

Fibrinogen kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca

Slobodan Obradović*, Dragana Obradović[†], Branko Gligić*, Dragan Dinčić*, Petar Popović[‡], Vjekoslav Orozović*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za urgentnu internu medicinu, [†]Klinika za neurologiju, [‡]Institut za medicinska istraživanja, Beograd

Ključne reči: miokard, ishemija; fibrinogen; arterioskleroza; arterioskleroza, koronarna; tromboza; hemoreologija.

Key words: myocardial ischemia; fibrinogen; arteriosclerosis; coronary arteriosclerosis; thrombosis; hemorheology.

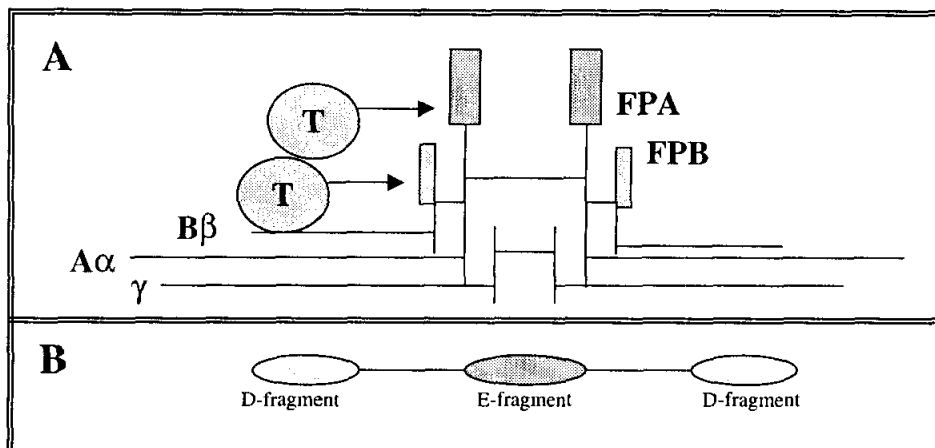
Uvod

U poslednjih nekoliko godina se sve više posvećuje pažnja velikom broju neklasičnih faktora rizika za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti. Među tim faktorima rizika značajno mesto zauzimaju hemostazni faktori (1), parametri koji ukazuju na inflamatorni karakter ateroskleroze (2) i neki noviji metabolički pokazatelji, kao što je homocistein (3). Pomenuti parametri ne samo da se epidemiološki vezuju za kardiovaskularne bolesti, već bacaju i novo svetlo na patofiziologiju procesa ateroskleroze i na njenu najvažniju posledicu

– arterijsku trombozu. Sudeći po raznolikosti pojedinih „novih“ faktora rizika jasno je da su ateroskleroza i aterotromboza veoma složeni procesi, sa snažnim uticajem genetike i faktora spoljašnje sredine na metaboličke poremećaje, poremećaje u imunološkoj reakciji i u hemostazi, a koji na kraju rezultuju ozbiljnim kardiovaskularnim oboljenjima.

Funkcionalna anatomija fibrinogena

Fibrinogen je 340 kD glikoprotein koji se sastoji od po dva alfa, dva beta i dva gama lanca međusobno povezana disulfidnim vezama (slika 1 A i B). Geni za fibrinogen se



Sl. 1 A i B – Molekul fibrinogena i mesta delovanja trombina (T). Trombin prvo odvaja fibrinopeptid A (FPA) od molekula fibrinogena, a zatim i fibrinopeptid B (FPB) i na taj način nastaje fibrin monomer.

nalaze jedan do drugog na kratkom kraku četvrtog hromozoma. Fibrinogen se sintetiše najvećim delom u jetri, a manjim delom u megakariocitima. Oko 5–10% fibrinogena u plazmi se nalazi u trombocitima. Fibrinogen je veoma složen glikoprotein, sa brojnim genetskim i stečenim varijacijama u strukturi od kojih zavise i njegove funkcionalne osobine, naročito brzina nastanka tromba, kao i njegova čvrstina (4). Tako, na primer, novostvoreni fibrinogen ima veći sadržaj fosfora i oligosaharidnih sekvenci, kao i veću molekulsku masu, a stvara i čvršće trombe (5). To je samo jedan od razloga zašto su inflamatorna stanja prokoagulantna.

Fibrinogen je u fiziološkim uslovima neaktivan glikoprotein koji se u plazmi nalazi u koncentraciji od 2 do 3,5 g/l i ima poluzivot 5–6 dana. Kada dođe do aktivacije trombina od molekule fibrinogena se odvajaju prvo 2 molekula fibrinopeptida A, a zatim 2 molekula fibrinopeptida B i tako nastaje solubilni fibrin ili fibrin monomer. U uslovima kada se stvara velika koncentracija trombina postiže se i kritična masa fibrin monomera koji se međusobno vezuju preko E-D fragmenta i D-D fragmenta. Tako se formiraju protofibrili fibrina koji se međusobno još učvršćuju vezivanjem aktiviranih trombocita i stvaranjem unakrsnih veza unutar molekula pod dejstvom aktiviranog XIIIa faktora.

Epidemiološke studije o fibrinogenu kao faktoru rizika

Brojne prospektivne studije su dokazale da viši nivo fibrinogena u krvi predstavlja značajan rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma i iznenadne srčane smrti kod prethodno zdravih sredovečnih osoba oba pola (6–10).

Viši nivo fibrinogena je predstavljao i veći rizik za razvoj akutnog infarkta miokarda kod bolesnika sa anginom pectoris (11) i veću mogućnost da dođe do reinfarkta kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda (12). Velika metaanaliza (12) na 15 700 zdravih ispitanika pokazala je da osobe koje imaju vrednosti fibrinogena u gornjoj trećini distribucije njegove koncentracije, imaju za dva i po puta veću šansu da razviju akutni koronarni sindrom od osoba koje su u donjoj trećini distribucije.

Najpoznatije studije koje su prospektivno pratile zdrave ispitanike duže od 5 godina, a koje su potvrdile ulogu fibrinogena kao primarnog i nezavisnog faktora rizika za nastanak simptomatske ishemijske bolesti srca i/ili mozga su Gøthenborg studija, Northwick Park Heart studija, Framingham i PROCAM studija. U ovim istraživanjima se pokazalo da fibrinogen zajedno sa LDL-om (low density lipoprotein - lipoprotein niske gustine) i hipertenzijom ima sinergističan učinak, tj. da prisustvo 2 ili sva tri pomenuta faktora rizika, višestruko povećava rizik za nastanak ishemijske bolesti. Takođe, viši nivo fibrinogena nakon perkutane translumenske angioplastike označava veći rizik za nastanak restenoza (14).

Povišen nivo fibrinogena se sreće i kod bolesnika sa infarktom mozga gde su njegove visoke vrednosti u pozitivnoj korelaciji sa veličinom infarkta, stepenom funkcionalnog deficita, kao i krajnjim ishodom ove bolesti (15, 16).

Genetika fibrinogena i ishemijska bolest srca

Fibrinogen je kodiran od strane tri gena, za svaki lanac po jedan, koji su smešteni na kratkom kraku hromosoma 4. Opisani su brojni polimorfizmi pomenutih gena, kao i brojne mutacije koje mogu uticati na koncentraciju fibrinogena u krvi i njegovu funkciju (17). Sinteza fibrinogena se odvija u jetri, a naročito je indukuju proinflamatorni citokini i degradacioni produkti fibrina. Promotor za fibrinogeni beta-lanac sadrži elemente koji su pod kontrolom IL-6, proinflamatornog citokina, preko koga se ostvaruje povećana sinteza fibrinogena u toku inflamacije. Kada je u pitanju beta-lanac, najviše pažnje je do sada posvećeno dvema varijantama gena, i to su -455G/A (u blizini regiona preko koga IL-6 kontroliše ekspresiju gena) i Bc/I polimorfizam koji je smešten na 3' kraju beta-lanca (17). Studije ECTIM (18), EARS (19), Kopenhagenska studija (20) i REGRESS studija (21), od kojih je svaka imala preko 500 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, pokazale su da -455G/A genotip značajno utiče na nivo fibrinogena u krvi i da je taj uticaj naročito izražen kod muškaraca i pušača. Tako, bolesnici sa A/A genotipom su u proseku za jednu standardnu devijaciju imali viši nivo fibrinogena u krvi od osoba sa G/G genotipom, što aproksimativno označava za 20 posto veći rizik za ispoljavanje ishemijske bolesti srca. Prisustvo drugog polimorfizma Bc/I je u dve studije (ECTIM i GISSI-2)(18) bilo češće kod bolesnika sa teškom koronarnom bolešću. Međutim, većina studija, bez obzira na to što su utvrdile povezanost između nivoa fibrinogena i genotipa, nisu utvrdile i pozitivnu korelaciju između genotipa i razvitka akutnog infarkta miokarda. Razlog tome je možda što je za tako nešto neophodno ispitati veći broj ispitanika, jer je besmisleno i zamisliti da je samo jedan gen odlučujući u nastanku akutnih arterijskih tromboza, tako da je za svaki pojedinačni gen verovatno potrebno ispitati više hiljada bolesnika da bi se utvrdila povezanost genotipa sa bolešću. Pri tom se, naravno, zanemaruje međusobni uticaj genskih produkata i uticaj faktora spoljašnje sredine na njih, tj. sistem *in vivo* je tako složen da je ovakvo, pojedinačno ispitivanje povezanosti između pojedinih gena i nastanka akutnog infarkta miokarda ili mozga verovatno potpuno besmisleno i može odvesti na stranputicu.

Na koji način pomenuti polimorfizmi u beta-genu za fibrinogen dovode do povećane sklonosti za aterosklerozu? Pomenuti -455G/A, zatim -148C/T i neki drugi redi polimorfizmi se nalaze u delu gena za fibrinogen, vrlo blizu mesta preko koga inflamatorni citokini kontrolišu transkripciju gena za beta-lanac fibrinogena, od čije sinteze najviše i zavisi njegova konačna koncentracija u krvi. Naime, osobe sa A alelom na -455 (bar jedan lokus) imaju u proseku za 0,28 g/l veću koncentraciju fibrinogena u krvi od osoba sa G/G genotipom (22), kao i veći porast fibrinogena u krvi pri inflamatornim stimulusima (23).

Od polimorfizama drugih gena fibrinogena naročito pažnju privlači polimorfizam u alfa-genu Thr312Ala. Ova pozicija aminokiselina je veoma blizu mestu na kom deluje

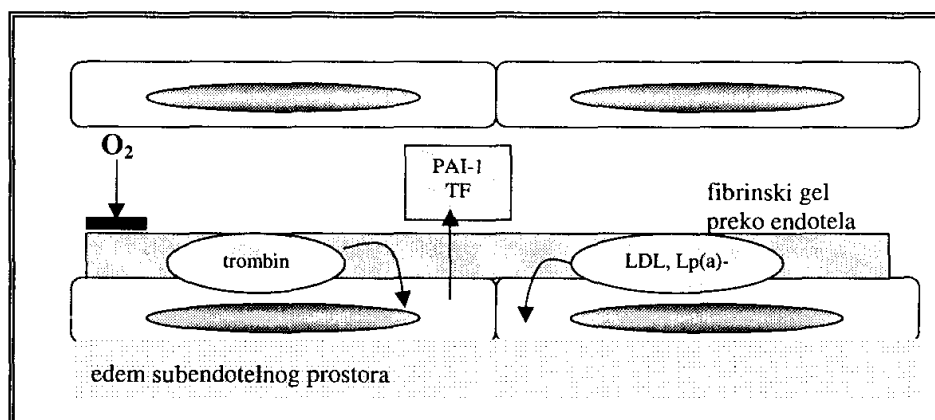
faktor XIII. Pretpostavlja se da homozigot Ala312Ala omogućava stvaranje čvršćeg, na fibrinolizu otpornog, tromba (24). Međutim, velika ECTIM studija na 585 bolesnika sa AMI i 658 zdravih odraslih osoba nije dokazala povezanost pomenutog polimorfizma sa infarktom miokarda (25), ali je našla češće prisustvo Ala312Ala genotipa kod bolesnika sa dubokim venskim trombozama i tromboembolijama pluća, što ide u prilog hipotezi da ova mutacija povećanjem osetljivosti mesta za dejstvo XIII faktora ima za posledicu stvaranje tromba koji je otporniji na fibrinolizu.

Fibrinogen i ateroskleroza

Tanak sloj fibrina se može naći i preko intaktnog endotela (slika 2), a fibrin se može detektovati u intimi praktično u

binimalni prostor, a naročito olakšava prolazak lipoproteina LDL i Lp(a) (lipoprotein (a))(26). Fibrinski gel na endotelu ometa normalnu ishranu i prolazak kiseonika u intimu krvnog suda. Fibrinska mreža na endotelu i subendotelno je zaštita za trombin koji je unutar nje vrlo aktivan. Trombin je snažan mitogeni faktor i za endotelne ćelije i za glatkomišićne ćelije (GMĆ). Trombin utiče i na trombogenost plaka indukujući sintezu tkivnog faktora i inhibitora aktivatora-1 plazminogena od strane endotela (26). Razgradnjom fibrina pod uticajem subendotelnog plazmina i drugih enzima nastaju fibrinski degradacioni produkti koji su hemotoksični za leukocite, a koji se takode ponašaju kao mitogeni za GMĆ (26, 27).

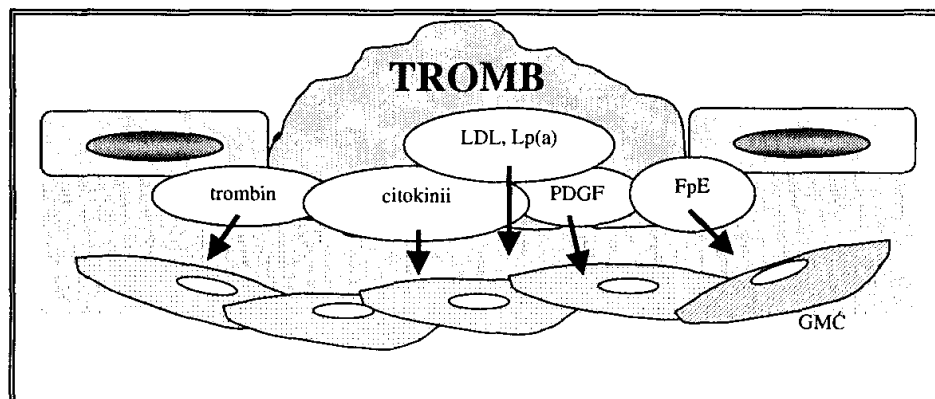
U komplikovanim aterosklerotskim lezijama (lezija V), bilo zbog površne erozije plaka, bilo zbog rupture



Sl. 2 – Tanak sloj fibrinskog gela preko intaktnog endotela dovodi do promena u intimi arterije - do edema i povećanog influksa T limfocita i monocita u subendotelni prostor. Fibrinski gel omogućava lakši prolaz aterogenim materijama i otežava normalan promet materija kroz endotelnu barijeru. Zaštićeni trombin se ponaša kao mitogen i induktor sinteze tkivnog faktora (TF) i inhibitora aktivatora-1 plazminogena (PAI-1).

svim stadijumima ateroskleroze (26). Pretpostavlja se da pomenuti tanki sloj fibrina preko endotela ometa normalno funkcionisanje endotela kao visokoselektivne semipermeabilne membrane i omogućava prolaz i većim molekulima u su-

plaka, ili krvarenja neovaskularizovanih dubokih delova plaka, dolazi do stvaranja većeg ugruška u samoj intimi ili na njoj površini (slika 3). Taj ugrušak znatno doprinosi rastu plaka na više načina. Preko fibrina je omogućen ula-



Sl. 3 – Uloga tromba u rastu plaka. Tromb omogućava prodor lipoproteina u subendotelni prostor. Trombin, faktori rasta iz trombocita, citokini iz zarobljenih leukocita i fragmenti fibrina (naročito fibroneptid E - FpE) deluju mitogeno na glatkomišićne ćelije (GMĆ).

zak i zaštita molekula Lp(a) koja je vrlo aterogena u plak. Apoprotein (a) koji ulazi u sastav Lp(a) ima sličnu građu sa plazminogenom i vezije se za fibrin na ista mesta kao i plazminogen. Na taj način apoprotein(a) ometa lokalne procese fibrinolize i dolazi do nagomilavanja fibrina u intimi (28).

Trombociti koji se nalaze u ugrušku sekretuju brojne metabolički vrlo aktivne peptide: mitogene – faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGF - *Platelet Derived Growth Factor*) i fibroblastni faktor rasta (FGF - *Fibroblast Growth Factor*), faktore koagulacije, inhibitor aktivatora-1 plazminogena (PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor-1*), fibronektin i trombospondin koji učestvuju u migraciji i proliferaciji miocita, zatim hemokine IL-8 i RANTES kao i inhibitor aktiviranog proteina C (PAI-3 - *plasminogen activator inhibitor-3*) itd. Aktivirani trombociti tako učestvuju u procesu koagulacije unutar plaka, doprinose hemotaksi i aktivaciji leukocita u plaku, regulišu proliferaciju i migraciju glatkomišićnih ćelija i inhibišu lokalnu fibrinolizu i antikoagulantne procese (29).

Kada dođe do rupture, ili erozije plaka, dolazi do agregacije trombocita i aktiviranja koagulacije na tom mestu, što ima za posledicu stvaranje intravaskularnog tromba. Veličina i strukturna čvrstina tromba koji se stvara je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom fibrinogena u krvi (30), a njegova struktura još zavisi od brojnih i čestih genetskih varijanta i posttranslacijske obrade molekule.

Fibrinogen i tromboza

Na mestu oštećenja endotela u arteriji stvoreni fibrin se vezuje za glikoproteine aktiviranih trombocita i za integrine leukocita i aktivno učestvuje u aktivaciji ovih ćelija. Tromb vremenom menja oblik, volumen i strukturu. Proces koagulacije se odvija i unutar ugruška, gde su aktivirani faktori koagulacije zaštićeni od dejstva endogenih inhibitora i većine antikoagulantnih lekova (heparini, hirudin i njegove rekombinantne varjante su suviše velike molekule da bi mogle da uđu u tromb). Maksimalno se aktiviraju i faktori stabilizacije tromba koji inhibišu fibrinolizu (PAI-1, alfa₂-antiplazmin, trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize (TAFI) i faktor XIIIa).

Fibrinogen je jedna od najvažnijih determinanti viskoznosti krvi od koje mnogo zavisi protok krvi kroz mikrocirkulaciju. Poznato je da je povećana viskoznost krvi faktor rizika za koronarnu okluzivnu bolest (31). Protok krvi kroz mikrocirkulaciju srca je, u stvari, funkcionalni protok krvi. Poznato je da, uprkos evidentne angiografski potvrđene maksimalne reperfuzije na nivou infarktne arterije, protok na nivou mikrocirkulacije može biti minimalan kod najmanje jedne četvrtine bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (32). Značaj aktivacije koagulacije i formiranja fibrina *in situ* u uslovima staze i ishemije distalno od okluzije infarktne arterije, kao i embolizacije tromba kod reperfuzionih procedura je takav da se uvek može govoriti samo o delimični reperfuziji i da će uvek veći ili manji deo miokarda ostati bez perfuzije (33).

Ukoliko ne dođe do terapijske, ili spontane reperfuzije, vremenom mlado fibrozno tkivo proliferiše u tromb tako da lumen infarktne arterije potpuno obliteriše (34).

Kod mladih bolesnika sa akutnim infarktom miokarda opisane su promene u arhitekturi fibrinskog ugruška, koji je čvršći i otporniji na fibrinolizu (4). Opisane su i disfibrinogenemije u kojima se stvaraju trombi koji su veoma otporni na fibrinolizu, a nosioci ovih gena su skloni akutnim infarktima organa (4).

Fibrinogen i drugi faktori rizika

Od klasičnih faktora rizika pušenje, hipertenzija i hronična inflamacija su naročito povezani sa povišenim vrednostima fibrinogena u krvi (9). Pušenje podiže nivo fibrinogena u krvi za više od 0,3 g/l (32), a takvo povećanje fibrinogena je vezano za povećan rizik od razvoja važnih kardiovaskularnih događaja za 40% (7). Potrebno je najmanje 5 godina da se nakon prestanka pušenja vrednosti fibrinogena vrata na vrednosti kod nepušača (7). Pasivno pušenje u nešto manjem stepenu podiže nivo fibrinogena u krvi.

Hipertenzija je, takođe, udružena sa većim vrednostima fibrinogena u krvi, i to najčešće u sklopu metaboličkog sindroma koji obuhvata još intoleranciju glukoze, hiperinsulinemiju, gojaznost, povećanu koncentraciju inhibitora-1 plazminogena i hipertrigliceridemiju. Pretpostavlja se da u osnovi ovog sindroma leži rezistencija tkiva na insulin i da hiperinsulinemija doprinosi povećanoj transkripciji gena za PAI-1 i fibrinogen u jetri.

U hroničnim inflamatornim procesima, bilo da su to određene hronične infekcije (naročito izazvane hlamidijom pneumonije i citomegalovirusom) ili autoimunske bolesti (kao što su reumatoidni artritis ili sistemski eritemski lupus), postoji stalno stvaranje proinflamatornih citokina koji indukuju transkripciju fibrinogena u jetri, tkivnog faktora u monocitima, endotelu i GMC, VIII faktora u jetri, PAI-1 u jetri, endotelu i adipocitima, što sve doprinosi prokoagulantnom stanju. Pokazana je i pozitivna korelacija između fibrinogena i C-reaktivnog proteina u zdravoj opštoj populaciji (36). Oba pomenuta parametra ukazuju na inflamatornu prirodu ateroskleroze i vrlo su značajni za prognozu ishoda svih manifestacija ateroskleroze (37).

Žene imaju nešto više vrednosti fibrinogena u krvi od muškaraca istih godina. Uzimanje kontraceptivnih sredstava povećava (38), dok estrogenska supstitucionna terapija u menopauzi smanjuje nivo fibrinogena u krvi (39).

Sa godinama postepeno raste njegova koncentracija. Hronična konzumacija alkohola blago smanjuje nivo fibrinogena u krvi (40).

Zaključak

Mesto fibrinogena u razvoju ateroskleroze i arterijske tromboze je verovatno značajno jer on učestvuje i u procesu nastanka i rasta plaka, moduliše hemoreološke osobine krvi, a čini i osnovu koagulumata tokom procesa tromboze.

Koncentracija fibrinogena u krvi je dobar nezavisan prognostički parametar za razvoj akutnog infarkta miokarda, kako kod zdravih odraslih osoba, tako i kod koronarnih bolesnika. Nivo fibrinogena u krvi je delimično genetski determinisan, ali i brojni faktori spoljašnje sredine utiču na njegov nivo.

Vrlo je bitan odnos između fibrinogena i nekih drugih važnih faktora rizika. Fibrinogen i holesterol imaju izgleda sinergistički učinak na razvoj akutnog koronarnog sindro-

ma. Moguće je da je fibrinogen jedna od najznačajnijih spona između pušenja i koronarne bolesti.

Veoma je mali broj lekova koji se mogu dugoročno primenjivati i smanjiti nivo fibrinogena u krvi, tako da za sada ne postoje kliničke studije o vrednosti ovakve terapije u lečenju i prevenciji akutnih koronarnih sindroma. Shodno tome, sve dok se ne dokaže da se smanjenjem nivoa fibrinogena u krvi smanjuje rizik za ispoljavanje koronarne bolesti, njegova uloga kao faktora rizika ostaje nedovoljno definisana.

L I T E R A T U R A

1. *Obradović S, Jovičić A, Đorđević D, Gligić B, Dinčić D, Stamatović D.* Haemostasis and atherosclerosis. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(2): 209–16. (in Serbian)
2. *Lusis AJ.* Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233–41.
3. *Thambyrajah J, Townend JN.* Homocysteine and atherothrombosis - mechanisms for injury. *Eur Heart J* 2000; 21(12): 967–74.
4. *Blomback B.* Fibrinogen and fibrin - proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res* 1996; 83(1): 1–75.
5. *Reganon E, Vila V, Ferrando F, Martinez-Sales V, Fayos L, Ruano M, et al.* Elevated high molecular weight fibrinogen in plasma is predictive of coronary ischemic events after acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1999; 82(5): 1403–5.
6. *Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Wellin L, Tibblin G.* Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311(8): 501–5.
7. *Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al.* Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2(8506): 533–7.
8. *Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258(9): 1183–6.
9. *Heinrich J, Assmann G.* Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2(3): 197–205.
10. *Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chamless LE.* Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96(4): 1102–8.
11. *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; 332(19): 635–41.
12. *Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, et al.* The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(9): 1063–70.
13. *Ernst E, Resch KL.* Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118(12): 956–63.
14. *Montalescot G, Ankri A, Vicaut E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D.* Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995; 92(1): 31–8.
15. *Jovičić A.* Contribution to drug therapy of brain infarction in the acute phase [dissertation]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1981. (in Serbian)
16. *Đorđević D.* Early prognosis of the ischemic brain disease outcome [master's thesis]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1996. (in Serbian)
17. *Lane DA, Grant PJ.* Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95(5): 1517–32.
18. *Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al.* Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93(3): 440–9.
19. *Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L, Wilhelmsen L, Tiret L.* European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions of Europe. Evidence for gender-genotype-environment interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(1): 96–104.
20. *Tybjærg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, Abildgaard S, Schnohr P, Nordestgaard BG.* A common mutation (G-455-A) in the b-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A Study of 9.127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Invest* 1997; 99(2): 3034–9.
21. *de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Jansen H, Groenemeter B, et al.* -455G/A poly-

- morphism of the beta fibrinogen gene is associated with progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for acute phase reaction pattern of fibrinogen. *Regress group Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(2): 265–71.
22. *Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, Green F, Yudkin J.* Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 457–61.
 23. *Gardemann A, Schwartz O, Haberboch W, Katz N, Weiss The, Tillmanus H,* et al. Positive association of the beta fibrinogen H1/H2 gene variation to the basal fibrinogen levels and to increase in fibrinogen concentration during acute phase reaction but not to coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1997; 77(6): 1120–6.
 24. *Muszbek L, Adány R, Mikkola H.* Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I Structure, distribution, activation and function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33(5): 357–421.
 25. *Curran JM, Evans A, Arveiler D, Luc G, Ruidavets JB, Humphries SE,* et al. The α -fibrinogen T/A 312 polymorphism in the ECTIM study. *Thromb Haemost* 1998; 79(5): 1057–8.
 26. *Smith EB, Thompson WD.* Fibrin as a factor in atherosclerosis. *Thromb Res* 1994; 73(1): 1–19.
 27. *Davies MJ.* The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83(3): 361–6.
 28. *Dinčić D.* Correlation of the severity of ischemic heart disease with genetic polymorphism and lipoprotein (a) concentration [dissertation]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 2001. (in Serbian)
 29. *Österud B.* A global view on the role of monocytes and platelets in atherogenesis. *Thromb Res* 1997; 85(1): 1–22.
 30. *Chooi CC, Gallus AS.* Acute phase reaction, fibrinogen level and thrombus size. *Thromb Res* 1989; 53(5): 493–501.
 31. *Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD.* Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21(7): 515–20.
 32. *Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S,* et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93(1): 1993–9.
 33. *Topol EJ.* Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000; 83(1): 122–6.
 34. *Tatić V.* Atherosclerosis of coronary arteries. In: *Tatić V.* editor. *Pathology of Blood Vessels.* Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. (in Serbian)
 35. *Mennen LI, Balkau B, Charles M-A, D'Hour A, le Manff JM.* Gender differences in the relation between fibrinogen, tissue-type plasminogen activator antigen and markers of insulin resistance: effects of smoking. *Thromb Haemost* 1999; 82(3): 1106–11.
 36. *Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E,* et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population - relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 805–10.
 37. *Ridker PM.* Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 53–9.
 38. *Kluft C, Lansink M.* Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 315–26.
 39. *Meade TW.* Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 765–9.
 40. *Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D.* Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl H): 11–7.

Rad je primljen 3. I 2002. god.