

KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK FİBRİNOJEN'İN ATEROSKLEROZ TEDAVİ VE TAKİBİNDE KULLANIMI

Dr. Ergün DEMİRALP (*), Dr. Rifat Eralp ULUSOY (*), Dr. Mehmet USLU (**),
Dr. Ata KIRILMAZ (*), Dr. Bekir Sıtkı CEBECİ (*), Dr. Namık ÖZMEN (*),
Dr. Ejder KARDEŞOĞLU (*), Dr. Melih Hulusi US (***)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (3) : 232 - 237 (2004)

ÖZET

Her yıl Türkiye'de saptanan ölümlerin büyük çoğunluğu, Akut Miyokard İnfarktüsü'nden ortaya çıkmakta olup bu ölümlerin, en önemli nedeni olan ateroskleroz, koroner arter damar lümenini daraltarak akut koroner sendromlara neden olmaktadır. Bu çalışmada, 10 yıllık koroner olay meydana gelme risk skoru yüksek olan vakalarda, serum fibrinojen seviyesi ile koroner olay meydana gelme riski ve düzeltilebilir koroner risk faktörlerindeki iyileşmeye fibrinojen cevabı ile bunun ateroskleroz takibinde kullanılabilirliğini araştırdık.

Plazma, fibrinojen seviyesi ile koroner olay arasında önemli bir korelasyon, sigara içimi ve yaş artışı ile birlikte düzeyinde anlamlı bir artma saptanmıştır ($p<0.001$).

Koroner hastalık risk faktörlerinin azaltılması, sigara içiminin bırakılması, kilo verme, düzenli egzersiz, kolesterolden fakir diyet ile fibrinojen seviyesi anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p<0.05$).

Fibrinojenin 1 yıllık tedavi öncesi ve sonrasında beden kitle indeksi, trigliserid, yüksek dansiteli kolesterol ile korelasyonu anlamlı ($p<0.05$), hipertansiyon, total kolesterol ve düşük dansiteli kolesterol ile de anlamsız olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

Plazma fibrinojen seviyesi tespiti ateroskleroz tedavisi öncesinde belirlenerek, tedavi etkinliğinin takibi için kullanılabilir. Fibrinojen, özellikle aterosklerotik risk faktörlerinden etkilenmektedir. Bu nedenle yapılan araştırmada, ateroskleroz progresyonundan çok bu hastalığın tedavisinin takibinde kullanılabileceği sonucuna ulaşılmış olup, ileride sadece fibrinojen seviyesinin düşürülmesi ile ilgili daha uzun

takip süreli ve daha fazla hasta sayının olduğu klinik çalışmalara da ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen, Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığı

SUMMARY

Fibrinogen Level Utilisation As a Cardiovascular Risk Factor For Atherosclerosis Treatment and Follow Up

One of the major cause of deaths in Turkey arise from myocardial infarction and the leading cause of myocardial infarction is atherosclerosis, which narrows the coronary vessel lumen brings about the acute coronary syndromes. We investigated the relationship between serum fibrinogen level and the genesis risk of coronary events among 10 year coronary high risk score patients and the fibrinogen response to recovery of adjustable coronary risks and utilisation of fibrinogen level for atherosclerosis treatment and follow up.

Plasma fibrinogen level showed a positive statistical correlation with coronary events and increased level was detected regarding with smoking and age ($p<0.001$).

Plasma fibrinogen level showed a good statistical correlation with abatement of coronary disease risk factors, quitting smoking, losing weight, regular exercise and low cholesterol diet ($p<0.05$).

Body mass index, triglyceride, high density cholesterol correlated significantly with fibrinogen level but no correlation was detected between hypertension, total cholesterol and low density cholesterol levels in terms of pretreatment and one year follow up ($p<0.05$).

The efficient atherosclerosis treatment follow up can be made with plasma fibrinogen level during the therapy.

The affection of fibrinogen with atherosclerotic risk factors, we concluded to use it as a follow up marker rather than using it as a marker of atherosclerosis progression. More longitudinal studies with large enough sample size will be needed.

Key Words: Fibrinogen, Atherosclerosis, Coronary Artery Disease.

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Servisi, İSTANBUL

(**) Çorlu Askeri Hastanesi Kardiyoloji Servisi, TEKİRDAĞ

(***) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kalp-Damar Cerrahi Servisi, İSTANBUL

Reprint Request: Dr. R.Eralp ULUSOY, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Servisi Kadıköy/İSTANBUL

Kabul Tarihi: 09.06.2003

GİRİŞ

Her yıl Türkiye'de saptanan ölümlerin büyük çoğunluğu, Akut Miyokard İnfarktüsü'nden (MI) ortaya çıkmakta olup hızı 9/1000'dir (1). Bu ölümlerin en önemli nedeni olan ateroskleroz, koroner damar lümenini daraltarak miyokarda kan sunumunu azaltmakta ve akut koroner sendromlara (ACS) neden olmaktadır (2,3,4). Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti, fibrinojen'in ACS'daki yerini, ateroskleroz progresyonundaki rolünü ve MI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiş, ayrıca plazma fibrinojen (F) seviyesinin yapılan epidemiyolojik araştırmalar neticesinde de, daha başka birçok faktörlerin etkisi altında olduğu da bildirilmiştir (3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12).

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Servisinde 1996-1997 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, plazma F düzeyi ile ispatlanmış koroner arter hastalığı olan 10 yıllık koroner olay meydana gelme risk skoru yüksek vakalarda, serum fibrinojen seviyesi ile koroner olay meydana gelme riski ve düzeltilebilir koroner risk faktörlerindeki ilişmeye F cevabı, bunun ateroskleroz tedavisi ve takibindeki kullanılabilirliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, Avrupa kardiyoloji, ateroskleroz ve hipertansiyon (ESCAH) cemiyetlerinin ortak yayınladıkları kılavuza göre, koroner anjiyografileri yapılmış yüksek ve çok yüksek risk grubunda, 2 veya daha fazla kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip, total kolesterol (T-Kol) seviyesi \geq 200 mg/dl olan 157 adet hasta ile başlandı ve katı bir protokolü takiben 145 hasta (91 erkek) istatistiki değerlendirmeye alındı (5).

İstatistiksel analiz için ispatlanmış koroner arter hastalığı bulunan aktif sigara içicisi, hipertansif, diyabetik, erkeklerde HDL-K $<$ 35 ve kadınlarda $<$ 40 mg/dl olan, erkeklerde 45 yaş üzeri, kadınlarda 55 yaş üzeri ve postmenapozal 45 yaş altı popülasyon çalışmaya dahil edildi.

Toplam iki kez klinik kontrole gelmeyen, psikososyal uyumsuz, karaciğer fonksiyon testinde 3 (üç) kat artma olan egzersiz yapmaya fiziksel engeli bulunan veya ölüm oluşan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan detaylı anamnezi takiben sistematik fizik muayene, antropometrik ölçümler, her iki koldan kan basıncı değerleri ve biyokimyasal çalışma için kan örnekleri alındı.

Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Anamnezde prematür ateroskleroz (erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş altı koroner olay), ailede koroner olaya bağlı ölüm, geçirilmiş myokard enfarktüsü, diyabet (diyabetik ilaç kullananlar, 2 kez ölçülen açlık serum glikoz düzeyi $>$ 126 mg/dl), sigara içimi (pasif içicilik değerlendirilmedi) sorgulandı (13). Beden kitle indeksi, (Ağırlık(kg)/ Boy (m)²) formülü ile her hasta için hesaplandı.

Tüm hastalara diyet listesi (Total kolesterol içeriği $<$ 300 mg, yağ oranı $<$ total kalorinin % 30'u, doymuş yağ oranı % 10-20) önerildi (14).

Kan basıncı ölçümü 10 dk'lık istirahati takiben her iki koldan iki kez, manuel bir sfigmomanometre ile ve manşon genişliği-kol çapı oranı gözetilerek yapıldı ve ölçümlerin ortalaması alındı. Sistolik 140 mmHg ve diastolik 90 mmHg üzeri değerler hipertansiyon olarak değerlendirildi (15). Hipertansif olarak değerlendirilen vakalarda a, b blokerler ve lisinopril kan basıncı regülasyonu için tercih edildi.

Sigara 1 adet/gün kullanıyorsa bile sigara içiciliği pozitif olarak kabul edildi.

Biyokimyasal Ölçümler İle Fibrinojen Seviye Ölçümü Ve Koroner Risk Düzeyi Tespiti

Kan örneklerinde, Total kolesterol(T-Kol), trigliserid(Trig), HDL-Kolesterol(HDL-K) seviyeleri Olympus AU 800 ve Technicon RA 1000 otoanalizöründe ölçüldü.

LDL-Kolesterol(LDL-K) ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$LDL-K = (T-Kol) - (HDL-Kol) - (Trig/5)$$

Serum F seviyesi spektrofotometrik yöntem ile Technicon RA 1000 otoanalizörde ölçüldü. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar ölçümleri sonucunda ise, ESCAH tarafından yayımlanan kılavuza göre, 10 yıllık koroner olay meydana gelme riski hesaplandı(15). Buna göre, risk seviyesi;

- $<$ % 5 Çok düşük risk,
- % 5-10 Düşük risk,
- % 10-20 Orta risk,
- % 20-40 Yüksek risk,
- $>$ % 40 Çok yüksek risk olarak değerlendirildi.

Koroner anjiyografi ile ispatlanmış koroner arter lezyonları bulunanlar ile aşağıdaki parametrelerden ikisine sahip olanların risk grubu bir basamak arttırıldı:

1. HDL-K düşüklüğü
2. Diabetes Mellitus pozitif olanlar
3. Aile anamnezi koroner olay açısından pozitif olanlar
4. Trigliserid düzeyi $>$ 200 mg/dl
5. Sigara aktif içiciliği
6. Hipertansiyon pozitif olanlar

Tüm hastaların telefonları alınarak ilerideki poliklinik kontrollerine düzenli gelmeleri sağlandı. Her 6 haftada bir hastalar telefon ile aranarak aşağıdaki sorgulama yapıldı;

Sigara içiciliği, Egzersiz yapıp yapmadığı (Haftada en az 3 kez 5 km yürüyüş, 75 cm/sn hız ile), Diyabet regülasyonu (Açlık serum glukoz düzeyi < 120 mg/dl), Kan basıncı regülasyonu (140-90 mmHg), Diyet regülasyonu, Kilo.

İlk 6 ay 12 haftada bir ve ikinci altı ayın sonunda olmak üzere tüm hastalar toplam 4 kez poliklinikte muayene edildiler. Her muayenede sigara içiciliği, egzersiz düzeni, kan basıncı, BKİ, kolesterol profili ile ilk ve son muayenede de F seviyeleri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiki değerlendirmenin kolaylaşması için 10 yıllık koroner olay meydana gelme riski aşağıdaki gibi numaralandırıldı;

Buna göre risk seviyesi; < % 5 Çok düşük risk 1 Puan, % 5-10 Düşük risk 2 Puan, % 10-20 Orta risk 3 Puan, % 20-40 Yüksek risk 4 Puan, > % 40 Çok yüksek risk 5 Puan.

Yaş, BKİ, Total-K, HDL-K, Trig, F değerleri ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. İlk değer ve 1. yıl sonu değerleri student-t testi ile karşılaştırıldı. Risk puanları ile cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, aile hikâyesi ve stenotik damar lezyon sayısı arasındaki korelasyon ise Pearson Chi-Squared testi ile analiz edildi. P < 0.05 istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri Tablo I'de bildirilmiştir.

TABLO-I
Vakaların Demografik, Klinik ve Anjiyografik Özellikleri

Toplam hasta sayısı	145
Erkek	91 (% 62.8)
Kadın	54 (% 37.2)
Yaş (Yıl±s)	54±21
Diyabet (Pozitif)	17 (% 11.7)
Sigara kullanımı (Pozitif)	78 (% 53.8)
Hipertansiyon	88 (% 60.7)
Koroner lezyon negatif	47 (% 32.4)
Tek damar hastalığı	44 (% 30.3)
İki damar hastalığı	26 (% 17.9)
Üç damar hastalığı	28 (% 19.3)
10 yıllık yüksek risk grubu	66 (% 45.5)
10 yıllık çok yüksek risk grubu	79 (% 54.5)

Hastaları yüksek ve çok yüksek koroner olay meydana gelme riski olarak gruplandırdığımız zaman, çok yüksek risk grubunda erkeklerin çoğunlukta olduğunu (% 77, % 45.4, p<0.001), sigara kullanımının çok yüksek risk grubunda daha fazla olduğunu (% 64.5, % 40.9, p=0.004), her iki grupta da benzer oranda diyabetik (% 11.2, % 10.6) ve hipertansif hasta sayısının olduğunu (% 62, % 59.1) saptadık (p=0.083). Yüksek risk grubunda, koroner arter hastalığının negatif olarak saptanma oranını % 63.6, çok yüksek risk grubunda ise % 6.3 olarak saptadık.

Koroner arter hastalığı pozitif olanlarda tek, iki, üç damar hastalığının yüksek ve çok yüksek risk gruplarında saptanma oranlarını ise, sırası ile tek damar hastalığı için

% 19.6, % 39.2, iki damar hastalığı için % 4.5, % 29.1, üç damar hastalığı için % 12.1, % 25.3 olarak saptadık (p < 0.012) (Tablo II).

TABLO-II
Vakaların Koroner Risk Faktörlerinin Yüksek ve Çok Yüksek Koroner Risk Gruplarında Karşılaştırılması

	Çok Yüksek Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu	p
Cinsiyet (%)	77 (Erkek)	45.4 (Erkek)	0.001
Sigara kullanımı (%)	64.5	40.9	0.004
Diabet (%)	11.2	10.6	0.060
Hipertansiyon (%)	62	59.1	0.008
Koroner arter hastalığı negatif saptanma oranı (%)	63	63.6	0.050
Tek damar hastalığı (%)	39.2	19.6	0.013
İki damar hastalığı (%)	29.1	4.5	0.028
Üç damar hastalığı (%)	25.3	12.1	0.012

On Yıllık Koroner Olay Oluşma Riski İle Biyokimyasal Parametreler ve Fibrinojenin Karşılaştırılması

On yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski ile koroner arter lezyon varlığı, cinsiyet, yaş, aile anamnezi ve sigara kullanımını istatistiki açıdan anlamlı olarak saptanmış (p<0.05), ancak aynı parametre ile sigara ve hipertansiyon arasında ise istatistiksel bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05).

Koroner olay oluşma riski ile HDL-K ve F istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır (p< 0.05). Koroner olay oluşum riski ile BKİ, Total-K, Trig ve LDL-K arasında ise istatistiki anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05).

Fibrinojen ile yaş ve sigara arasında anlamlı bir istatistiksel korelasyon saptanmış (p < 0.05) ancak,

aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon, BKI, Total-K, Trig ve LDL-K arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bir yıl sonra yapılan laboratuvar ölçümleri ile 10 yıllık koroner olay oluşma riski arasında BKI, Total-K, HDL-K ve F istatistiki açıdan kuvvetli anlamlı olarak ($p<0.001$) bulunurken trigliserid ve LDL-K istatistiki açıdan anlamsız olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

Fibrinojen İle Koroner Risk Faktörleri Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Fibrinojen ile diğer koroner risk faktörlerinin 1 yıl sonra yapılan ölçümlerinin karşılaştırılması neticesinde ise, yaş ve sigara içiciliğinin F seviyesi ile istatistiksel olarak korele olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Fibrinojen ile diğer koroner ve biyokimyasal risk faktörlerinin 1 yıl sonra yapılan ölçümlerinde ise, sigara, BKI, trigliserid, HDL-K istatistiki olarak anlamlı ($p<0.05$), hipertansiyon, Total-K ve LDL-K ise anlamsız olarak saptandı ($p>0.05$).

BKI'nin ilk ve 1.yıl sonundaki ölçümlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması neticesinde ise başlangıca göre 1. yıl sonunda BKI'de % 9'luk bir azalma ve böylece hastalarda HDL-K'de % 12'lik artış, Total-K'de % 21'lik, Trig'de

% 30'luk, LDL-K'de % 28'lik, F'de ise % 25'lik bir azalma saptanmıştır (Tablo III).

TABLO-III
Beden Kitle İndeksi, Biokimyasal Parametreler ve Fibrinojen ve'nin İlk ve 1. Yıl Sonunda Karşılaştırılması

Ortalama Değer			
	İlk Değer	1. yıl sonu değeri	p
BKI (Kg/m ²)	26.46±2.03	24.11±2.04	< 0.001
Total-K (mg/dl)	237.41±50.95	186.46±55.81	< 0.001
Trigliserid (mg/dl)	177.02±54.13	122.88±41.38	< 0.001
HDL-K (mg/dl)	39.82±4.85	44.77±5.42	< 0.001
LDL-K (mg/dl)	162.33±45.48	116.84±41.44	< 0.001
F (mg/dl)	438.48±112.95	325.53±99.62	< 0.001

BKI: Beden kitle indeksi, Total-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, F: Fibrinojen

Başlangıçta 145 hastanın toplam risk sayısı 659 iken, 1 yıllık takip ve tedavi sonunda bu değer 509 olarak saptanmıştır. Böylece, toplam risk sayısında % 23'lük bir azalma saptanmıştır.

TARTIŞMA

Fibrinojen seviyesi ile koroner arter hastalığı arasındaki korelasyon çeşitli yayınlarda ortaya konulmuştur (16, 17, 18, 19, 20, 21). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, F ile koroner arter hastalığı arasında ve ($p=0.001$) ayrıca yaş ile birlikte F seviyesindeki artış da literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (8, 10, 11).

Sigaranın bırakılması ile birlikte kardiyovasküler morbidite ve mortalite azalmaktadır (22). Sigara kullanımı ile yüksek F değerleri ve 10 yıllık koroner olay oluşma riski, çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır ($p = 0.020$) (8, 9, 23).

Muhtemel katı çalışma protokolümüze bağlı olarak, BKI ile F değerleri, literatür ile uyumlu olarak saptanmamıştır ($p>0.05$) (6, 8, 9, 11). Diabetik, hipertansif, koroner arter hastalığı pozitif aile öyküsü bulunan bireylerde yüksek F seviyeleri bildirilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda bu yönde bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (24, 25, 26). Diabetik hasta sayımızın az olmasının da (17 vaka, % 11) bu sonuca bir katkısı olmuş olabilir. Ayrıca, kan basıncı regülasyonunda % 84'lük bir başarı elde edilmesi ve bu amaçla kullanılmış olan a, b blokerler ile ACE inhibitörlerinin F'i azalttığı bilindiği için F düzeyi de düşük olarak saptanmış olabilir (27, 28, 29, 30). Çalışma süresince hastalar, kilo vererek BKI değerlerini önerilen seviyelere yaklaştırmaları sonucu ($p < 0.001$), serum F seviyesi anlamlı bir oranda gerileme göstermiştir (15, 31). Bu kilo verme, diet uygulanmasının yanı sıra düzenli egzersiz ve sportif aktivite artışı ile de sağlanmıştır (8, 15, 32, 33, 34). İlk değerlendirmede, F ile yaş ve sigara kullanımı anlamlı bulunmuşken, 1 yıl sonunda diet, egzersiz ve medikal tedavi ile bu parametrelere ek olarak, BKI, HDL-K ve Trig ile F arasında da literatür ile istatistiksel bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (6, 8, 9, 10, 11, 23). HDL-K ile F arasında ise, başlangıç ve 1. yıl sonunda yapılan her iki ölçümde literatür ile uyumludur ($p=0.002$) (24, 35).

Yüksek F değerleri ile 10 yıllık koroner olay oluşma riski, bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Bu bulgu özellikle, bu husustaki ciddi epidemiyolojik klinik çalışmalar ile uyumlu olması açısından da çok önemlidir (7, 11, 36, 37). Toplam risk sayısında % 23'lük bir gerilemeye karşılık, F seviyesinde ise 1.yılın sonunda % 25 gerileme saptanmıştır. Bu çalışma ile F'in ateroskleroz

tedavisinin takibinde kullanılabileceği kanaatine vardık. İleride sadece F seviyesinin düşürülmesi ile ilgili daha uzun takip süreli ve daha büyük hasta gruplarını içeren klinik çalışmalar ile bu çok kıymetli laboratuvar parametresinin araştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Onat, A., Dursunoglu, D., Sansoy, V.: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int.J.Cardiol.*, 29;61(1):69-77 1997 Aug.
2. Davies, M.J.: Pathology of arterial thrombosis. *Br.Med.Bull.*, 1994 , 50(4):789-802 Oct.
3. Heinrich, J., Assmann, G.: Fibrinogen and cardiovascular risk. *J.Cardiovasc.Risk*, 2(3): 197-205, 1995 Jun.
4. Lowe, G.D.O.: Fibrinogen and cardiovascular disease; Hystorical introduction. *European Heart Journal*, 16(Suppl.A):2-5, 1995 Mar.
5. International task force for prevention of coronary heart disease: Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines, recommendations of the European atherosclerosis society. *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.*, 2:112, 1992.
6. Dekker, J.M.: Fibrinogen, viscosity and ischemic heart disease. *European Heart Disease*, 17(12):1780-1, 1996 Dec.
7. Balleisen, L., Bailey, J., Epping, P.H., Schulte, H., Van de Loo, J.: Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. I.Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. *Throm. Haemost.*, 30:54(2): 475-9, 1985 Aug.
8. Folsom, A.R., Wu, K.K., Davis, C.E., Conlan, M.G., Sorlie, P.D., Szklo, M.: Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 91(3):191-205, 1991 Dec.
9. Folsom, A.R., Quamhieh, H.T., Flack, J.M.et al.: Plasma fibrinogen levels and correlates in young adults. Coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am.J. Epidemiol.*, 15;138(12)-1023-1036, 1993 Dec.
10. K., Hense, H.W., Cremer, P., Eberle, E., Keil, U.: Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist to hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscl. Thromb.*, 12(7):780-8, 1992 Jul.
11. Lee, A.J., Smith, W.C.S., Lowe, G.D.O., Tunstall-Pedoe, H.: Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish heart health study. *J.Clin.Epidemiol.*, 43(9):913-9, 1990.
12. Moller, L., Kristensen, T.S.: Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler.Thromb.*, 11(2):344-350, 1991 Mar-Apr.
13. Schmidt, M.I., Duncan, B.B., Vigo, A. et al. for the atherosclerosis risk in communities (ARIC) investigators. Detection of undiagnosed diabetes and hyperglycemia states. *Diabetes Care*, 26(5): 1338-1343, 2003.
14. Bacher, G.D., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Broton, C., Cifkova, R., Dallongeville, J., Shah, E. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice
15. Chobanian, A.V., Bekris, G.L., Black, H.R. et al.: Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42: 1202-1252, 2003.
16. Baller, D., Gleichmann, U., Miche, E., Mannebach, H., Seggewiss, H.: Clinical significance of the cardiovascular risk factor fibrinogen in secondary prevention. *Versicherungsmedizin*, 1;47(2): 55-60, 1995 Apr.
17. Di Minno, G., Mancini, M.: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, 10(1)1-7, 1990 Jan-Feb.
18. De Maat, M.P.M., Pietersma, A., Kofflard, M., Sluiter, W., Kluff, C.: Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 5:121(2):185-91, 1996 Apr.
19. Heinrich, J., Balleisen, L., Schulte, H., Assmann, G., Van de Loo J.: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. Erratum in: *Arterioscler.Thromb.*, 14(8):1392, 1994 Aug.
20. Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J.: Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann.Epidemiol.*, 2(4):457-66, 1992 Jul.
21. Von Eckardstein, A., Malinow, M.R., Upson, B., Heinrich, J., Schulte, H., Schonfeld, R., Kohler, E., Assmann, G.: Effects of age, lipoproteins and hemostatic parameters, on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler. Thromb.*, 14(3):460-4, 1994 Mar.
22. Rigotti, N.A., Pasternak, R.C.: Cigarette smoking and coronary heart disease:Risks and management. *Cardiology Clinics*, 14(1):51-68 ,1996 Feb.
23. Kannel, W.B.: Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*, 54 Suppl. 3:32-40, 1997
24. Folsom, A.R.: Epidemiology of fibrinogen. *European Heart Journal*, 16 SupplA:21-3discussion 23-4, 1995 Mar.

25. Meade, T.W., Stirling, Y., Thompson, S.G.: An international and interregional comparison of haemostatic variables in the study of ischemic heart disease. Report of working group. *Int.J.Epidemiol.*, 15(3):331-6, 1986 Sep.
26. Rodriguez, B.L., Curb, J.D., Burchfiel, C.M., Huang, B., Sharp, D.S., Lu, G.Y., Fujimoto, W., Yano, K.: Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*, 19(6):587-90, 1996 Jun.
27. Fogari, R., Zoppi, A., Malamani, G.D., Marasi, G., Vanasia, A., Villa, G.: Effects of different anti-hypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 39(5): 471-6, 1995 May.
28. Tsagadopoulos, D., Antonakoudis, H., Markis, T., Votteas, V., Vyssoulis, G., Manolis, A., Babalis, D., Lefkos, N., Achimastos, A., Toutouzas, P.: Affect of antihypertensive treatment on lipids and fibrinogen: Greek multicentre study of Cilazapril. *Cardiology*, , 87(6): 524-8, 1996 Nov-Dec.
29. Letcher, R.L., Chien, S., Laragh, J.H.: Changes in blood viscosity accompanying the response to prazosin in patients with essential hypertension. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, 9, 1(6 Suppl): S8-S20, 1979 Nov-Dec.
30. Berglund, U., Wallentin, L., von Schenk, H.: Platelet function and plasma fibrinogen and their relations to gender, smoking habits, obesity and beta blocker treatment in young survivors of myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 30;60(1):21-4, 1988 Aug.
31. Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., Cobb, J.L.: Effect of weight on cardiovascular disease. *Am.J.Clin.Nutr.*, 63, (3 Suppl):419S-422S, 1996 Mar.
32. Bettega, D., Zanetti, R., Ferretti, M.: Physical training exercise reduces the plasma levels of fibrinogen in subjects with mild hypertension. *Ann.Ital.Med.Int.*, 10(3):167-70, 1995 Jul-Sep.
33. Meade, T.W.: Exercise and haemostatic function. *J.Cardiovasc.Risk*, 2(4):323-9, 1995 Aug.
34. Yarnell, J.W.G., Baker, I.A., Sweetnam, P.M. et al.: Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The caerphilly and speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*, 83(3):836-44, 1991 Mar.
35. Ernst, E.: The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis*, 100(1):1-12, 1993 Apr.
36. Aaron, R.F., Kenneth, K.W., Wayne, D.R., Richey, A.S., Lloyd, E.C.: Prospective study of haemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 96(4):1102-8, 1997
37. Cremer, P., Nagel, D., Labrot, B.: Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial-infarction in comparison to fibrinogen-LDL cholesterol and other risk factors results from the prospective Gottingen risk incidence and prevalence study (GRIPS). *Eur.J.Clin.Invest.*, 24(7):444-53, 1994 Jul.