

TENDINȚA FACTORILOR DE RISC CONVENȚIONALI LA PACIENȚII SPITALIZAȚI CU AVC ÎN PERIOADA 2008-2010

*Trend of conventional risk factors for hospitalized patients with
vascular accident disease between 2008-2010*

Asist. Univ. Dr. Mariana-Alis Neagoe¹, Prof. Dr. Petru Armean², Dr. Cristina Lupan³

¹Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Scoala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar, București

REZUMAT

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă declanșarea neașteptată a unui deficit neurologic focal printr-un mecanism vascular și constituie a treia cauză de deces în țările dezvoltate.

Acest studiu evaluează factorii de risc cunoscuți ai AVC și efectul acestora asupra declanșării episodului vascular pentru cazurile spitalizate și raportate în regim de spitalizare continuă la nivel național pentru anii 2008, 2009 și 2010.

Strategia descriptivă a acestui studiu s-a desfășurat pe un număr de 468.635 pacienți cu diagnostic principal de AVC (codurile I60-I69, G45, în clasificarea CIM 10-AM versiunea 3). Informațiile despre pacienți sunt culese în urma externării acestora. Majoritatea pacienților au vârsta cuprinsă între 50 și 80 ani (peste 80%). 36,6% din cazuri prezintă ca diagnostic secundar hiperlipidemie, 14,63% au istoric de diabet, 66,4% hipertensiune. De asemenea, 7% din populația studiată prezintă toți cei trei factori de risc considerați.

Determinarea valabilității acestor factori de risc și pentru populația din România este importantă, pe de o parte pentru acuratețea științifică, dar și pentru a ghida practica medicală clinică, politicile de sănătate publică și prioritizarea eforturilor de cercetare. În plus, pacienții și medicii pot înțelege mai bine impactul prevenirii și modificării acestor factori de risc specifici asupra riscului apariției AVC în viitor.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, factori de risc, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet

ABSTRACT

Vascular accident (CVA) is a sudden onset of focal neurological deficit with a vascular mechanism and is the third cause of death in developed countries.

This study evaluates known risk factors of AVC and their effects on vascular episodes for the patients on cases of hospitalization continues, reported at national level for 2008, 2009 and 2010.

Descriptive strategy of this study was conducted on a total of 468,635 patients with primary diagnosis of stroke (codes I60-I69, G45, the classification ICD 10-AM version 3). Information about patients is collected from their discharge. Most patients are aged between 50 and 80 years (80%). 36.6% of the cases have the diagnosis of secondary hyperlipidemia, 14.63% had a history of diabetes, hypertension 66.4%. Also 7% of the population has all three risk factors considered.

Determining the validity of these risk factors and the population of Romania is an important part for scientific accuracy and to guide clinical medical practice, public health policies and prioritize research efforts. In addition patients and doctors can better understand the impact of prevention and modify specific risk factors on risk of AVC stroke in the future.

Key words: stroke, risk factors, hypertension, dyslipidemia, diabetes

INTRODUCERE

Anual, în toată lumea, 15 milioane de oameni suferă un accident vascular cerebral, iar dintre

aceștia o treime mor și o altă treime rămân cu dizabilități permanente, ceea ce adaugă o povară importantă asupra familiilor și comunității (World Health Report 2003).

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Petru Armean, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

AVC reprezintă declanșarea neașteptată a unui deficit neurologic focal printr-un mecanism vascular. Tulburările vasculare ce conduc la AVC sunt ocluzia și ruptura care pot genera anumite modificări ale țesutului nervos datorate ischemiei, cu sau fără necroză și sângerare (1,5,7).

După afecțiunile coronare și cancer, AVC este cea mai frecventă cauză de deces în țările vestice (10,6%) și are o frecvență de 200 cazuri la 100.000 decese (1,7). Mai mult decât atât poate fi urmat de numeroase sechele dizabilitante incluzând hemipareză, hemipareze faciale etc.

Aprecierea rolului crucial al factorilor de risc în dezvoltarea AVC reprezintă un progres important în înțelegerea acestei afecțiuni. Cercetările epidemiologice extinse au stabilit că hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperlipidemiile și fumatul constituie factori de risc independenți pentru AVC (2,3,4,8,9,10). De vreme ce tratamentul AVC este aproape imposibil, singura soluție rămâne profilaxia.

Într-un studiu efectuat pe 270 de pacienți în 1995, 46% erau fumători, 30% hipertensivi și 26% aveau hipercolesterolemie (2). În alt studiu australian, hipertensiunea, fumatul, diabetul și hipercolesterolemia sunt raportați ca principalii factori de risc pentru AVC (4).

Un aspect important este și faptul că numeroși pacienți nu au nici un fel de probleme de sănătate înainte de apariția unui AVC (1).

Determinarea valabilității acestor factori de risc și pentru populația din România este importantă, pe de o parte pentru acuratețea științifică, dar și pentru a ghida practica medicală clinică, politicile de sănătate publică și prioritizarea eforturilor de cercetare. În plus, pacienții și medicii pot înțelege mai bine impactul prevenirii și modificării acestor factori de risc specifici asupra riscului apariției AVC în viitor.

Am căutat prin urmare să determinăm prevalența factorilor de risc convenționali într-o populație largă de pacienți cu AVC, respectiv pacienții spitalizați în spitalizare continuă la nivel național în anii 2008, 2009 și 2010.

MATERIALE ȘI METODĂ

Acest studiu a fost realizat pe un număr de 468.635 pacienți cu diagnostic de AVC (codurile I60-I69, G45, în clasificarea CIM 10-AM versiunea 3), a căror afecțiune a fost documentată prin datele raportate la nivel de pacient de către spitale pentru spitalizare continuă în perioada 2008-2010.

Toate informațiile despre vârstă, sex, județ de domiciliu au fost obținute din setul minim de date

raportate la nivel de pacient. Informațiile despre factorii de risc considerați (hipertensiune, diabet, dislipidemie, fibrilație atrială și ventriculară) au fost obținute din diagnosticele secundare raportate pentru fiecare pacient în setul minim de date. Codurile de diagnostic luate în considerare pentru factorii de risc din clasificarea CIM 10-AM versiunea 3 au fost: pentru hipertensiune codurile I10*-I15*, pentru diabet, codurile E10*-E14*, pentru fibrilație codurile I48 și I49.0, iar în grupul dislipidemie au fost reunite hiperlipidemiile, obezitatea și ateroscleroza, respectiv codurile E78*, E66* E68 și I70*.

În analiza prevalenței factorilor de risc a fost luat în calcul pentru fiecare pacient doar primul episod de spitalizare. Celelalte episoade de spitalizare au fost excluse prin identificarea pacienților pe baza numărului de identificare al acestora. Au fost, de asemenea, excluși din studiu, pacienții la care nu era înregistrat numărul de identificare. Pacienții la care AVC apărea ca diagnostic secundar (codurile I60-I69, G45, în clasificarea CIM 10-AM versiunea 3) nu au fost luați în studiu considerându-se că episodul inițial a fost în afara perioadei calculate.

Toate datele au fost analizate utilizând metode statistice descriptive și aplicația SPSS for Windows.

REZULTATE

Din cei 468.635 pacienți, 212.714 au fost bărbați (45,4%) și 255.921 femei (54,6%). Vârsta medie a pacienților a fost de 65,23 ani pentru bărbați și 67 ani pentru femei, iar dintre aceștia, 81,5% bărbați și 78,3% femei având între 51 și 80 ani. Atât pentru populația masculină, cât și pentru cea feminină luată în studiu, cazurile cu vârsta sub 50 de ani reprezintă doar aproximativ 1% (Fig. 1).

Originea geografică a pacienților dată de județul de domiciliu arată că cele mai multe cazuri de AVC, în ordinea descrescătoare a cazurilor, se înregistrează în județele București, Bacău, Vâlcea, Prahova, iar cele mai puține înregistrări sunt la nivelul județelor Harghita, Sălaj și Covasna (Fig. 2).

În ceea ce privește afecțiunile asociate, s-a putut observa că 311.005 pacienți (66,4%) au avut ca diagnostic secundar hipertensiunea, respectiv 29% dintre bărbații din populația studiată și 37,35% dintre femeile din studiu. În cadrul grupului de pacienți cu hipertensiune ca diagnostic secundar, repartiția pe sexe a fost similară celei din populația studiată, respectiv 43,7% bărbați. Diagnosticul secundar cu cea mai mare frecvență a fost I10, respectiv hipertensiunea esențială (89,4%), următorul la mare distanță ca și număr de apariții fiind I11.9, respectiv cardiopatia hipertensivă fără insuficiență congestivă a inimii (5,7%).

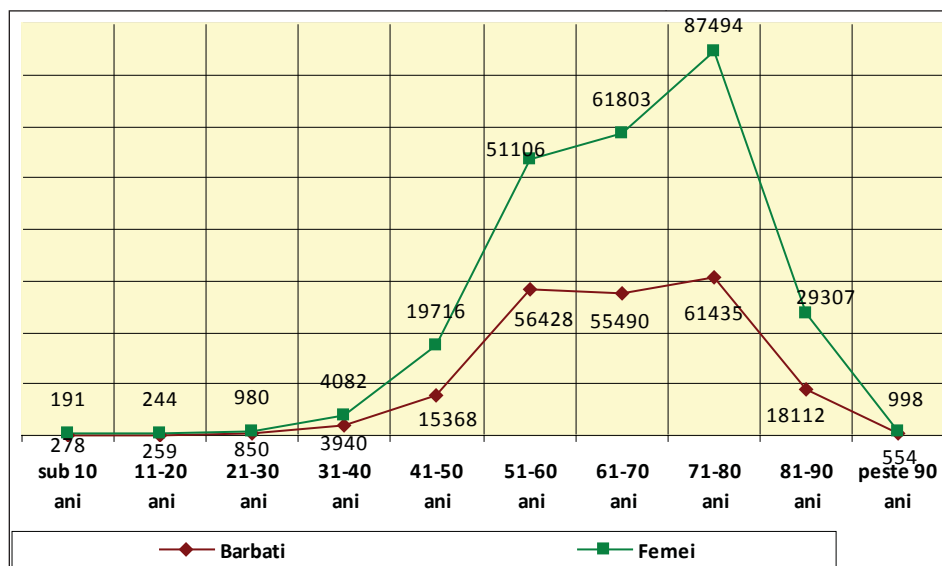


FIGURA 1. Distribuția cazurilor pe sexe și grupe de vârstă în populația studiată

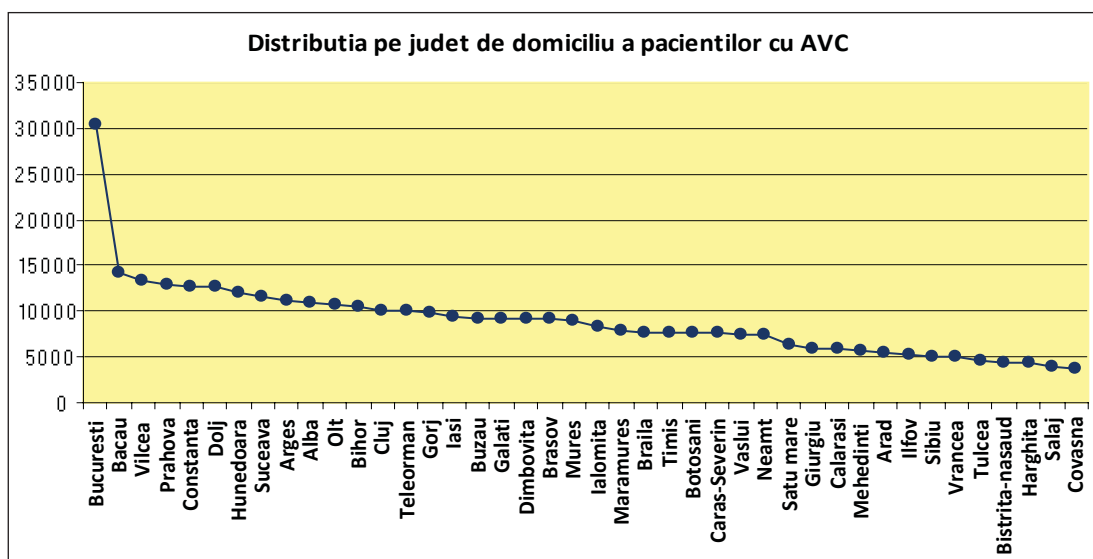


FIGURA 2. Distribuția pe județ de domiciliu a populației studiate

Fibrilația a fost înregistrată ca diagnostic secundar doar la 13,46% dintre cazuri, repartiția pe sexe fiind relativ egală la nivelul lotului (12,5% bărbați, 14% femei).

Diabetul a fost raportat ca diagnostic secundar la un număr de 68.539 pacienți, respectiv 14,63% din populația studiată (6,6% dintre bărbații din populația studiată și 8,03% dintre femeile din studiu). Și în cazul pacienților cu diabet ca diagnostic secundar, repartiția pe sexe corespunde repartiției generale a lotului (45% bărbați și 55% femei).

Dislipidemiile, aici incluzând, așa cum am menționat, hiperlipidemiile, obezitatea și ateroscleroza, au fost înregistrate ca diagnostic secundar la un număr de 191.835, respectiv 41% din populația studiată, 24% dintre femeile lotului și 17% dintre bărbați. În cadrul acestui grup obezitatea a contat pentru 8,5% dintre cazuri (66% femei), iar tulburările lipoproteinelor pentru 28% dintre cazuri (58% femei).

Cel puțin unul dintre cei trei factori de risc considerați a fost identificat la un număr de 338.579 pacienți, practic din totalul pacienților 27,7% neavând nici unul din cei trei factori de risc ca diagnostic secundar înregistrat.

La 33,7% dintre pacienți au fost prezenți 2 factori de risc, cea mai frecventă asociere fiind hipertensiunea și dislipidemiile. În grupul pacienților cu 2 factori de risc aproximativ 40% dintre bărbați au vârsta între 53-63 ani, în schimb la femei grupa de vârstă cea mai numeroasă este între 66-76 ani.

De asemenea, 35.789 pacienți au avut trei factori de risc prezenți (hipertensiune, diabet, dislipidemie), reprezentând aproximativ 7,64% din populația studiată. Pacienții cu trei factori de risc prezenți au fost în proporție mai mare femei (60%), majoritatea cu vârsta între 51 și 81 ani (90%), cazurile fiind mai concentrate în intervalul 66-76 ani (aprox. 40%). Cazurile cu toți cei trei factori de risc sunt distribuite

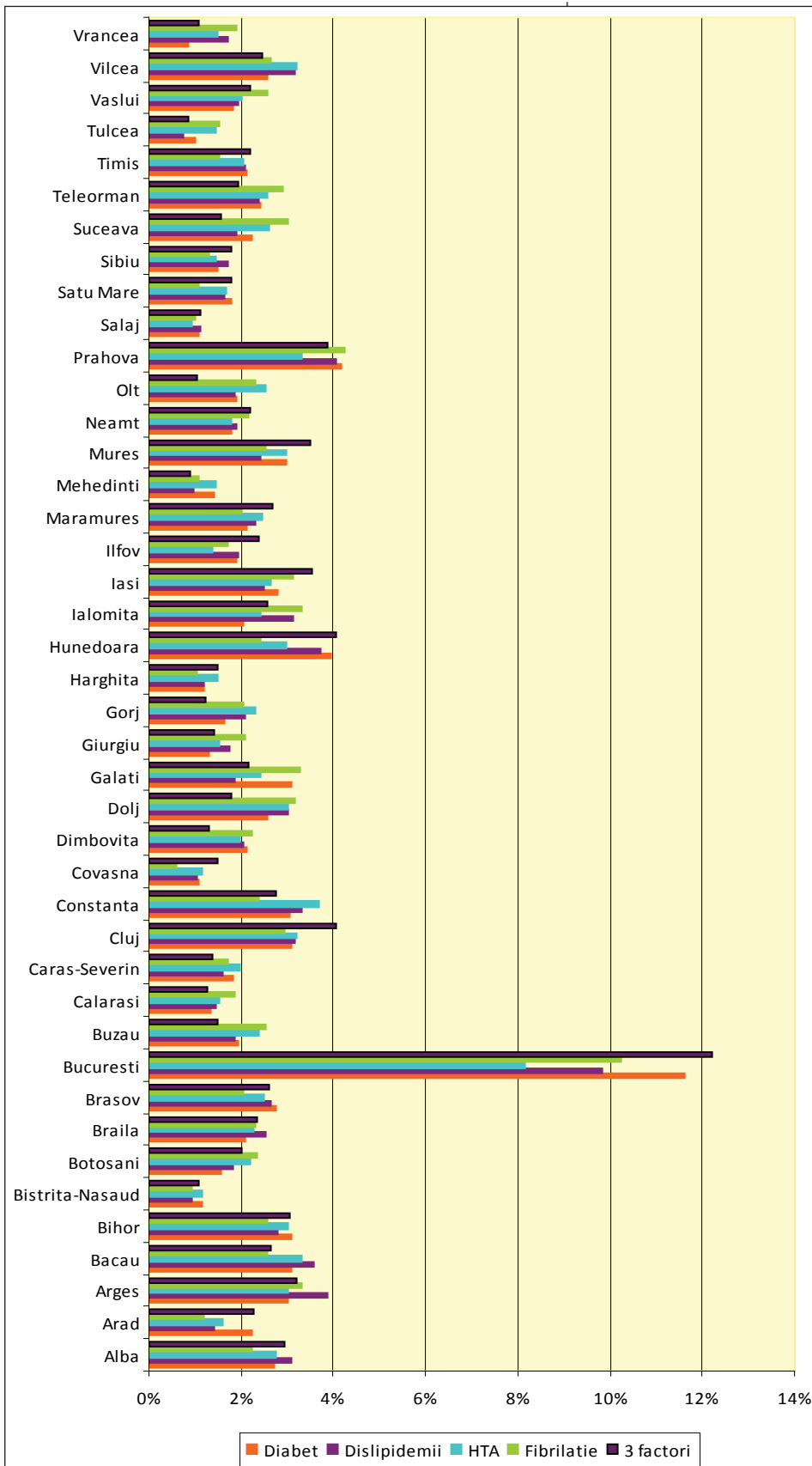


FIGURA 3. Distribuția geografică a celor trei factori de risc considerați – proporția cazurilor din totalul cazurilor cu riscul respectiv pentru fiecare județ

în proporție mai mare în București, Hunedoara, Cluj și Mureș.

Repartiția geografică a factorilor de risc este relativ uniformă, urmând același model cu distribuția

pe județ de domiciliu a pacienților. Există însă unele diferențe între județe în ceea ce privește prevalența factorilor de risc, respectiv la Brașov, Hunedoara și Prahova diabetul fiind mai frecvent, iar Argeș, Bacău și Brăila fiind județe unde sunt mai frecvente dislipidemiile. Fibrilația dintre factorii studiați este mai frecvent codificată ca și diagnostic secundar în județele Prahova, Botoșani, Galați. (Fig. 3).

DISCUȚII

AVC este principala cauză de dizabilitate în rândul adulților și a treia cauză de mortalitate ca frecvență la nivel mondial. Este cunoscut faptul că incidența, prevalența și mortalitatea prin AVC diferă mult de la o populație la alta. Studii cum este proiectul MONICA al Organizației Mondiale a Sănătății au arătat că, prin comparație cu caucazienii, asiaticii au o prevalență mai mare de AVC. (11).

Acest studiu efectuat pe pacienții spitalizați în România, în anii 2008, 2009, 2010, în regim de spitalizare continuă, și a dorit să identifice frecvența factorilor de risc cunoscuți pentru AVC și efectele acestora asupra declanșării unui AVC.

Populația luată în studiu a cuprins 468.635 pacienți, aproape egal repartizați între cele 2 medii de proveniență, respectiv urban și rural. Analiza a arătat că cei 4 factori de risc analizați sunt responsabili pentru mai mult de 70% din riscul global de AVC.

Studiile anterioare arătau că riscul de AVC aproape se dublează pentru fiecare decadă succesivă după vârsta de 55 ani. Vârsta medie de apariție a primului episod de AVC, în cazul lotului studiat, a fost de 65,23 ani.

Un studiu efectuat în 1990 pe populația masculină din Marea Britanie (12) statua că jumătate din cazurile de prim episod apar la populația peste 76 ani. În lotul studiat, populația sub 50 de ani reprezintă sub 1% din lot, iar în 60% dintre cazuri primul episod de AVC este înregistrat sub vârsta de 70 de ani. Studiul INTERSTROKE, efectuat în 22 de țări între 2007-2010, arată, de asemenea, că primul episod apare sub vârsta de 45 de ani în 8% dintre cazuri în țările bogate, în 13% dintre cazuri în Asia și în 24% dintre cazuri în țările africane (13). Aceasta dovedește că în ultimii 20 de ani factorii de risc au tendința să apară la vârste mult mai tinere, iar AVC nu mai este o afecțiune a vârstnicului.

În schimb, în studiul nostru, pentru decadele cuprinse între 50 și 90 ani cazurile sunt distribuite relativ egal între decade, astfel că vârsta nu poate fi considerată factor de risc. Putem utiliza însă pragul de 50 de ani ca referință în programele de prevenție.

Este general acceptat faptul că hipertensiunea reprezintă cel mai important factor de risc modificabil și îi este atribuit cel mai mare risc pentru AVC. În studiu nostru 66,4% dintre pacienți sunt hipertensivi, proporția fiind mai mare pentru femei (37,35% dintre femeile cuprinse în studiu), datele fiind similare cu variația 55,8%-70% raportată în studiul INTERSTROKE (13), unde limita superioară a intervalului cuprinde inclusiv cazurile cu istoric de hipertensiune. Sunt însă și studii care raportează frecvențe mici ale hipertensiunii, 30% în Danemarca (1995) (2), sau 47,9% în Iugoslavia pentru o populație cu vârste între 20-49 ani (3), comparativ cu 72% în SUA (19) sau 85% în Rusia (20). Mai mult, o analiză japoneză pe subtipuri de AVC asociază hipertensiunea mai frecvent cu accidentele ischemice (6), în timp ce studiul INTERSTROKE (13) identifică hipertensiunea ca fiind cel mai puternic factor de risc pentru toate tipurile de AVC, asocierea fiind mai mare la populația sub 45 ani. În studiul nostru doar 10% din populația sub 45 ani a avut ca diagnostic secundar hipertensiunea, la celelalte decade de vârstă proporția fiind peste 20%. Aceste rezultate subliniază importanța programelor de prevenire a hipertensiunii, fapt demonstrat și de o recenzie a 17 studii control randomizate în care controlul hipertensiunii a fost urmat de o scădere cu 38% a incidenței AVC (17).

Diabetul ca diagnostic secundar a fost asociat ca factor de risc în 14,63% din cazuri. Studiul INTERSTROKE (13) a raportat o asociere pentru 12% dintre cazuri, în special accidentele ischemice, nu cele hemoragice, riscul calculat în populație fiind de 5%. În studiul din Iugoslavia menționat anterior, doar 5,3% dintre pacienți au prezentat diabet în antecedente (3). O analiză retrospectivă efectuată în Portugalia pe o perioadă de 5 ani susține asocierea diabetului ca factor de risc în principal în cazul accidentelor ischemice și mai rar a celor hemoragice fiind identificat la 17,6% dintre pacienți (14). Într-un studiu anterior efectuat în România pe o perioadă de 3 ani (2007-2009) incidența AVC la pacienții diabetici a variat între 16,64‰ - 27,15‰, comparativ cu populația generală la care incidența în aceeași perioadă a fost între 5,21‰-6,9‰ (15).

În ceea ce privește fibrilația, ne așteptam ca aceasta să fie înregistrată într-o proporție mai mare, având în vedere că analizele din studiul INTERSTROKE au identificat-o la peste 20% dintre pacienți în țările bogate, prin comparație cu Asia unde prevalența a fost de doar 5%.

Asocierea obezității este destul de redusă în studiul nostru, doar 8,5% dintre cazuri, aspect semnalat

și de alte studii (13) unde indexul de masă corporală nu se asociază ca risc de AVC. În schimb obezitatea abdominală (calculată prin raportul talie-șold) este identificată mai repede ca și risc de AVC ischemic, în special la persoanele sub 65 ani (16). În cazul nostru codurile de diagnostic nu ne-au permis să evaluăm distinct obezitatea generală și obezitatea abdominală.

Asocierea pentru studii de cohortă în regiunea Asia-Pacific a identificat o creștere cu 25% a riscului de accident ischemic pentru creșterea cu fiecare mmol/L a colesterolului total (21). Definirea diagnosticelor din grupa tulburărilor de metabolism al lipoproteinelor (E78) nu a permis o analiză detaliată asupra riscului asociat unui anumit tip de lipoproteină. Rezultatul global însă este similar cu cei 26% raportați de studiul danez din 1995 (2), mai mult decât cei 14,6% din studiul australian (4) și similar cu concentrațiile de lipoproteine raportate la 30% până la 50% dintre cazuri în studiul INTERSTROKE (13).

În unele studii anterioare, prezența factorilor de risc vascular multipli a fost asociată cu o creștere semnificativă a probabilității de apariție a AVC (11,13,18). În studiul nostru însă aproximativ o treime din cazuri nu au avut înregistrat nici unul din factorii de risc considerați, ceea ce înseamnă că pentru aceste cazuri ar fi trebuit explorați alți factori de risc, respectiv cei legați de stilul de viață. Un studiu japonez din 1996 a evidențiat faptul că incidența fumatului este mult mai mare comparativ cu dislipidemiile la cazurile cu AVC (6), în timp ce în studiul INTERSTROKE riscul atribuibil populației în cazul fumatului a fost calculat la 18,9%, peste o treime (35,8%) dintre pacienții cu AVC considerați în studiu fiind fumători (13). Mai mult, la vecinii nostri bulgari un studiu epidemiologic prospectiv realizat pe o perioadă de 4 ani a identificat fumatul și abuzul de alcool ca fiind prezente în proporție egală la aproximativ o treime (29%) din

cazurile cu AVC, în studiul bulgar doar 7,2% dintre participanți fiind lipsiți de factori de risc. Din păcate, la noi, informațiile raportate în setul minim de date la nivel de pacient nu permit colectarea aspectelor privind fumatul.

Comparativ cu alte studii anterioare, inclusiv din țara noastră, AVC predomină la populația masculină. În studiul nostru însă afectarea celor două sexe este aproape egală, astfel că nu putem considera sexul ca și factor de risc.

În concluzie, din datele analizate se poate observa că și în România cel mai frecvent factor de risc este hipertensiunea arterială urmată de tulburările lipoproteinelor. De asemenea 7,64% dintre pacienți prezintă asociat trei factori de risc, hipertensiune, diabet și dislipidemii.

Studiul nostru are unele limitări care însă nu puteau fi excluse dat fiind numărul mare de pacienți luați în considerare. În primul rând, diferențele mari de practică de la un spital la altul în ceea ce privește înregistrarea diagnosticelor secundare nu au permis compararea cu un lot control, respectiv pacienți despre care să știm sigur că nu au avut AVC în antecedente. Din același motiv nu a fost posibilă nici analiza proporției de pacienți cu AVC în antecedente din lotul analizat. Aceasta ne-ar fi permis să identificăm o asociere mai puternică sau mai slabă a unora dintre factorii de risc.

În al patrulea rând, studiul nostru a luat în calcul doar pacienții internați în spitale de acuți, fiind excluși astfel cei cu episoade de AVC minore, care nu au necesitat internare sau cei cu AVC fatal.

Aceste rezultate sunt importante pentru a orienta selectarea factorilor de risc ce trebuie „atacați” în programele naționale de prevenție a AVC și respectiv a afecțiunilor cardiovasculare. Diferențele înregistrate între factorii de risc de la un județ la altul pot și ele constitui un punct de plecare în orientarea prevenției.

BIBLIOGRAFIE

1. **Adams R.D., Vender Eesken H.M.** – Principles of neurology, 7th ed. Pp: 669-90, 2001
2. **Baks and et al.** – Prevalence of risk factor in cerebral ischemia Ugeskr. Lacger. Jun 23, 157 (4): 444-6, 1995
3. **Jovanovic Z.** – Risk factor for stroke in young people. *Srp Arch Calok Lak*, 124 (9): 232-5, 1996
4. **Knuiman M.W.** – Risk factor for stroke mortality in man and women. *J Cardiovasc Risk*, 3 (5): 447-52, 1996
5. *Merrit's textbook of Neurology*
6. **Ozawa H.** – Atherosclerosis and clinical examination. *Epidemiology of stroke and ischaemic heart disease* 44 (11): 1015-26, 1996
7. **Robert J.** – *Jynt Clinical Neurology*, vol. 2, ch. 15, 16, a revised edition, 1992
8. **MacMahon S., Peto R., Cutler J., et al.** – Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74
9. **Collins R., Petro R., MacMahon S., et al.** – Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38

10. **Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.** – Diabetes, other factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16:434-44
11. **Thorvaldsen P., Asplund K., Kuulasmaa K., Rajakangas A.M., Schroll M.** – Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke, J of AHA*, 3: 361-7, 1995
12. **Shaper A.G., Phillips A.N., Pocock S.J., Walker M., Mac Farlane P.W.** – Risk factors for stroke in middle aged British men. *BMJ*, 302:1111-15, 1991
13. **O'Donnell J.M., Xavier D., Lisheng Liu, Hongye Zhang, Siu Lim Chin, Rao-Melacini P., Rangarajan S., Shofiqul Islam, McQueen J.M., et al.** – on behalf of the INTERSTROKE investigators: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study, *Lancet* 2010;376; 112-23
14. **Margato R., Ribeiro H., Carvalho S., et al.** – Prevalence and impact of previous heart disease in patients with stroke and sinus rhythm. *European Heart Journal* 2009, 30:979
15. **Bălan D.** – Incidența și tipologia accidentului vascular cerebral la pacienții cu diabet zaharat, teză de doctorat, www.uoradea.ro
16. **Seung-Han Suk, Sacco R.L., Boden-Albala B., Cheun J. F., et al.** – Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan stroke study. *Stroke, J of AHA*, 2003, 34:1586-1592
17. **Chalmers J., MacMahon S., Anderson C., Neal B., Rodgers A.** – Clinician's Manual on blood pressure and stroke prevention, 2nd edn. Science Press Ltd, London, pp.25-32, 2000
18. **Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P. et al.** – AHA Conference Proceedings, Risk factors, *Stroke, J of AHA*, 28:1507-1517, 1997
19. **Sacco R.L., Gan R., Boden-Albala B., Lin I.F., Kargman D.E., Hauser W.A., Shea S., Paik M.C.** – Leisure-time physical activity and ischaemic stroke risk. The Northern Manhattan stroke study, *Stroke, J of AHA*, 29:380-387, 1998
20. **Feigin V.L., Weibers D.O., Nikitin Z.P., O'Fallen W.M.I., Whisnant J.P.** – Risk factors for ischaemic stroke in a Russian community: A population based case control study, *Stroke, J of AHA*, 29:34-39, 1998
21. **Zhang X., Patel A., Horibe H., Wu Z., et al.** – Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int. J. Epidemiol.*, 32:563-572, 2003