ce conduce la scăderea epurării colesterolului LDL, precum și a lipopolizaharidelor (LPS) din plasmă. Inhibitorii PCSK9 inversează acest efect prin creșterea densității receptorilor LDLR, determinând astfel o reducere semnificativă a nivelului de colesterol LDL în circulație.

### 3.1 Evenimente adverse de interes special

#### 3.1.1 Afectare neurocognitivă

Utilizarea inhibitorilor PCSK9 în practica medicală curentă ar trebui să țină cont de beneficiile cardiovasculare semnificative asociate reducerii nivelului de LDL-colesterol. Până în prezent, nu există dovezi concludente care să indice apariția unor efecte adverse neurocognitive emergente asociate cu acest tip de tratament. Prin urmare, medicii sunt încurajați să recurgă la această terapie hipolipemiantă atunci când contextul clinic o impune.

#### 3.1.2 Diabet zaharat nou apărut

Deși apariția diabetului zaharat de novo a reprezentat inițial un motiv major de îngrijorare în ceea ce privește posibilele efecte adverse ale inhibitorilor PCSK9, studiile clinice și metaanalizele realizate până în prezent au infirmat această temere. Rezultatele au demonstrat că această clasă terapeutică nu crește riscul de apariție a diabetului zaharat de novo și poate fi utilizată în condiții de siguranță.

#### 3.1.3 Simptome musculare asociate statinelor

În ciuda preocupărilor legate de posibilele efecte adverse musculare, inhibitorii PCSK9 s-au dovedit a fi medicamente sigure, care pot fi administrate inclusiv pacienților cu intoleranță la statine. Acest aspect este cu atât mai relevant cu cât majoritatea simptomelor atribuite efectelor adverse musculare induse de statine (SAMS) sunt, în realitate, subiective și nu sunt confirmate în cadrul studiilor clinice randomizate controlate.

## 4. Sportul ca tratament pentru dislipidemie (și alți factori de risc)

Activitatea fizică și implicarea în sport s-au dovedit a avea un impact benefic asupra profilului lipidic, contribuind la reducerea riscului de dislipidemie. În plus, exercițiul fizic regulat poate duce la scădere în greutate și la îmbunătățirea sensibilității la insulină, factori care se asociază cu o normalizare a valorilor lipidice. Această lucrare de revizuire își propune să ofere o perspectivă de ansamblu asupra rolului activității fizice în managementul dislipidemiei.

Exercițiul fizic exercită multiple efecte fiziologice benefice asupra metabolismului lipidic, contribuind semnificativ la reducerea riscului de dislipidemie. Aceste efecte includ:

**4.1 Creșterea activității lipoprotein lipazei (LPL):** LPL este o enzimă care hidrolizează trigliceridele din lipoproteinele circulante, precum chilomicronii și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL), transformându-le în acizi grași liberi și glicerină, care pot fi preluați și utilizați de mușchii scheletici. Activitatea fizică stimulează activitatea LPL la nivelul mușchilor scheletici, facilitând astfel eliminarea lipoproteinelor bogate în trigliceride din circulație și reducând concentrația plasmatică de trigliceride.

**4.2 Creșterea nivelurilor de colesterol HDL (HDL-C):** HDL-C transportă colesterolul în exces din țesuturile periferice, inclusiv din pereții arteriali, către ficat pentru excreție. Exercițiul



fizic contribuie la creșterea nivelurilor de HDL-C prin stimularea producției de apolipoproteină A-I (apoA-I), componenta principală proteică a HDL-C, și prin facilitarea efluxului de colesterol din țesuturile periferice.

**4.3 Scăderea nivelurilor de colesterol LDL (LDL-C):** LDL-C este preluat de macrofagele din pereții arteriali, contribuind la formarea celulelor spumoase și la inițierea leziunilor aterosclerotice. Activitatea fizică poate reduce nivelurile de LDL-C prin creșterea expresiei receptorilor LDL la nivel hepatic, intensificând astfel eliminarea LDL-C din circulație.

**4.4 Îmbunătățirea sensibilității la insulină:** Rezistența la insulină este o caracteristică frecventă a dislipidemiei și este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD). Exercițiul fizic îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin stimularea absorbției glucozei de către mușchii scheletici și prin activarea căilor de semnalizare insulinică.

**4.5 Reducerea inflamației sistemice:** Inflamația cronică reprezintă un factor major în dezvoltarea dislipidemiei și a altor tulburări metabolice. Activitatea fizică regulată s-a dovedit a reduce producția de citokine proinflamatorii și a stimula producția de citokine antiinflamatorii, contribuind astfel la diminuarea inflamației sistemice.

## CONCLUZII

- Deși bolile cardiovasculare (CVD) au fost tradițional considerate „afecțiuni masculine”, femeile au prezentat un profil mai defavorabil al factorilor de risc, iar în ultimii ani aceste diferențe au început să fie investigate mai aprofundat, pe măsură ce studiile privind diferențele de gen au început să apară.
- Chiar dacă rezultatele noastre nu au evidențiat diferențe statistic semnificative între sexe în ceea ce privește comorbiditățile generale, femeile au prezentat procente mai mari pentru majoritatea comorbidităților.
- Controlul factorilor de risc trebuie să fie ghidat de modele de predicție specifice fiecărui gen, iar implicarea mai mare a femeilor în studiile CVD este esențială.
- De asemenea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a examina în mod exhaustiv aceste variații între sexe.
- În ciuda acestor limitări, datele obținute în acest studiu oferă perspective valoroase pentru sprijinirea profesioniștilor din domeniul sănătății în adoptarea unor strategii mai țintite în prevenția secundară a bolii coronariene.
- Deși boala coronariană este o afecțiune frecventă la adulți, studiul nostru a evidențiat că factorii de risc modificabili rămân insuficient controlați suboptim, evidențiind o discrepanță semnificativă între recomandările ghidurilor clinice și practica curentă. În timp ce factorii de risc non-modificabili nu pot fi alterați, controlul factorilor de risc modificabili, chiar și după apariția bolii, poate contribui la îmbunătățirea prognosticului.
- Aceste constatări subliniază necesitatea crucială de a intensifica educația și implicarea pacientului, pentru a promova conștientizarea și auto-gestionarea eficientă a factorilor de risc.
- Prevenția rămâne întotdeauna mai eficientă decât tratamentul; prin urmare, medicii de familie și cardiologii ar trebui să colaboreze activ, combinând expertiza medicală cu consilierea centrată pe pacient și urmărirea periodică.
- De la introducerea lor în practica clinică în ultimii ani, inhibitorii PCSK9 au revoluționat tratamentul dislipidemiilor prin capacitatea de a reduce nivelurile LDL-colesterolului la valori anterior considerate inaccesibile. Principala inovație adusă de această clasă terapeutică nu constă doar în scăderea cu aproximativ 60% a LDL-colesterolului, ci și în

reducerea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Acest beneficiu s-a menținut chiar și la pacienți care au atins valori ale LDL-colesterolului de aproximativ 20 mg/dl, sub pragurile recomandate în ghidurile actuale.

- Îngrijorările privind potențialele efecte neurocognitive adverse au fost intens dezbătute, având în vedere rolul esențial al colesterolului în sistemul nervos central, aspect susținut de faptul că creierul își sintetizează propriul colesterol independent de concentrațiile plasmatic.
- Cu toate acestea, studiile disponibile până în prezent nu au furnizat dovezi convingătoare privind existența unor efecte cognitive negative asociate nivelurilor extrem de scăzute ale LDL-colesterolului. În special, datele provenite din studii de randomizare mendeliană și din meta-analize extinse ale studiilor clinice nu au susținut o astfel de asocieră, majoritatea semnalărilor fiind auto-raportate și neînsoțite de o evaluare neurocognitivă inițială.
- Exercițiile aerobice, antrenamentul de rezistență și antrenamentul prin intervale de intensitate ridicată au demonstrat eficiență în îmbunătățirea profilului lipidic la persoanele cu dislipidemie.
- În concluzie, până în prezent nu există dovezi convingătoare care să asocieze inhibitorii PCSK9 cu evenimente adverse precum efecte neurocognitive, diabet zaharat de novo, simptome musculare asociate statinelor sau alte reacții de interes special.
- Aceste rezultate sugerează că exercițiul fizic—în special antrenamentele de tip interval de intensitate ridicată, activitățile aerobice și exercițiile de rezistență—poate contribui semnificativ la optimizarea profilului lipidic și ar trebui integrat ca element esențial în planul terapeutic al pacienților cu dislipidemie.
- Deși tratamentul dislipidemiei se bazează în mare măsură pe utilizarea agenților hipolipemianți, activitatea fizică ar trebui considerată un instrument valoros în controlul nivelurilor lipidice, în special la pacienții cu valori limită, la care inițierea terapiei medicamentoase nu este întotdeauna oportună.

Lucrarea de față se distinge prin următoarele **contribuții originale**:

- Face parte din primele audite ale factorilor de risc cardiovasculari în România, neexistând până în prezent date pe cohorte mari de pacienți publicate
- Evidențiază controlul deficitar al pacienților cu boli cardiovasculare în implementarea ghidurilor de prevenție

**Viitoarele direcții de cercetare** sunt:

- Extinderea studiilor de audit la nivelul mai multor regiuni ale țării pentru a obține o imagine mai amplă asupra situației prevenției cardiovasculare în România.
- Necesitatea implementării unei strategii naționale de prevenție cardiovasculară pentru a îmbunătăți efectele factorilor de risc cardiovascular la nivel de țară.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND  
PHARMACY FROM TIMIȘOARA**

**FACULTY OF MEDICINE  
DEPARTAMENT VI CARDIOLOGY**

**SVETLANA LILIANA MOȘTEORU**



# **PhD THESIS**

**CHECKING THE EFFICACY OF THE EUROASPIRE SURVEY  
IN ROMANIA IN IMPLEMENTING CARDIOVASCULAR  
PREVENTION – THE EXPERIENCE OF THE INSTITUTE FOR  
CARDIOVASCULAR DISEASES TIMIȘOARA**

## **ABSTRACT**

Scientific Coordinator:

**PROF. UNIV. DR. DAN GAIȚĂ**

**Timișoara  
2025**



## A GENERAL PART

### Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide despite the proven efficacy of primary prevention. The 2010 EURIKA study was the first to attempt a large-scale comparative evaluation of primary prevention of cardiovascular disease among people with varying degrees of cardiovascular risk in Europe, after the EuroAspire I, II and III studies had previously addressed secondary prevention. In both cases, the results revealed a general poor control of risk factors.

Risk factors are measurable and easily detectable variables associated with increased risk. Numerous clinical trials have identified several factors that increase the risk of atherosclerotic disease. One of these landmark studies is INTERHEART, published in 2004 and which included the population of 52 countries on 5 continents. INTERHEART identified 9 modifiable risk factors, responsible for over 90% of acute myocardial infarction cases: smoking, ApoB/ApoA1 ratio, hypertension, diabetes mellitus, abdominal obesity, psychosocial factors, diet, alcohol consumption and sedentary lifestyle.

At the same time, cardiovascular risk factors can be divided into traditional (such as those listed above) and emerging, identified in recent research — for example, proinflammatory and prothrombotic markers, which can contribute to the progression of atherosclerosis and the occurrence of acute cardiovascular events, such as lipoprotein (a), high-sensitivity protein C, but also neoplasms and their treatments or infections and the intestinal microbiome.

It is known that cardiovascular risk management is based on the complete profile of cardiovascular risk factors. For clinicians, it is essential to be able to assess an individual's risk quickly and as accurately as possible. To this end, several cardiovascular risk scores have been published, based on large population studies, in which major risk factors have been included based on their prognostic weight.

The European Society of Cardiology has developed 6 surveys so far under the acronym EUROASPIRE - European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events. The themes addressed by EUROASPIRE I-VI are lifestyle, risk factor management and drug therapies used in patients with coronary heart disease and asymptomatic people with increased cardiovascular risk in Europe. These audit studies represent the most important epidemiological projects in the field of cardiovascular prevention in the continent of which we are a part.

All 5 EUROASPIRE surveys have highlighted an increased prevalence of unhealthy lifestyles and inadequate use of drug therapy to achieve target blood pressure and lipid levels in coronary heart disease patients.

## **B. SPECIAL PART**

### **1. Gender-based risk assessment in acute coronary syndromes: a study in an Eastern European population**

#### **1.1 Aim**

The aim of our study was to compare risk factors and comorbidities differentiated by sex in a group of participants with increased cardiovascular risk, coming from a middle-income country, using data obtained from the EUROASPIRE V study, from the Romanian database.

#### **1.2 Material and methods**

We conducted a descriptive, cross-sectional study with the main objective of evaluating gender differences among patients hospitalized for an acute coronary event.

Patients were identified retrospectively based on hospital discharge lists and subsequently contacted by telephone for an interview. The study included patients aged between 18 and 80 years, who had a recent history of hospitalization for an acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina). They were recruited from a tertiary referral center in western Romania. All patients had previously undergone either elective or emergency percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting (CABG) within 6-24 months prior to inclusion in the study. Eligible patients were invited to participate, and visits took place between October 2016 and June 2017.

Patients who met the inclusion criteria were interviewed at the study visit by trained research staff, who collected demographic and anthropometric data, measured blood pressure and exhaled carbon monoxide (CO) levels, and administered specific questionnaires.

The medical history was carefully assessed for each patient, with emphasis on the presence of certain comorbidities (type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia), based on patient self-reports and review of concomitant medications and available medical documents (e.g. discharge letters).

On the morning of the study visit, fasting venous blood samples were collected for determination of serum glucose and creatinine, and patients provided a morning urine sample for assessment of urinary albumin/creatinine ratio. The collected data were reviewed by physicians, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula. The sample was divided into two groups based on gender, hereafter referred to as the male group and the female group.

We also analyzed the admission diagnoses (Myocardial Infarction [MI] versus Unstable Angina [UA]) and the types of procedures performed (CABG versus PCI) between male and female patients to calculate odds ratios (OR) associated with these categorical variables.

#### **1.3 Results**

A total of 333 patients met the inclusion criteria and were invited to participate in the study between October 2016 and June 2017; 21 patients refused participation, 5 could not be present because they moved from the area, and 8 died. Finally, 299 patients (225, representing 75.3% men) with recent a history of myocardial infarction (MI) (48.8%, 146 patients) or unstable angina (51.2%, 153 patients) were included in the study. The average age of the study group was  $61.21 \pm 9.4$  years, most of the participants being overweight, with an average body mass index (BMI) of  $29.9 \text{ kg/m}^2$ . The women constituted only a quarter of the studied population (74 participants, 24.7%) and were generally older ( $60.51 \pm 9.3$  years in

men compared to  $63.32 \pm 9.3$  years in women,  $p = 0.026$ ) and more obese (average BMI  $29.48 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup> women,  $p = 0.029$ ).

A statistically significant difference has been observed between the average values of the height and weight between the two groups, men and women, as well as a significant difference in the circumference of the neck. There was no difference between the average values of systolic blood pressure, but a significant difference was noted in the average diastolic blood pressure. Also, there were no statistically significant differences between the two groups in terms of heart rate, average levels of expired carbon monoxide, average blood sugar or left ventricular ejection fraction. However, the analysis of the renal function has highlighted a statistically significant difference between men and women in terms of the average levels of serum creatinine and the albumin/urinary creatinine ratio, these being higher among men.

Of the total patients, 51% were admitted due to unstable angina, and 49% due to acute myocardial infarction. The overwhelming majority of patients (79%) benefited from treatment by percutaneous coronary intervention (PCI).

To evaluate whether the differences observed between the sexes are independent of age, logistical regression analyzes have been performed, adjusted for age. Odds Ratios (OR) adjusted for age showed that women had 31% lower chances of suffering a myocardial infarction compared to men (OR = 0.69; 95%: 0.41–1.19;  $p = 0.18$ ), but this difference was not statistically significant. Regarding the type of procedure, women had a chance of 83% higher than undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) instead of coronary bypass (CABG) (OR = 1.83; IC 95%: 0.90–3.74;  $p = 0.097$ ), while they had 44% lower than to be subjected to a bypass. Compared to men (OR = 0.56; 95%: 0.27–1.14;  $p = 0.108$ ), also without reaching the statistical significance.

These results suggest that, although some gross differences were observed, after age adjustment, these associations were attenuated and did not reach the threshold of statistical significance.

Although no statistically significant differences were observed between men and women regarding the current status of active smoker or the years spent smoking, significant differences were found in the case of non-smokers (in favor of women, 20.9% women vs. 44.6% men,  $p = 0.003$ ) and former smokers (in favor of men, 40.9%).

There were no statistically significant differences in the prevalence of high blood pressure (82.2% men vs. 89.2% women,  $p = 0.15$ ), diabetes mellitus (29.8% men vs. 25.7% women,  $p = 0.49$ ), dyslipidemia (88% men vs. 91.9% women,  $p = 0.35$ ), chronic kidney disease (19.1% men vs. 20.3% women,  $p = 0.82$ ) or peripheral arterial disease (29.8% men vs. 32.4% women,  $p = 0.66$ ), although women had slightly higher percentages for most comorbidities.

In order to evaluate the sex as a potential independent predictor, we made a multivariate logistics regression analysis, adjusting for age, body mass index, smoking, diabetes mellitus and estimated glomerular filtration rate.

In the case of myocardial infarction, the only significant predictor was smoking (OR = 2.62; 95%: 1.32–5.19;  $p = 0.006$ ). Sex did not have a significant association (OR = 0.69; 95%: 0.34–1.45;  $p = 0.336$ ). Regarding the percutaneous coronary interventions (PCI) and the Coronary artery bypass-graft (CABG), none of the analyzed covariates, including sex, represented a significant statistical predictor ( $p > 0.2$  for all variables).

These results emphasize that, although there are gross differences between sexes, they are mitigated after adjusting for the main risk factors.

## **2. Risk factor management in secondary prevention: from EUROASPIRE to SURF**

### **2.1 Aim**

The objective of this study is to evaluate the documentation of cardiovascular risk factors (FR) in patients with coronary heart disease (CAD) in routine clinical assessments. The study also aims to analyze management strategies, achieve the objectives regarding the control of risk factors and the changes in the lifestyle. Finally, the study aims to provide an objective and comprehensive evaluation of the registration and control of the risk factors in a wide population of patients.

### **2.2 Material and methods**

We have included 136 consecutive patients, between the ages of 18 and 80, with coronary heart disease, who participated in routine outpatient consultations, between May 2019 - July 2020. All patients were diagnosed with acute coronary syndrome or stable angina and were treated either by PCI or by CABG.

The collected data included the demographic characteristics, such as sex, age and race, as well as smoker status, physical activity (considered "moderate" if it consisted in 30 minutes of physical activity 3-5 times a week), family history of premature cardiovascular disease, as well as the level of education. Medical history was also documented, including data on dyslipidemia and diabetes, as well as information on participating in cardiac rehabilitation programs. On the day of the visit to the clinic we measured: height, weight, waist circumference, heart rate and blood pressure (BP). Laboratory analyzes were recently collected, before the current visit, as part of local standard care. These included: total cholesterol (TC) à jeun, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides à jeun (TG), glucose à jeun and the level of HbA1c (in diabetic patients).

### **2.3 Results**

Most patients (81%) were men, with an average age of 61.7 years. Regarding the interventions, 93.4% of patients benefited from percutaneous coronary angioplasty (PCI), and 4.4% underwent coronary bypass surgery (CABG), proportions that differ significantly from those reported in the rest of Europe, where 65.2% of patients had PCI and 19.3% CABG. Despite this fact, only 17.6% of patients required a readmission in the last year due to coronary heart disease, compared to more than half (53%) of patients in the other European countries.

Over half of the patients (54%) had high school, while only 31% had higher education. Also, 40% of participants were identified as obese. Analyzing the relationship between the level of education and the weight of the participants, a statistically significant difference was observed.

In Romania, most patients (82.4%) were admitted due to an acute coronary syndrome, and only 20.6% due to stable angina, compared to Europe, where 37.2% were admitted for acute coronary syndrome and 21.6% for stable angina.

Although only 26% of patients had a family history of premature cardiovascular disease, almost half of them (48%) had a personal history of cardiovascular disease. In terms of comorbidities, 37.5% had already been diagnosed with high blood pressure, 19.9% with dyslipidemia, and 15.4% with diabetes. Only 25% of patients had never smoked, while 50% were former smokers and 25% active smokers.

However, analyzing the cumulative presence of risk factors, it was observed that 22.16% of patients had no risk factor, 60.44% had a risk factor, 32.24% had two risk factors, 17.12% three factors, and 5.4% had four risk factors.



Regarding physical activity, 68% of patients said they carry out moderate physical activity (30 minutes, 3-5 times a week), while only 12% exceeded 30 minutes per day. The average systolic blood pressure was 129 mmHg, lower than the average reported in Europe (133 mmHg) and globally (132 mmHg). The same trend was also observed for diastolic blood pressure, the average in Romania being 76.8 mmHg, compared with 78.8 mmHg in Europe and 78 mmHg globally. The average heart rate was similar to that of the rest of Europe (71.4 BPM) and lower than the global average (73.2 BPM).

Regarding the lipid profile, both the average LDL cholesterol (93.6 mg/dl compared to 81.7 mg/dl in Europe and 83.3 mg/dl at a global level), as well as the total average cholesterol (155 mg/dl compared to 152 mg/dl in Europe and 151 mg/dl at global level) were higher in Romania. The only exception is the average level of triglycerides, which was similar to the European one (135 mg/dl) and lower than the global (141 mg/dl).

In contrast, the average value of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was lower in Romania (7.86%) compared to Europe (8.64%) and worldwide (9.02%).

However, in terms of achieving targets for cardiovascular risk factors, Romania has a slightly higher percentage of non-smokers or former smokers (75%) compared to European average (74.5%), but lower than global average (76.2%). Nearly 80% of patients said they carry out moderate physical activity (30 minutes, 3-5 times a week), a significantly higher proportion than that observed in Europe (47.2%) and globally (49%).

However, body mass index (BMI) below 25 kg/m<sup>2</sup> was reached by only 13.2% of patients in Romania, compared to 22.5% in Europe and 26.6% globally. A similar pattern is also noted regarding blood pressure control: only 36% of Romanian patients reached the target below 140/90 mmHg (or below 140/85 mmHg), compared to 61.8% in Europe and 62.6% worldwide.

The same trend is maintained in terms of reaching the target values for LDL cholesterol below 1.8 mmol/l (70 mg/dl): only 26.5% of the patients included in Romania have achieved this goal, compared to 64% in Europe. Similarly, only 28.6% of patients reached the target value of glycosylated hemoglobin (HbA1c) below 7% in Romania, while almost half of European patients (49.4%) succeeded.

### 3. Update on PCSK9 inhibitors: pharmacokinetics, drug interactions and toxicity

The risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), a leading cause of morbidity and mortality worldwide, can be reduced in both primary and secondary prevention through lipid-lowering interventions, particularly by reducing LDL cholesterol. However, not all patients adhere to recommended treatment, tolerate statins (the mainstay of lipid-lowering therapy), experience adverse events, or achieve LDL cholesterol therapeutic targets.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is an important regulator of LDL cholesterol receptor (LDLR) expression on the surface of hepatocytes by inhibiting their normal recycling, which leads to decreased clearance of LDL cholesterol and lipopolysaccharide (LPS) from plasma. PCSK9 inhibitors reverse this effect by increasing LDLR receptor density, thereby significantly reducing circulating LDL cholesterol levels.

#### 3.1 Adverse events of special interest

##### 3.1.1 Neurocognitive impairment

The use of PCSK9 inhibitors in current clinical practice should take into account the significant cardiovascular benefits associated with lowering LDL-cholesterol levels. To date, there is no conclusive evidence indicating the emergence of neurocognitive adverse effects

associated with this type of treatment. Therefore, physicians are encouraged to resort to this lipid-lowering therapy when the clinical context requires it.

### **3.1.2 De novo diabetes mellitus**

Although the development of de novo diabetes mellitus was initially a major concern regarding the possible adverse effects of PCSK9 inhibitors, clinical trials and meta-analyses conducted to date have refuted this fear. The results have shown that this therapeutic class does not increase the risk of de novo diabetes mellitus and can be used safely.

### **3.1.3 Statin associated muscle symptoms**

Despite concerns about possible muscle adverse effects, PCSK9 inhibitors have proven to be safe drugs that can be administered even to patients with statin intolerance. This is all the more relevant since most symptoms attributed to statin-induced muscle adverse effects (SAMS) are, in reality, subjective and not confirmed in randomized controlled clinical trials.

## **4. Sports as a treatment for dyslipidemia (and other risk factors)**

Physical activity and sports participation have been shown to have a beneficial impact on lipid profiles, contributing to a reduction in the risk of dyslipidemia. In addition, regular exercise can lead to weight loss and improved insulin sensitivity, factors that are associated with a normalization of lipid values. This review paper aims to provide an overview of the role of physical activity in the management of dyslipidemia.

Physical exercise exerts multiple beneficial physiological effects on lipid metabolism, contributing significantly to a reduction in the risk of dyslipidemia. These effects include:

- 4.1 **Increased lipoprotein lipase (LPL) activity:** LPL is an enzyme that hydrolyzes triglycerides from circulating lipoproteins, such as chylomicrons and very low-density lipoproteins (VLDL), converting them into free fatty acids and glycerol, which can be taken up and used by skeletal muscle. Physical activity stimulates LPL activity in skeletal muscle, thereby facilitating the clearance of triglyceride-rich lipoproteins from the circulation and reducing plasma triglyceride concentrations.
- 4.2 **Increased HDL cholesterol (HDL-C) levels:** HDL-C transports excess cholesterol from peripheral tissues, including arterial walls, to the liver for excretion. Exercise helps increase HDL-C levels by stimulating the production of apolipoprotein A-I (apoA-I), the main protein component of HDL-C, and by facilitating cholesterol efflux from peripheral tissues.
- 4.3 **Lowering LDL cholesterol (LDL-C) levels:** LDL-C is taken up by macrophages into the arterial walls, contributing to foam cell formation and initiation of atherosclerotic lesions. Physical activity may reduce LDL-C levels by increasing the expression of LDL receptors in the liver, thereby enhancing the clearance of LDL-C from the circulation.
- 4.4 **Improved insulin sensitivity:** Insulin resistance is a common feature of dyslipidemia and is associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Exercise improves insulin sensitivity by stimulating glucose uptake by skeletal muscle and activating insulin signaling pathways.
- 4.5 **Reduced systemic inflammation:** chronic inflammation is a major factor in the development of dyslipidemia and other metabolic disorders. Regular physical activity has been shown to reduce the production of pro-inflammatory cytokines and stimulate the production of anti-inflammatory cytokines, thus contributing to the reduction of systemic inflammation.

## CONCLUSIONS

- Although cardiovascular disease (CVD) has traditionally been branded a “male disease,” women have a more unfavorable risk factor profile, and in recent years these differences have begun to be investigated more thoroughly as studies on gender differences have emerged.
- Even though our results did not reveal statistically significant differences between genders regarding general comorbidities, women presented higher percentages for most comorbidities.
- Risk factor control should be guided by gender-specific prediction models, and greater involvement of women in CVD trials is essential.
- Further research is also needed to comprehensively examine these gender variations.
- Despite these limitations, the data obtained in this study provide valuable insights to support healthcare professionals in adopting more targeted strategies in the secondary prevention of coronary heart disease.
- Although coronary artery disease is a common condition in adults, our study highlighted that modifiable risk factors remain suboptimally controllable, highlighting a significant discrepancy between clinical guideline recommendations and current practice. While non-modifiable risk factors cannot be altered, controlling modifiable risk factors, even after the onset of the disease, may contribute to improving prognosis.
- These findings highlight the crucial need to intensify patient education and engagement to promote awareness and effective self-management of risk factors.
- Prevention always remains more effective than treatment; therefore, family doctors and cardiologists should actively collaborate, combining medical expertise with patient-centered counseling and regular follow-up.
- Since their introduction into clinical practice in recent years, PCSK9 inhibitors have revolutionized the treatment of dyslipidemias through their ability to reduce LDL-cholesterol levels to values previously considered unattainable. The main innovation brought by this therapeutic class is not only the approximately 60% decrease in LDL-cholesterol, but also the significant reduction in the risk of major cardiovascular events. This benefit was maintained even in patients who reached LDL-cholesterol values of approximately 20 mg/dl, below the thresholds recommended in current guidelines.
- Concerns regarding potential adverse neurocognitive effects have been intensely debated, given the essential role of cholesterol in the central nervous system, an aspect supported by the fact that the brain synthesizes its own cholesterol independently of plasma concentrations.
- However, the available studies to date have not provided convincing evidence of negative cognitive effects associated with extremely low LDL cholesterol levels. In particular, data from Mendelian randomization studies and large meta-analyses of clinical trials have not supported such an association, with most reports being self-reported and not accompanied by baseline neurocognitive assessment.
- Aerobic exercise, resistance training, and high-intensity interval training have been shown to be effective in improving lipid profiles in people with dyslipidemia.

- In conclusion, to date there is no convincing evidence associating PCSK9 inhibitors with adverse events such as neurocognitive effects, de novo diabetes mellitus, statin-associated muscle symptoms, or other reactions of special interest.
- These results suggest that physical exercise—especially high-intensity interval training, aerobic activities, and resistance exercises—can contribute significantly to optimizing lipid profiles and should be integrated as an essential element in the therapeutic plan of patients with dyslipidemia.
- Although the treatment of dyslipidemia is largely based on the use of lipid-lowering agents, physical activity should be considered a valuable tool in controlling lipid levels, especially in patients with borderline values, in whom initiation of drug therapy is not always appropriate.

This research stands out due to the following **original contributions**:

- It is part of the first surveys of cardiovascular risk factors in Romania, as there are no published data on large cohorts of patients so far.
- It highlights the poor control of patients with cardiovascular diseases in the implementation of prevention guidelines.

**Future research directions** are:

- Expanding these surveys to more regions of the country in order to capture a broader picture of Romanian cardiovascular prevention.
- The need to implement a national cardiovascular prevention strategy which would help mitigate these risk factors.