

EVALUAREA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU VALVULOPATII REUMATISMALE

Snejana Vetrila, Daniela Bursacovschi, Liviu Grib

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală Nr.3, Disciplina Cardiologie
USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The evaluation of cardiovascular risk factors in patients with rheumatic valvulopathies

Coronary heart disease represents the major role in the structure of morbidity and mortality worldwide. **The aim:** to evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular death risk for 10 years in patients with rheumatic valvulopathies. **Methods:** We examined a sample of 40 patients with rheumatic valvulopathies according to diagnostic criteria. We assessed cardiovascular risk factors by clinical and laboratory methods and applied the SCORE and Reynold scores. **Results:** We obtained a sample with mitral valvulopathy patients, attested in 32.5% of cases, followed by association of the mitral, aortic and tricuspidieane ones in 25% of cases, mitral and aortic valvulopathies in 20%, the mitral and tricuspid ones in 17.5% of patients, and finally 5% had aortic valvulopathies. The analysed risk factors in rheumatic valvulopathies were estimated as: high blood pressure in 72.5% of the cases, obesity in 62.5% of the cases, abdominal obesity in 45% of cases, metabolic syndrome in 35% of patients, smoking in 27.5% of patients, diabetes mellitus in 27.5% of cases. The SCORE score determined a moderate risk in 21 (52.5%) patients, but according to Reynold score it was determined the prevalence of the low risk in about 15 (37.5%) patients. **Conclusion:** Patients with rheumatic valvulopathies are exposed to traditional risk factors, the main one being high blood pressure. The prediction of the major cardiovascular events demonstrated the prevalence of medium and a low risk according to SCORE and Reynold scales, respectively.

Rezumat

Cardiopatia ischemică ocupă rolul central în structura morbidității și mortalității la nivel internațional. **Scopul lucrării:** Determinarea prevalenței factorilor de risc cardiovascular și a riscului de deces cardiovascular la 10 ani la pacienții cu valvulopatie reumatismală. **Materiale și metode:** Am examinat un lot de 40 de pacienți cu valvulopatii reumatismale în conformitate cu criteriile de diagnostic, am apreciat factorii de risc cardiovascular prin metode clinice și paraclinice și am aplicat scorul SCORE și Reynold. **Rezultate:** Am obținut un lot în care au predominat valvulopatiile mitrale, atestate în 32,5 % din cazuri, urmate de asocierea dintre cele mitrale, aortale și tricuspidieane în 25 % din cazuri, valvulopatiile mitrale și aortale cu 20%, mitrale și tricuspidiene la 17,5 % din pacienți, iar 5% aveau valvulopatie aortală izolată. Factorii de risc analizați s-au regăsit în valvulopatii în ordinea descreșterii: hipertensiunea arterială în 72,5 % din cazuri, obezitatea în 62,5 % din cazuri, obezitatea abdominală în 45 % din cazuri, sindromul metabolic la 35 % din pacienți, tabagismul la 27,5 % din pacienți, diabetul zaharat în 27,5 % din cazuri. Scala SCORE a apreciat un risc mediu la 21 (52,5%) din pacienți, iar conform scorul Reynold au predominat pacienții cu risc scăzut, fiind atestat la 15 (37,5 %) din pacienți. **Concluzie:** Pacienții cu valvulopatii reumatismale manifestă factori de risc tradiționali, cel mai pregnant fiind HTA. Prognozarea evenimentelor cardiovasculare a demonstrat predominarea riscului mediu și scăzut conform scalei SCORE și Reynold, respectiv.

Actualitatea

Cardiopatia ischemică ocupă un rol central în structura morbidității și mortalității la nivel internațional [18]. Din totalul de 17,4 milioane de decese la nivel global, determinate de maladiile cardiovasculare (30 % din cauzele moratalității globale), cardiopatiei ischemice îi revine 7,3 milioane iar accidentelor vasculare cerebrale 6,2 milioane de decese anual [19,20]. Un număr imens de studii realizate în ultimele 8 decenii au arătat că ateroscleroza se dezvoltă insidios și este deja într-o formă avansată atunci când apar primele simptome, iar din acest

moment riscul de mortalitate este crescut [22]. Riscul cardiovascular este reprezentat de acțiunea și consecințele tuturor factorilor de risc care acționează simultan sau secvențial asupra organismului, determinând aterogeneza/ateroscleroză manifestate subclinic sau clinic prin boală coronariană, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică, anevrism aortic [7]. Conform OMS mai mult de 300 de factori de risc sunt asociați cu boala ischemică a cordului și accidentele cerebrale [15]. Factorii de risc majori, ca HTA, hiperlipidemia, tabagismul, sedentarismul, obezitatea, dieta bogată în grăsimi, diabetul zaharat, sunt aditivi în puterea de predicție, iar riscul total pentru o persoană poate fi estimat printr-o însumare a riscului determinat de către fiecare dintre factorii menționați [16,17]. Un progres remarcabil în analiza acestor factori a fost realizat de studiul INTERHEART [21] care a evaluat importanța mai multor factori de risc cardiovascular și puterea de asociere a acestora cu riscul de apariție a infarctului miocardic acut, prezența simultană a factorilor majori de risc explică 90% din evenimentele clinice majore cardiace. Însă nu toate evenimentele ischemice cardiace se datorează doar factorilor tradiționali, întrucât mecanismele inflamatorii, dereglările hemostatice și/sau alterările coagulogramei pot contribui decisiv [2], multiple scoruri de risc cardiovascular, precum SCORE, UKPDS, Framingham, au demonstrat că infarctul miocardic apare în 20 % din cazuri și în absența oricărui dintre factorii majori de risc [6].

Astfel, s-au identificat factorii noi de risc CV : markerii inflamatorii - hsCRP, Lp-PLA₂, sICAM-1, SAA, IL-6, IL-8, mieloperoxidaza, sCD40 ; factori trombogenetici – t-PA, PAI-1, fibrinogen, homocisteina, D-dimer; stersul oxidativ la oxidarea LDL, lipoproteina (a). Contribuția și prevalența diversilor factori de risc pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice și a accidentului vascular cerebral la nivel mondial nu este pe deplin cunoscută, în special în țările cu venituri mici și medii, în cadrul studiului INTERSTROKE care a inclus 3000 de pacienți din 22 de țări s-a cercetat impactul a 10 factori de risc cardiovascular asupra pronosticului vital al pacienților, s-a determinat că ei sunt asociați în 90 % cu apariția accidentului vascular cerebral, iar, din factorii studiați au predominat hipertensiunea arterială și tabagismul, riscul lor atribuit a fost cel mai înalt în comparație cu restul factorilor incluși în studiu. Promovrea unei activități fizice și a unei diete sănătoase contribuie semnificativ la reducerea riscului apariției infarctului miocardic și accidentelor vasculare cerebrale [11].

În studiul efectuat la Institutul de Cardiologie din Rio de Janeiro de către Dr.Dany David Kruczan și colab. s-a relatat incidența scăzută a cardiopatiei ischemice la pacienții cu valvulopatii reumatismale [4], deasemenea se menționează faptul că febra reumatismală suportată ar putea conferi un anumit grad de protecție împotriva dezvoltării aterosclerozei coronariene [8], mecanismul patogenetic este explicat prin faptul că profilaxia febrei reumatismale prin antibioticoterapie timp îndelungat, ar putea avea un efect protector antibacterian și antiinflamator, implicat în patogeniza aterosclerozei coronariene. Deși într-un articol publicat în Indian Heart Journal de către Jose VJ și colab. se relatează că prevalența scăzută este explicată datorită caracteristicilor demografice și clinice ale populației cercetate [5].

Scopul lucrării

Determinarea prevalenței factorilor de risc cardiovascular și a riscului de deces cardiovascular la 10 ani la pacienții cu valvulopatie reumatismală.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu valvulopatii reumatismale, spitalizați în Clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2012-2013. În conformitate cu ipoteza de lucru am examinat un lot de 40 de pacienți cu valvulopatii reumatismale stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic. Evaluarea s-a efectuat în baza chestionarelor elaborate în prealabil conform unor metode clinice și paraclinice. Din datele interesate au fost: date generale, date despre modul de viață, predispoziția eredo-colaterală, factorii de risc cardiovascular, manifestările clinice ale bolii, indicii paraclinici și tratamentul administrat. Din investigațiile paraclinice de diagnostic au fost utilizate electrocardiograma (ECG) și ecocardiografia (EcoCG). Protocolul de analiză ECG analizate a inclus tahicardia sinusală, bradicardie sinusală, aritmii

ventriculare, ischemie, infarct, prezența undei Q, semne de hipertrofie a ventricolului stâng, bloc atrio-ventricular, microvoltaj, fibrilația atrială, flutter atrial. Prin ecocardiografie s-a apreciat grosimea pereților ventricolului și a septului, diametrele cavităților drepte și stîngi, vaselor mari. S-a apreciat structura și grosimea cuspelor și kinetika lor pentru a evidenția stenozele valvulare și subvalvulare, calcificările valvulare și inelare valvulare. Ecocardiografia a permis aprecierea performanței sistolice a cordului prin calcularea fracției de ejeecție. S-a estimat riscului cardiovascular conform diagramei SCORE, elaborată de Societatea Europeană de Cardiologie și conform scorului Reynold.

Rezultate

Dintre cele 40 de persoane incluse în studiu, 17 sunt bărbați (42,5%) iar 23 sunt femei (57,5%). Vîrsta medie în lotul studiat este de 57,87 ani, neînregistrîndu-se diferențe semnificative statistic între vîrsta bărbaților și cea a femeilor, vîrsta medie a femeilor fiind de 62,08 ani, iar a bărbaților de 52,17 ani. Majoritatea pacienților urmăriți au fost pensionari : 20 (50 %), 10 (25 %) angajați în cîmpul muncii și 5 (12,5 %) șomeri, invalizi de grupă II-III au fost 5 (12,5 %).

La pacienții analizați predominau valvulopatiile reumatismale mitrale 13 (32,5%), 10 (25 %) aveau valvulopatie mitrală, aortală și tricuspidiană, 8 (20%) prezentau valvulopatii mitrale și aortale, 7(17,5 %) mitrale și tricuspidiene și doar 2 (5%) aveau valvulopatie aortală izolată. Analiza tabloului clinic la internare a relevat particularitățile și caracterul sindromului algic, astfel, din numărul total de persoane incluse în studiu, 27 (67,5%) au prezentat sindrom algic, din care 6 (22,2%) au descris dureri retrosternale și 21 (77,7%) de persoane au descris dureri precordiale. Din numărul total incluși în studiu 13 (32,5 %) pacienți au negat prezența durerii anginoase.

Dispneea la efort maximal și moderat a fost prezentă la majoritatea pacienților (87,5%). Semnele insuficienței cardiace de gradul II NYHA s-au depistat la 5 (12,5%) dintre ei. Ortopnee s-a atestat la 25 (62,5 %) persoane, prezența edemelor periferice la 29 (72,5 %), hepatomegalie la 15 (37,5 %) pacienți.

Am analizat în continuare, separat, factorii de risc cardiovasculari clasici, alți factori de risc cardiovascular ce țin de stilul de viață și biomarkerii moderni.

Istoric familial de BCI prematură (rude de gradul I) se atestă la 15 pacienți sau la 37,5 %. Istoric de boli cardiovasculare (infarct miocardic și AVC) s-a atestat la 16 (40 %) persoane, dinre care 11 (68,7 %) cu AVC, 4 (25 %) cu infarcti miocardic și unul singur (6,25 %) a prezentat infarct miocardic și AVC. Media IMC la persoanele incluse în studiu este de 28,45 kg/m², fără să se găsească diferențe semnificative statistice între femei și bărbați. Analizînd IMC am constatat că 37,5 % sunt normoponderali (34,8 % dintre femei și 41,17 % dintre bărbați), 25% supraponderali (17,39 % dintre femei și 35,29 dintre bărbați), obezi 30% (39,13 % dintre femei și 17,64 % dintre bărbați), și obezitate morbidă prezintă 7,5% din pacienți (8,69% dintre femei și 5,88% dintre bărbați). Între IMC și vîrstă există o corelație liniară directă dar analizînd această relație separat pe sexe, am constat că vîrsta influențează IMC numai la femei.

În lotul studiat, media CA este de 86,76 cm la bărbați și 89,39 cm la femei, 56,53 % din femei au CA \geq 88 cm și 29,42 % dintre bărbați. 6,67 % dintre normoponderali, 40 % dintre supraponderali, 91,67 % dintre obezi și 66,75 % dintre pacienții cu obezitate morbidă au CA groasă. Valoarea medie a colesterolul total a fost de 5,16 mmol/l, femeile avînd valori mai mari decît bărbații. Nu există diferențe semnificative între valorile colesterolului total la supraponderali comparativ cu normoponderalii sau cu obezii. În populația studiată 25 % prezintă hipercolesterolemie, 21,73 % dintre femei și 29,41 % dintre bărbați. Media LDL-colesterolului este de 3,12 mmol/l, HDL-colesterolul 1,04 mmol/l la femei și 1,5 mmol/l la bărbați. Diabetul zaharat s-a depistat la 27,5 % din pacienți.

Hipertensiunea arterială de diferit grad s-a apreciat la 29 (72,5%) pacienți, dintre care predomină HTA de gradul I în 44,8 % din cazuri, HTA de gradul III în 31,03 % din pacienți iar HTA de gradul II la 24,13 % din bolanvii hipertensivi. Tensiunea arterială sistolică medie la

bărbați a fost de 155 mmHg, iar la femei a fost 153 mmHg, tensiunea arterială diastolică medie la bărbați - 86 mmHg, la femei fiind de asemenea 86 mmHg.

Un procent de 35 % dintre subiecții din studiu au sindrom metabolic, procentul fiind semnificativ statistic mai mare la femei (52,17%) decât la bărbați (11,7%). În lotul studiat, 27,5% dintre subiecți sunt fumători (predominând bărbații cu 81,81 %). Toți fumătorii au stagiul mai mare de 15 ani/pachet. În studiul efectuat s-a determinat un nivel bazal al PCR cuprins 3 și 8 mg/l la 10 persoane sau la 25 %. Rezultatele obținute au fost sintetizate în tabelul ce urmează :

Tabelul 1

Analiza factorilor de risc cardiovascular cercetați

Factori de risc		Pacienți cu valvulopatii reumatismale (n=40)	Pacienți, %
Vârsta ani	Femei	57,87	
	Bărbați	62,08	
		52,17	
Sexul	Feminin	23	57,5
	Masculin	17	42,5
IMC, kg/m ²		28,45	
IMC > 25 kg/m ²		10	25
IMC > 30 kg/m ²		15	37,5
CA cm	CA femei > 88	88,27	
		13	56,52
	CA bărbați >102	5	29,4
Tas medie		152,12	
TAd medie		86,3	
Istoric familial de patologii cardiovasculare		15	37,5
Tabagism		11	27,5%
Col. total, mmol/l		5,16	
Col.total > 6,19 mmol/l		10	25
Tg, mmol/l		1,23	
Tg > 1,7 mmol/l		9	22,5
LDL- col. mmol/l		3,12	
LDL-col > 2,6 mmol/l		25	62,5
HDL-col. mmol/l		1,04	
HDL-col		1,04	
Barbați < 1,0 mmol/l		3	17,64
Femei < 1,3 mmol/l		19	82,64
Diabet zaharat		11	27,5
Sindrom metabolic		14	35
PCR > 3mg/l		10	25

În cercetarea efectuată am analizat modificările ECG încât depresia segmentului ST s-a determinat la 9 (22,5 %) persoane, în majoritatea cazurilor fiind cointerese deviațiile anterioare iar gradul deviației variind de la 0,5 la 2 mm, modificarea a undei T s-a determinat la 2 (5%) persoane. Semne de hipertrofie ventriculară sfință s-au fixat la 9 (22,5 %) persoane, iar din dereglările de ritm predomină fibrilația atrială la 20 (50%) de persoane, flutterul atrial la 7,5 % din pacienți și blocul complet de ram drept în 15 % din cazuri, pe când contracțiile ventriculare premature sau determinat doar la 5 % din pacienți.

În lotul studiat am determinat frecvența contracțiilor cardiace > 90 bătăi pe minut la 18 persoane, ceea ce reprezintă 45 % din numărul total de bolnavi.

A fost solicitată evaluarea EcoCG, pentru a evidenția leziunile aparatului valvular, gradul insuficienței (regurgitării) valvulare, caracteristica dimensiunilor camerelor cordului, precum și starea pericardului și a miocardului. Indurarea și îngroșarea tuturor valvelor s-a consemnat la 2 (5%) pacienți, implicarea valvelor mitrale, aortale și tricuspidiene la 8 (20%) pacienți, asociere dintre valvulele tricuspidiene și mitrale la 7 (17,5 %) persoane, afectarea valvei mitrale și aortale la 6 (15%) pacienți, afectarea valvei tricuspide singulare la 9 (22,5%) persoane, a valvei mitrale la 3 (7,5%) pacienți, valve fără indurații la 5 (12,5 %) persoane. Calcifierea valvulară predomină la nivelul valvei mitrale în 6 (15 %) cazuri, calcifierea valvei tricuspidiene sau aortale s-a determinat la câte 2 (5%) persoane.

Insuficiența severă valvulară (gradele III-IV) s-a înregistrat la nivelul valvei aortale în circa 10% din cazuri, a valvei mitrale în 57,5 % iar a valvei tricuspide în 60 % din cazuri. Stenoza valvei mitrale (arira OVM< 4 cm²) la 16 (40 %) pacienți. Evaluarea disfuncției ventriculare s-a atestat prin aprecierea fracției de ejeecție la 18 (45 %) pacienți, valoarea fracției de ejeecție fiind sub 50%.

Calcularea riscului cardiovascular a devenit un test obligator în serviciile de specialitate, dar și la nivelul medicinei de familie. Cu atât mai importantă devine această evaluare în relație cu frecvența factorilor de risc cardiovascular, prin care să se anticipe șansele de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore. Utilizând testul SCORE propus de Societatea Europeană de Cardiologie, care utilizează indicatorii de: vîrstă, sex, tensiunea arterială sistolică, tabagismul și nivelul colesterolului total, am calculat riscul în lotul studiat și am determinat că 2 persoane (5%) au riscul total scăzut, 21(52,5 %) de persoane au risc moderat, , 8 (20%) au risc înalt iar 9 (22,5%) persoane au un risc foarte înalt.

SCORE diferă de modelele precedente Framingham prin faptul că estimează riscul cardiovascular pentru 10 ani în legătură cu orice eveniment fatal aterosclerotic și nu doar dezvoltarea cardiopatiei ischemice. Au fost propuse și alte modele de evaluare a riscului, cum ar fi scorul de risc Reynold, care este superior după acuratețe față de scorul Framinghnam/ ATP III, fiindcă utilizează unul din factorii de risc noi – proteina C reactivă, acest scor mai include drept parametri : vîrsta, tensiunea arterială, tabagismul, colesterolul total, HDL colesterolul și istoricul familial de patologii cardiovasculare la o vîrstă < 60 de ani. Conform scorului Reynold în studiul efectuat sau determinat următoarele grupe de pacienți : cu risc scăzut 15 (37,5 %) pacienți, cu risc moderat și înalt câte 7 (17,5%) persoane, iar cu risc foarte înalt 11 pacienți (27,5 %).

Tabelul 2

Rezultatele obținute în detrmnarea riscului cardiovascular conform scorului SCORE și Reynold

Sorul de Risc Grupe de risc	SCORE (pacienți ,%)	Scorul Reynold (pacienți ,%)
Scăzut	2 (5%)	15 (37,5 %)
Mediu	21 (52,5%)	7 (17,5 %)
Înalt	8 (20%)	7 (17,5 %)
Foarte înalt	9 (22,5%)	11 (27,5 %)

Discuții

Inflamația caracterizează toate fazele aterogenezei și determină o legătură patofiziologică importantă între formarea plăcilor aterosclerotice și ruptura lor, ce conduc spre ocluzie și infarct miocardic [10]. Reactantul de fază acută, proteina C reactivă (PCR), un simplu marker inflamator este considerat acum un important factor de risc cardiovascular [13]. Rolul PCR în aterogenea este deosebit de controversat, unii autori menționează faptul că el poate influența

vulnerabilitatea vasculară prin creșterea expresiei locale a moleculelor de adeziune, creșterea expresiei al activatorului inhibiției plasminogenului endotelial tipul 1, prin reducerea activității oxidului nitric endotelial, alterarea captării LDL de către macrofagi, etc. [14]. Conform American Heart Association nivelurile PCR bazale (în absența unei inflamații/ infecții demonstrate și evidente din punct de vedere clinic) mai mici ca 1, de la 1 la 3, și mai mari de 3 mg/l, trebuie să fie interpretate ca risc cardiovascular relativ mic, mediu și mare [12]. Valorile PCR > 8 mg/l necesită o reevaluare peste 2-3 săptămâni, deoarece poate indica un proces inflamator preexistent. În studiul efectuat s-a determinat un nivel bazal al PCR cuprins 3 și 8 mg/l la 10 persoane sau la 25 %.

Conform unor cercetări, persoanele asimptomatice cu modificări ECG de repaus, cum ar fi depresia ST, T, hipertrofie ventriculară stângă, contracții ventriculare premature au un risc cardiovascular de 2-10 ori mai mare comparativ cu cei cu o electrocardiogramă normală [1,3]. În cercetarea efectuată, depresia segmentului ST s-a determinat în 22,5 % din cazuri, modificări ai undei T s-au determinat în 5% din cazuri, semne de hipertrofie ventriculară stângă s-au fixat la 22,5 % din persoane, iar contracțiile ventriculare premature sau determinat la 5 % din pacienți.

Frecvența contracțiilor cardiace în repaus poate fi considerat un factor de predicție a mortalității cardiovasculare [9]. Într-un studiu publicat de European Heart Journal de către E. Kristal-Boneh și colab. s-a dovedit că pacienții ce au o frecvență cardiacă de repaus > 90 de batai pe minut, au un risc cardiovascular mai mare de 2.02 ori, comparativ cu cei cu un ritm cardiac <70 bătăi pe minut. În lotul studiat am determinat frecvența contracțiilor cardiace > 90 bătăi pe minut la 18 persoane, ceea ce reprezintă 45 % din lotul total.

Analiza ar putea fi completată cu evaluarea nivelului de stres și a depresiei, a intensității efortului fizic, cu ajutorul unor chestionare validate, deoarece acești parametri psihosociali sunt citați în studii, fiind factori de risc cardiovascular importanți. Se pot evalua și alți factori de risc cardiovascular, pe care îi vom prezenta în ordinea crescătoare a complexității lor, nu a impactului lor presupus: steatoza hepatică prin ecografie abdominală; evaluarea fibrinogenului seric, anti TNF-alfa, a IL-6 prin teste imunologice de laborator, etc. [22] care vor contribui la consolidarea unei opinii mai ample referitor la mecanismele patogenetice implicate în apariția cardiopatiei ischemice, cât și aprecierea existenței unor puncte de tangențe cu valvulopatia reumatismală.

Concluzii

- În cadrul pacienților incluși în studiu s-a determinat o prevalență a valvulopatiile reumatismale mitrale în 32,5% din cazuri, 25 % aveau valvulopatie mitrală, aortală și tricuspidiană, 20% prezentau valvulopatii mitrale și aortale, 17,5% mitrale și tricuspidiene și doar 5% valvulopatie aortală izolată.

- Dintre factorii de risc cardiovasculari tradiționali analizați predomină HTA în 72,5 % din cazuri, obezitatea la 62,5 % din pacienți, tabagismul și diabetul zaharat cu câte 27,5 % din total, hipercolesterolemia la 25 % din persoane. Dintre factorii non-tradiționali- obezitatea abdominală în 45 % din cazuri, sindromul metabolic la 35 % din pacienți, PCR în 25 % din cazuri.

- Analizând riscul cardiovascular al pacienților conform scorului SCORE am determinat că majoritatea pacienților au risc mediu (50% din pacienți) iar conform scorul Reynold majoritatea au un risc scăzut (37 % din persoane).

Bibliografie

1. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. :Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. JAMA 2012; 307:1497.

2. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. : International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 95:180.

3. Chou R., Arora B. , Dana T., et al. : Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:375.
4. Dany K , Nelson Albuquerque de Souza e Silva et. al.: Coronary artery disease in patients with rheumatic and non-rheumatic valvular heart disease treated at a public hospital in Rio de Janeiro. *Instituto Estadual de Cardiologia do Rio de Janeiro, Brasilia. Cardiol.*2008 vol.90 no.3 P- 46.
5. Guray Y, Guray U, Yilmaz BM, et.al: Prevalence of angiographically significant coronary artery disease in patients with rheumatic mitral stenosis. *Acta Cardiol.* 2004; 59 (3): 305-9.
6. He J, Gu D,Wu X, et al : Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med*,2005; 353:1124.
7. Hîncu N, Cerghizan A. Global Approach to Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Persons. În Hîncu N. Editor: *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003, 240-276.
8. Jose VJ, Gupta SN, Joseph G, et.al: Prevalence of coronary artery disease in patients with rheumatic heart disease in the current era. *Indian Heart J.* 2004; 56 (2): 129-31.
9. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000; 21:116.
10. Libby p, Ridker PM, Hansson GK : Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:2129.
11. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL et al. : Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. 2010, 376 (9735) : 112-23.
12. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermittent risk : Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*,2007; 49:2129.
13. Robert O.Bonow, MD, Douglas L. Mann,MD, Douglas P. Zipes, MD, Braunwald's *Hearts Disease* 19'th edition ,Elsevier Saunder ,2012; P- 922 .
14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
15. Rong Y., doctoral student,Li Chen, research ,Tingting Zhu, Yadong Song, research fellow,et.al Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose response meta-analysis of prospective cohort studies *BMJ* 2013;346:e8539.
16. Weimar C. , X. Wang. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
17. World Health Organization.The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
18. World Health Organization . Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, 2011.
19. World Health Organization,Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, 2011.
20. 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* 2005;364:937-952.
21. L.I. Graur. Rezumatul tezei de doctor în medicină pe tema „ Studiul factorilor de risc cardiovascular la populația supraponderală“, Iași 2012, P. 7-36