

Universitatea „Ovidius” din Constanța
Școala Doctorală de Medicină
Domeniul de doctorat Medicină

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**IMPACTUL RISCULUI CARDIOVASCULAR ASUPRA
PACIENTULUI HIPERTENSIV MONITORIZAT ÎN
CABINETUL DE MEDICINĂ DE FAMILIE**

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. Craiu Elvira

Student-doctorand:
Marian (Condur) Laura Maria

Constanța, 2018

Cuprins

INTRODUCERE – IMPORTANȚA SUBIECTULUI	8
CAPITOLUL I. HTA ȘI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI	10
I.1 FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI	10
I.1.1 Factorii de risc „Clasici”	11
I.2 EPIGENETICA	26
I.3 FACTORII DE RISC „NOI” IDENTIFICAȚI	28
I.3.1 Markerii inflamației	28
I.3.2 Factori protrombotici.....	29
I.3.3 Markerii aterosclerozei subclinice.....	30
I.3.4 Alți factori.....	32
CAPITOLUL II. STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR. STUDII	
EPIDEMIOLOGICE	36
II.1 STUDII CLINICO-EPIDEMIOLOGICE LA NIVEL EUROPEAN	36
II.2 STUDII EPIDEMIOLOGICE EFECTUATE ÎN ASIA.....	39
II.3 STUDII EPIDEMIOLOGICE EFECTUATE ÎN SUA.	40
II.4 STUDII EPIDEMIOLOGICE DESFĂȘURATE ÎN ROMÂNIA.....	40
CAPITOLUL III. HTA ȘI EVALUAREA PACIENTULUI HIPERTENSIV ÎN	
CABINETUL DE MEDICINĂ DE FAMILIE	45
III.1 DEFINIȚIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE	45
III.2 EVALUAREA PACIENTULUI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ	46
III.2.1 Măsurarea valorilor tensiunii arteriale	46
III.2.2 Anamneza	49
III.2.3 Examenul fizic.....	49
III.2.4 Examine de laborator (paraclinice)	49
III.2.5 Evaluarea gradului de afectare a organelor țintă	50
III.2.6 Complicații	58
CAPITOLUL IV. RISCUL CARDIOVASCULAR GLOBAL	60
IV.1 EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR.....	61
IV.2 STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR.....	63
IV.2.1 Studiul Framingham.....	66
CAPITOLUL V. FACTORII „NOI “ DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI	
PACIENTUL HIPERTENSIV MONITORIZAT DE MEDICUL DE FAMILIE.....	71
V.1 FACTORII PSIHOLOGICI SI RISCUL CARDIOVASCULAR	71
V.2 DISLIPIDEMIILE ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR – NON HDL-COLESTEROL	75
V.3 INFLAMAȚIA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR	79
V.4 VARIABILITATEA TENSIUNII ARTERIALE ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR.....	81
V.5 RELAȚIA DINTRE VITAMINA D ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR	83
CAPITOLUL VI. MATERIAL ȘI METODĂ	92
CAPITOLUL VII. REZULTATE	94
VII.1 ANALIZĂ DEMOGRAFICĂ A PACIENȚILOR INVESTIGAȚI	94
VII.1.1 Distribuția în funcție de sex.....	94
VII.1.2 Mediul de proveniență.....	94
VII.1.3 Distribuția în funcție de vârstă	95
VII.1.4 Distribuția în funcție de ocupație.....	96
VII.1.5 Distribuția în funcție de nivelul de educație.....	96
VII.1.6 Prevalența Hipertensiunii Arteriale.....	97
VII.1.7 Prevalența hipertensiunii arteriale în funcție de sex	97
VII.1.8 Prevalența hipertensiunii arteriale în funcție de mediul de proveniență.....	97
VII.1.9 Prevalența hipertensiunii arteriale în funcție de ocupație	98
VII.1.10 Prevalența Hipertensiunii arteriale în funcție de nivelul educațional.....	98
VII.2 ANALIZA STATISTICĂ LOTUL PACIENȚILOR CU RISC CARDIOVASCULAR.....	99
VII.2.1 Distribuția în funcție de sex.....	99

VII.2.2	<i>Distribuția în funcție de vârstă</i>	99
VII.2.3	<i>Mediul de proveniență</i>	101
VII.3	PARAMETRI MONITORIZAȚI.....	102
VII.3.1	<i>Antecedentele heredo-colaterale</i>	102
VII.3.2	<i>Antecedentele personale patologice</i>	103
VII.4	FACTORI DE RISC MODIFICABILI	105
VII.4.1	<i>Glicemia</i>	105
VII.4.2	<i>Creatinina serică</i>	106
VII.4.3	<i>Rata de filtrare glomerulară estimată</i>	107
VII.4.4	<i>Uree</i>	108
VII.4.5	<i>Acid Uric</i>	109
VII.4.6	<i>Antigenul Helicobacter Pylori</i>	110
VII.4.7	<i>Consumul de alcool</i>	110
VII.4.8	<i>Fumat</i>	111
VII.4.9	<i>Indicele de Masă Corporală</i>	112
VII.4.10	<i>Circumferința abdominală</i>	113
VII.4.11	<i>Osteodensimetrie</i>	115
VII.4.12	<i>Riscul cardiovascular și sindromul metabolic</i>	116
VII.5	ESTIMAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR: DIAGRAMA SCORE	118
VII.6	ESTIMAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR: SCORULUI REYNOLDS.....	118
CAPITOLUL VIII. STUDII FACTORI NOI DE RISC CARDIOVASCULAR..		120
VIII.1	STUDIUL 1: STRESUL SI RISCUL CARDIOVASCULAR	120
VIII.1.1	<i>Nivelul de stres</i>	120
VIII.1.2	<i>Nivelul de stres în funcție de sex</i>	120
VIII.1.3	<i>Nivelul de stres în funcție de mediul de proveniență</i>	121
VIII.1.4	<i>Nivelul de stres în funcție de vârstă</i>	122
VIII.1.5	<i>Nivelul de stres în funcție de nivelul de pregătire</i>	123
VIII.2	STUDIUL 2: NON –HDL-COLESTEROL ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR	125
VIII.2.1	<i>Colesterol Seric total</i>	125
VIII.2.2	<i>LDL Colesterolul</i>	128
VIII.2.3	<i>HDL-Colesterolul</i>	131
VIII.2.4	<i>Non-HDL-Colesterol</i>	133
VIII.2.5	<i>Trigliceridele</i>	136
VIII.3	STUDIUL 3: INFLAMAȚIA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR.....	140
VIII.3.1	<i>Fibrinogenul</i>	140
VIII.3.2	<i>VSH-ul</i>	141
VIII.3.3	<i>Proteina C reactivă înalt sensibilă – hs-PCR</i>	141
VIII.4	STUDIUL 4: VARIABILITATEA TENSIUNII ARTERIALE ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR.....	144
VIII.4.1	<i>Material și metodă</i>	144
VIII.4.2	<i>Distribuția în funcție de sex</i>	144
VIII.4.3	<i>Distribuția în funcție de vârstă</i>	145
VIII.4.4	<i>Distribuția în funcție de mediu</i>	145
VIII.4.5	<i>Distribuția în funcție de nivelul de studii</i>	146
VIII.4.6	<i>Comorbidități</i>	146
VIII.4.7	<i>Fibrilația Atrială pe perioada monitorizării</i>	147
VIII.4.8	<i>Prezența AIT în evoluție</i>	147
VIII.4.9	<i>Sindroamele coronariene acute</i>	148
VIII.4.10	<i>Computer tomografie cerebrală pentru diferite cauze neurologice</i>	148
VIII.4.11	<i>Distribuția în funcție de indicele gleznă braț</i>	149
VIII.4.12	<i>Variabilitatea valorilor TA</i>	151
VIII.4.13	<i>Variabilitatea TA la pacienții cu evenimente cardiovasculare</i>	151
VIII.5	STUDIUL 5: VITAMINA D ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR	153
VIII.5.1	<i>Vitamina D</i>	153
VIII.5.2	<i>Vitamina D în funcție de sex</i>	154
VIII.5.3	<i>Vitamina D în funcție de indicele de masă corporală</i>	155

VIII.5.4	Vitamina D în funcție de circumferința abdominală.....	157
VIII.5.5	Vitamina D în funcție de riscul cardiovascular evaluat prin măsurarea circumferinței abdominale.....	158
VIII.5.6	Relația dintre Vitamina D și riscul cardiovascular estimat prin intermediul hs-PRC	159
VIII.5.7	Prezența mialgiilor și relația cu nivelul Vitaminei D	160
VIII.5.8	Valoarea Vitaminei D în funcție de rezultatul osteodensimetriei	162
VIII.5.9	Influența tratamentului cu Vitamina D asupra hipertensiunii arteriale	164
CAPITOLUL IX. CONCLUZII		166
IX.1	PREVALENȚA HTA.....	166
IX.2	RISCU CARDIOVASCULAR ÎN LOTUL STUDIAT	166
IX.3	PARAMETRII MONITORIZAȚI	167
IX.3.1	ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE	167
IX.3.2	FACTORII MODIFICABILI.....	167
IX.3.3	FACTORII “NOI” DE RISC CARDIOVASCULARI.....	168
ANEXE		174
ANEXA 1	LISTĂ TABELE	174
ANEXA 2	LISTĂ FIGURI.....	177
ANEXA 3	CHESTIONAR STRES	180
BIBLIOGRAFIE		181

Cuvinte Cheie: Risc cardiovascular, Hipertensiunea arterială

Teza de doctorat cuprinde:

Partea generală alcătuită din patru capitole însumând 68 de pagini

Partea specială alcătuită din cinci capitole însumând 104 pagini

259 de titluri bibliografice

83 de figuri

78 de tabele

Notă: Tabelele și figurile inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din teză. Cuprinsul din rezumat este cel regăsit în cadrul tezei de doctorat.

Introducere

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTAE) este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară (CV) și, la acest moment, a devenit o adevărată problemă de sănătate publică.

Statisticile evidențiază că asistăm în întreaga lume în general, și în România, în special, la o creștere alarmantă a incidenței hipertensiunii arteriale, în stadiile tardive ale bolii.

Prezența afectării organelor țintă și a complicațiilor sau a cazurilor care, la momentul diagnosticului, deși tratate, nu sunt suficient acoperite de tratament par să fie din ce în ce mai frecvente în practică.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) consideră că bolile CV reprezintă prima cauză de mortalitate în lume. Statisticile evidențiază o incidență în creștere, astfel că în 2012 au existat 17,3 milioane decese, dintre care 7,3 milioane s-au datorat bolii coronariene, 6,2 milioane au avut un atac cerebral și 9,4 milioane au avut drept cauză directă, hipertensiunea arterială. De asemenea, o analiză a OMS și a Societății Internaționale de Hipertensiune („International Society of Hypertension”) efectuată în 2014, a evidențiat faptul că HTAE constituie cel mai important „factor de risc pentru deces și dizabilitate la scară mondială”. În același raport, se atrage atenția asupra faptului că HTA „a atins dimensiuni endemice”. Astfel, dacă în 1980 existau pe glob aproximativ 600 milioane de adulți cu HTA, în 2008, numărul a ajuns la 1 miliard, estimările previzionând o cifră de până la 1,56 miliarde în 2025.

Fenomenul este extrem de îngrijorător și se explică atât prin creșterea numărului populației pe glob, dar și prin procesul de îmbătrânire care notează o tendință de creștere a speranței de viață la toate etapele de vârstă (la 65 ani se estimează creșterea cu 17 ani, la 75 de ani cu 11 ani, la 85 de ani cu 6 ani, la 90 de ani cu 4 ani și la 100 de ani, cu 2 ani).

Totodată se subliniază faptul că HTA este considerată a fi „cel mai răspândit factor de risc cardiovascular de pe glob” astfel până la vârsta de 50 de ani – 1 din 5 persoane are HTA, între 50-65 ani – 1 din 3 și peste 65 de ani – 2 din 3 persoane au HTA.

În ceea ce privește situația din România, HTA are o prevalență foarte mare, îngrijorătoare, aproximativ 7 milioane de persoane, ceea ce reprezintă aproximativ 40% din populația țării.

De asemenea, se constată apariția HTA la vârste tinere, chiar înainte de vârsta de 40 de ani, ceea ce iarăși trebuie să reprezinte un semnal de alarmă.

Totodată, România are o rată mare a mortalității prin afecțiuni CV din Europa, net superioară celorlalte țări din UE: 61% în România față de 37% în UE și 53% în țările care au intrat recent în UE. Practic „din 100 de oameni care mor, 62 sunt bolnavi de inimă, iar HTA are rolul cel mai important în prelucrarea mortalității”.

În România, hipertensiunea arterială reprezintă „a doua patologie ca frecvență” și ocupă locul 5 în „topul” bolilor cu cel mai mare număr de zile de spitalizare, existând încă un număr mic de pacienți hipertensivi „cunoscuți, tratați și controlați terapeutic”.

Este foarte important de precizat faptul că există o „interdependență” clară între HTA și riscul cardiovascular, uneori chiar „independent” de alți factori de risc.

Studiile arată, pe de o parte, că valorile crescute ale TA pot duce la complicații CV (de exemplu AVC: 54%, BCI: 47%, alte afecțiuni CV: 25%) și, pe de altă parte, au dovedit că depistarea la timp și tratarea corectă a HTA reduce riscul CV și incidența evenimentelor cardiovasculare.

Astfel că rolul **Medicului De Familie** este extrem de important, HTA fiind probabil, cea mai frecventă formă de boală cronică monitorizată în cabinetul său.

De aceea, **prevenția** este prioritară, **Medicina De Familie** fiind singura specialitate care face și prevenție, deci rolul ei este esențial.

Depistarea la timp a valorilor crescute ale TA și a celorlalți factori de risc CV, tratarea corectă, prevenirea afectării organelor țintă și a complicațiilor sunt obiectivele principale pe care trebuie să le aibă medicul de familie în abordarea pacientului cu HTA și risc de boală cardiovasculară. Pentru faptul că această patologie prezintă încă multe necunoscute, cu apariția a noi factori de risc prezentați de literatura de specialitate, factori implicați în apariția HTA și a patologiei CV, mi-am propus, în această lucrare, să aprofundez acest subiect.

În acest scop, am analizat pe un lot de pacienți selectați din lista proprie care au prezentat valori crescute ale TA, fiind ulterior diagnosticați cu HTA, factorii de risc CV cel mai frecvent întâlniți în cabinet, inclusiv o serie de factori „noi” de risc.

În final, am încercat să creez un **profil al pacientului cu risc cardiovascular în cabinetul de medicină de familie**, care ar putea fi personalizat pentru fiecare caz în parte.

Acest profil ar permite apoi o intervenție preventivă, ținută „specifică fiecărui pacient, aplicând principiile „Medicinii celor 4 P”: PREVENȚIE; PREDICȚIE; PREDICTIBILITATE; PARTICIPATIVITATE.

Rezultatul ar fi creșterea duratei de viață și a calității vieții. De asemenea, prin identificarea unor măsuri ținute de prevenție, aplicate apoi, fiecărui pacient, s-ar putea obține o scădere a incidenței HTA, a riscului CV și a complicațiilor acestora, pentru că întotdeauna ”e mai ușor să previi decât să tratezi”.

Partea Generală

Partea generală este structurată în patru capitole. În cadrul acestora am sintetizat datele existente legate de riscul cardiovascular și factorii de risc cunoscuți la ora actuală.

Capitolul I – HTA și factorii de risc cardiovasculari – capitolul este structurat în subcapitole ce analizează rolul pe care factorii de risc „clasici” îl au creșterea riscului cardiovascular. În continuare a fost evaluat rolul epigeneticii, concept apărut în ultimii ani care ar putea să explice unele aspecte în ceea ce înseamnă apariția bolilor și care ar putea să modifice teoriile existente până acum, în ceea ce privește bolile cronice. Al treilea subcapitol este reprezentat de analiza factorilor de risc „noi” identificați.

Capitolul II – Stadiul actual al cercetărilor. Studii epidemiologice – realizează o sinteză a principalelor studii epidemiologice desfășurate la nivel mondial, acestea fiind analizate regional (Asia, SUA, Europa respectiv România).

Capitolul III – HTA și evaluarea pacientului hipertensiv în cabinetul de medicină de familie realizează o trecere în revistă a modului în care este recomandată la ora actuală evaluarea pacientului cu hipertensiune arterială. Sunt descrise metode de determinare a valorilor tensionale, a anamnezei, a analizelor paraclinice și a examenelor complementare ce sunt realizate cu scopul stabilirii riscului cardiovascular al fiecărui pacient și utilizarea unor scoruri special realizate pentru evaluarea riscului cardiovascular. De asemenea, în cadrul acestui capitol sunt descrise metodele de evaluare specifice a organelor țintă afectate de prezența hipertensiunii arteriale.

Capitolul IV – Riscul cardiovascular global prezintă modul în care riscul cardiovascular este definit cu scopul de a defini riscul cardiovascular, respectiv estimarea riscului de producere a unui eveniment cardiovascular sau cerebral acut în cadrul populației hipertensive. Capitolul trece în revistă diversele scoruri utilizate în practica medicală, punctând elementele ce definesc riscul cardiovascular global.

Partea Specială

Capitolul V – Factori „Noi” de risc cardiovascular și pacientul hipertensiv monitorizat de medicul de familie prezintă factori de risc cardiovascular „noi”, care sunt într-o continuă cercetare și care ar avea un rol important în apariția bolilor cardiovasculare. Sunt factori „modificabili” care pot acționa independent, dar și asociați, crescând astfel riscul cardiovascular. Depistarea precoce și tratamentul corect a acestor factori de risc constituie elemente importante în prevenția bolilor cardiovasculare. Medicul de familie este cel mai în măsură să evidențieze la timp prezenta acestora la pacienții săi. De aceea, am ales să aprofundez o parte dintre acești factori „noi” de risc cardiovascular, mult discutați în literatură de specialitate și care fac încă obiectul cercetării actuale în multe studii de specialitate.

Factorii „noi” de risc cardiovascular analizați sunt:

- Factorii psihologici
- Non HDL-colesterol

- Inflamația
- Variabilitatea tensiunii arteriale
- Vitamina D

Capitolul VI - Material și metodă

Studiul este unul de tip prospectiv. Perioada de desfășurare a fost 2011 – 2017, pe un lot de 692 de pacienți evaluați în cadrul cabinetului de medicină de familie. Aceștia au fost evaluați succesiv, pe o perioadă de trei luni de zile cu scopul de a stabili diagnosticul de hipertensiune arterială. Apoi au fost monitorizați anual, urmărind evoluția în timp, valorile TA, asocierea cu „noi” factori de risc, afectarea de organe țintă și/sau apariția complicațiilor.

Lucrarea a utilizat, pentru evaluarea diferitelor aspecte urmărite subloturi de pacienți, criteriile de includere și de excludere fiind detaliate cu ocazia prezentării rezultatelor fiecăruia dintre acestea. Criteriile majore de includere a pacienților în studiile realizate, comune pentru toate acestea sunt reprezentate de:

- vârsta cuprinsă în intervalul 35 – 65 ani,
- prezența hipertensiunii arteriale (TA mai mari de 140 mmHg/90 mmHg la măsurători repetate, valori crescute constant, timp de o lună),
- pacienți nou diagnosticați cu HTA.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de

- hipertensiunea arterială secundară dovedită,
- lipsa acordului de participare la studiu.

Parametrii evaluați au fost:

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| - Metabolismul lipidic | o Proteina C reactivă |
| o Colesterol total | o Proteina C reactivă înalt |
| o HDL-Colesterol | sensibilă – ca factor de inflamație |
| o LDL-Colesterol | specific pentru riscul cardiovascular |
| o Non-HDL-Colesterol | - Ag. Helicobacter Pylori |
| o Trigliceride | - Dozarea de vitamina D |
| - Metabolismul glucidic | (25(OH)D) |
| o Glicemie | - Ionograma sanguină |
| - Funcția renală | - Parametrii antropometrici |
| o Uree | o Înălțime |
| o Creatinină | o Greutate |
| o Rata de filtrare glomerulară | o Indice de masă corporală |
| o Acid uric | o Circumferința abdominală |
| - Factori de inflamație | - Tensiunea arterială |
| o VSH | - Frecvența cardiacă |
| o Fibrinogen | |

De asemenea, au fost efectuate și electrocardiograma, examen fund de ochi, indicele gleznă-braț și osteodensimetria.

În vederea realizării analizei statistice, am utilizat aplicațiile Microsoft Office Excel 2016, respectiv IBM SPSS Statistics 24. Pentru a determina semnificația statistică a diferențelor observate între diferite grupuri analizate, am aplicat teste statistice specifice, în funcție de tipul și numărul variabilelor analizate. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la o valoare $p \leq 0,05$.

Capitolul VII – Rezultate

Prevalența Hipertensiunii Arteriale

În ceea ce privește prevalența generală a HTA, în cadrul lotului de pacienți analizat, aceasta a fost de 456,65 cazuri/1000 persoane testate (Tabel XIV). Cea mai mare prevalență a fost observată pentru grupa de vârstă 61-65 ani, iar cea mai mică, așa cum era de așteptat în cazul persoanelor cu vârstă cuprinsă în intervalul 35-40 ani.

Tabel XIV Prevalența Hipertensiunii Arteriale în funcție de vârstă

<i>Grupa de vârstă</i>	<i>Prevalența (la 1000 persoane testate)</i>
35-40 ani	250.00
41-50 ani	336.73
51-60 ani	486.59
61-65 ani	586.39
<i>Total</i>	456.65

Analiza statistică lotul pacienților cu risc cardiovascular

Distribuția în funcție de sex

Lotul studiat cuprinde un număr de 316 pacienți hipertensivi identificați cu risc cardiovascular. Dintre aceștia, 147 reprezentând 46,5% sunt de sex masculin, iar 169 reprezentând 53,5% sunt de sex feminin.

Distribuția în funcție de vârstă

Vârsta medie a pacienților este de 56,09 ani, cu mediana de 58 de ani și deviația standard de 7,31 ani.

Antecedentele heredo-colaterale

Din totalul celor 316 pacienți cu hipertensiune arterială, aproximativ o treime nu au prezenta antecedente heredo-colaterale (32,28%). Antecedente heredo-colaterale exclusiv pe linie maternă au fost identificate la 108 pacienți (31,18%), în timp ce antecedente exclusiv pe linie paternă au fost identificate la 77 dintre pacienți (24,37%). În cazul a 29 dintre pacienți (9,18%), antecedentele heredo-colaterale au fost identificate la ambii părinți. În cazul pacienților care au avut cel puțin unul dintre părinți afectați, în cazul a aproximativ 35% s-a identificat și cel puțin un frate afectat.

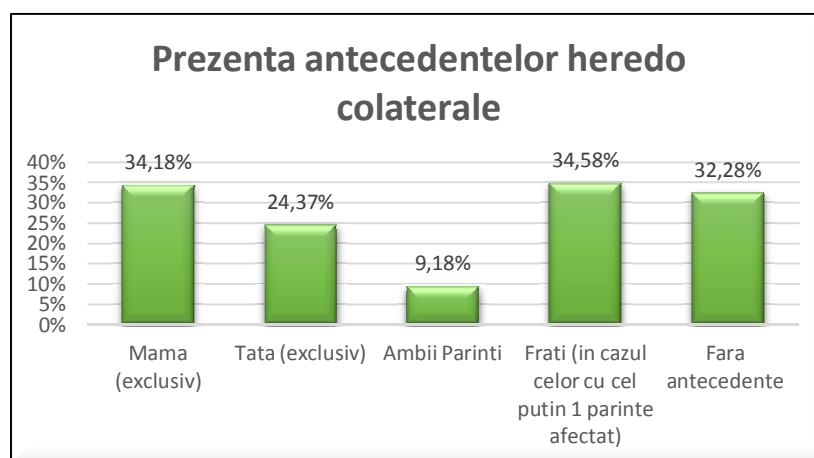


Figura 14 Prezența antecedentelor heredo-colaterale

Factori de risc modificabili

Fumat

Din punct de vedere al fumatului, **mai mult de jumătate dintre pacienții** cu hipertensiune arterială sunt fumători (52%). Restul de 48% dintre pacienți sunt fie foști fumători (34%) fie nefumători (14%) (Figura 25).

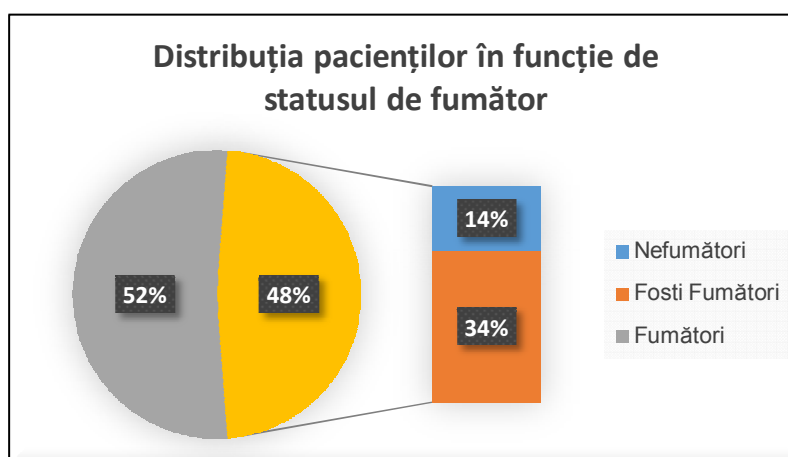


Figura 25 Distribuția pacienților în funcție de statusul de fumător

Estimarea riscului cardiovascular: diagrama SCORE

Estimarea riscului cardiovascular realizată prin utilizarea **diagramei SCORE** a fost realizată pentru toți pacienții cu vârsta mai mare de 40 de ani. De asemenea, nu a fost calculat, conform criteriilor ESC pentru pacienții cu risc cardiovascular înalt. Aceștia au reprezentat 43% din pacienții cu vârsta de cel puțin 40 de ani. Din punct de vedere a distribuției în funcție de riscul estimat prin intermediul diagramei SCORE, majoritatea pacienților, respectiv 34,8% prezintă un risc de 0 – 5%, fiind urmați de cei cu un risc cuprins între 5 și 10% cu un procent de 26,14% (Figura 33).

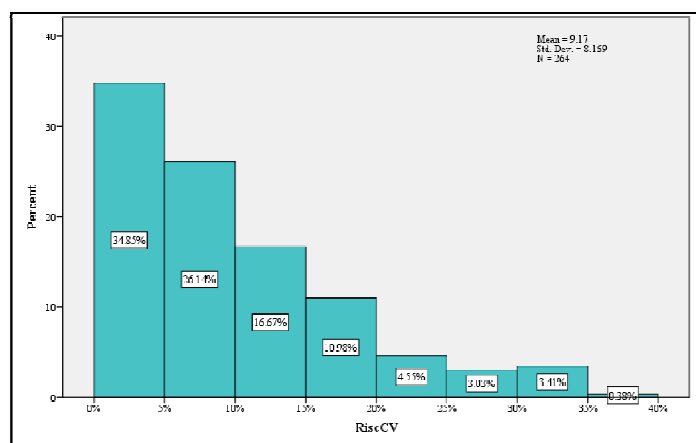


Figura 33 Distribuția pacienților în funcție de rezultatul obținut în urma evaluării riscului cardiovascular prin intermediul SCORE

Estimarea riscului cardiovascular: scorului Reynolds

Valoarea medie a riscului cardiovascular estimat prin intermediul **scorului Reynolds** este de 11,04, cu o deviație standard de 7,93. Din punct de vedere al distribuției, majoritatea pacienților prezintă un risc cuprins între 5 și 10% (29,96%), urmați de pacienții cu un risc mai mic de 5% (21,94%) respectiv de cei cu risc cuprins între 10 și 15% (Figura 34).

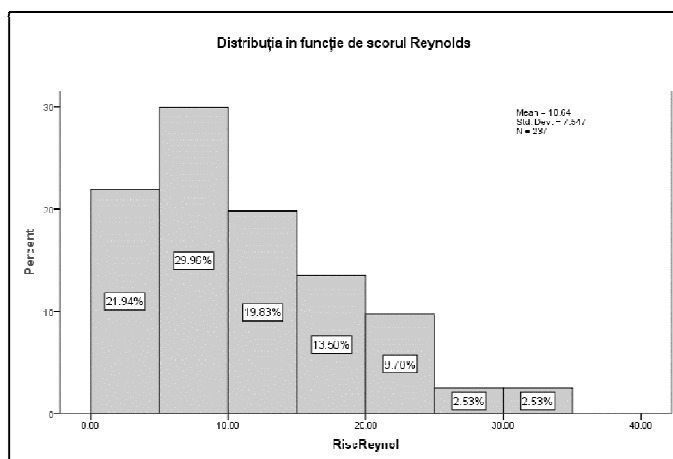


Figura 34 Distribuția pacienților în funcție de scorul Reynolds

Capitolul VIII – Studii factori noi de risc cardiovascular

Studiul 1: Stresul si riscul cardiovascular

Evaluarea stresului am realizat-o prin aplicarea unui chestionar specializat în estimarea nivelului de stres (Anexa 3 Chestionar Stres). Rezultatul indică faptul că mai mult de jumătate dintre pacienți prezintă un **nivel ridicat de stres (51%)**, urmat de o treime dintre pacienți care prezintă un nivel de stres mediu (33%) și de cei cu un nivel de stres exagerat (16%) (Figura 35)

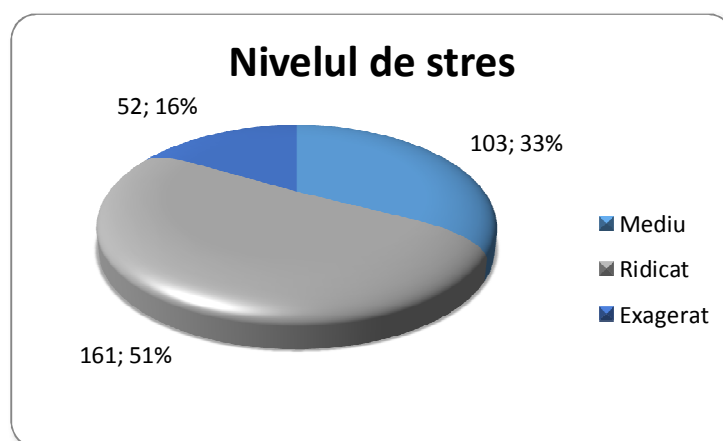


Figura 35 Distribuția pacienților în funcție de nivelul de stres

Studiul 2: Non –HDL-colesterol și riscul cardiovascular

Non-HDL-Colesterol

Valoarea medie a Non-HDL-colesterol a fost de 187,87 mg/dL, cu deviația standard de 44,49 mg/dL. Se observă așadar o variabilitate importantă a valorilor măsurate ale Non HDL colesterolului. Grafic, se observă faptul că majoritatea pacienților din acest studiu au prezentat valori ale Non-HDL-colesterolului în intervalul 180-200 (22,47%) respectiv 200 – 220 (21,2%). (Figura 49). Aceste valori reprezintă valori crescute, care induc un risc cardiovascular crescut, chiar în situația în care trigliceridele au valori mai mici de 200mg/dl.

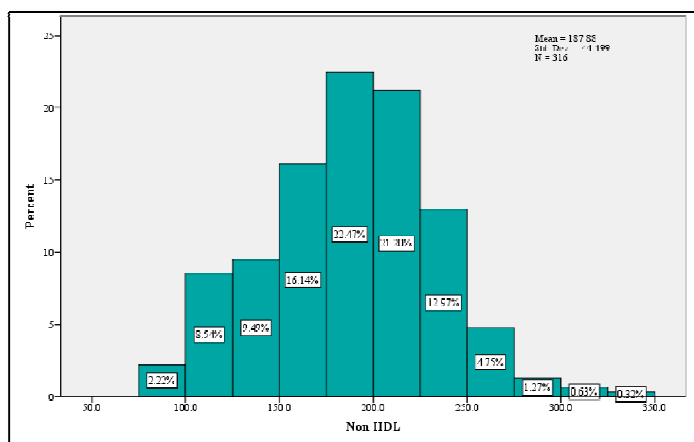


Figura 49 Distribuția pacienților în funcție de valorile Non HDL Colesterol

Non-HDL-Colesterol în funcție de vârstă

În continuare am evaluat influența vârstei asupra valorilor Non HDL Colesterolului. Primul pas este reprezentat de realizarea graficului de tip nor de puncte (Figura 51). Se poate observa astfel faptul că nu se distinge un anumit mod de distribuire a valorilor Non HDL Colesterol în funcție de vârstă.

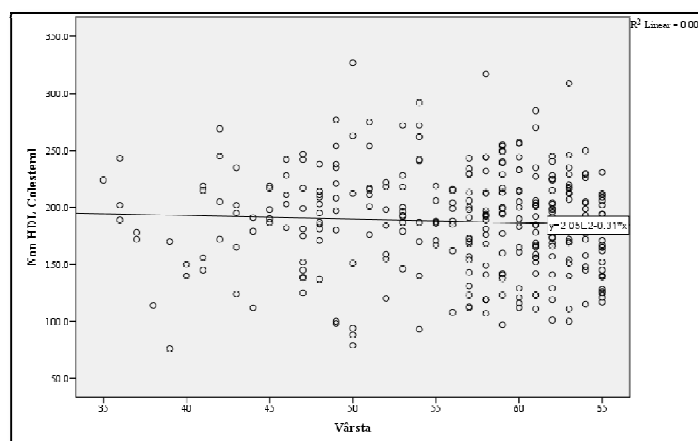


Figura 51 Grafic de tip nor de puncte al valorilor Non HDL Colesterol în funcție de vârstă

Confirmarea concluziilor de mai sus este realizată și prin intermediul testului de corelație Pearson. Indică existența unei corelații extrem de slabe, negative (-0,051), testul fiind considerat ne semnificativ statistic ($p=0,370$).

Studiul 3: Inflamația și riscul cardiovascular

În această parte a lucrării am analizat modul în care, la pacienții cu hipertensiune arterială, sunt modificate testele de inflamație.

Proteina C reactivă înalt sensibilă – hs-PCR

Aceasta reprezintă de asemenea un reactant de fază acută. Cu toate acestea, se pare că proteina C înalt sensibilă reprezintă un bun indicator utilizat în evaluarea riscului cardiovascular, fiind un factor indirect de risc. Valoarea medie înregistrată în cazul pacienților cu hipertensiune arterială este de 0,226 mg/L, cu o deviație standard de 0,2 mg/dL.

Din punct de vedere al distribuției pacienților, se constată faptul că, în cazul lotului de pacienți studiați, 28,5% prezintă valori ce corespund unui **risc cardiovascular scăzut** (Figura 57).

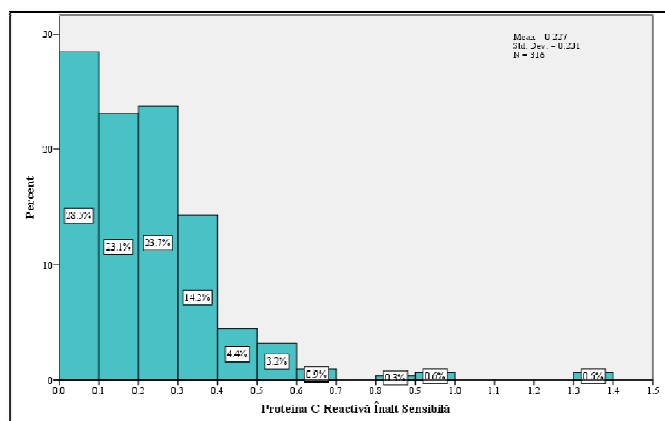


Figura 57 Distribuția pacienților în funcție de valorile proteinei C reactive înalt sensibile

Am constatat faptul că în lotul de studiu, aproape jumătate dintre pacienți prezintă, pe baza valorilor hs-PRC risc cardiovascular moderat (Figura 58).

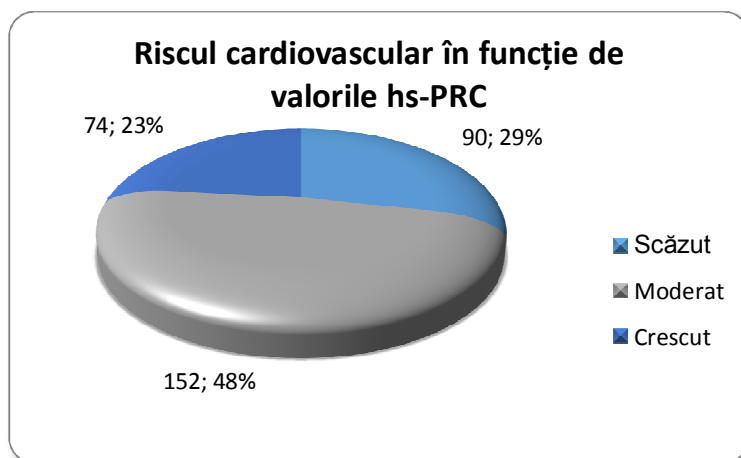


Figura 58 Riscul cardiovascular în funcție de valorile hs-PRC

Studiul 4: Variabilitatea tensiunii arteriale și riscul cardiovascular

Variabilitatea valorilor TA

Pentru determinarea existenței variabilității tensiunii arteriale, am utilizat măsurătorile zilnice la domiciliu. Astfel, am considerat ca fiind variații importante variațiile cuprinse în intervalul 20 – 45 mmHg, variație mică fiind considerată atunci când diferențele sunt mai mici de 20 mmHg.

În ceea ce privește variabilitatea tensiunii arteriale, 45% dintre pacienți au prezentat variații importante ale tensiunii arteriale. (Figura 71)

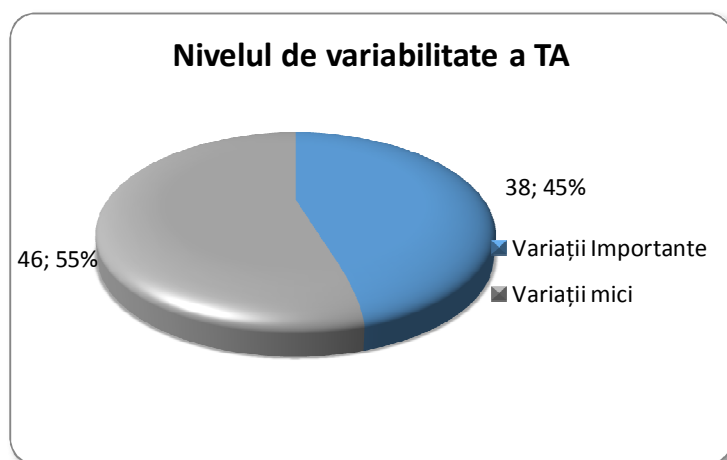


Figura 71 Distribuția pacienților în funcție de nivelul variabilității tensiunii arteriale

Variabilitatea TA la pacienții cu evenimente cardiovasculare

În cazul pacienților cu istoric de evenimente cardiovasculare, procentul celor cu variabilitate crescută a tensiunii arteriale este de 77% (Figura 72).

Se observă astfel faptul că în cazul pacienților cu un risc cardiovascular semnificativ mai mare, concretizat prin existența unor evenimente cardiovasculare, **variațiile importante ale tensiunii arteriale sunt prezente** într-un procent semnificativ mai mare, comparativ cu cel observat la analiza întregului lot de pacienți din acest studiu.

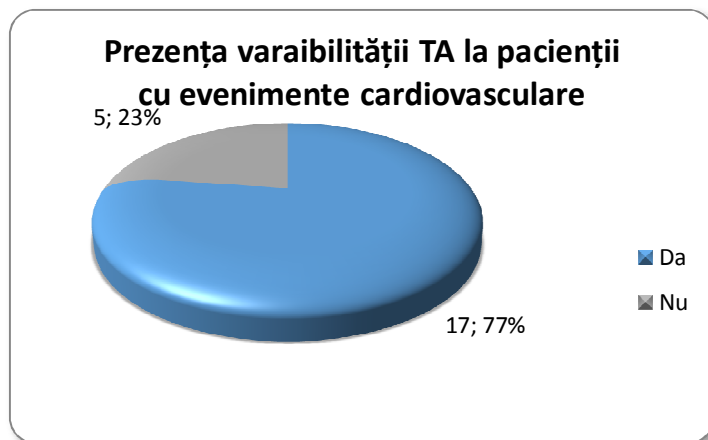


Figura 72 Distribuția pacienților cu evenimente cardiovasculare în funcție de prezența variaibilității tensiunii arteriale

Studiul 5: Vitamina D și riscul cardiovascular

Vitamina D

Valoarea medie a Vitaminei D a fost de 23,27 ng/ml, cu deviația standard de 9.6 ng/ml. Se observă astfel că majoritatea persoanelor prezintă un nivel insuficient de vitamina D

Analizând distribuția valorilor (Figura 73), se observă faptul că majoritatea (78,08%) pacienților prezintă valori ce îi încadrează în intervalul de valori corespunzător categoriei „nivel insuficient”. Doar 18,5% dintre pacienți prezintă un nivel optim al vitaminei D, iar aproximativ 3.5% prezintă deficit sever de vitamina D.

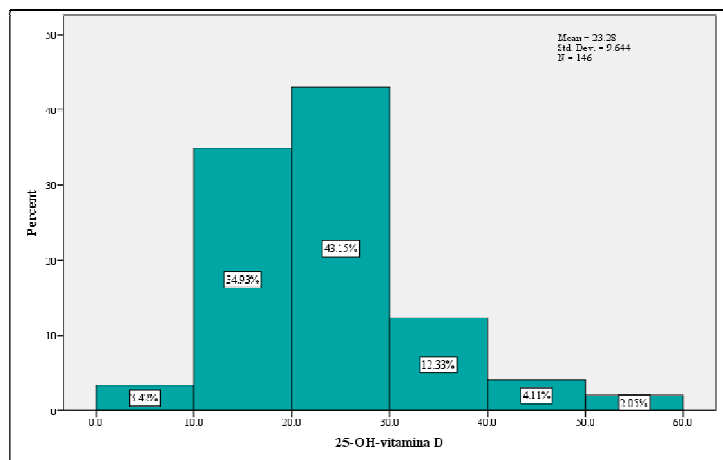


Figura 73 Distribuția pacienților în funcție de valorile vitaminei D

Vitamina D în funcție de indicele de masă corporală

În funcție de categoria din care fac parte pacienții, definită conform valorilor indicelui de masă corporală, se observă faptul că valorile medii cele mai ridicate ale vitaminei D se înregistrează în cazul pacienților cu un IMC ce îi încadrează în categoria „**Normal**”, concentrația acestora scăzând invers proporțional cu creșterea IMC. O scădere semnificativă, cu valori **medii sub 20 ng/ml** (deficit moderat) se observă la pacienții încadrați în categoriile Obezitate grad 2 și grad 3.

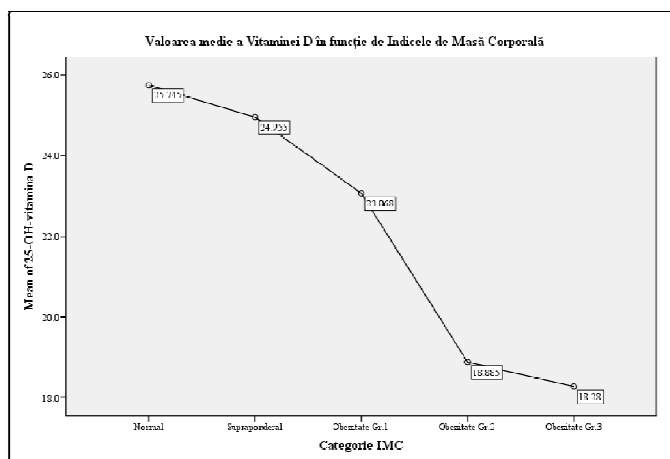


Figura 75 Valorile medii ale vitaminei D în funcție de indicele de masă corporală

Diferențele observate sunt semnificative statistic, rezultatul testului ANOVA fiind semnificativ statistic, cu $p=0,041$)

Prezența mialgiilor și relația cu nivelul Vitaminei D

Din totalul pacienților ce au participat la studiu, 198 au primit tratament cu statine pe termen lung; dintre aceștia, 9% au prezentat mialgii (Figura 78).

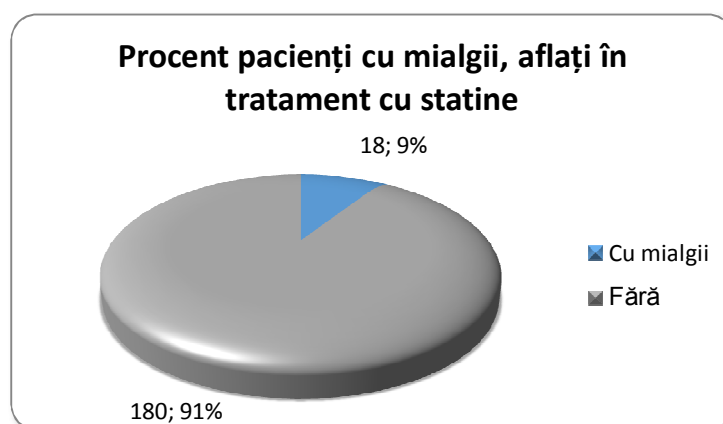


Figura 78 Procentul pacienților cu mialgii din totalul pacienților aflați în tratament pe termen lung cu statine

În cazul acestor pacienți, am dozat nivelul 25(OH) Vitamina D. Două treimi (Figura 79) dintre aceștia au prezentat valori ale 25 (OH) Vitaminei D mai mici de 15 ng/ml.

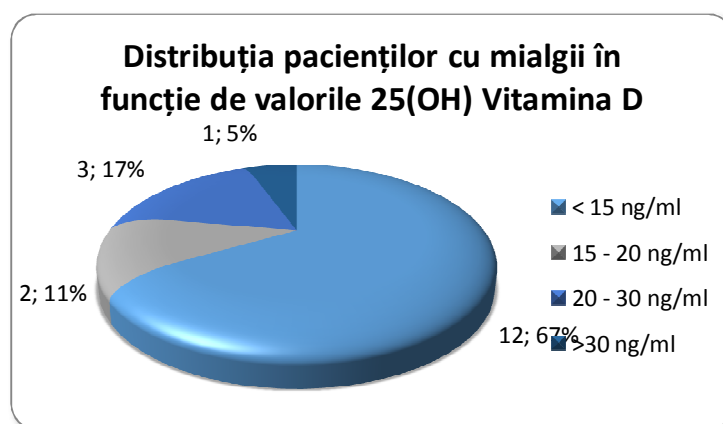


Figura 79 Distribuția pacienților cu mialgii în funcție de valorile 25 (OH) Vitamina D

Intervenția propusă, în cazul pacienților cu deficit sever și moderat de vitamina D, a fost reprezentată de corectarea nivelului de Vitamina D prin tratament cu un 7000 UI/zi de Vitamina D pe o perioadă de 8 săptămâni, în conformitate cu ghidul de prevenție și tratament al osteoporozei[259]. La finalul acestei perioade, 25 (OH) Vitamina D a fost din nou dozată, constatându-se în cazul tuturor celor implicați o normalizare a valorilor acesteia. În continuare doza de întreținere a fost de 2000 UI/zi, cu reluarea concomitentă a tratamentului cu statine.

Acești pacienți au fost urmăriți în continuare, din punct de vedere al modului în care au tolerat tratamentul cu statine în urma corectării deficitului de Vitamina D. Pe perioada studiului, majoritatea acestora au tolerat bine tratamentul, din totalul de 11 pacienți care au finalizat studiul (3 au refuzat, 1 a abandonat studiul), 9 l-au tolerat bine, iar 2 nu l-au tolerat (Figura 80).

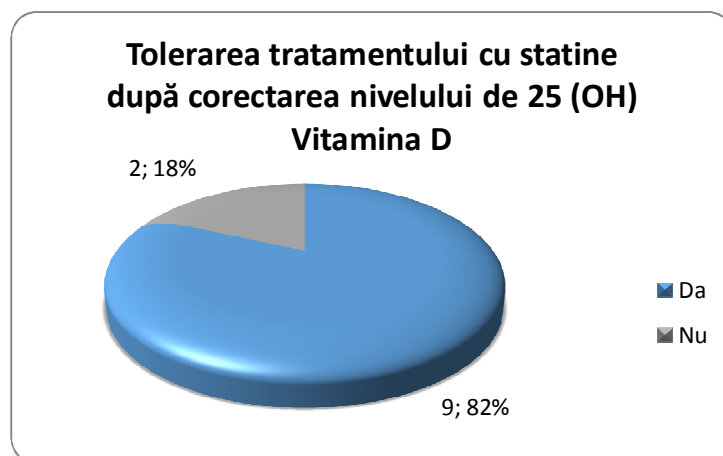


Figura 80 Tolerarea tratamentului cu statine după corectarea nivelului de 25 (OH) Vitamina D

Influența tratamentului cu Vitamina D asupra hipertensiunii arteriale

Pentru a determina rolul pe care suplimentarea cu Vitamina D îl are asupra valorilor tensiunii arteriale, am monitorizat modul în care, în urma **corecției deficitului de Vitamina D** apar modificări la nivelul valorilor tensiunii arteriale, ale durerilor osteo-articulare, mialgiilor și a simptomatologiei subiective.

Astfel, pacienții cu deficit de Vitamina D au primit tratament după următoarea schemă:

- 8 săptămâni 7000 UI/zi; în continuare doză de întreținere 2000 UI/zi timp de 4 luni

Evaluarea pacienților s-a realizat la începutul studiului printr-un examen clinic complet și aplicarea scalei analog vizuale a durerii pentru evaluarea durerilor osteo-articulare. Monitorizarea și evaluarea pacienților s-a realizat săptămânal pentru evaluarea valorilor tensiunii arteriale. La finalul perioadei de studiu TA a fost măsurată, valorile obținute fiind comparate cu valorile inițiale.

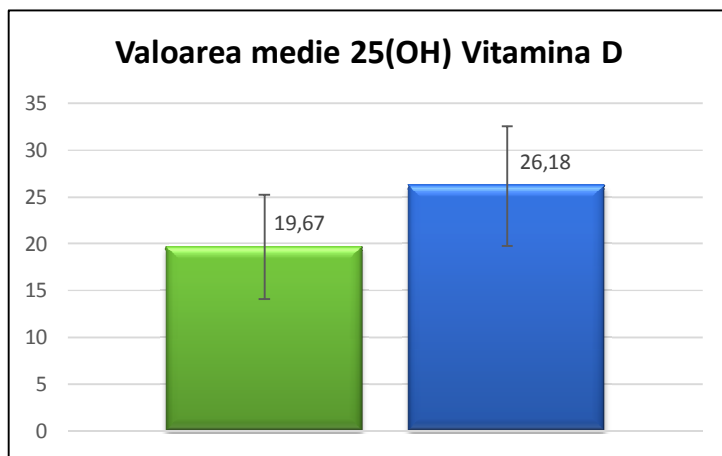


Figura 82 Valoarea medie a 25(OH) Vitamina D

Valoarea medie inițială a 25(OH) Vitamina D a fost de 19,67ng/ml ($\pm 5,6$ ng/ml). În cadrul evaluării finale, valoarea medie a 25(OH) Vitamina D a fost de 26,18ng.ml ($\pm 6,4$ ng/ml). Diferența medie de 6,51 ng/ml este semnificativă statistic ($p < 0,001$), cu IC95% 4,97-8,05 ng/ml (Figura 82).

Efectele asupra tensiunii arteriale

În urma suplimentării cu Vitamina D în cazul pacienților cu deficit s-a observat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale cu 10-15 mmHg în cazul majorității pacienților. Reducerea medie a tensiunii arteriale, în cazul pacienților cu deficit de Vitamina D a fost de 11,4 mmHg (IC 95% 6,23 – 16,57, $p < 0,001$) (Figura 83).

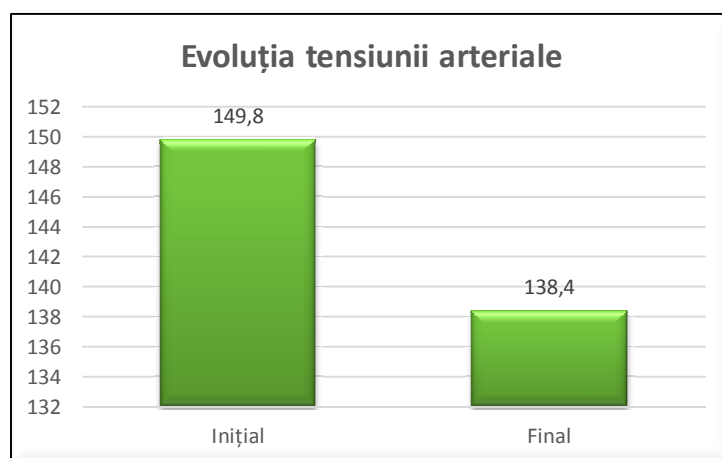


Figura 83 Evoluția tensiunii arteriale sistolice

O altă observație a fost legată de faptul că variabilitatea tensiunii arteriale a scăzut, existând o constanță mai mare a acestor valori.

Capitolul IX - Concluzii

Sintetizând toate studiile efectuate și prezentate mai sus, aş putea evidenția mai multe aspecte și concluzii.

PREVALENȚA HTA

1. VÂRSTA: HTA are o prevalență în creștere, și apare la vârste tot mai **mici**.

HTA și riscul cardiovascular sunt prezente la vârste tot mai tinere, ceea ce reprezintă un semnal de alarmă. (61,01% ponderea HTA în grupul de vârstă 41-60 ani).

2. SEXUL: Prevalența este mai mare la sexul feminin, raportat la întregul lot, iar pe grupe de vârstă, am observat faptul că **prevalența HTA este mai mare la sexul masculin, în grupele de vârstă 35-40 ani și 41-50 ani și la sexul feminin pentru grupele de vârstă 50-60 ani și 61-65 ani**. Concluziile cercetării se apropie de datele din literatură de specialitate, **exceptând grupa 50-60 ani; în literatură, studiile arată egalitate între sexe; în cercetarea proprie, raportul femeii/ bărbați este în favoarea sexului feminin în această grupa de vârstă.**

3. Mediul de proveniență: arată o prevalență mai mare în mediul urban față de rural, dar această concluzie poate fi influențată și de structură lotului de pacienți, fiind vorba de lista de capacitate proprie.

4. Ocupația: s-a evidențiat o prevalență crescută peste medie în cazul celor salariați și pensionar, în timp ce prevalență sub medie s-a observat în cazul pacienților șomeri sau fără ocupație.

5. Nivel educațional – persoanele cu studii superioare au prevalență mai ridicată a HTA.

RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN LOTUL STUDIAT

1. VÂRSTA - Riscul cardiovascular crește odată cu vârsta, cu precizarea că se poate nota **un risc crescut** în grupa de **vârsta 40-50 ani** (18,99%) față de 12,97% în grupa **51-55 ani**.

2. SEXUL – femeile au un risc mai mare.

3. VARSTA-SEX-RISC CARDIOVASCULAR

Deși distribuția pe vârste și sex este oarecum similară, **am notat o diferență față de studiile existente, o diferență notabilă în grupa 55-59 ani (F-27,22%, B-21,09%); literatura de specialitate prezintă de egalitate.**

PARAMETRII MONITORIZAȚI

ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE

HTA este prezentă în **antecedentele familiale (rude de gradul I)** într-un procent de 67,72% și absentă în 32,28% cazuri.

Analizând datele din lotul de studiu am putea, concluziona mai multe aspecte:

- **Factorul genetic** trebuie luat în considerare, fiind un **factor de risc** de care se va ține cont în **evaluarea riscului cardiovascular**
- **Filiera maternă** este mai responsabilă pentru **apariția HTA la copii** (viitori adulți)
- **Nu toți copiii dintr-o familie cu unul din părinți cu HTA, dezvoltă pe parcursul vieții HTA.**

Explicația în aceste situații o poate da **EPIGENETICA**, care încearcă să demonstreze rolul intervenției „**factorilor de mediu asupra genomului, AND- ului genetic.**”

EPIGENETICA reprezintă „interfața dintre mediu și genom”, fiind cea care reglează genomul și îl adaptează la mediu. Acest aspect reprezintă o abordare relativ nouă a medicinei ultimilor ani, un concept care ar putea explica de ce 2 persoane care au aceeași predispoziție genetică (familială), una face boala (HTA), alta nu o face, în funcție de factorii genetici.

Acest aspect subliniază importanța identificării precoce a factorilor de risc cardiovascular modificabili și nu în ultimul rând, a factorilor „noi” care ar putea avea rol important în apariția riscului cardiovascular.

FACTORII MODIFICABILI

- **MENOPAUZA PRECOCE**
- **CONSUMUL DE ANTICONCEPȚIONALE,**

Constituie factori de risc care **trebuie** să fie evaluați la femeile cu HTA în lotul 35-45 ani.

- **CONSUMUL DE ALCOOL, SARE ÎN EXCES**
- **FUMATUL**

- **LIPSA DE MIȘCARE (SEDENTARISMUL),**

Influențează riscul cardiovascular la pacienții din lotul studiat.

- **DISLIPIDEMIA**
- **SINDROMUL METABOLIC**
- **OBEZITATEA (IMC, CA)**
- **HIPERURICEMIA**

Sunt prezente în **profilul pacientului cu HTA și riscul cardiovascular în lotul examinat** și trebuie evaluate constant.

- În ceea ce privește **riscul cardiovascular** în funcție de **circumferința abdominală**, studiul a arătat o **asociere semnificativă între sexul feminin și un risc cardiovascular crescut**.
- De asemenea, **IMC** este un element important, **majoritatea pacienților fiind supraponderali (37%), obezitate de diferite grade (50%) și doar 13% având greutate normală**. Aceste rezultate reprezintă o **situație alarmantă care, însă, ar putea fi prevenită și tratată**.
- **Sindromul metabolic** are o **prezență importantă în lotul studiat**, ceea ce întărește studiile existente care arată că **sindromul metabolic reprezintă un factor de risc cardiovascular** pe care medicul de familie trebuie să îl aibă în vedere în abordarea pacienților.
- **Evaluarea organelor țintă obligă medicul de familie în a recomanda evaluarea funcției renale** (uree, creatinina, acid uric, RFG).

În cazul lotului studiat am constatat faptul că **RFG este un element de diagnostic mult mai fidel pentru aprecierea funcției renale**.

Conform Ghidurilor KDIGO 2012, RFG cu o valoare între 60-89 ml/ min arata o scădere ușoară și constituie un **SEMNAL DE ALARMĂ**.

FACTORII “NOI” DE RISC CARDIOVASCULARI

Concluzionând studiile personale prezentate în teză, care au avut ca obiectiv identificarea unor factori „noi” de risc cardiovascular în lotul studiat, am constatat următoarele:

1. FACTORII PSIHOLOGICI, în special **STRESUL**, reprezintă un **factor favorizant foarte important**, din ce în ce mai prezent în viața pacienților noștri.

Conform **rezultatelor studiului**:

- cei mai mulți pacienți au un nivel de stres ridicat (51%);

- deși nu există o diferență semnificativă legată de sex, am constatat că **ponderea femeilor cu un nivel de stres exagerat este de 2 ori mai mare decât a bărbaților** (20,1% versus 12,2%);
- **mediul de proveniență** este foarte important pentru **nivelul de stres** (**mediul rural – stres mediu crescut**, față de **stres ridicat și exagerat care predomina în mediul urban**).

Deci putem vorbi de o **asociere importantă între mediul de proveniență –studii –nivel de stress al pacienților cu risc cardiovascular**.

În LOTUL STUDIAT, am constatat următoarele:

- **vârsta activă** (40-50 ani și 51-60 ani) prezintă un **nivel de risc ridicat**, față de celelalte grupe de vârstă;
- **nivelul de pregătire** este în relație **direct proporțională** cu **nivelul de stres** (persoanele cu studii superioare au un nivel de stres ridicat (57%) față de cei cu studii medii (44,4%) și 31,3% la cei cu studii gimnaziale).

Prin urmare, am putea afirma că **o persoană cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 ani, din mediul urban, cu un nivel de pregătire ridicat, activa profesional și cu un nivel de stres accentuat ar putea realiza profilul unui pacient cu risc cardiovascular crescut**, care va fi evaluat corect, cât mai precoce și periodic.

2. NON-HDL-CHOLESTEROL –HTA-RISCUL CARDIOVASCULAR

În lotul studiat, am prezentat:

- **colesterolul total** a avut valori între 240-260 mg/ dl (1/5 din totalul pacienților), cu o valoare medie de 238,2 mg/ dl care nu are legătură cu **sexul și/sau vârsta**;
- **LDL-colesterolul** cu o medie de 152,66mg/ dl, **sexul arătând o diferență, cu prezența unor valori mai mari la femei**; evoluția valorilor este independent de vârstă;
- **HDL-colesterolul** cu o medie de 40-45 mg/ dl, cu **valori semnificativ mai scăzute la sexul masculin**; **vârsta** nu influențează valorile HDL colesterol;
- **Non-HDL-colesterol, un marker nou**, cu **valorii medii de 187,87 mg/ dl (crescute)**, cu **diferențe mici între sexe** (femeile prezintă valori mai mari, totuși, 200-220mg/ dl, comparativ cu valorile de 180-200 mg/ dl la bărbați); **vârsta** nu influențează valorile, dar prezența sa cu valori ridicate arată un **risc cardiovascular crescut**.
- **Trigliceridele** cu o medie a valorilor de 157,55mg/ dl (52,85%), valori puțin crescute peste limită, cu un **raport F>B, fără diferențe legate de vârstă**.

Concluzia pe care o notam este faptul că **Non-HDL-Colesterolul** este **important** de luat în calcul la toți pacienții, nu numai la cei cu trigliceride >400 mg/ dl, ci și la cei cu **trigliceride <200 mg/dl**.

Non-HDL-Colesterol poate fi un **factor de risc**, alături de **LDL-colesterol**, în ceea ce privește **evaluarea riscului cardiovascular** și a **2-a ținta a tratamentului conform Ghidurilor**.

3. INFLAMAȚIA CRONICĂ (hs-CRP) și RISCUL CARDIOVASCULAR

Inflamația cronică, cuantificată în lotul studiat, prin determinarea **hs-CRP**, a evidențiat o medie a valorilor de 0,226 mg/ dl, ceea ce conform valorilor de referință de laborator, arata un **risc cardiovascular moderat**. Această constatare sugerează **idea că hs-CRP ar putea fi un factor de risc de luat în seamă în evaluarea pacientului hipertensiv și a riscului cardiovascular**. (cum este în cazul scorului Reynolds).

4. ESTIMAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR

Am încadrat în grile de risc diferite a pacienților din lotul studiat, luând în calcul factorii de risc pe care i-am monitorizat. Astfel, în **grila SCORE** am evaluat vârstă, sexul, status-ul de fumător sau nu, colesterolul total, TAS și HDL-Colesterol și am obținut un **scor de risc <5%** în procent de 34,8%, **5-10%** în procent de 26,14% și **10-15%** în procent de 16,62 %. (deci mai mult de 1/3 dintre pacienți prezintă **risc scăzut cardiovascular**). Aplicând **grila REYNOLDS**, prin care am monitorizat vârstă, sexul, statusul de fumător sau nu, TAS, colesterolul total, HDL-Colesterol și **hs-CRP**, am obținut un **scor de risc <5 %** în procent de 21,94%, **5-10%** în procent de 29,94% și **10-15%** în procent de 19,83% (**procent mai mare pentru riscul 5-10 %, deci un risc moderat cardiovascular**), ceea ce ar putea sugera că **grila Reynolds are specificitate mai mare și ar trebui luată în calcul în evaluarea riscului cardiovascular al pacienților, concomitent desigur și cu grila SCORE**.

5. VARIABILITATEA TA și RISCUL CARDIOVASCULAR.

- Există clar o **corelație între variabilitatea tensiunii arteriale și riscul cardiovascular**, în special, la pacienții cu vârstă în intervalul 41-60 ani.
- Există o relație între variabilitatea TA și afectarea de organ țintă.
- Pacienții cu variabilitate crescută a valorilor TA au prezentat mai frecvent factori de risc cardiovasculari asociați și afectare de organ țintă decât cei care nu prezintă variații.
- Există o relație certă între variabilitatea TA și ATS, pe de o parte și rigiditatea arterială crescută, pe de altă parte (evaluată prin IGB).

- Variabilitatea TA poate influența prognosticul evoluției HTA, dar poate avea drept cauză, pe de o parte lipsa de complianță a pacienților, dar și limitele, în unele cazuri, a soluțiilor terapeutice existente.
- Variațiile importante ale TA sunt în legătură certă cu un risc cardiovascular crescut semnificativ.

6. Infecția cu Helicobacter Pylori și riscul cardiovascular.

Prezența crescută a infecției cu Helicobacter Pylori este evidentă în lotul de pacienți studiat. Deși nu am putut stabili o relație clară între această infecție și riscul cardiovascular, consider că este important de a cerceta prezența acestei bacterii la pacienții cu HTA și risc cardiovascular și a o trata acolo unde există, pentru a preveni riscul de sângerare gastrică în cazul tratamentului cu Aspirină care se administrează conform ghidurilor acestor pacienți pentru prevenția primară și secundară a accidentelor cardiovasculare.

7. VITAMINA D ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR

Cercetările efectuate în studiul personal au arătat mai multe aspecte:

- Valorile mici (<10 și $10-20$ ng/ ml), respectiv deficitul sever și moderat de vitamina D este mai frecvent la femei decât la bărbați
- Grupa de vârstă 41-50 ani și 51-60 ani sunt cele mai expuse, mai ales la femei
- Obezitatea (evaluate prin IMC, circumferința abdominală) în relație cu vitamina D – există o relație invers proporțională (IMC și CA crescute-vitamina D scăzută), IMC este mai crescut la femei decât la bărbați, grupele de vârstă 41-50 ani și 51-60 ani fiind mai expuse.
- Relația hs-CRP și vitamina D: RISCUL cardiovascular moderat și crescut (conform datelor și valorilor de laborator) este prezent la peste 50% dintre pacienții din lotul studiat. Se evidențiază o relație invers proporțională între valoarea vitaminei D și valoarea hs-CRP (vitamina D scade, riscul cardiovascular crește).
- Corecția deficitului de vitamina D prin administrarea de vitamina D conform ghidurilor Societății Europene de Endocrinologie a evidențiat normalizarea valorilor 25(OH) vitamina D, după 8 săptămâni de tratament, la majoritatea pacienților tratați, administrându-se apoi doze de întreținere timp de încă 4 luni.
- La pacienții care prezentau variabilitate a TA s-a constatat o stabilizare a valorilor, o scădere a TA sistolice cu $10-15$ mm Hg la 82% din pacienții cuprinși în studiu și a TA diastolice cu $5-10$ mmHg la 35%
- Durerile osteo-articulare s-au diminuat în procent de 40-100% (evaluate cu ajutorul scalei analoge a durerii).

- Astenia, oboseala cronică, tulburările de memorie s-au redus considerabil.
- De asemenea, am constatat existența unei posibile asocieri între deficitul moderat și sever de vitamina D și apariția mialgiilor la tratamentul cu statine.

Prin urmare, aş concluziona mai multe date:

- Vitamina D are un rol important în organism, deficitul de vitamina D este foarte frecvent în populație și poate fi considerat un factor „nou” de risc cardiovascular
- Grupa de vârstă 40-50 ani este cea mai expusă și prezintă valorile cele mai scăzute de vitamina D
- Deficitul de vitamina D poate fi asociat cu:
 - circumferință abdominală crescută,
 - indice de masă corporală crescut,
 - obezitatea abdominală,
 - dislipidemie,
 - hipertensiune arterială,
 - sindromul metabolic,
 - inflamația cronică, etc.

Reprezentând practic un RISC CARDIOVASCULAR CRESCUT.

- **Grupa de vârstă 40-50 ani** are cele mai multe variabile și este cea care poate fi abordată cel mai bine pentru **PREVENȚIE**
- Tratamentul cu vitamina D la persoanele cu deficit de vitamina D și HTA a arătat că, concomitent, poate evolua cu normalizarea valorilor vitamina D și o ușoară scădere a valorilor TA, respectiv reducerea variabilității TA, ceea ce **ar permite îmbunătățirea prognosticului cardiovascular.**
- Deficitul de vitamina D ar putea explica apariția mialgiilor în tratamentul cu statine (ca reacție secundară), corectarea deficitului de vitamina D fiind o posibilă soluție în acest caz.
- Există și o serie de limite pe care studiile viitoare ar trebui să le depășească (încă mai este nevoie de dovezi care să explice relația între deficitul de vitamina D și boala cardiovasculară, rolul suplimentelor de vitamina D în protecția cardiovasculară etc.)

Vârsta de apariție a HTA este în scădere, ceea ce constituie un semnal de alarmă, prevenția impunându-se a se face cât mai precocă. Grupa 50-60 de ani este cea mai expusă și prezintă cei mai mulți factori de risc. Tratarea acestora la timp ar putea duce la scăderea riscului cardiovascular și a incidenței bolilor cardiovasculare.

În concluzie, putem afirma cu certitudine că există factori „noi” de risc cardiovascular care trebuie luați în considerare în evaluarea riscului cardiovascular la un pacient cu sau fără HTA. Medicul specialist de medicină de familie va lua în considerare și acești factori în evaluarea pacienților săi pentru a realiza o prevenție eficientă, un management corect al riscului cardiovascular, un tratament adecvat și, nu, în ultimul rând, o monitorizare activă.

Bibliografie Selectivă

- Andone, G.O. & Avram, R. (2013). Ankle brachial index as vascular risk factor. *Journal of experimental medical & surgical research*. XX(2).
- Apetrei, E. (2015). *Cardiologie Clinică*. București: Ed. Medicala Callisto.
- Apetrei, E., Kulcsar, I., Cioranu, R.S., Matei, C., Cochino, E. & Ginghină, C. (2008). Studiul Urziceni-Studiu populațional prospectiv de depistare a factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și intervenție în populație, depistarea precoce a bolilor cardiovasculare. Partea I. *Revista Romana de Cardiologie*. 23(2), 136-145.
- Apetrei, E., Kulcsar, I., Matei, C., Rugină, M. & Cochino, C. (2008). „Urziceni” – Studiu populațional prospectiv de depistare a factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare. Partea a II-a.
- Arora, P., Song, Y., Dusek, J., Plotnikoff, G., Sabatine, M.S., Cheng, S., Valcour, A., Swales, H., Taylor, B., Carney, E., Guanaga, D., Young, J.R., Karol, C., Torre, M., Azzahir, A., Strachan, S.M., O'Neill, D.C., Wolf, M., Harrell, F., Newton-Cheh, C. & Wang, T.J. (2015). Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 131(3), 254-262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732
- Bejan, G.C., Ghilencea, L.N., Iancu, M.A., Baltă, M.D. & Matei, D. (2015). Impactul factorilor de risc cardiovascular moderni asociați sindromului metabolic asupra prognosticului pe termen lung. *Practica Medicală*. 10(4).
- Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., de Ferranti, S.D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C.R., Jimenez, M.C., Jordan, L.C., Judd, S.E., Lackland, D., Lichtman, J.H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C.T., Mackey, R.H., Matsushita, K., Mozaffarian, D., Mussolino, M.E., Nasir, K., Neumar, R.W., Palaniappan, L., Pandey, D.K., Thiagarajan, R.R., Reeves, M.J., Ritchey, M., Rodriguez, C.J., Roth, G.A., Rosamond, W.D., Sasson, C., Towfighi, A., Tsao, C.W., Turner, M.B., Virani, S.S., Voeks, J.H., Willey, J.Z., Wilkins, J.T., Wu, J.H., Alger, H.M., Wong, S.S., Muntner, P., American Heart Association Statistics, C. & Stroke Statistics, S. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 135(10), e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
- Bikle, D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 21(3), 319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- Bischoff-Ferrari, K. *DO-HEALTH / Vitamin D3 - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial (DO-HEALTH)*. from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745263>
- Boekholdt, S.M., Hovingh, G.K., Mora, S., Arsenaault, B.J., Amarencu, P., Pedersen, T.R., LaRosa, J.C., Waters, D.D., DeMicco, D.A., Simes, R.J., Keech, A.C., Colquhoun, D., Hitman, G.A., Betteridge, D.J., Clearfield, M.B., Downs, J.R., Colhoun, H.M., Gotto, A.M., Jr., Ridker, P.M., Grundy, S.M. & Kastelein, J.J. (2014). Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 64(5), 485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
- Bombelli, M., Toso, E., Peronio, M., Fodri, D., Volpe, M., Brambilla, G., Facchetti, R., Sega, R., Grassi, G. & Mancia, G. (2013). The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 15(3), 238-243. doi: 10.1007/s11906-013-0348-1
- Brînză, I. & Chițanu, L. (2016). *Cartea Noastră de Ghiduri Comentate*: Editura Media Med Publicis.
- Buzinschi, S. (2017). *Epigenetica în practica medicală. Ghid pentru clinician*: Amaltea.
- Carrara, D., Bernini, M., Bacca, A., Rugani, I., Duranti, E., Virdis, A., Ghiadoni, L., Taddei, S. & Bernini, G. (2014). Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 15(1), 82-87. doi: 10.1177/1470320312471149
- Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M.J., Drexel, H., Hoes, A.W., Jennings, C.S., Landmesser, U., Pedersen, T.R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W.M.M., Vlachopoulos, C., Wood, D.A. & Zamorano, J.L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*. 37(39), 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Chen, S., Sun, Y. & Agrawal, D.K. (2015). Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 9(11), 885-901. doi: 10.1016/j.jash.2015.08.009

- Chen, W.R., Liu, Z.Y., Shi, Y., Yin, D.W., Wang, H., Sha, Y. & Chen, Y.D. (2014). Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-III essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 235(1), 102-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011
- Cheung, A. (july 2013). *the MIRACL trial: atorvastatin reduces recurrent ischemia post-ACS [classics series]. 2 minute medicine - concise curated evidence*. Retrieved 2017, from <https://www.2minutemedicine.com/the-miracl-trial-atorvastatin-reduces-recurrent-ischemia-post-acs-classics-series/>
- Cinteza, M. & Vinereanu, D. (2003). Tratamentul hipertensiunii arteriale in sindromul metabolic. *BMJ*(5).
- Cinteza, M., Pana, B., Cochino, E., Florescu, M., Margulescu, A., Florian, A. & Vinereanu, D. (2007). Prevalence and control of cardiovascular factors in Romania cardio-zone national study. *Medica - a journal for Clinical Medicine*. 2(4), 277-288.
- Colectiv CNSMF, Colectiv INSP & Colectiv ALIAT. (2016). *Ghid de Prevenție. Stilul de viață sănătos și alte intervenții preventive prioritare pentru boli netransmisibile, în asistența medicală primară. Abordare integrată a riscului pentru bolile netransmisibile asociate stilului de viață. Riscul cardiometabolic*. Cancerul (Vol. 5). Bucuresti.
- Cosman, F., de Beur, S.J., LeBoff, M.S., Lewiecki, E.M., Tanner, B., Randall, S. & Lindsay, R. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 25(10), 2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
- Danik, J.S. & Manson, J.E. (2012). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 14(4), 414-424. doi: 10.1007/s11936-012-0183-8
- Daraba, R. (2009). Evaluarea riscului cardiovascular in cazul persoanelor asimptomatice. *The British Medical Journal Editia in Limba Romana*. Aprilie(3).
- Darabont, R., Tautu, O.F., Pop, D., Frunteleta, A., Deaconu, A., Onciul, S., Salaru, D., Micoara, A. & Dorobantu, M. (2015). Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness Independently Predict Cardiovascular Risk Category in a General Population: Results from the SEPHAR II Study. *Hellenic J Cardiol*. 56(3), 208-216.
- de Oliveira Alvim, R., Mourao, C.A., Magalhães, G.L., de Oliveira, C.M., Krieger, J.E., Mill, J.G. & Pereira, A.C. (2017). Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population. *Clinics*. 72(2), 106-110. doi: 10.6061/clinics/2017(02)07
- Dorjgochoo, T., Ou Shu, X., Xiang, Y.B., Yang, G., Cai, Q., Li, H., Ji, B.T., Cai, H., Gao, Y.T. & Zheng, W. (2012). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr*. 108(3), 449-458. doi: 10.1017/s0007114511005745
- Dorobantu, M. (2015). Why do we need a new national survey? SEPHAR III—The next step. *J Hypertens Res*. 1, 9-15.
- Dorobantu, M., Badila, E., Ghiorghe, S., Darabont, R.O., Olteanu, M. & Flondor, P. (2008). Total cardiovascular risk estimation in Romania. Data from the SEPHAR study. *Rom J Intern Med*. 46(1), 29-37.
- Dorobantu, M., Tautu, O. & Deaconu, A. (2013). *Resurse noi dintr-un concept vechi: variabilitatea pe termen lung a tensiunii arteriale. Factor de risc cardiovascular. Punct si contrapunct in hipertensiunea arteriala. Program educational a societatii romana de hipertensiune 2012-2013*.
- Dorobantu, M. & Tautu, O. (2015). Hipertensiunea arteriala esentiala. In E. Apetrei (Ed.), *Cardiologie Clinică* (pp. 627-628). Bucuresti: Ed. Medicala Callisto.
- Dorobantu, M. (2010). *Compendiu de boli cardiovasculare* (Vol. II). Bucuresti: Ed. Universitara "Carol Davila".
- Dorobantu, M., Badila, E. & Dorobont, R. (2006). Studiul SEPHAR –Studiu de Prevalenta a Hipertensiunii Arteriale si de evaluare a riscului cardio-vascular in Romania.Partea alla. Rezultate. *Revista Romana de Cardiologie*. XXI(3), 4-19.
- Dorobantu, M., Bartos, D., Apetrei, E., Arsenescu-Georgescu, C., Pop, D., Ghiorghe, S., Tănăsescu, R., Craiu, E., Manițiu, I. & Tăutu, O. (2012). Hypertension in Romania: where are we and what can we do? Results from SEPHAR II study. *Romanian Journal of Cardiology* Vol. 22(4).
- Fanari, Z., Hammami, S., Hammami, M.B., Hammami, S. & Abdellatif, A. (2015). Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? *Journal of the Saudi Heart Association*. 27(4), 264-271. doi: 10.1016/j.jsha.2015.02.003
- Forman, J.P., Scott, J.B., Ng, K., Drake, B.F., Suarez, E.G., Hayden, D.L., Bennett, G.G., Chandler, P.D., Hollis, B.W., Emmons, K.M., Giovannucci, E.L., Fuchs, C.S. & Chan, A.T. (2013). Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 61(4), 779-785. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00659
- Franklin, S.S. & Wong, N.D. (2013). Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the Framingham Heart Study. *Global heart*. 8(1), 49-57. doi: doi.org/10.1016/j.ghart.2012.12.004
- Gherasim, L. & Dorobantu, M. (2004). *Tratamentul Hipertensiunii Arteriale. Principii și practică*. București: Ed. InfoMedica.
- Gică, A. & Dumitrașcu, D.L. (2014). Tipul D de personalitate la pacienții cu boală coronariană. *Viața Medicală*. 44(1294).
- Ginghină, C. (2010). *Mic tratat de cardiologie* (2 ed. Vol. II). Bucuresti: Editura Academiei Române.
- Glozier, N., Tofler, G.H., Colquhoun, D.M., Bunker, S.J., Clarke, D.M., Hare, D.L., Hickie, I.B., Tatoulis, J., Thompson, D.R., Wilson, A. & Branagan, M.G. (2013). Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *Med J Aust*. 199(3), 179-180.

- Grupul de lucru de diabet, p.-d.s.b.c.a.S.E.d.C.E., în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD),. (2013). Ghidul ESC de Diabet, Pre-diabet și Boli cardiovasculare elaborat în colaborare cu EASD. *Romanian Journal of Cardiology*. 23(Supplement D), 84.
- Grupul de lucru pentru managementul dislipidemiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Societății Europene de Ateroscleroză (EAS). (2017). Ghid de management al dislipidemiei 016 (elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Europeană de Ateroscleroză). *Romanian Journal of Cardiology*. 27(1), 51-132.
- Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al societății europene de hipertensiune (ESH) și al societății europene de cardiologie (ESC). (2013). Ghidul ESH/ESC Managementul hipertensiunii arteriale 2013. *Romanian Journal of Cardiology*. 23(Supplement C), 91.
- Guberna, S., Avram, N., Andrei, C.L. & Sinescu, C. (2016). Parametrii variabilității tensiunii arteriale și afectarea vasculară în hipertensiunea arterială. *Revista Medicală Română*. LXIII(4), 325 - 330.
- Hajar, R. (2016). Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association*. 17(2), 78-81. doi: 10.4103/1995-705X.185130
- Halade, G.V., Jin, Y.-F. & Lindsey, M.L. (2013). Matrix metalloproteinase (MMP)-9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacology & Therapeutics*. 139(1), 32-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.009>
- Hoțoleanu, C. & Dumitrașcu, D.L. (2016). ASPECTE PSIHO-SOMATICE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE. *Internal Medicine/Medicina Interna*. 13(1).
- Huang, Y., Wang, S., Cai, X., Mai, W., Hu, Y., Tang, H. & Xu, D. (2013). Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 11(1), 177. doi: 10.1186/1741-7015-11-177
- Institutul Național de Sănătate Publică. (2013). *Ghid de prevenție*.
- Ke, L., Graubard, B.I., Albanes, D., Fraser, D.R., Weinstein, S.J., Virtamo, J. & Brock, K.E. (2013). Hypertension, pulse, and other cardiovascular risk factors and vitamin D status in Finnish men. *Am J Hypertens*. 26(8), 951-956. doi: 10.1093/ajh/hpt051
- Kivimäki, M. & Kawachi, I. (2015). Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 17(9), 630. doi: 10.1007/s11886-015-0630-8
- Kotseva, K., Wood, D., De Bacquer, D., De Backer, G., Ryden, L., Jennings, C., Gyberg, V., Amouyel, P., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Deckers, J.W., De Sutter, J., Dilic, M., Dolzhenko, M., Erglis, A., Fras, Z., Gaita, D., Gotcheva, N., Goudevenos, J., Heuschmann, P., Laucevicius, A., Lehto, S., Lovic, D., Milicic, D., Moore, D., Nicolaides, E., Oganov, R., Pajak, A., Pogosova, N., Reiner, Z., Stagmo, M., Stork, S., Tokgozoglu, L., Vulic, D. & Investigators, E. (2016). EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 23(6), 636-648. doi: 10.1177/2047487315569401
- Kunutsor, S.K., Apekey, T.A. & Steur, M. (2013). Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 28(3), 205-221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2
- Kunutsor, S.K., Burgess, S., Munroe, P.B. & Khan, H. (2014). Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol*. 29(1), 1-14. doi: 10.1007/s10654-013-9874-z
- Loscalzo, J. (2013). *Harrison-Medicină Cardiovasculară*: Editura All.
- Mahmood, S.S., Levy, D., Vasan, R.S. & Wang, T.J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 383(9921), 999-1008. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61752-3
- Margolis, K.L., Martin, L.W., Ray, R.M., Kerby, T.J., Allison, M.A., Curb, J.D., Kotchen, T.A., Liu, S., Wassertheil-Smoller, S., Manson, J.E. & Women's Health Initiative, I. (2012). A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 175(1), 22-32. doi: 10.1093/aje/kwr274
- Matei, C., Pop, I., Jurcut, R., Suceveanu, M., Predescu, D., Nechita, E., Ionescu, P., Ciovea, D. & Ginghina, C. (2008). Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome-ROMES. *Hellenic J Cardiol*. 49(5), 303-309.
- May, R.W., Sanchez-Gonzalez, M.A., Brown, P.C., Koutnik, A.P. & Fincham, F.D. (2014). School burnout and cardiovascular functioning in young adult males: a hemodynamic perspective. *Stress*. 17(1), 79-87. doi: 10.3109/10253890.2013.872618
- Mehta, V. & Agarwal, S. (2017). Does Vitamin D Deficiency Lead to Hypertension? *Cureus*. 9(2), e1038. doi: 10.7759/cureus.1038
- Mergenhagen, K., Ott, M., Heckman, K., Rubin, L.M. & Kellick, K. (2014). Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: a retrospective review. *Clin Ther*. 36(5), 770-777. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.023
- Moriyama, K. & Takahashi, E. (2016). Non-HDL Cholesterol is a More Superior Predictor of Small-Dense LDL Cholesterol than LDL Cholesterol in Japanese Subjects with TG Levels 400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb*. 23(9), 1126-1137. doi: 10.5551/jat.33985
- Mozaffari-Khosravi, H., Loloei, S., Mirjalili, M.R. & Barzegar, K. (2015). The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit*. 20(2), 83-91. doi: 10.1097/MBP.0000000000000091

- Mozos, I. & Marginean, O. (2015). Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2015, 109275. doi: 10.1155/2015/109275
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P. & Rayner, M. (2013). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal.* 34(39), 3028-3034. doi: 10.1093/eurheartj/eh356
- Noble, D. (2015). Conrad Waddington and the origin of epigenetics. *The Journal of Experimental Biology.* 218(6), 816-818. doi: 10.1242/jeb.120071
- Novartis Phase III CANTOS study demonstrates that targeting inflammation with ACZ885 reduces cardiovascular risk. (2017). [Press release]. Retrieved from <https://novartis.gcs-web.com/novartis-cantos-study-demonstrates-ACZ885-reduces-cardiovascular-risk>
- Nyberg, S.T., Fransson, E.I., Heikkilä, K., Alfredsson, L., Casini, A., Clays, E., De Bacquer, D., Dragano, N., Erbel, R., Ferrie, J.E., Hamer, M., Jockel, K.H., Kittel, F., Knutsson, A., Ladwig, K.H., Lunau, T., Marmot, M.G., Nordin, M., Rugulies, R., Siegrist, J., Steptoe, A., Westerholm, P.J., Westerlund, H., Theorell, T., Brunner, E.J., Singh-Manoux, A., Batty, G.D., Kivimäki, M. & Consortium, I.P.-W. (2013). Job strain and cardiovascular disease risk factors: meta-analysis of individual-participant data from 47,000 men and women. *PLoS One.* 8(6), e67323. doi: 10.1371/journal.pone.0067323
- Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B. & Deaton, C. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal.* 37(29), 2315-2381.
- Pradhan, A.D. & Manson, J.E. (2016). Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 155(Pt B), 252-256. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.04.006
- Preda, M., Gheorghe, S.-A. & Popa, M.I. (2016). Infecțiile în hipertensiunea arterială: o posibilă contribuție etiologică. *Medic.ro. XIII*(2).
- Rasheed, K., Sethi, P. & Bixby, E. (2013). Severe vitamin d deficiency induced myopathy associated with rhabdomyolysis. *N Am J Med Sci.* 5(5), 334-336. doi: 10.4103/1947-2714.112491
- Rendina, D., Ippolito, R., D'Elia, L., Giacchetti, G., Lonati, C., Gianfrancesco, F., Fallo, F., Rebollato, A., Ruggiero, C., Rubattu, S., Volpe, M., Gennari, L., Merlotti, D., Isaia, G.C., D'Amelio, P., Spertino, E., Fabris, B., Sechi, L.A., Catena, C., Maresca, A.M., Gessi, V., Dalbeni, A. & Strazzullo, P. (2015). Hypovitaminosis D and organ damage in patients with arterial hypertension: a multicenter double blind randomised controlled trial of cholecalciferol supplementation (HYPODD) : study design, clinical procedures and treatment protocol. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 22(2), 135-142. doi: 10.1007/s40292-015-0080-9
- Riche, K.D., Arnall, J., Rieser, K., East, H.E. & Riche, D.M. (2016). Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* 6, 56-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.11.002>
- Ridker, P.M. (2013). Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 124, 174-190.
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S.D., Kastelein, J.J.P., Cornel, J.H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., Vida-Simiti, L., Flather, M., Shimokawa, H., Ogawa, H., Dellborg, M., Rossi, P.R.F., Troquay, R.P.T., Libby, P. & Glynn, R.J. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine.* 377(12), 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
- Sabanayagam, C., Shankar, A. & Somasundaram, S. (2012). Serum vitamin D level and prehypertension among subjects free of hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 35(2), 106-113. doi: 10.1159/000330716
- Salazar, J., Martínez, M.S., Chávez, M., Toledo, A., Añez, R., Torres, Y., Apruzzese, V., Silva, C., Rojas, J. & Bermúdez, V. (2014). C-Reactive Protein: Clinical and Epidemiological Perspectives. *Cardiology Research and Practice.* 2014, 605810. doi: 10.1155/2014/605810
- Santos, K.O.B., Araujo, T.M., Carvalho, F.M. & Karasek, R. (2017). The job content questionnaire in various occupational contexts: applying a latent class model. *BMJ Open.* 7(5), e013596. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013596
- Sascău, R.A., Anghel, L., Enea, D., Stătescu, C. & Arsenescu-Georgescu, C. (2011). Sindromul metabolic și afectarea subclinică de organ țintă la pacienții hipertensivi. In Societatea Română de Cardiologie (Ed.), *Progrese în cardiologie 2011* (pp. 470-479): Media Med Publicis.
- Scragg, R., Slow, S., Stewart, A.W., Jennings, L.C., Chambers, S.T., Priest, P.C., Florkowski, C.M., Camargo, C.A., Jr. & Murdoch, D.R. (2014). Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 64(4), 725-730. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466
- Scragg, R., Waayer, D., Stewart, A.W., Lawes, C.M.M., Toop, L., Murphy, J., Khaw, K.T. & Camargo, C.A., Jr. (2016). The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 164, 318-325. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.010

- Shi, A., Tao, Z., Wei, P. & Zhao, J. (2016). Epidemiological aspects of heart diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 12(3), 1645-1650. doi: 10.3892/etm.2016.3541
- Skaaby, T., Husemoen, L.L., Pisinger, C., Jorgensen, T., Thuesen, B.H., Fenger, M. & Linneberg, A. (2012). Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology*. 123(1), 62-70. doi: 10.1159/000341277
- Sparks, J.A., Barbhuiya, M., Karlson, E.W., Ritter, S.Y., Raychaudhuri, S., Corrigan, C.C., Lu, F., Selhub, J., Chasman, D.I., Paynter, N.P., Ridker, P.M. & Solomon, D.H. (2017). Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) Study. *Semin Arthritis Rheum*. 47(1), 133-142. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.003
- Spring, B., Moller, A.C., Colangelo, L.A., Siddique, J., Roehrig, M., Daviglus, M.L., Polak, J.F., Reis, J.P., Sidney, S. & Liu, K. (2014). Healthy Lifestyle Change and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Circulation*. doi: 10.1161/circulationaha.113.005445
- Stephens, A., Breeze, E., Banks, J. & Nazroo, J. (2013). Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. *Int J Epidemiol*. 42(6), 1640-1648. doi: 10.1093/ije/dys168
- Stevens, S.L., Wood, S., Koshiaris, C., Law, K., Glasziou, P., Stevens, R.J. & McManus, R.J. (2016). Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 354, i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098
- Stokić, E., Hakkak, R., Romani, A., Kupusinac, A. & Isenović, E. (2017). Influence of Vitamin D Deficiency on Cardiometabolic Risk in Obesity. *J Obes Chronic Dis*. 1(2), 21-30.
- Sulistiowati, E. & Sihombing, M. (2016). NCEP-ATP III and IDF criteria for metabolic syndrome predict type 2 diabetes mellitus. *Universa Medicina*. 35(1), 46-55. doi: 10.18051/Univ.Med.2016.v35.46-55
- Tamez, H., Kalim, S. & Thadhani, R.I. (2013). Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 22(2), 204-209. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835d919b
- Toumanien, T.-P. *Finnish Vitamin D Trial (FIND) (FIND)*. from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01463813>
- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M. & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 37(42), 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Tudose, C., Tudose, F., Oană, C., Dobranici, L. & Crasan, A. (2013). *Psihiatria Medicului de Familie*. București: Editura Medicală.
- US Department of Health and Human Services and US Departments of Agriculture. (2015). Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition.
- van Ballegooijen, A.J., Cepelis, A., Visser, M., Brouwer, I.A., van Schoor, N.M. & Beulens, J.W. (2017). Joint Association of Low Vitamin D and Vitamin K Status With Blood Pressure and Hypertension. *Hypertension*. 69(6), 1165-1172. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.08869
- Wang, L., Ma, J., Manson, J.E., Buring, J.E., Gaziano, J.M. & Sesso, H.D. (2013). A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 52(7), 1771-1779. doi: 10.1007/s00394-012-0480-8
- Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S.M., Gidding, S., Jamerson, K.A., Jones, D.W., MacLaughlin, E.J., Muntner, P., Ovbigele, B., Smith, S.C., Spencer, C.C., Stafford, R.S., Taler, S.J., Thomas, R.J., Williams, K.A., Williamson, J.D. & Wright, J.T. (2017). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Rayner, M. & Townsend, N. (2017) European Cardiovascular Disease Statistics 2017 Edition. Brussels: European Heart Network.
- Wongcharoen, W., Sutthiwutthichai, S., Gunaparn, S. & Phrommintikul, A. (2017). Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? : a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 17(1), 10. doi: 10.1186/s12872-016-0450-9
- Xia, Y., Liu, X., Wu, D., Xiong, H., Ren, L., Xu, L., Wu, W. & Zhang, H. (2017). Influence of beat-to-beat blood pressure variability on vascular elasticity in hypertensive population. *Scientific Reports*. 7(1), 8394. doi: 10.1038/s41598-017-08640-4
- Xue, Y.T., Tan, Q.W., Li, P., Mou, S.F., Liu, S.J., Bao, Y., Jiao, H.C. & Su, W.G. (2015). Investigating the role of acute mental stress on endothelial dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 104(4), 310-319. doi: 10.1007/s00392-014-0782-3
- Zaidi, S. (2015). *Puterea vitaminei D: cele mai folosite si practice sfaturi stiintifice despre Vitamina D sau Hormonul D*: Editura Benefica.