

e_LIPID: caracterização do perfil lipídico da população portuguesa

Cibelle Mariano^{1,2}, Marília Antunes^{3,4}, Quitéria Rato⁵, Mafalda Bourbon^{1,2}

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA.

(2) Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa.

(3) Departamento de Estatística e Investigação Operacional. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa.

(4) Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa.

(5) Hospital São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal.

_Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV), particularmente a doença coronária e o acidente vascular cerebral (AVC), são as principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. A incidência destas doenças tem vindo a aumentar nos países de baixo e médio rendimento, como resultado da modificação dos estilos de vida e do aumento da prevalência de fatores de risco cardiovascular (1). As formas mais comuns de DCV têm uma etiologia complexa, onde as interações entre os fatores genéticos e ambientais desempenham um papel importante.

De entre os fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares, a dislipidemia, a hipertensão arterial, a diabetes, o sedentarismo, o excesso de peso/obesidade, a dieta inadequada e o tabagismo são fatores de risco modificáveis e, portanto, passíveis de correção, o que pode minimizar situações de doença (2-4). Por outro lado, os fatores de risco genéticos não são modificáveis, mas se identificados precocemente, o risco associado pode ser minimizado (5).

_Objetivo

O estudo e_COR foi desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular na população portuguesa, com especial enfoque na dislipidemia e na caracterização genética do risco cardiovascular. Participaram 1688 indivíduos (848 homens e 840 mulheres, com idade entre os 18 e

79 anos) distribuídos pelas regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve. Aqui apresentam-se os resultados do estudo paralelo e_LIPID, que pretendeu determinar o perfil lipídico da população portuguesa.

_Métodos

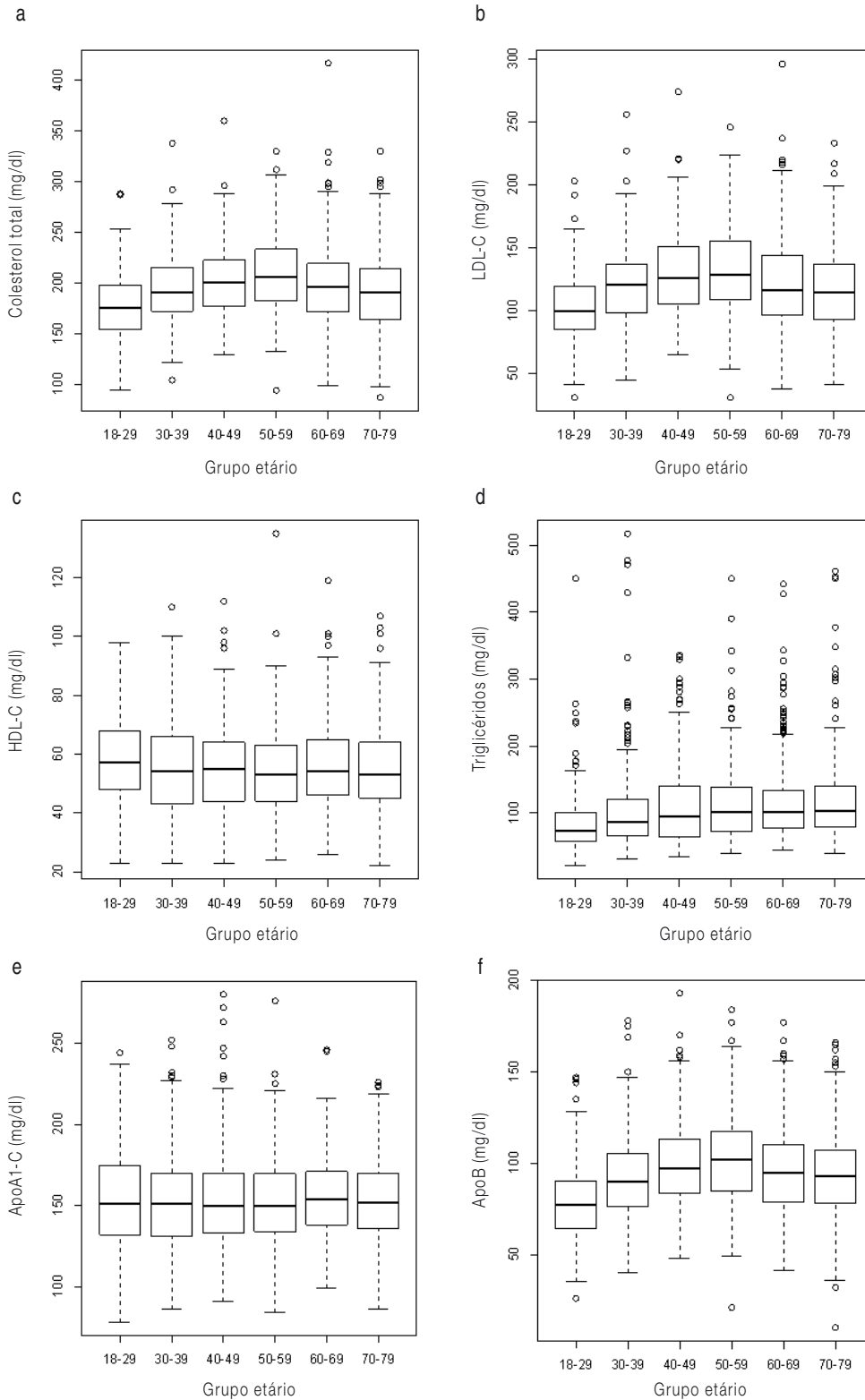
Os níveis séricos de colesterol total (CT), LDL-C, HDL-C e triglicéridos (TG), apolipoproteína A1 (apoA1), apolipoproteína B (apoB) e colesterol não-HDL (nHDL-C) foram determinados pelo método colorimétrico enzimático e imunoturbidimétrico, através de analisador automático, modelo COBAS Integra 400 Plus (Roche). Os dados foram ponderados por sexo, idade e região geográfica, de modo a constituírem uma amostra representativa da população portuguesa nos grupos considerados. As distribuições das variáveis numéricas foram comparadas utilizando os testes estatísticos não-paramétricos de Kruskal-Wallis e Kolmogorov-Smirnov, sendo considerado um nível de significância estatística de 5% (p -value <0,05).

_Resultados

Os valores médios (mg/dl) determinados para a população foram os seguintes: CT=194±38,0; LDL-C=121±34,3; HDL-C=56±15,3; TG=109±62,8; apoB=94±24,9; apoA1=153±30,0; nHDL-C=138±37,9; Os valores médios de CT, LDL-C e TG tenderam a aumentar e depois a diminuir com a idade (**gráfico 1**). Quando analisadas as diferenças entre homens e mulheres, os valores médios de LDL-C são mais elevados nos homens com idade entre 30-39 e 40-49 anos (p <0,001). Em idades mais avançadas essa relação é invertida, embora sem diferenças estatisticamente significativas (50-59 (p =0,3667), 60-69 (p =0,2714) e 70-79 (p =0,7493)). Em relação ao CT, os valores médios são consistentes entre homens e mulheres, ao contrário dos valores de TG, os quais são mais elevados nos homens para quase todos os grupos etários (18-29 (p =0,1216), 30-39 (p <0,001), 40-49 (p <0,05), 50-59 (p <0,05), 60-69 (p <0,05) e 70-79 (p =0,1478)).

A prevalência da hipercolesterolemia na população portuguesa foi de 52% [50,0%-54,8%] para CT≥190mg/dl e 55% [53,0%-57,8%] para LDL-C≥115mg/dl, respetivamente, com cerca de 23% [20,9%-25,0%] da população medicada com pelo menos uma estatina. Quando analisada por sexo, e tendo como valor de referência CT≥190mg/dl, a prevalência foi de 50% [39,4%-61,0%]

Gráfico 1 (a-f): Comparação dos valores de lípidos e lipoproteínas entre os grupos etários.



Representação dos valores de lípidos e lipoproteínas por grupo etário. (a), (b), (c), (d) e (f) foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios do CT, LDL-C, HDL-C, TG e apoB, respetivamente (e) os valores médios observados para a apoA1 foram consistentes entre os grupos etários.

artigos breves_ n. 2

e 54% [43,0%-65,8%], respetivamente para mulheres e homens; tendo como valor de referência LDL-C \geq 115mg/dl, a prevalência foi de 60% [48,0%-72,0%] e 51% [40,2%-62,2%] para homens e mulheres, respetivamente. Valores baixos de HDL-C (<45mg/dl em mulheres e <40mg/dl em homens) e hipertrigliceridemia (TG \geq 150mg/dl) foram menos prevalentes, 16% [14,7%-18,1%] e 18% [16,6%-20,3%], respetivamente. Considerando as lipoproteínas, a prevalência de níveis baixos de apoA1 (<140mg/dl em mulheres e <120mg/dl em homens) foi de 13% [10,9%-14,1%], e a prevalência de níveis elevados de apoB (\geq 90mg/dl) foi de 54% [51,5%-56,2%], sendo esta última mais elevada nos homens, 60% [47,6%-71,6%].

Discussão e conclusão

Os resultados mostram que a dislipidemia é um fator de risco prevalente na população portuguesa e a ligeira diminuição na prevalência da hipercolesterolemia verificada (16%) desde o último estudo nacional sobre o perfil lipídico da população portuguesa em 2001 (Becel) (6), em que 68,5% dos portugueses apresentavam valores de CT \geq 190mg/dL e 71,2% valores de LDL-C \geq 115mg/dL, não acompanha o aumento exponencial da venda de estatinas em Portugal (4.697.659 embalagens em 2004 *versus* 9.780.010 em 2012, Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) (7); 35,0 DHD (Dose Diária Definida/1000habitantes/dia) em 2004 *versus* 96,6 DHD em 2012, o que representa um crescimento de 176%, CEFAR (7)). No entanto, algumas limitações devem ser consideradas na comparação dos estudos, devido a possíveis diferenças entre metodologias, especialmente na população-alvo (o estudo Becel incluiu 1500 indivíduos entre os 18 e os 96 anos e o presente estudo entre os 18 e os 79 anos). Tendo em conta o intervalo de tempo entre estes dois estudos (14 anos) e o aumento do consumo das estatinas durante este período, seria espectável que a redução na prevalência da dislipidemia na população portuguesa fosse superior ao verificado. Segundo o CEFAR, entre 2004 e 2012 as estatinas responsáveis pelo aumento das vendas foram a sinvastatina (de 17 DHD para 46 DHD) e a rosuvastatina (de 3 DHD para 20 DHD), sendo esta última uma estatina de elevada potência. Desta forma, os resultados obtidos podem ser indicativos de mudanças negativas no comportamento e estilo de vida dos portugueses, mas não se pode excluir a deficiente adesão à terapêutica farmacológica ou ainda a prescrição de estatinas em doses sub-terapêuticas, como relatado no estudo DYSIS (8).

O presente estudo é o primeiro a apresentar a prevalência e os valores médios de colesterol nHDL-C, apoA1 e apoB para a população portuguesa. Assim como a apoB, o colesterol nHDL-C é uma medida da concentração de lipoproteínas aterogénicas no plasma e um bom marcador para avaliação do risco cardiovascular (9, 10). A determinação do nHDL-C tem a vantagem de não ter um custo adicional (determina-se subtraindo ao CT o valor do HDL-C), quando comparado com a apoB e apoA1, fazendo com que este parâmetro esteja a ser cada vez mais utilizado na avaliação/caraterização de uma dislipidemia (9, 10). Importa salientar que o doseamento direto das frações do colesterol e das apolipoproteínas não são significativamente influenciados pela dieta, pelo que não necessitam de um período prévio de jejum, mas tal é obrigatório para o correto doseamento dos triglicéridos (pelo menos 12 horas de jejum antes da colheita da amostra sanguínea). O estudo InterHeart (11) destacou a relação apoB/apoA1 como um importante marcador de risco cardiovascular, mas as guidelines de dislipidemia (12) não deram relevo ao doseamento das apolipoproteínas, considerando-as marcadores de risco comparáveis aos tradicionais, tendo um custo acrescido. No entanto, para o diagnóstico clínico da Dislipidemia Familiar Combinada, uma das dislipidemias mais comuns, a determinação da apoB é essencial, uma vez que nesta doença há uma produção aumentada de apoB (13).

Apesar da dislipidemia ser um fator de risco prevalente na população portuguesa, é um fator de risco modificável, podendo ser evitado ou controlado/corrigido quando identificado. A sua precoce e correta identificação é importante para a implementação atempada de intervenções direcionadas para a prevenção de doenças cardiovasculares, especialmente alterações nos estilos de vida. No entanto, deve ser tido em consideração que algumas dislipidemias são de causa genética (monogénicas), estando neste caso associadas a um elevado risco cardiovascular *per se*, como é o caso na Hipercolesterolemia Familiar (FH). Por outro lado, há dislipidemias que resultam de várias alterações genéticas com menor efeito (dislipidemia poligénica), as quais podem interagir com fatores ambientais modulando a expressão fenotípica do indivíduo; estas últimas são mais sensíveis às alterações dos estilos de vida, não necessitando na maioria de terapêutica farmacológica. Na FH a terapêutica medicamentosa é imprescindível para reduzir os valores elevados de LDL-C e, consequentemente, o risco cardiovascular.

artigos breves_ n. 2

Recentemente, foi publicado um estudo que sugere um *score* do LDL-C, o qual é a soma ponderada dos alelos de risco em genes associados a um aumento do LDL-C, para a caracterização da dislipidemia poligénica (14, 15), que será brevemente estudado na população do estudo e_COR. Pelo estudo de 6 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) em 5 genes importantes no metabolismo lipídico irá ser possível caracterizar a dislipidemia poligénica na população portuguesa.

O estudo e_LIPID irá permitir assim aumentar o conhecimento sobre a etiologia das várias formas de dislipidemias encontradas na população, contribuindo desta forma para a correta identificação dos doentes com dislipidemia e para uma melhor abordagem terapêutica centrada no princípio da medicina personalizada: o tratamento certo, para o doente certo, na dose certa, na altura certa (16).

Referências bibliográficas:

- (1) Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al.; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-27. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311890
- (2) Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311-8.
- (3) Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84. <http://circ.ahajournals.org/content/119/24/3078.long>
- (4) Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012 Dec;19(4):403-88.
- (5) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.; Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2003;171(1):145-55.
- (6) Instituto de Alimentação Becel. Estudo Epidemiológico de Caracterização do Perfil Lipídico da População Portuguesa. Lisboa: Instituto de Alimentação Becel, 2002.
- (7) Associação Nacional das Farmácias. Análise de Mercado das Estatinas (Antidislipidémicos). *Farmácia Observatório*. 2013; 38 (set-out): [1]. www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=21&Itemid=39
- (8) da Silva PM, Cardoso SM; Investigadores do Estudo DYSIS Portugal. Persistent lipid abnormalities in patients treated with statins: Portuguese results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Rev Port Cardiol*. 2011;30(1):47-63. <http://www.spc.pt/DL/RPC/artigos/1293.pdf>
- (9) Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):457-63. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711017062
- (10) Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Oct;22(10):1321-7.
- (11) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- (12) Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). 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). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
- (13) de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Semin Vasc Med*. 2004;4(3):229-40.
- (14) Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293-301. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612621278
- (15) Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015;61(1):231-8.
- (16) U.S. Food and Drug Administration. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. Silver Spring, MD: FDA, 2013. www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf