

## FACTORI DE RISC TRADIȚIONALI ȘI NOI, RELAȚIA CU ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ ȘI CLINICĂ

ANCA RAMONA WOLF<sup>1</sup>, MIRELA SANDA PETRULEA<sup>2</sup>,  
RODICA AVRAM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CMD Dr. Wolf Anca Ramona, Zalău

<sup>2</sup>Clinica de Endocrinologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Spitalul Județean de Urgență Timișoara

### Rezumat

**Obiective.** Am dorit să evaluăm factorii de risc tradiționali (FR-trd) și FR noi ai aterosclerozei (ATS), studiată la 3 nivele: carotidian, valvular aortic și periferic. Am analizat și comparat prezența acestora la două grupe de pacienți: cu ATS subclinică (ATS-scl) și ATS clinică (ATS-cl).

**Material și metodă.** Am luat în studiu 96 pacienți, cu vârsta medie de  $61.5 \pm 5.6$  ani, jumătate din aceștia prezentând ATS-scl la nivel: carotidian, valvular aortic sau s-a evidențiat scăderea indicelui sistolic gleznă-braț „ankle-brachial index” (ABI). Cealaltă jumătate a format grupul cu ATS în etapa clinică. S-au analizat și comparat prezența FR-trd ai ATS, iar dintre FR noi, fibrinogenul (F) și proteina C-reactivă (PCR).

**Rezultate.** Fumatul, supraponderea și obezitatea, valorile scăzute ale tensiunii diastolice (TAd), presiunea pulsului (PP) cu valori superioare normalului, valori crescute ale fracțiunilor lipidice și ale PCR-ului au fost FR cardiovasculare evidențiate la cele două grupe studiate.

La analiza univariată, nivele de semnificație ridicată au demonstrat TAd (pentru afectarea carotidiană) și PP pentru afectarea valvulară aortică și periferică. Analiza multivariată a selectat ca predictori independenți TAd și F pentru afectarea carotidiană și PP pentru ATS la nivelul valvei aortice și vascular periferic.

**Concluzii.** FR-trd și noi își demonstrează rolul în producerea ATS la diferite nivele. TAd mai mică și valori mai crescute ale PP, ca indicatori de rigiditate arterială, au avut valori diferite în funcție de localizarea ATS și de stadiul subclinic sau clinic. PCR cu valori crescute demonstrează rolul inflamației în ATS. În boala arterială periferică se remarcă un număr mare de pacienți fumători și cu nivel crescut al PCR-ului.

**Cuvinte cheie:** factori de risc tradiționali, factori de risc nontradiționali, ateroscleroză subclinică, ateroscleroză clinică.

### TRADITIONAL AND NEW RISK FACTORS. RELATIONSHIP WITH CLINICAL AND SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

#### Abstract

**Objectives.** The purpose of the study was to evaluate the traditional risk factors (TRD-RF) and new atherosclerosis (ATS) risk factors analyzed at three levels: the carotid, aortic valve and peripheral. We have studied and compared two groups of patients: patients with subclinical ATS (SCL-ATS) and patients with clinical ATS (CL-ATS).

**Materials and methods.** Our study considered 96 patients with an average age of  $61.5 \pm 5.6$  years. Half of them presented SCL-ATS: at carotidian, valvular aortic level or shown reduced systolic ankle-brachial index (ABI). The other half formed the group of patients with clinical stage ATS. We analyzed and compared the presence of TRD-RF of ATS and the new risk factors (RF), specifically the fibrinogen

(F) and C-reactive protein (CRP).

**Results.** Smoking, overweight and obesity, low values of diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PP) with values above normal, increased lipid fractions and CRP values were the cardiovascular RF observed for the two studied groups.

In univariate analysis, high levels of significance have shown DBP (for the carotid impairment) and PP (for carotid and peripheral impairment). The multivariate analysis selected as independent predictors DBP and F for carotid impairment and PP for the aortic valve and vascular peripheral ATS.

**Conclusions.** RF-TRD and new RF prove their role in ATS development at different levels. Lower DBP and increased values of PP, as indicators of arterial stiffness, shown different values depending on the location of the ATS stage, SCL-ATS or CL-ATS. High levels of PCR prove the role of inflammation in the ATS. In the peripheral arterial disease, an increased number of smoker patients and with increased level of CRP.

**Keywords:** traditional risk factors, non-traditional risk factors, subclinical atherosclerosis, clinical atherosclerosis.

## Introducere

ATS, boală inflamatorie cronică și progresivă, reprezintă principala cauză de deces în civilizația occidentală [1], debutează în copilărie și se manifestă clinic la adultul de vârstă medie și avansată. FR reprezintă orice condiție care se asociază cu apariția unei anumite boli sau cu o frecvență superioară celei așteptate [2]. Dintre *FR-trd*, *ereditatea și istoricul de familie cu boală cardiovasculară (BCV)* prematură (antecedentele de infarct miocardic sau moarte subită apărute sub 55 de ani, la tată sau altă rudă de gradul I de sex masculin sau sub vârsta de 65 de ani la mamă sau la o altă rudă de gradul I de sex feminin) constituie un FR independent [3]. FR independent este și *vârsta* peste 55 de ani la bărbați sau peste 65 de ani la femei sau menopauza prematură [4]. *Sexul* masculin reprezintă FR de boală cardiacă ischemică (BCI), apărând de 2-5 ori mai frecvent la bărbați în populația de vârstă medie [5]. Un substudiu al INTERHEART a arătat că femeile fac în medie primul infarct miocardic acut (IMA) cu 9 ani mai târziu decât bărbații [6]. Există o relație strânsă între *fumat* și mortalitatea cardiovasculară (CV), provocând 1/5 din decesele prin BCV și >1/2 din BCI, de 10 ori crește riscul morții subite la bărbați și de 4,5 ori la femei. **Tabagismul este crescut în țările cu venit mic-mediu, fiind prezent în peste 35% din populația din țările Europei de Est [7].** *Sedentarismul.* Peste 60% din populație nu îndeplinește cerința celor 30 de minute activitate fizică zilnică, iar un sfert nu efectuează nici o activitate fizică într-o săptămână [5]. Dintre *factorii psihosociali, statusul socio-economic precar* constituie și **el un FR pentru ATS și BCI, fiind corelat cu mortalitatea CV [8], prin efecte asupra disfuncției endoteliale [9], a progresiei ATS, implicând factori inflamatori, protrombotici sau scăderea fibrinolizei [10].** Dintre *factorii metabolici, obezitatea și sindromul*

*metabolic (SM)* reprezintă risc pentru dezvoltarea ATS. Hiperinsulinismul din SM contribuie și la producerea hipertensiunii arteriale (HTA), care este la rândul ei un FR pentru ATS [2]. *Diabetul zaharat (DZ)* este un factor independent pentru ATS. Se estimează că 7% din populația globului are DZ [11] și peste 50% din subiecții în vârstă de peste 60 de ani îndeplinesc criteriile pentru SM [12,13]. HTA reprezintă un FR important pentru ATS, frecvența acesteia în România fiind de 40% [14]. *Hipertensiunea sistolică izolată (HTA-SI)*, mai frecventă cu avansarea în vârstă, este un FR major pentru accident vascular cerebral (AVC), insuficiență cardiacă, boală coronariană și boală vasculară periferică (BVP) [15]. *Presiunea pulsului (PP)*, definită ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale (TA) sistolice și diastolice este un nou FR cardiovascular (FRCV). Se calculează la subiecți peste 50 ani, reprezintă un FR independent pentru mortalitatea CV în special coronariană și pentru AVC, mai ales după vârsta de 55 ani [4]. *Dislipidemia* reprezintă FR major pentru dezvoltarea ATS. Creșterea: colesterolului total (CT), low density lipoprotein colesterol (LDL-C), trigliceridelor (TG) și scăderea high density lipoprotein colesterol (HDL-C) sunt factori importanți în procesul ATS. Nivelul seric al CT și TG cresc odată cu înaintarea în vârstă și cu creșterea ponderală [16,17,18]. Valorile mici ale HDL-C sunt nefavorabile, duc la apariția mai frecventă a infarctului miocardic în special la femei [2].

Dintre *FR nontradiționali sau noi*, determinările *F* și a *PCR* sunt mai ușor și mai des folosite. PCR, produsă de ficat, ca răspuns la interleukina-6, este un reactant de fază acută care a fost inițial considerată un martor pasiv al inflamației vasculare, pentru ca ulterior să-și dovedească un rol activ în aterogeneză [19], devenind markerul de inflamație cel mai extensiv studiat [20]. PCR și mai ales forma sa high sensitivity (PCR-hs) reprezintă un predictor puternic și independent de risc, nu numai pentru evenimente coronariene, ci și cerebrovasculare, al bolii vasculare

Articol intrat la redacție în data de: 22.12.2010

Acceptat în data de: 03.01.2011

Adresa pentru corespondență: ramo197@yahoo.com

periferice (BVP), precum și al morții subite [21]. A fost dovedită și asocierea dintre SM și creșterea PCR, precum și efectul aditiv ca marker de risc al acestor elemente în prezicerea riscului coronarian și de dezvoltare a DZ [22,23]. Valori crescute ale PCR se întâlnesc la persoanele obeze, cu SM, sedentare, la cei cu ATS subclinică și clinică, putând totodată anunța și apariția HTA [24]. F mediază calea finală de formare a trombusului și este un determinant important al vâscozității sangvine și al agregării plachetare, fiind un factor hemostatic important. Ca și PCR, F este și el un reactant de fază acută, crescând în timpul procesului inflamator, iar un nivel înalt de F poate fi asociat cu risc CV independent față de profilul lipidic [4].

Markerii de ATS-scl pot fi considerați fie ca mecanisme intermediare între cei mai mulți dintre FR menționați și ATS sau ca FR direcți pentru complicațiile bolii ATS.

*Grosimea intimă-medie "intima-media thickness"* (IMT) este un marker binecunoscut în depistarea ATS-scl. Subiecții fără BCV cunoscută, dar care au IMT crescut au risc ridicat de boală coronariană sau de AVC [25,26,27].

ABI este un test ușor de realizat, fără costuri ridicate, reproductibil și neinvaziv, utilizat pentru detectarea ATS-scl la nivelul membrelor inferioare.

*Scleroza de valvă aortică* a fost descrisă ca o etapă precoce a modificărilor aortice și a fost definită ca o îngroșare și calcificare a cuspelor aortice înainte ca leziunile valvei aortice (VAo) să devină semnificative hemodinamic. Aceste leziuni ale VAo prezintă similitudini remarcabile, FR comuni, modificări structurale similare, potențial terapeutic comun cu leziunile ATS arteriale [28,29,30].

*Ateroscleroza în plan clinic.* Această afecțiune produce manifestări clinice distincte în funcție de patul circulator afectat și de leziunile individuale care, de altfel, pot fi destul de heterogene. Astfel, ATS arterelor care irigă creierul poate provoca accident ischemic tranzitor (AIT) sau accident vascular cerebral (AVC). Evidențierea ecocardiografică a stenozei aortice (SAo) cu valve calcifice (care a înlocuit termenul de degenerativă) este considerată o determinare a ATS la nivel valvular. Ca formă de evoluție a sclerozei aortice, se diferențiază de aceasta prin modificări importante ale VAo, ce determină creșteri ale vitezei fluxului transaortic de peste 2,5 m/sec [31,32], în forme avansate de evoluție frecvent devenind simptomatică, putând apărea dispneea de efort, dureri de tip anginos și sincopă. În circulația arterială periferică, evoluția ATS poate duce la apariția claudicației intermitente până la gangrenă, putând pune în pericol viabilitatea membrelor inferioare.

### Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în perioada 10 ianuarie-30 noiembrie 2008 la nivelul policlinicii private „S.C. Policlinica Dr. Bogdan SRL”, din municipiul Zalău, județul Sălaj.

Au fost înrolați în studiu 96 de pacienți, bărbați și femei, în număr egal, între 51 și 70 de ani (50 ani și 6 luni-70 ani și 6 luni), selectați prin cabinetele de cardiologie, neurologie și ecografie de la nivelul policlinicii amintite. S-au format 2 grupuri egale ca număr, de 48 pacienți: unul cu ATS-scl și altul cu pacienți simptomatici denumit grupul ATS-cl.

Criterii de includere:

Pacienți, bărbați sau femei, care prezentau una din următoarele modificări:

- IMT peste 0,9 mm sau plăci carotidiene pentru grupul cu ATS-scl, respectiv stenoze carotidiene semnificative cu AVC sau AIT în antecedente pentru grupul ATS-cl;

- modificări ecocardiografice de scleroză de valvă aortică pentru primul grup, respectiv stenoză aortică cu valve calcificate, însoțită de angină pectorală pentru grupul cu ATS-cl;

- ABI sub 0,9 fără simptome pentru încadrare în grupul ATS-scl; prezența claudicației intermitente a determinat încadrarea pacientului în ATS-cl;

- consimțământ informativ semnat de pacienți, cu acceptul efectuării celorlalte investigații necesare studiului.

Criterii de excludere: persoanele care nu și-au dat consimțământul; bolnavii care prezentau mișcări involuntare, pacienți cu boli inflamatorii cronice: lupus eritematos, poliartrită reumatoidă, spondilită ankilopoetică, endocardita infecțioasă, psoriazis, care ar fi putut prezenta creșterea PCR și a F în cadrul acestor afecțiuni.

Pentru determinarea IMT și evidențierea plăcilor ATS la nivel carotidian s-a folosit sonda liniară L10-5, de 7,5-10 MHz aparținând ecografului Siemens ACUSON CV 70. **Pentru depistarea plăcilor carotidiene s-a făcut o examinare bilaterală amplă pe axul carotidian accesibil examenului Doppler, iar pentru determinarea IMT s-a analizat o porțiune de 1 cm, relativ mai fixă și mai ușor de examinat, situată la 1 cm sub bifurcația ACC, zonă recomandată pentru examinare de literatura de specialitate.** IMT mai mare de 0,9 mm s-a considerat semn de ATS-scl.

Prezența stenozelor carotidiene semnificative (> 70%) la un pacient cu antecedente de AVC sau AIT a încadrat pacientul în grupa ATS-cl.

ABI s-a determinat utilizând manșeta de tensiometru și sonda Doppler creion (pencil) de 10 MHz. Valorile normale sunt cuprinse între 0,91-1,3. Sub 0,9 sunt considerate patologice (denotă o stenoză de peste 50% între aortă și arterele distale), între 0,5-0,8 se asociază de obicei cu simptome, sub 0,5 semnifică ischemie critică [33]. Am încadrat pacienții asimptomatici în grupul ATS-scl, iar pe cei cu claudicație intermitentă în grupul ATS-cl.

*Scleroza de valvă aortică* - considerată în ultimii ani ca un FR de BCI - am investigat-o cu ajutorul sondei cardiace P 4,2 phase array, de 2,5-3,2 MHz aparținând ecografului Siemens ACUSON CV 70. S-a examinat transtoracic în

mod B, pentru evidențierea îngroșării și calcificării cuspelor aortice, precum și în modul Doppler continuu folosit pentru înregistrarea anvelopei sistolice, care a permis măsurarea vitezei maxime ( $V_{max}$ ) transvalvulare aortice. Prezența modificărilor morfologice și a  $V_{max}$  sub 2,5 m/sec (care nu creează gradient tranvalvular, fiind asimptomatică), a dus la înrolarea în grupul ATS-scl.

**Stenoza aortică cu valve calcificate** – s-a evidențiat similar cu scleroza de valvă aortică, evidențiindu-se îngroșarea, hiperecogenitatea și foarte des calcificarea corpului cuspelor aortice, cu aspect de orificiu „stelat” în sistolă, însă fără fuziuni comisurale (care sunt sugestive pentru etiologia reumatismală). Dintre criteriile care definesc această afecțiune, am ales  $V_{max}$  care permite și diferențierea de scleroza de VAo. Astfel, valori ale  $V_{max}$  de peste 2,5 m/sec definesc stenoza aortică, care este ușoară când  $V_{max}$  este cuprinsă între 2,5-3 m/sec, moderată între 3-4 m/sec și severă >4 m/sec. Asocierea acestor modificări cu angina pectorală a fost în studiul nostru o condiție pentru înrolarea în grupul ATS-cl.

**FR tradiționali analizați au fost:** sexul, vârsta (peste 55 ani la bărbați și peste 65 ani la femei este considerată ca factor de risc independent), **antecedente familiale de boli premature CV** (sub 55 ani pentru bărbați și sub 65 ani pentru femei la părinți și rude de gradul I), **fumatul**. A fost determinat **indicele de masă corporală (IMC)** [34]: normal <25 kg/m<sup>2</sup>; suprapondere - IMC între 25 și 30 kg/m<sup>2</sup>; obezitate grad I - IMC între 30,1 și 34,9 kg/m<sup>2</sup>; gradul II - IMC între 35 și 40 kg/m<sup>2</sup>; gradul III - IMC >40 kg/m<sup>2</sup>. S-au determinat **valorile TA** la nivelul ambelor membre superioare, în poziția șezândă. Valori normale au fost considerate < 140/90 mmHg, iar pentru **diabetici** <130/80 mmHg. **HTA-SI** este definită ca TAs >140 mmHg în condițiile în care TAd <90 mmHg [35]. **Presiunea pulsului** – s-a calculat scăzând valorile TAd din TAs. Valorile patologice sunt cele > 50 mm și se calculează la pacienții peste 50 ani (care corespunde vârstei pacienților din studiu).

Ca investigații de laborator pentru **FR-trd** au fost determinate glicemia și profilul lipidic, iar ca FR noi F și PCR.

**Glicemia** – s-a determinat din sânge venos recoltat dimineața după 12 ore de post, cu aparatul de biochimie Chemwell. Valori între 101-125 mg/dl au definit toleranța modificată la glucoză, iar valori de >126 mg/dl obținute de cel puțin de două ori în zile diferite, precum și antecedentele clare de diabet au determinat etichetarea ca DZ.

**CT**, la fel ca și celelalte investigații de laborator, s-a determinat din sângele venos, dimineața pe nemâncate și prelucrat de același aparat de biochimie, utilizând programul Chemwell Manager, în cadrul Laboratorului „SC BIO-LAB SRL” din Zalău. Valori ale CT > 190 mg/dl au fost considerate patologice.

**HDL-C** – A fost determinat cu același analizor automat Chemwell, metoda fiind fotometrică, utilizându-se enzime modificate și surfactant polianionic. Valo-

ri normale sunt considerate peste 40 mg/dl la bărbați și 46 mg/dl la femei [36].

**LDL-C** a fost calculat cu ajutorul formulei de mai jos (exceptând 2 cazuri cu hipertigliceridemie marcată la care s-a redeterminat ulterior):

$$LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$$

Valori ale LDL-colesterolului peste 115 mg/dl le-am considerat crescute (după ghidul European de prevenție din 2007) [36].

**Non-HDL-C** reprezintă diferența dintre CT și HDL-C reprezintă suma dintre LDL-C și VLDL-C (a cărui particule degradate conțin colesterol și sunt aterogene). Există dovezi recente care atestă o valoare predictivă a non HDL-C pentru riscul CV cel puțin similară cu cea a LDL-C [37].

**Trigliceridele** determinate pe nemâncate s-au considerat crescute >150 mg/dl.

**F** – ca FR nontradițional, pentru a cărui determinare a fost necesară recoltarea a 2 ml sânge pe citrat de sodiu 3.8%, iar plasma obținută prin centrifugare s-a introdus în coagulometru automat KC 1 DELTA. Valorile cuprinse între 200-400 mg/dl sunt considerate normale.

**PCR** - tot ca FR nou, s-a determinat utilizând o metodă semicantitativă, un test de aglutinare indirectă pe lamă între anticorpii anti-PCR legați de particule de latex prezente în reactiv și PCR din serul pacienților. Rezultatele negative sunt date de acest aparat ca valori sub 6, iar cele pozitive ca valori 6, 12, 18 și 24.

### Analiza statistică

Analiza statistică univariată s-a realizat cu ajutorul textelor  $\chi^2$  sau Fisher după caz pentru parametrii de tip calitativ. În cazul variabilelor numerice continue s-a realizat testarea normalității datelor și s-au utilizat, în funcție de numărul de categorii, testele student/Mann Whitney, pentru analiza parametrilor cu ≤ 2 subgrupuri. Parametrii cu 3 sau mai multe subgrupuri s-au analizat prin testele ANOVA, respectiv Kruskal Wallis, după caz.

Variabilele cantitative au fost exprimate sub formă de medie ± deviație standard sau mediana (range), în funcție de apropierea de forma gaussiană a distribuției datelor.

Diferențele au fost considerate ca având semnificație statistică la o valoare a parametrului p mai mică decât 0,05. Parametrii de interes au fost evaluați prin metoda ROC (receiver operating curve), calculându-se aria de sub curbă, valoarea cut-off, sensibilitatea și specificitatea parametrului.

Analiza multivariată s-a realizat utilizând metoda regresiei logistice multiple, cu calcul OR (CI 95%). Pentru prelucrare s-au analizat pachetele statistice SPSS 17.0 (Chicago, IL), respectiv Medcalc 8.3.1.1.

### Rezultate

S-au inclus în studiu 96 de pacienți cu vârsta medie de 61.5 ± 5.6 ani. Repartiția pe sexe a fost egală,



M/F=48/48. Pacienții au provenit atât din mediul urban, cât și din mediul rural, raportul U/R fiind de 43/53. Condiții sociale precare s-au evidențiat în 10.4% din cazuri, iar antecedente heredocolaterale de boli cardiace premature în 12.5% din cazuri. Fumatul a fost prezent în 42,7% din cazuri, supraponderea în 49,2% din cazuri, IMC mediu a fost de  $29.4 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ .

Raportul normoponderal/supraponderal/obez a fost de 8.3%/49%/42.7%. Valorile medii și a deviației standard (DS) au fost pentru TAs  $151,1 \text{ mm Hg} \pm 17,2 \text{ mm Hg}$ , pentru TAd  $73,1 \text{ mm Hg} \pm 10,2 \text{ mm Hg}$ . TAd prezintă valori medii mult mai scăzute în grupul cu ATS-cl ( $69.6 \text{ mm Hg} \pm 8.9 \text{ mm Hg}$ ), comparativ cu grupul cu ATS-scl ( $81.6 \text{ mm Hg} \pm 10.6 \text{ mm Hg}$ ), prezentând diferențe semnificative statistic ( $p=0.005$ ). PP are valori medii de  $78,0 \pm 15,9$ , mai mare în grupul cu ATS-cl ( $79.5 \text{ mm Hg} \pm 15.8 \text{ mm Hg}$ ), față de grupul cu ATS-scl ( $75.6 \text{ mm Hg} \pm 17.5 \text{ mm Hg}$ ), însă fără semnificație statistică ( $p=0.485$ ).

Valorile medii ale glicemiei ( $109,2 \pm 20,3$ ) sunt apropiate între cele două grupuri și se situează la limita superioară a normalului. Fracțiunile lipidice au valori medii peste limitele superioare ale normalului: CT  $212,2 \text{ mg/dl} \pm 20,3 \text{ mg/dl}$ ; LDL-C  $135,8 \text{ mg/dl} \pm 19,0 \text{ mg/dl}$ ; TG  $184,4 \text{ mg/dl} \pm 28,0 \text{ mg/dl}$ . HDL-C are în medie pentru ambele sexe din cele 2 grupe luate în studiu valori la limita inferioară a normalului ( $39,5 \text{ mg/dl} \pm 5,3 \text{ mg/dl}$ ). Raportul CT/HDL a fost de  $5.4 \pm 0,8$  pentru ambele grupe. NONHDL-C a avut o valoare de  $168.6 \text{ mg/dl} \pm 21.8 \text{ mg/dl}$  pentru grupul cu ATS-scl și valori foarte apropiate, de  $170.5 \text{ mg/dl} \pm 61.0 \text{ mg/dl}$ . Fibrinogenul a înregistrat valori mai mari (dar în limitele normalului) în grupul cu ATS-cl,

$325.0 \text{ mg/dl} \pm 140.0 \text{ mg/dl}$ , față de  $298.8 \text{ mg/dl} \pm 44.6 \text{ mg/dl}$  din grupul cu ATS-scl, fiind la limita semnificației statistice ( $p=0.058$ ). PCR determinată prin metoda semicantitativă a avut valori normale doar în 54.2% din fiecare grup studiat.

S-au analizat complex și comparativ FR în funcție de localizarea ATS (artere carotide, valva aortică, artere periferice) și prezența sau absența modificărilor clinice.

Rezultatele comparative obținute la pacienții cu modificări carotidiene sunt redată în tabelul 1.

La analiza univariată, nivele de semnificație ridicată au demonstrat la pacienții cu ATS carotidiană, TAd ( $p=0.005$ ), iar nivele marginale de semnificație statistică s-au obținut în cazul fibrinogenului ( $p=0.058$ ), precum și a ABI ( $p=0.085$ ).

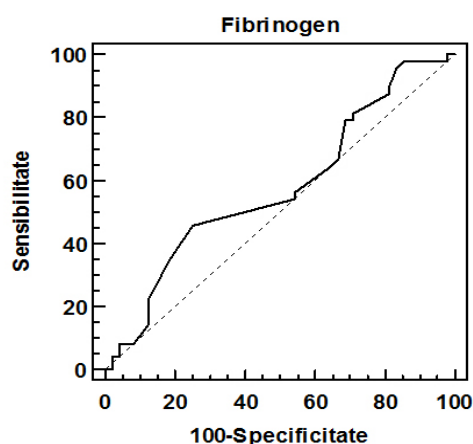


Fig. 1. Curba ROC pentru fiabilitatea fibrinogenului în detecția formei de ATS pentru pacienții cu modificări carotidiene.

Tabelul 1. Factorii de risc ai aterosclerozei subclinice și clinice la pacienții cu modificări carotidiene.

	ATS-scl				ATS-cl				p
	Număr	Procent			Număr	Procent			
Sex (M/F)	8/8	50%/50%			8/8	50%/50%			1.000
AHC boli cardiace premature prezente	1	6.30%			2	12.50%			1.000
Fumat	5	31.30%			5	31.30%			1.000
Obezitate	7	43.80%			6	37.5%			0.871
HTA	10	62.50%			8	50.00%			0.476
Mediu (U/R)	7/9	43.8%/56.3%			8/8	50%/50%			0.723
Cond. socială precară	3	18.80%			0	0%			0.691
PCR									
<6	10	62.50%			8	50.00%			0.757
6	5	31.30%			7	43.80%			
12	1	6.30%			1	6.30%			
	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	p
Vârsta	60.3	6.2	60.5	19.0	62.8	5.5	63.5	18.0	.220
TA s	157.3	21.0	165.0	69.0	149.1	15.0	147.0	48.0	.151
TA d	81.6	10.6	80.0	37.0	69.6	8.9	70.0	21.0	.005
PP	75.6	17.5	80.0	48.0	79.5	15.8	79.0	44.0	.485
Glicemie	107.8	10.6	105.0	32.0	105.1	14.6	102.5	50.0	.449
CT	207.7	21.6	210.0	60.0	214.7	16.8	212.5	54.0	.279
HDL- C	39.1	5.1	39.0	18.0	39.5	4.4	40.0	21.0	.909
TG	183.3	28.7	185.0	90.0	181.9	31.2	185.0	90.0	.834
LDL -C	131.9	20.4	130.5	59.0	138.8	17.0	131.5	52.0	.385
CT/HDL	5.4	0.9	5.5	2.8	5.5	0.9	5.4	4.0	.880
NONHDL-C	168.6	21.8	170.0	67.0	175.2	17.8	170.5	61.0	.365
F	298.8	44.6	310.0	150.0	330.3	38.0	325.0	140.0	.058
IMT ACC stângă	1.1	0.1	1.1	0.3	1.0	0.2	1.0	0.4	.478
IMT ACC dreaptă	1.1	0.1	1.1	0.5	1.0	0.2	1.0	0.6	.195
ABI	1.0	0.0	1.0	0.1	1.0	0.0	1.0	0.2	.085

În urma analizei multivariate s-au selectat ca predictorii independenți TAd mică ( $p=0.031$ ,  $OR=1.43$ ,  $CI95\%=1.22-1.64$ ), precum și fibrinogenul ( $p=0.045$ ,  $OR=1.10$ ,  $CI95\%=1.0-1.2$ ). Am redat mai sus curba ROC pentru fiabilitatea F la nivel carotidian (Fig. 1).

Analiza comparativă la pacienții cu modificări **valvulare aortice**, respectiv scleroza aortică asimptomatică și stenoza aortică cu valve calcificate (denumire ce înlocuiește termenul vechi de "degenerativă") însoțită de angină pectorală, rezultatele sunt redată în tabelul 2.

Analiza univariată a demonstrat corelație semnificativă la nivelul grosimii intimă-medie a arterei carotide comune stângi ( $p=0.004$ ), iar nivel marginal de semnificație statistică s-a obținut în cazul PP ( $p=0.016$ ). Și în urma analizei multivariate, s-au selectat ca predictorii independenți tot IMT de la nivelul ACC stângi ( $p=0.024$ ,  $OR=1.23$ ,  $CI95\%=1.02-1.45$ ) și PP ( $p=0.012$ ,  $OR=1.76$ ,  $CI95\%=1.12-1.87$ ).

Analiza FR-trd și noi la pacienții cu ABI sub 0,9 și la cei ce prezintă claudicație intermitentă la nivelul membrelor inferioare sunt redată mai jos.

Se remarcă la pacienții cu afectare vasculară periferică din ambele grupe procentul mare de fumători, respectiv 62,5% pentru grupa cu ATS-scl și 68,8% pentru forma clinică a acestei afectări, cu o medie de 65.65% la o analiză globală. Valorile normale ( $<6$ ) ale PCR se evidențiază într-un procent relativ mic, în medie de 21.9%, respectiv un procent de 78,1% din pacienții arteriopati au valori crescute ale PCR, dintre care un procent egal pentru ambele grupe de 12.5% au valori de 24.

Analizele univariate au selectat PP ( $p=0.049$ ) ca fiind la limita semnificației statistice asociată cu forma de manifestare a bolii, iar analizele multivariate au selectat tot PP ca predictor independent pentru forma de manifestare ( $p=0.012$ ,  $OR=1.45$ ,  $CI95\%=1.32-1.67$ ).

## Discuții

Fumatul s-a redus în SUA în ultimii 50 ani de la 42% la 21%, în schimb a crescut în țările cu venit mic-mediu, evidențiindu-se în peste 35% în țările Europei de Est [38]. Procentul de 42,7% fumători înregistrat la pacienții luați în studiu este superior valorilor medii din arealul geografic în care ne aflăm, dar apropiat de procentul de 47,3% fumători cu infarct miocardic, cu supradenivelare de segment ST, înrolați în studiul românesc RO-STEMI [39,40] publicat în România în 2009. În schimb, în studiile populaționale românești procentul fumătorilor este semnificativ statistic mai mic comparativ cu studiile enunțate mai sus, ce au cuprins pacienții cu patologie cardiovasculară. Astfel, în studiul Urziceni, în care s-au evaluat FRCV într-o localitate din România, reprezentativă din punct de vedere demografic, procentul de fumători a fost de 22,1% [44-45], iar în studiul Cardio-zone (studiu național realizat în 2005 prin care s-au analizat pacienți ai medicilor de familie), tabagismul s-a evidențiat în 21.7% [46]. De menționat că acest viciu a fost evidențiat în studiul nostru în procentul de 65.65%. Deși la pacienții cu boală arterială periferică, tabagismul a fost prezent în 65,6%, totuși este inferior procentului de 90% enunțat de literatura de specialitate [4].

**Tabelul 2.** Factorii de risc ai aterosclerozei subclinice și clinice la pacienții cu scleroză aortică asimptomatică și stenoză aortică cu valve calcificate simptomatice.

	ATS-scl – scleroză aortică				ATS-cl – SAo cu valve calcificate + angină				p
	Număr		Procent		Număr		Procent		
Sex (M/F)	8/8		50%/50%		8/8		50%/50%		1.000
AHC boli cardiace	4		25.0%		1		6.3%		0.144
Fumat	6		37.5%		4		25.0%		0.446
Obezitate	6		37.5%		9		56.3		0.397
HTA	7		43.8%		9		56.3%		0.480
Mediu (U/R)	8/8		50%/50%		6/10		37.5%/62.5%		0.476
Condiție socială precară	2		12.5%		1		6.3%		0.544
PCR									0.246
<6	3		18.8%		7		43.8%		
6	3		18.8%		5		31.3%		
12	8		50.0%		4		25.0%		
18	1		6.3%		0		0%		
24	1		6.3%		0		0%		
	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	p
Vârsta	60.1	5.8	60.5	17.0	62.8	5.6	64.0	19.0	.192
TA s	143.1	14.8	138.5	48.0	151.8	17.2	157.5	55.0	.212
TA d	74.5	10.5	71.0	34.0	68.5	6.6	70.0	23.0	.173
PP	68.6	15.2	67.5	60.0	83.3	15.6	88.0	48.0	.016
Glicemie	111.3	18.2	105.0	77.0	105.4	14.1	105.0	51.0	.373
CT	214.2	28.1	210.0	100.0	216.1	18.7	210.0	54.0	.730
HDL C	40.3	8.2	39.5	32.0	40.3	4.5	39.5	20.0	.894
TG	181.4	31.0	180.0	98.0	190.4	25.9	205.0	72.0	.459
LDL C = CT- HDL – TG/5	137.7	26.7	135.5	105.6	137.8	16.5	129.2	45.0	.955
CT/HDL	5.5	1.2	5.7	4.1	5.4	0.8	5.5	2.4	.821
NONHDL	173.9	29.5	170.0	112.0	175.9	19.6	169.0	53.0	.692
F	313.4	41.5	310.0	190.0	317.2	44.6	317.5	195.0	.636
IMT ACC stângă	0.8	0.0	0.8	0.1	0.9	0.1	0.9	0.5	.004
IMT ACC dreaptă	0.8	0.1	0.9	0.2	0.9	0.1	0.9	0.2	.190
ABI	1.0	0.1	1.0	0.3	1.0	0.0	1.0	0.1	.742

**Tabelul 3.** Factorii de risc ai aterosclerozei subclinice și clinice la pacienții cu boală arterială periferică.

	ATS-scl (ABI<0,9)				ATS –cl (claudicație intermitentă)				p
	Număr		Procent		Număr		Procent		
Sex (M/F)	8/8		50%/50%		8/8		50%/50%		1.000
AHC boli cardiace	2		12.6%		2		12.50%		1.000
Fumat	10		62.5%		11		68.8%		0.710
Obezitate	5		31.3%		8		50.0%		0.543
HTA	8		50.0%		11		68.8%		0.280
Mediu (U/R)	5/11		31.3%/68.8%		9/7		56.3%/43.8%		0.285
Condiție socială precară	2		12.5%		2		12.5%		1.000
PCR									
<6	3		18.8%		4		25.00%		0.315
6	7		43.8%		2		12.5%		
12	0		0%		1		6.3%		
18	4		25.0%		7		43.8%		
24	2		12.5		2		12.5%		
	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	Medie	Deviație std.	Mediana	Range	p
Vârsta	60.4	5.9	60.0	17.0	62.9	5.2	64.5	16.0	.241
TA s	151.3	16.1	144.5	55.0	154.5	17.9	157.5	60.0	.622
TA d	73.8	10.3	71.0	32.0	70.8	9.9	70.0	40.0	.531
PP	77.5	13.3	72.5	43.0	83.8	15.5	87.5	60.0	.049
Glicemie	111.6	34.9	100.0	151.0	114.2	21.6	107.5	78.0	.321
CT	204.0	17.8	205.0	67.0	216.6	18.6	212.5	54.0	.112
HDL C	38.3	4.4	38.0	16.0	39.8	5.0	39.0	20.0	.662
TG	178.6	27.1	175.0	100.0	191.4	26.4	210.0	75.0	.187
LDL C = CT- HDL – TG/5	130.0	16.2	134.7	57.0	138.6	16.6	138.2	48.0	.308
CT/HDL	5.4	0.7	5.4	2.7	5.5	0.7	5.5	2.4	.497
NONHDL	165.8	17.9	168.0	64.0	176.9	18.3	169.5	56.0	.206
F	321.1	43.7	320.0	210.0	322.8	28.9	320.0	110.0	.789
IMT ACC stângă	0.8	0.1	0.9	0.2	0.9	0.1	0.8	0.2	.934
IMT ACC dreaptă	0.9	0.1	0.9	0.1	0.8	0.1	0.8	0.2	.401

Obezitatea este prezentă în 42.7% din pacienții luați în studiu, iar supraponderea este prezentă în 49.2%, procentul normoponderalilor este doar de 8.1%. Datele sunt comparabile cu cele regăsite în proiectul WHO-MONICA [1], unde se constată că obezitatea afectează 50-75% din populația peste 35 ani. Prevalența obezității este în creștere în special în țările cu venit crescut [7]. În studiile românești, spre exemplu RO-STEMI [39], procentul obezității este mult mai scăzut, doar 21.1%, iar în studiul Cardiozone [46], obezitatea este prezentă în 26.3%.

HTA la pacienții din studiul nostru se evidențiază în procent de 55% din pacienți și se aliniază datelor din literatură raportate la vârstă, afirmându-se că riscul unui normotensiv de a dezvolta HTA din decada a 6-a de viață este de 60% [41]. În studiul RO-STEMI [39] se evidențiază în 51.9% din cazuri prezența HTA la pacienții cu IMA, iar în studiul național SEPFAR [14,47] ponderea hipertensivilor în populația de peste 18 ani este de 40%, din care doar o cincime respectă tratamentul și au tensiunea controlată.

TAd este semnificativ statistic ( $p=0.005$ ) mai mică la pacienții cu ATS carotidiană simptomatică, fiind selectată și prin analizele multivariate ca predictor independent pentru forma de manifestare în afectarea carotidiană.

PP medie pentru întreg lotul (78) este mult crescută (valori normale <50). Valori de  $88.0 \pm 48.0$  se înregistrează la pacienții cu ATS-cl, comparativ cu  $68.6 \pm 15.2$  la pacienții cu ATS-scl, la limita semnificației statistice ( $p=0.016$ ). De asemenea, PP este la limita semnificației statistice asociată cu forma de manifestare a bolii la nivel arterial periferic, iar analizele multivariate au selectat PP ca

predictor independent pentru forma de manifestare la acest nivel. Calcularea PP are importanță pentru întreg lotul din studiul de față, care este format din pacienți de peste 50 de ani, vârstă după care câștigă importanță PP, reflectând tendința de creștere a TA sistolică și scădere a componentei diastolice, ca rezultat a creșterii rigidității arteriale.

Fracțiunile lipidice au avut valori medii ale CT, TG și LDL-C superioare normalului și inferioare în cazul HDL-C, indiferent de localizarea afectării ATS, explicându-se parțial prin criteriile de selecție: pacienți la vârsta ATS și cu modificări evidente de ATS.

Nivelele medii ale glicemiei s-au situat între 105,1 mg/dl (pentru pacienții cu ATS carotidiană simptomatică) și 114,2 mg/dl pentru cei cu claudicație intermitentă la nivelul membrelor inferioare.

PCR - determinată în studiul de față prin metodă semicantitativă - a avut valori crescute în 45,8% pentru grupul cu ATS carotidiană, de 68,7% în ATS la nivel valvular aortic, procentul cel mai mare de 78,1%, dar și valorile cele mai înalte, s-au înregistrat la pacienții arteriopati. Se confirmă astfel rolul de marker important în patogeneza ATS și rolul de marker și mediator al inflamației în același timp, putând fi prezent în leziunile ATS și să reflecte extensia acestora și prezența inflamației locale [42].

Fibrinogenul plasmatic, reglat prin sinteza sa hepatică, are valori între 200-400 mg/dl. Studiul PROCAM a definit noi limite ale F în raport cu riscul de ATS: risc scăzut <277 mg/dl. Mecanismele prin care poate induce ATS și tromboza implică atât injuria endotelială, cât și creșterea activității și agregabilității plachetare [43].

**Valorile** medii sunt cuprinse între 298 mg/dl (ATS-scl carotidiană) și 330 mg/dl (ATS-cl carotidiană), teoretic în limitele normalului, dar după studiul PROCAM valorile nu se încadrează în riscul scăzut. La analiza univariată la cei cu ATS carotidiană s-a obținut nivel marginal de semnificație ( $p=0.058$ ), iar în analiza multivariată F s-a selectat ca predictor independent ( $p=0.045$ ,  $OR=1.10$ ,  $CI95\%=1.0-1.2$ ).

De menționat și faptul că la pacienții cu modificări ale VAO, la analiza univariată s-au evidențiat corelații semnificative ( $p=0.004$ ) între forma de manifestare a bolii ATS și IMT de la nivelul ACC stângi.

## Concluzii

S-au analizat FR-trd și noi (PCR, F) la 2 grupe de 48 pacienți cu vârsta medie de 61,5 ani, care prezentau ATS (scl și cl) la nivel carotidian, valvular aortic și arterial periferic.

Dintre FR-trd, fumatul, supraponderea și obezitatea, valorile crescute ale CT, LDL-C, TG și scăzute ale HDL-C, scăderea TAd și creșterea valorilor PP cu valori superioare normalului au avut pondere importantă în determinările de tip ATS.

La analizele univariate TAd demonstrează corelația semnificativă în afectarea carotidiană ( $p=0.005$ ), iar PP demonstrează corelație la limita semnificației statistice în afectarea valvulară aortică și periferică.

Dintre FR noi, PCR s-a evidențiat crescut în 45.8% la nivel carotidian, 68.0% la nivel valvular aortic și 78.1% la nivel vascular periferic. Fibrinogenul, deși este în limite normale după studiul PROCAM, toate valorile din studiu depășesc 277 mg/dl, neîncadrându-se în riscul scăzut.

În analiza multivariată s-au selectat ca predictor independent: F pentru ATS carotidiană. Procentul ridicat al fumătorilor (62.5%) și valorile crescute ale PCR (88.1%) s-au remarcat la pacienții cu afectare vasculară periferică.

## Bibliografie

1. WHO-Monica Project: Miocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organisation Monica Project : Registration procedures, event rates and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583.
2. Gherasim L. *Medicină internă*, vol.II. Ed. Medicală București, 2001, p. 522-541
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease*. N Engl J Med 2005; 352:1685-95.
4. Gînghină C. *Mic tratat de cardiologie*. Ed. Acad. Romane, 2010; 157-180.
5. Rosengren A, Perk J, Dallongeville J. Prevention of cardiovascular Disease. In „ESC Textbook of Cardiovascular Medicine”. 2nd Ed; eds John Camm A, Luscher T, Serruys P, 2009.
6. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008 29(7): 932-940.

7. Gaziano M. Global Burden of Cardiovascular Disease, *Heart Disease – Braunwald's eighth edition*, 2008, chapter 1:1-21.
8. Kaplan G.A, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88 (4 Pt 1):1973-1998.
9. Giadoni L, Donald AE, Cropley M, et al. Mental stress induced transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-2478.
- adults (NCEP):third report of the expert panel on detection,evaluation and treatment of
10. von Kanel R,Mills PJ,Fainman C,et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63:531-544.
11. Amos AF,McCarty DJ,Zimmet P.The rising global burden of diabetes and its complications:estimatesand projections to the year 2010.*Diabet Med* 1997;14(Supp.5):S1-85.
12. Holman RR,Paul SK,Bethel MA, et al.10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
13. Ashbun J,Villareal F.J.The pathogenesis of Myocardial Fibrosis in the Setting of Diabetic Cardiomyopathy. *JACC*2006;47(4) 693-670.
14. Dorobanțu M; Darabont R. O., Bădilă E. și col. Studiul SEPHAR – Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea I-a – Metodologie. *Revista română de cardiologie*, 2006; vol. XXI; 30-95.
15. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging Arteries : A „Set Up ” for Vascular Disease. *Circulation* 2003; 107: 139-146.
16. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27: 503-519.
17. Barter PJ. Hugh Sinclair lecture: The regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis Suppl*. 2002; 3: 39-47.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.
19. Maier W, Altwegg LA, Corti R et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005; 111: 1355-1361.
20. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al, New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2003; 108: 1917-1923.
21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular diseases. *Circulation* 1998;97:425-428.
22. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
23. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 200; 23:1835-1839.
24. Bisoendial R,Boekholdt M,Vergeer M, et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease . *Eur Heart J* 2010;31:2087-2091.



25. Stein JH, Fraizer MC , Aeschlimann SE , Nelson-Worel J, McBride PE et al. Vascular age: intergrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004;27:388-392.
26. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA , Korcarz CE et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1170-1174.
27. Simon A, Megmien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-185.
28. Rugină M, Jurcuț R, Jurcut C, Apetrei E. Scleroza aortică : un nou instrument de stratificare a riscului în boala cardiacă ischemică, în „Progrese in Cardiologie”, sub egida Societății Române de Cardiologie, R.Capâlneanu, Ed.MediaMed Publicis, București, România, 2007
29. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341:142-147
30. Agmon Y, Khandaria BK, Meissner I et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:827-834.
31. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart Disease: The Task Force of the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.
32. Baumgartner H, Hung J, Berjemejo J, et al. Ecocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *E J of Echocardiography* 2009;10:1-25.
33. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy Wj, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and head-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939-1946.
34. DE Backer G., Ambrsioni., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force on European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78.
35. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*, 2004; 21: 1011-1053.
36. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* “ 2002; 106:3143-3421.
37. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322.
38. Mackaz J, Mensah G. Atlas of Heart Disease and Stroke, Geneva, VHO, 2004
39. Tatu-Chițoiu G (coordonator RO-STEMI), Arsenescu-Georgescu C, Babeș K și col. Raportul Registrului Român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (RO-STEMI) (1997-2008). *Revista Română de Cardiologie*, Vol. XXIV, Nr. 3, 2009; 182-206.
40. Tatu-Chițoiu G, Petriș A. Ghid de Diagnostic și Tratament în Faza Pre-Spital Al Infarctului Miocardic Acut cu Supradenivelare de ST. Editura Curtea Veche, București, 2009, ISBN: 978-973-1983-14-1.
41. Mulrow P.J.-Hypertension. A worldwide epidemic. In: *Hypertension primer*.-Izzo J L, Black HR (Editors):2nd ed.Dallas,American Heart Association;1999;271-273.
42. Willerson J T,Ridker P M.: Inflammation as a cardiovascular risk factor *Circulation*.2004 Jun 1;109(21 Supp21):L2-10.
43. Empana J P,Canoul Poitrine F,Luc G: Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the Prime Study. *Eur Heart J*.2008;29(16):1966-1974, Epub 2008 Jul 10.
44. **Apetrei E, Kulcsar I, Stănescu R, Ginghină C. Studiul Urziceni – Studiu populațional prospectiv de screening al factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare: Revista Română de Cardiologie, 2008;3: 136-145.**
45. Apetrei E, Kulcsar I, Matei C, Ginghină C. Studiul Urziceni – Studiu populațional prospectiv de screening al factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare: Revista Română de Cardiologie, 2008; 4: 305-316.
46. Cintează M, Pană M, Cochino M. și colab. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania - Cardio-zone national study; *Medica-a Journal of Clinical Medicine*; Vol.2, Nr. 4, 2007: 277-288.
47. Dorobanțu M; Darabont R. O., Bădilă E. și col. Studiul SEPHAR – Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea a II-a Rezultate, *Revista Română de Cardiologie*, vol. XXI, Nr.3, 2006; 179-189.