

Koroner Arter Hastalığı Olan Kişilerde Plazma Fibrinojen, Antitrombin III ve Serum Lipid Düzeyleri

PLASMA FIBRINOGEN, ANTITHROMBIN III AND SERUM LIPID LEVELS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Pınar ÇETİNALP*, Meltem ÖZDEN**, Hale MARAL***, Bingür SÖNMEZ****

* Arş.Gör.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

** Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

*** Uz.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, KOCAELİ

**** Prof.Dr., Florence Nightingale Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Bölümü, İSTANBUL

Özet

Günümüzde aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalığı (KAH) en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Bu çalışmada koroner arter tıkanıklığı ile koagülasyon faktörü fibrinojen, antikoagülasyon faktörü antitrombin III (AT-III) ve serum lipid düzeyleri [total-kolesterol (T.kol), HDL-kolesterol (HDL-kol), LDL-kolesterol (LDL-kol), VLDL-kolesterol (VLDL-kol), ve trigliserid (TG)] arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planlandı.

Anjiyografi ile KAH tayin edilen 78 erkek hastadan (yaş ortalaması 55.46±7.71) ve 33 sağlıklı erkek bireyden (yaş ortalaması, 47.15±6.61) kan örnekleri alındı.

KAH grubunda fibrinojen, T.kol/HDL-kol oranı, LDL-kol/HDL-kol oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla, p<0.0001, p<0.05, p<0.05), AT-III ve HDL-kol düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p<0.0001, p<0.001). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında TG, T.kol, VLDL-kol, LDL-kol, ve vücut kütle indeksi (body mass index; BMI) değerlerinde anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Daha önce bypass operasyonu geçirenlerde BMI, ilk defa geçirecek gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç olarak; yüksek kan lipid düzeylerinin prokoagulan ve antikoagulan dengesi bozduğu görülmektedir. Bu nedenle kan lipid düzeylerinin kontrolü trombotik kardiyovasküler olaylar açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen, Antitrombin III, Kolesterol, Koroner arter hastalığı

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:483-487

Summary

Nowadays, coronary artery disease (CAD) caused by atherosclerosis is one of the the major causes of the death. This study was performed to determine the relationship coronary artery occlusion with fibrinogen (as a coagulation factor), antithrombin III (AT-III) (as an anticoagulation factor) and blood lipid levels [total cholesterol (T.chol), HDL-cholesterol (HDL-chol), LDL-cholesterol (LDL-chol), VLDL-cholesterol (VLDL-chol) and triglyceride (TG)].

Blood samples were taken from 78 male patients (mean age, 55.46±7.71) with coronary artery occlusion confirmed by angiography and from 33 healthy male subjects (mean age, 47.15±6.61).

Patients with CAD had significantly higher values of fibrinogen, T.chol/HDL-chol ratio, LDL-chol/HDL-chol ratio (p<0.0001, p<0.05, p<0.05, respectively), however significantly lower values of AT-III and HDL-chol than those in control group (p<0.0001, p<0.001, respectively). There were no significant differences in TG, T.chol, VLDL-chol, LDL-chol, and body mass index (BMI) between patients and control groups (p>0.05). BMI of the patients who had bypass-operation were found significantly higher than that never had bypass-operation before (p<0.05).

Finally; it seems that blood lipid levels have disturbed balance between procoagulation and anticoagulation. For this reason the control of blood lipid levels are highly important for cardiovascular events.

Key Words: Fibrinogen, Antithrombin III, Cholesterol, Coronary artery disease

T Klin J Med Sci 2001, 21:483-487

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde en önemli ölüm nedenlerinden biridir ve bu ölümlerin büyük bölümünden aterosklerotik olaylar sorumlu tutulmaktadır (1). Koroner arter hastalığı (KAH) için en belirgin risk faktörlerinin hiperlipoproteinemi, hipertansiyon, diabetes mel-

litus, yaş, sigara kullanımı, ve düşük fibrinolitik aktivite olduğu ileri sürülmektedir (2, 3).

Hemostaz regülasyonunda önemli rolü olan antitrombin III (AT-III), karaciğerden sentezlenen 58.000 Da molekül ağırlığında bir protein olup, plazma trombini ve Faktör Xa'nın inhibitörüdür (4). AT III'ün kalıtsal eksikliğinin ilk rapor edildiği 1965'den beri, AT III spontan tromboembolik hastalıklarda önemli bir parametre olarak dikkate alınmaktadır (5).

Fibrinojen, karaciğerde megakaryositler tarafından sentezlenen, 2A α , 2B β ve 2 γ zincirlerinden oluşmuş bir

Geliş Tarihi: 25.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Pınar ÇETİNALP
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, KOCAELİ

T Klin J Med Sci 2001, 21

483

plazma proteinidir (6,7). Ailesel hiperkolesterolemide trombosit agregasyonu ile fibrinojenin ilişkili olduğu saptanmıştır (8). Yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseritler (TG) lipoproteinlerin öğeleri olarak taşınırlar ve plazmada bulunan yüksek TG değerleri KAH için risk oluşturur (9). Aorttaki aterosklerotik plaklarda TG'den zengin lipoproteinlere rastlanılmaktadır (10). Bunun yanı sıra, günümüzde LDL-kolesterol (LDL-kol) düzeyi artışlarının ve HDL-kolesterol (HDL-kol) düzeyi azalışlarının KAH gelişimindeki önemi iyi bilinmektedir (11). Periferik arter hastalığı olan kişilerde HDL-kol düzeyinin düştüğü ve total kolesterol/HDL-kol (T. kol/HDL-kolesterol) oranının yükseldiği bildirilmektedir (12). Bununla beraber yüksek T.kol/HDL-kol oranı ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) gibi durumlar koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (13).

Biz de çalışmamızda; damar tıkanıklığı anjiyografi ile tespit edilmiş ve bypass operasyonu geçirecek olan koroner arter hastalarında fibrinojen, AT-III ve kan lipid düzeylerinin tayinini ve bu parametreler arasındaki ilişkileri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma grubu koroner kalp hastalığı olan ve koroner damar tıkanıklığı anjiyografi ile saptanan Florence Nightingale hastanesinde bypass operasyonu geçirecek 32-68 yaşları arasında (ortalama±SD, 55.46±7.71) gönüllü 78 erkek hastadan oluşturuldu. Hormonal faktörlerden etkilenmemesi için çalışmaya sadece erkek hastalar dahil edildi. Anket formu oluşturularak hastalardan KAH ile ilgili problemleri, yaşam tarzları ve aile hikayeleri hakkında bilgiler alındı.

Kontrol grubu 38-65 yaşları arasında olup (ortalama±SD, 47.15±6.61) koroner kalp hastalığı bulunmayan ve sigara kullanmayan 33 sağlıklı erkekte oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun kan basınçları sfigomanometre ile ölçüldü, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (body mass index; BMI) kg/m² olarak hesaplandı (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri 12 saatlik açlıktan sonra düz ve sıtratlü tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 1 saat içinde 3000 rpm'de 10 dak. santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalar epondorf tüplere ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Serumda T.kol ve TG düzeyleri enzimatik yöntem (Biotrol kiti, Lognes, France), HDL-kol düzeyleri çöktürme esasına dayanan enzimatik kolorimetrik yöntem (Biotrol kiti, Lognes, France) kullanılarak Bayer OpeRA otoanalizöründe tayin edildi. VLDL-kolesterol (VLDL-kol) ve LDL-kol düzeyleri Freidewald formülüne göre hesaplandı (14). Fibrinojen ve AT-III ölçümü, sıtratlü plazmada Behring Nefelometre Bien 100 cihazında (Dade Behring Diagnostic, Liederbach, Germany) tayin edildi. Fibrinojen ve AT-III'ün plazmada ölçümü için geliştirilen bu metod, immünokimyasal reaksiyonla plazmada bulunan faktörlerin spesifik antikorlarla immün kompleksler oluşturmaya ve

Tablo 1. Hasta grubunun özellikleri

	Hasta Grubu (n)
Tıkalı damar sayısı	
Altı (6) damar	4
Beş (5) damar	4
Dört (4) damar	18
Üç (3) damar	31
İki (2) damar	17
Bir (1) damar	4
Diyet uygulayanlar	72
Diyet uygulamayanlar	6
MI geçirmeyenler	28
MI geçirenler	
Operasyondan üç (3) ay ve daha kısa süre önce	20
Operasyondan dört (4) ay ve daha uzun süre önce	30
Daha önce bypass geçirenler	10
İlk defa bypass geçirenler	68
Sigara kullananlar	60
Sigara kullanmayanlar	18
İlaç kullanmayanlar	68
İlaç kullananlar	
Statin grubu lipid düşürücü kullanan	10
Heparin kullanan	10

bu komplekslerin örnekten geçen ışık demetinin saçılmasına ve saçılan ışığın, örnekte ölçülmesi istenen protein ile orantılı olarak değişmesi esasına dayanır. Serum TG, T.kol, LDL-kol, HDL-kol, ve VLDL-kol düzeyleri ve plazma fibrinojen ve AT-III düzeyleri mg/dl olarak değerlendirildi.

İstatistiksel hesaplamalarda bütün değerler ortalama±SD olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı göstermek için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık değeri, p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Koroner arter hastalığı olan kişilerde fibrinojen düzeyi, T.kol/HDL-kol oranı, ve LDL-kol/HDL-kol oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (sırasıyla p<0.0001, p<0.05, p<0.05), AT-III, HDL-kol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p<0.0001, p<0.001). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında TG, T.kol, VLDL-kol, LDL-kol, ve BMI değerlerinde anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05). Daha önce bypass operasyonu geçirenlerde BMI ilk defa geçirecek gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05), (Tablo 2, Şekil 1).

Tartışma

Ateroskleroz, arteriyel intima yerleşimli lipidden zengin, merkezi pıhtılı fibröz plaklarla karakterize sessiz seyreden bir hastalıktır.

Çalışmamızda bypass operasyonu geçirecek olan hastalarda aterotrombus oluşumunda birinci derecede etkili olan fibrinojen düzeyleri ve T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol oranları sağlıklı kişilere göre anlamlı dere-

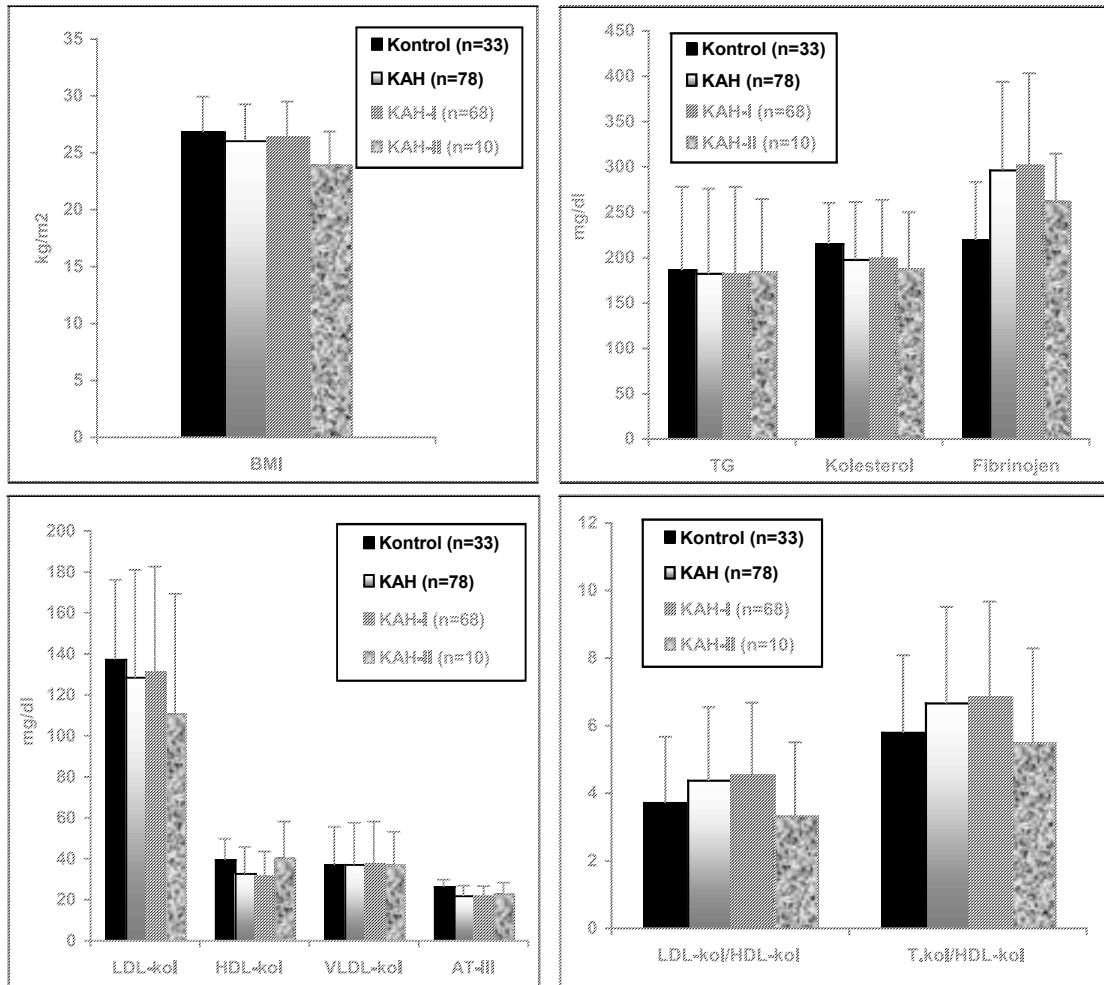
Tablo 2. Kontrol grubunun ve Koroner arter hastalarının [KAH; ilk defa by-pass geçirenler (KAH-I) ve daha önce by-pass geçirmiş (KAH-II)] vücut kitle indeksleri (BMI), plazma antitrombin III (AT-III), fibrinojen, serum TG, Kolesterol, LDL-kol, VLDL- kol, HDL-kol düzeyleri, LDL-kol/HDL-kol T.kol/HDL-kol, oranları

	Kontrol (n=33)	KAH (n=78)	KAH (ilk defa by-pass geçirenler n=68)	KAH (daha önce by-pass geçirenler n=10)
BMI (kg/m ²)	26.79±3.08	26.12±3.18	26.44±3.11	23.95±2.92 ³
ATIII (mg/dl)	26.75±3.01	22.17±4.71*	22.07±4.67	22.84±5.51
Fibrinojen (mg/dl)	220.58±62.57	297.39±96.49*	302.50±100.65	262.69±52.07
TG (mg/dl)	187.21±90.91	183.42±92.62	183.16±94.91	185.20±79.50
Kolesterol (mg/dl)	216.12±44.05	198.59±62.88	200.06±63.40	188.60±61.49
LDL-kol (mg/dl)	137.57±38.53	128.88±52.10	131.53±51.02	110.90±58.49
HDL-kol (mg/dl)	39.87±9.92	33.06±12.68*	32.00±11.53	40.30±17.89
VLDL (mg/dl)	37.45±18.16	37.38±20.15	37.41±20.79	37.20±15.88
LDL-kol/HDL-kol	3.74±1.93	4.40±2.15 [#]	4.56±2.12	3.35±2.16
T.kol/HDL-kol	5.82±2.26	6.69±2.83 [#]	6.86±2.81	5.51±2.78

* Kontrol grubu ve Koroner arter hasta grubunun karşılaştırılması, p<0.0001

• Kontrol grubu ve Koroner arter hasta grubunun karşılaştırılması, p<0.001

Kontrol grubu ve Koroner arter hasta grubunun karşılaştırılması, p<0.05

3 Daha önce by-pass operasyonu geçiren ve ilk defa by-pass geçiren Koroner arter hastalarının karşılaştırılması, p<0.05
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı**Şekil 1.** Kontrol grubunun ve koroner arter hastalarının [KAH; ilk defa by-pass geçirenler (KAH-I), ve daha önce by-pass geçirenler (KAH-II)] vücut kitle indeksleri (BMI), trigliserit (TG), kolesterol, fibrinojen, LDL-kol, VLDL-kol, HDL-kol, antitrombin III (AT-III) düzeyleri, ve LDL-kol/HDL-kol, T.kol/HDL-kol oranları.

cede yüksek bulunmuştur. Benzer bazı çalışmalarda T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol oranlarının MI ve aterosklerotik hastalık belirleyici risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (13,15,16). Yüksek LDL-kol konsantrasyonu koroner arter hastalığı riskini arttırırken antiaterojenik HDL-kol bu riski azaltmaktadır. Fibrinojen ve türevleri koroner endotel üzerine olan etkileri yoluyla aterosklerotik lezyonların başlangıç safhasında, gelişmesinde, koagülasyon yolunda ve trombus oluşumunda rol oynar (17,18). Arteriyel trombus oluşumunda özellikle erken lezyon fazı sırasında, endotel hücrelerinde hasar meydana gelir ve trombositler ve beyaz kan hücreleri subendotelial kısma göç ederler. Von Willebrand faktörünün (vWF), trombosit glikoproteinleri GPIIb-IX ve GPIIb-IIIa komplekslerine bağlanmasıyla adezyon gerçekleşir ve bunu trombosit aktivasyonu izler (19). Arteriyel trombus oluşumunda ikinci faz, trombin ve fibrin ağı oluşumuyla gerçekleşir. Koagülasyonda her iki sistem sonucunda da oluşan kan koagülasyon faktörleri, trombin ve fibrin ağı aterosklerotik plak oluşumuna katılarak arterlerin lümeninin daralmasına neden olur, ayrıca aterosklerotik plakta oluşan yırtılmayla trombus oluşumu gerçekleşir (19). Yapılan çalışmalarda fibrinojen konsantrasyonunun koroner olayların insidansı ile anlamlı ve direkt ilişkili olduğu belirtilmektedir (20-23). Plazma fibrinojeni ile pozitif ilişkili diğer faktörler yaş, cinsiyet, sigara, stres, obezite, menopoz, oral kontraseptif kullanımı ve LDL-kol iken, negatif ilişkili faktörler östrojen replasmanı ve HDL-kol düzeyleridir (24,25). Arteriyel duvar üzerinde yapılan biyokimyasal analizler aterosklerotik lezyonların gelişiminde fibrin birikimi olduğunu göstermektedir (26, 27) ve fibrinin bu birikimi LDL-kol'un arteriyel duvara bağlanmasıyla ilişkilidir (28). Bundan başka artan fibrinojen düzeyleri ile yaşam tarzı, sosyal sınıf, egzersiz ve yağdan zengin diyetlerle beslenme arasında da yakın ilişki bulunmuştur (29, 30). AT-III'deki çok az bir düşüş tromboz ve tromboembolik komplikasyon riskini önemli ölçüde yükseltmektedir (31). Çalışmamızda diğer bazı çalışmalara benzer şekilde, KAH'da AT-III aktivitesinin düşüklüğü tespit edilmiştir (32, 33, 34). Sağlıklı kişilerde HDL-kol ve AT-III gibi koroner kalp hastalığına karşı koruyucu mekanizma oluşturan lipid ve proteinler hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca daha önce bypass operasyonu geçiren kişilerde, ilk defa geçirecek olan kişilere göre BMI'nin düşük olması, daha önce bypass operasyonu geçiren hastaların operasyon sonrası egzersiz yapmalarına, beslenme alışkanlıklarına ve yaşam tarzlarına titizlik göstermelerine bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Anjiyografi ile KAH tespit edilen hastalardan elde ettiğimiz sonuçlara göre yüksek kan lipid düzeylerinin prokoagülan ve antikoagülan dengesi bozduğu görülmektedir. Sonuç olarak, koroner arterlerde MI oluşumuna neden olacak düzeyde aterosklerotik oluşumunu engellemek amacıyla yüksek lipid ve koagülan düzeylerinin düşürülmesi gereklidir, çünkü antikoagülan sistemdeki zayıflama kalp krizi riskini arttıran aterosklerotik ve trombus oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, KAH riskini önlemede; çocuk yaştan itibaren beslenme alışkanlığına dikkat edilmesi,

düzenli egzersiz yapılması ve belirli bir yaştan sonra da düzenli olarak kan yağlarının ölçülmesinin önemi vurgulanmalı ve bu bir yaşam biçimi haline getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986; 20; 314(8): 488-500.
2. Wiman B, Hamsten A. The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16(3): 207-16.
3. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993; 1; 70(1): 1-38.
4. Seegers WH. Antithrombin III. Theory and clinical applications. H. P. Smith Memorial Lecture. *Am J Clin Pathol* 1978; 69(4): 299-359.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-530.
6. Hantgan RR, Francis CW, Scheraga HA, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. *Hemost Thromb* 1987; 269: 281-2.
7. Fuller GM. Fibrinogen: A multifunctional acute phase protein. In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, ed. *Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications* New York: Doubleday Inc, NY. 1993: 169-83.
8. O'Connor NT, Cederholm-Williams S, Copper S, Cotter L. Hypercoagulability and coronary artery disease. *Br Heart J* 1984; 52(6): 614-6.
9. Hostmark AT, Osland A, Simonsen S, Levorstad K. Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease: relation to number of stenosed arteries. *J Intern Med* 1990; 228(4): 317-21.
10. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(11): 1767-74.
11. Bolibar I, Thompson SG, von Eckardstein A, Sandkamp M, Assmann G. Dose-response relationships of serum lipid measurements with the extent of coronary stenosis. Strong, independent, and comprehensive. *ECAT Angina Pectoris Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(8): 1035-42.
12. Mowat BF, Skinner ER, Wilson HM, Leng GC, Fowkes FG, Horrobin D. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1997; 131(2): 161-6.
13. Korhonen T, Savolainen MJ, Koistinen MJ, Ikaheimo M, Linnaluoto MK, Kervinen K, Kesaniemi YA. Association of lipoprotein cholesterol and triglycerides with the severity of coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis* 1996; 20; 127(2): 213-20.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
15. Luria MH, Erel J, Sapoznikov D, Gotsman MS. Cardiovascular risk factor clustering and ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 1; 67(1): 31-6.
16. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2(1-2): 23-8.
17. Bini A, Kudryk BJ. Fibrin and its derivatives in the normal and diseased vessel wall. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 4; 667: 112-26.
18. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(Suppl 1): 83-7.

19. Stormorken H, Sakariassen KS. Hemostatic risk factors in arterial thrombosis and atherosclerosis: the thrombin-fibrin and platelet-vWF axis. *Thromb Res* 1997; 1; 88(1): 1-25.
20. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83(3): 836-44.
21. 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. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(1): 54-9.
22. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 9; 332(10): 635-41.
23. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 19; 96(4): 1102-8.
24. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2): 344-50.
25. Iso H, Folsom AR, Sato S, Wu KK, Shimamoto T, Koike K, Iida M, Komachi Y. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(6): 783-90.
26. Smith EB, Staples EM, Dietz HS, Smith RH. Role of endothelium in sequestration of lipoprotein and fibrinogen in aortic lesions, thrombi, and graft pseudo-intimas. *Lancet* 1979; 20; 2(8147): 812-6.
27. Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1): 109-21.
28. Smith EB, Staples EM. Haemostatic factors in human aortic intima. *Lancet* 1981; 30; 1(8231): 1171-4.
29. Markowe HL, Marmot MG, Shipley MJ, Bulpitt CJ, Meade TW, Stirling Y, Vickers MV, Semmence A. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 9; 291(6505): 1312-4.
30. Elwood PC, Yarnell JW, Pickering J, Fehily AM, O'Brien JR. Exercise, fibrinogen, and other risk factors for ischaemic heart disease. Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Br Heart J* 1993; 69(2): 183-7.
31. Hathaway WE. Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Semin Hematol* 1991; 28(1): 19-23.
32. Rao AK, Mintz PD, Lavine SJ, Bove AA, McDonough MT, Spann JF, Walsh PN. Coagulant activities of platelets in coronary artery disease. *Circulation* 1984; 69(1): 15-21.
33. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Marcucci G, Sorlie P, Wu KK. Antithrombin III: associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Thromb Haemost* 1994; 72(4): 551-6.
34. van der Bom JG, Bots ML, van Vliet HH, Pols HA, Hofman A, Grobbee DE. Antithrombin and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(7): 864-7.