

# Factores de Risco Cardiovascular: Componentes Hemorreológicos e Hemostasiológicos [12]

J. MARTINS E SILVA, CARLOTA SALDANHA

Unidade de Biopatologia Vascular do Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal  
Instituto de Biopatologia Química da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (2):161-182

## RESUMO

A origem e objectivos primordiais do Projecto Framingham são analisados a par com o conceito de factor de risco cardiovascular. São referidos os factores de risco tradicionais (dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e intolerância à glicose, idade, sexo masculino, antecedentes familiares de doença cardiovascular, obesidade) e indicados outros factores predisponentes e biomarcadores (em circulação, físicos, morfológicos e genómicos) de doença cardiovascular. Deste conjunto é realçada a importância de alguns factores hemorreológicos e hemostasiológicos como predizentes e ou indicadores da doença aterosclerótica e eventos cardiovasculares resultantes.

As dificuldades ainda verificadas na definição do risco cardiovascular resultam da aglutinação sob a mesma designação, de diferentes anomalias, de metodologias sugeridas no mesmo estudo, e das diferentes repercussões que uma dada situação pode ter nos sectores vasculares diferentes. Adicionalmente diferentes factores de risco ou biomarcadores representam aspectos singulares, enquanto outros identificam agregados de indicadores, de vias fisiopatológicas ou etiológicas. A futura identificação genómica e ou proteómica dos mecanismos de doença cardiovascular contribuirá decerto para o esclarecimento da situação.

## Palavras-Chave

Biomarcadores; Doença cardiovascular; Factores de risco; Hemorreologia.

## ABSTRACT

### Cardiovascular Risk Factors: Hemorheologic and Hemostatic Components

The original objectives of the Framingham Project are presented along with the concept of cardiovascular risk factors. The traditional risk factors (dyslipidemia, hypertension, smoking, diabetes/glucose intolerance, age, male gender, family history, and obesity) are discussed together with other predisposing factors and biomarkers of cardiovascular disease (circulating in the blood, physical, morphologic and genomic). Of these, certain hemorheologic and hemostatic factors are highlighted as predictors and/or markers of atherosclerosis and subsequent cardiovascular events.

The difficulties encountered in defining cardiovascular risks are the result of different abnormalities being given the same name, different methodologies being used for the same problem, and the different effects that a given condition may have on different vascular sectors.

Additionally, some risk factors or biomarkers represent single problems, whereas others identify aggregations of indicators, pathophysiological pathways or etiologies.

In the future, genomic and/or proteomic identification of cardiovascular disease mechanisms may help to clarify the situation.

## Key words

Biomarkers; Cardiovascular disease; Hemorheology; Risk factors

## 1. ORIGEM DO PROJECTO FRAMINGHAM

O crescimento acelerado da mortalidade por doença cardiovascular desde o princípio do século XX atingiu níveis alarmantes em 1923. A ciência médica da época limitava-se a adiantar sugestões sobre a causa e o tratamento da doença isquémica do miocárdio. Admitia-se, por exemplo, que o exercício físico era prejudicial se houvesse a mais leve suspeita de cardiopatia, os indivíduos com sardas teriam predisposição aumentada e as mulheres seriam raramente afectadas.

Sendo aquela situação insustentável, foram desencadeados alguns estudos que visavam o esclarecimento das causas de mortalidade por doença cardiovascular <sup>(1)</sup>.

Os resultados então obtidos, mais especulativos do que conclusivos, a par com a ausência de mulheres nas amostras estudadas, justificaram a reformulação dos estudos epidemiológicos na década de 40 do século anterior por intermédio de Ancel Keys (impulsionador do “Seven Countries Studies”) <sup>(2)</sup> e Thomas Dawber (promotor e primeiro director do projecto “Framingham Heart Study”) <sup>(3)</sup>. O projecto “Framingham Heart Study”, que tinha por objectivo primordial a identificação dos principais factores e características eventualmente associados à doença cardiovascular, e que marcou também o começo dos estudos epidemiológicos, foi iniciado em 1948 sob a direcção o National Heart Institute (actualmente designado National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI). No estudo foram incluídos 5.209 habitantes (de ambos os sexos, com idades entre 30 e 62 anos) da cidade norte-americana de Framingham (Estado de Massachusetts). Através de exame físico exaustivo e avaliação do estilo de vida de cada indivíduo participante, realizado de dois em dois anos, foram identificados os principais *factores de risco* das doenças cardiovasculares <sup>(3,4)</sup>.

De 1966 a 1979 o projecto Framingham foi liderado por William Kannel. Em 1968, o projecto esteve em risco de ser interrompido por cessação de financiamento do NIH. O profundo desagrado dos participantes no projecto, o apoio da opinião pública e a campanha dinamizada por Thomas Dawber impediram a concretização daquela medida. O projecto continuou a receber

## 1. ORIGIN OF THE FRAMINGHAM PROJECT

The accelerating rise in mortality from cardiovascular disease since the beginning of the 20th century had reached alarming proportions by 1923. The medical knowledge of the time was limited to putting forward suggestions on the causes and treatment of ischemic myocardial disease. It was thought, for example, that exercise was harmful if there was the slightest suspicion of heart disease, that individuals with freckles were more at risk, and that women were rarely affected.

Given this unsatisfactory state of affairs, a series of studies were carried out intended to clarify the causes of death from cardiovascular disease <sup>(1)</sup>.

The results of these studies, which were speculative rather than conclusive and included no female subjects, led to the redesign of epidemiologic studies in the 1940s under the leadership of Ancel Keys, responsible for the Seven Countries Study <sup>(2)</sup>, and Thomas Dawber, instigator and first director of the Framingham Heart Study <sup>(3)</sup>. The original aim of the latter, the first epidemiologic study of cardiovascular disease, was to identify the main factors and characteristics associated with the disease. Begun in 1948 under the direction of the American National Heart Institute (now the National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI), it included 5209 inhabitants of the city of Framingham, Massachusetts, of both sexes and aged between 30 and 62. Each of them underwent a comprehensive physical examination and lifestyle assessment every two years in order to identify the main risk factors for cardiovascular disease <sup>(3,4)</sup>.

From 1966 to 1979 the Framingham project was headed by William Kannel. In 1968 the decision of the National Institutes of Health (NIH) to end funding meant it was in danger of being terminated, but strong opposition from the participants in the study and the public, together with a campaign led by Thomas Dawber, prevented this move. The project continued to receive some funding and was relocated to Boston University School of Medicine, where Dawber was professor, and has continued with support from the NHLBI and Boston University.

The study population almost doubled in 1971

algum financiamento, sendo a sua sede re-instalada em Boston University School of Medicine, onde Dawber era professor. Desde então o projecto prosseguiu com o apoio do NHLBI e da Boston University.

A amostra quase duplicou em 1971, com a inclusão dos descendentes do primeiro grupo e respectivos cônjuges. Actualmente está a ser incorporado o terceiro grupo de indivíduos observados, constituído por cerca de 3.500 descendentes (netos) do grupo original, nos quais se pretende analisar a relação entre factores genéticos e a patologia cardiovascular, abrاندendo o estudo também a osteoporose, doenças oculares e pulmonares, entre outros tópicos. Os médicos, demais pessoal da área da saúde e o público em geral dispõem de informação actualizada sobre as principais etapas e desenvolvimento do projecto Framingham numa página especial do NHLBI.

Mais estudos epidemiológicos foram iniciados na década de 50 em outras cidades norte-americanas (Minneapolis, Albany, Los Angeles, Chicago), aproximadamente com o mesmo propósito. Porém, somente o estudo de Framingham atingiu a notoriedade e continuou a ser uma referência actualizada em estudos epidemiológicos no âmbito da clínica geral e, particularmente, da cardiologia preventiva.

A habitual dificuldade na mudança de comportamentos individuais, junto com a resistência às primeiras conclusões obtidas por parte da American Medical Association, da American Heart Association e da classe médica em geral, explica a pouca importância em que foi tido o conceito de que as doenças ateroscleróticas poderiam ser prevenidas e os seus efeitos minimizados através de alterações no estilo de vida e hábitos individuais. Em contrapartida, foi aceite com maior facilidade a recomendação de diagnosticar e instituir medidas terapêuticas para a afeção aterosclerótica<sup>(5,6)</sup>.

O cepticismo manteve-se inalterado durante décadas e, relativamente a alguns dos factores de risco, ainda persiste entre sectores médicos e da população. A designação "factor de risco", proposta originalmente por Kannel<sup>(7)</sup>, não indica necessariamente uma causa ou relação directa com determinado efeito, sendo melhor usada como predizente de doença e/ou mortalidade<sup>(8)</sup>. Alguns daqueles factores em que foi demonstrada uma associação forte, constante e independente

with the inclusion of the children of the initial group and their spouses. A third group is currently being added, around 3500 grandchildren of the original group, who will be studied to examine the relation between genetic factors and cardiovascular disease as well as osteoporosis, eye disease and lung disease, among other aims. Up-to-date information on the main stages of the Framingham study are available to physicians, other health care professionals and the general public on the NHLBI website.

Other epidemiologic studies with similar aims were launched in the 1950s in other American cities including Minneapolis, Albany, Los Angeles, and Chicago. However, only the Framingham study became famous, and it has remained a continually updated reference for epidemiologic studies in general medicine and particularly in preventive cardiology.

The often-encountered difficulty in changing behavior, together with the resistance to the study's initial conclusions by the American Medical Association, the American Heart Association and the medical community in general, meant that little importance was given at first to the idea that atherosclerotic disease could be prevented and its effects reduced by changes in lifestyle and personal habits. However, the recommendation that atherosclerotic disease should be diagnosed and treated gained wider acceptance<sup>(5,6)</sup>.

This scepticism remained unchanged for decades and still persists among some doctors and the public with regard to certain risk factors. The term 'risk factor', originally proposed by Kannel<sup>(7)</sup>, does not necessarily indicate a direct causal relationship with a particular effect; it is better used to describe a predictor of disease and/or mortality<sup>(8)</sup>. Some factors, which have been shown to have a strong, constant and independent association with cardiovascular events, are known as 'traditional', while others, which are less well explored or established, are termed 'predictors' or 'biomarkers'.

Furthermore, absolute risk can be judged to be high, moderate or low, depending on the number of factors present and the length of exposure. The likelihood of suffering a cardiovascular event, such as myocardial ischemia or death from heart failure, within ten years<sup>(9)</sup>, will govern decisions on whether to begin

com eventos cardiovasculares são designados “tradicionais”, sendo os restantes factores, menos esclarecidos ou incertos, considerados “predizentes” ou “biomarcadores”

Adicionalmente, o risco absoluto pode ser considerado elevado, moderado ou baixo, tendo em conta o número de factores acumulados e o período de exposição. A probabilidade de desenvolvimento de um evento cardiovascular (isquémia do miocárdio ou morte por falência cardíaca) nos dez anos seguintes<sup>(9)</sup> tende a determinar a decisão de instituir medicação apropriada<sup>(10)</sup>.

Na sequência dos estudos realizados no âmbito do projecto Framingham ou equivalentes foram estabelecidos os seguintes factores de risco principais, ou “tradicionais”<sup>(1, 11)</sup>: aumento da concentração sérica do colesterol total e associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis baixos do colesterol associado à lipoproteína de elevada densidade (HDL), aumento da pressão arterial, intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade, idade, pós-menopausa (na mulher) e antecedentes familiares ou cardiopatia isquémica (*Quadro I*).

*Quadro I*

**Alguns Factores de Risco e Biomarcadores de Doença Cardiovascular**

**Principais factores de risco**

- Hipercolesterolemia total e aumento LDL-colesterol; diminuição da HDL-colesterol
- Hipertensão arterial
- Intolerância à glicose; diabetes mellitus
- Tabagismo (principalmente de cigarros)
- Obesidade total e abdominal
- Inactividade física
- Sexo masculino; pós-menopausa (sexo feminino)
- Envelhecimento
- Antecedentes familiares de cardiopatia isquémica prematura

**Outros factores predisponentes**

- Características étnicas
- Factores psico-sociais
- Dieta do “tipo ocidental”

**Biomarcadores** (na circulação)

- Lipídicos Apo B/A1  
Triglicéridos  
Lipoproteína (a)

appropriate medication<sup>(10)</sup>.

On the basis of studies arising from Framingham and similar projects, a list of major, or traditional, risk factors was drawn up<sup>(1, 11)</sup>, including elevated total serum cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, high blood pressure, glucose intolerance and/or diabetes, smoking, obesity, age, the postmenopausal period in women and a family history of ischemic heart disease (*Table I*).

*Table I*

**Some risk factors and biomarkers of cardiovascular disease**

**Main risk factors**

- Hypercholesterolemia and elevated LDL-cholesterol; low HDL-cholesterol
- Hypertension
- Glucose intolerance and diabetes
- Smoking (particularly cigarettes)
- Overall and abdominal obesity
- Sedentary lifestyle
- Male gender or post-menopausal period in women
- Ageing
- Family history of premature ischemic heart disease

**Other predisposing factors**

- Ethnicity
- Psychosocial factors
- Western-type diet

**Circulating biomarkers**

- Lipids Apo B/A1  
Triglycerides  
Lipoprotein(a)
- Inflammatory (PCR)  
(IL 6 and 18)  
(Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ )  
Cell adhesion molecules
- Hemostatic and prothrombotic  
Fibrinogen  
Homocysteine  
D-dimers  
Amyloid A  
Tissue plasminogen activator (tPA)  
Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)
- Oxidants oxLDL  
Isoprostanes
- Nitric oxide inhibitors  
Asymmetric dimethylarginine

- Inflamatórios (PCR)  
(IL 6 e 18)  
Factor de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ )  
Moléculas de adesão celular
- Hemostasiológicos e pró-trombóticos  
Fibrinogénio  
Homocisteína  
Dímeros-D  
Amilóide A  
Activador do plasminogénio tecidual (tPA)  
Inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1)
- Oxidantes LDL ox  
Isoprostanos
- Inibidores de monóxido de azoto (NO)  
Dimetilarginina assimétrica

#### Biomarcadores imagiológicos

- Espessamento da íntima e média carotídeas
- Calcificação coronária

#### Outros biomarcadores físicos

- Hipertrofia ventricular esquerda
- Fibrilhação auricular
- Falência cardíaca
- Doença arterial periférica

#### Biomarcadores genómicos/proteómicos

- Polimorfismos

Baseado em Stampfer et al.<sup>(6)</sup>, Maas and Böger<sup>(62)</sup>, Pearson e Cols<sup>(74)</sup>, Manolio<sup>(72)</sup>.  
Abreviaturas: LDL - Lipoproteína de baixa densidade; LDL-Ox - LDL oxidada; HDL - Lipoproteína de elevada densidade.

## IDENTIFICAÇÃO DOS FACTORES DE RISCO TRADICIONAIS

Trinta anos depois de o projecto Framingham ser iniciado era já reconhecida a relação entre a mortalidade precoce por doença aterosclerótica coronária (e cerebrovascular) e diversos factores de risco, identificados em portadores que não se haviam apercebido da sua existência nem da respectiva evolução patológica<sup>(12,13)</sup>.

Nos finais da década de 70 estava demonstrada a relação entre aterosclerose e hipercolesterolemia; surgiam os primeiros trabalhos que associavam o desenvolvimento e progressão da lesão aterosclerótica ao aumento persistente da concentração lipídica (sobretudo do colesterol) no sangue<sup>(4)</sup>; era evidenciada a importância da colesterolemia como índice predizente da doença aterosclerótica coronária<sup>(14)</sup> e o valor anti-aterogénico de concentrações elevadas de HDL<sup>(15)</sup>. Por fim, na década de

#### Imaging biomarkers

- Carotid intima and media thickening
- Coronary calcification

#### Other physical biomarkers

- Left ventricular hypertrophy
- Atrial fibrillation
- Heart failure
- Peripheral artery disease

#### Genomic and proteomic biomarkers

- Polymorphisms

Based on Stampfer et al.<sup>(6)</sup>, Maas and Böger<sup>(62)</sup>, Pearson et al.<sup>(74)</sup> and Manolio<sup>(72)</sup>  
LDL: Low-density lipoprotein; oxLDL: oxidized LDL; HDL: High-density lipoprotein

## IDENTIFICATION OF TRADITIONAL RISK FACTORS

Thirty years after the beginning of the Framingham project, it was already clear that there was a relation between early death from coronary and cerebrovascular atherosclerotic disease and various risk factors, as found in individuals who were unaware that they were at risk or that the disease had begun<sup>(12,13)</sup>.

By the late 1970s, the relation between atherosclerosis and hypercholesterolemia had been shown by the first studies linking the development and progression of atherosclerotic lesions to persistently elevated concentrations of lipids, especially cholesterol, in the blood<sup>(4)</sup>, and the importance of hypercholesterolemia as a predictor of coronary atherosclerotic disease<sup>(14)</sup> and the antiatherogenic properties of high levels of HDL cholesterol<sup>(15)</sup> had been demonstrated. Finally, in the 1990s, the importance of total and LDL and HDL cholesterol was established in assessing lipid metabolism and deposition on the vessel wall, while attention was beginning to focus on the ratio between total and HDL cholesterol as an aid to evaluating the atherogenic potential of lipemia<sup>(16)</sup>. Through these and other epidemiologic studies, dyslipidemia came to be seen as one of the main factors predicting cardiovascular risk<sup>(17,18)</sup>.

Although raised blood pressure was seen as significant, labile hypertension and systolic pressure were considered of little or no importance<sup>(19,20)</sup>; in 1951 there were even neurologists who thought it appropriate to increase blood pressure in patients with transient ischemic attack<sup>(21)</sup>. It was not until 1970 that the

noventa foi estabelecida a importância da concentração de colesterol, total e associado às lipoproteínas (LDL e HDL), para uma melhor avaliação do metabolismo e da presumível deposição lipídica na parede vascular; igualmente, começou a ser valorizada a relação entre o colesterol total e colesterol-HDL na avaliação do potencial aterogénico da lipídemia<sup>(16)</sup>. Através deste e outros estudos epidemiológico, a dislipídemia, foi considerada um dos principais factores predizentes do risco cardiovascular<sup>(17, 18)</sup>.

Embora o aumento da tensão arterial fosse considerado relevante, a hipertensão lábil e os valores sistólicos eram pouco ou nada valorizados<sup>(19, 20)</sup>; em 1951 havia neurologistas que consideravam ser adequado *aumentar* a tensão arterial nos doentes com acidente isquémico transitório<sup>(21)</sup>. Somente a partir de 1970 foi demonstrada a importância do tratamento da hipertensão arterial como medida preventiva do acidente vascular cerebral<sup>(22)</sup>.

Igualmente, era menorizada a contribuição da hipertensão arterial para a ocorrência de eventos de falência cardíaca<sup>(23)</sup>. Entretanto, observou-se uma interrelação acentuada entre os valores da pressão arterial, a incidência de cardiopatia isquémica e de todas as causas de mortalidade<sup>(4, 24-26)</sup>, em qualquer idade ou sexo<sup>(26)</sup>. Presentemente não subsistem dúvidas de que o risco cardiovascular aumenta com os valores da pressão arterial sistólica<sup>(27)</sup>, sendo aquele risco acentuado com a idade para quaisquer valores tensionais<sup>(26, 28)</sup>. O risco gerado pela elevação da pressão arterial é aumentado pela coexistência de dislipídemia, diabetes, doença cardiovasculares, renal ou arteriopatia periférica<sup>(28)</sup>.

Admitia-se que a diabetes mellitus manifesta constituía um factor pro-aterogénico<sup>(29)</sup>; a situação veio a ser esclarecida na década de 90, ao verificar-se que a intolerância à glicose era, por si, um relevante factor predisponente da patologia aterosclerótica cardiovascular<sup>(30-32)</sup>.

Os primeiros resultados sobre a associação do fumo de cigarro com a doença aterosclerótica coronária foram publicados no fim da década de 50<sup>(33)</sup>, sendo completados poucos anos mais tarde pela observação de que os grandes fumadores (de cigarro) têm cerca do triplo da probabilidade em sofrerem de um enfarte de miocárdio do que a restante população (não fumadores, antigos fumadores e fumadores de

importância de tratar hipertensão em prevenindo stroke was demonstrated<sup>(22)</sup>.

Similarly, the role of hypertension in heart failure was underestimated<sup>(23)</sup>. Since then, however, a strong correlation has been observed between blood pressure, ischemic heart disease and all-cause mortality<sup>(4, 24-26)</sup> for all age-groups and both sexes<sup>(26)</sup>. Nowadays there is no doubt that cardiovascular risk increases with systolic blood pressure<sup>(27)</sup>, or that the risk is heightened with ageing irrespective of blood pressure levels<sup>(26, 28)</sup>. It is further increased by concomitant dyslipidemia, diabetes, and cardiovascular, renal or peripheral artery disease<sup>(28)</sup>.

Although it was recognized that clinical diabetes was a proatherogenic factor<sup>(29)</sup>, the picture became clearer in the 1990s when it was confirmed that glucose intolerance was itself a significant predisposing factor for atherosclerotic cardiovascular disease<sup>(30-32)</sup>.

The first evidence of a link between cigarette smoking and coronary disease was published in the late 1950s<sup>(33)</sup>; this was reinforced a few years later by the observation that heavy cigarette smokers were three times as likely to suffer myocardial infarction (MI) than non-smokers, ex-smokers, and those who smoked pipes or cigars<sup>(34)</sup>. It is now known that smoking not only brings forward the likelihood of a cardiovascular event by around ten years but is also a predictor of premature ischemic accidents with high mortality<sup>(36)</sup>.

Around the same time, it was suggested that there could be a link between obesity and early death from cardiovascular disease<sup>(37)</sup>; this was later confirmed by evidence that obesity predisposes to atherosclerotic lesions<sup>(38)</sup>.

The benefits of physical exercise in cardiovascular disease prevention were first recognized in the early 1950s<sup>(39)</sup>; previously, it had been discouraged<sup>(40)</sup>. The first epidemiologic studies indicated that coronary disease was more common in physically inactive individuals, and this conclusion was generally accepted by 1978<sup>(41)</sup>. More recently, the recommendation has been for regular moderate exercise<sup>(42, 43)</sup>, since it has been demonstrated that vigorous exercise can cause cardiac arrest<sup>(44)</sup>, possibly as a result of oxidative stress<sup>(45)</sup>. Regular moderate exercise improves endothelial function, physical capacity and collateral irrigation in patients with ischemic heart disease<sup>(46)</sup>, as well as slowing the



cachimbo ou charuto)<sup>(34)</sup>. Presentemente, está estabelecido que fumar antecipa em cerca de dez anos a ocorrência de um evento cardiovascular<sup>(35)</sup>, sendo ainda um factor predizente de acidentes isquémicos prematuros com elevado grau de mortalidade<sup>(36)</sup>.

Aproximadamente na mesma época foi referida a possível relação entre a obesidade e a mortalidade precoce por doença cardiovascular<sup>(37)</sup>, sendo posteriormente estabelecido o efeito predisponente da obesidade no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas<sup>(38)</sup>.

Os benefícios do exercício físico na prevenção da doença cardiovascular começaram a ser reconhecidos no início da década de 50<sup>(39)</sup>, porque até então era desaconselhado<sup>(40)</sup>. Surgiam os primeiros resultados epidemiológicos concludentes sobre a maior frequência da doença arterosclerótica coronária nos indivíduos fisicamente inactivos, o que foi aceite como facto indiscutível a partir de 1978<sup>(41)</sup>. Mais recentemente passou a ser aconselhada a prática de exercício regular e moderado<sup>(42, 43)</sup>, ao demonstrar-se que a actividade vigorosa pode ser uma causa potencial de crises cardíacas<sup>(44)</sup>, eventualmente relacionadas com o aumento do stress oxidativo<sup>(45)</sup>. O exercício físico moderado e regular melhora a função endotelial, a capacidade física e o aumento da irrigação colateral em doentes com cardiopatia isquémica<sup>(46)</sup>, além de prevenir a progressão da aterosclerose coronária<sup>(47)</sup> e reduzir outros factores de risco<sup>(48)</sup>. Em particular, tem sido evidenciado o efeito benéfico do exercício na prevenção dos principais eventos trombóticos<sup>(49, 50)</sup>.

O sexo masculino (e a pós-menopausa nas mulheres), bem como a idade e os antecedentes familiares da doença isquémica precoce, incluem também entre os factores de risco tradicionais, distinguindo-se dos restantes já referidos por não serem modificáveis<sup>(8, 51, 52)</sup>.

A influência do sexo masculino, bem como a predisposição familiar, como factor de risco cardiovascular, é reconhecida mas ainda não completamente explicável pelos mecanismos disponíveis<sup>(53, 54)</sup>. O sexo feminino revelou-se predizente de maior sobrevivência e menor mortalidade<sup>(55)</sup>. A possível explicação hormonal (diminuição de estrogéneos), a propósito da maior incidência da cardiopatia isquémica nas mulheres pós-menopausicas<sup>(56)</sup>, não tem sido confirmada pelos ensaios clínicos entretanto

progression of coronary atherosclerosis<sup>(47)</sup> and reducing other risk factors<sup>(48)</sup>. In particular, there is strong evidence of the benefit of exercise in preventing major thrombotic events<sup>(49, 50)</sup>.

Male gender and the postmenopausal period in women, as well as age and family history of premature ischemic disease, are also among the traditional risk factors, but differ in that they are not modifiable<sup>(8, 51, 52)</sup>.

The importance of male gender as a cardiovascular risk factor, together with family history, is recognized, but cannot be fully explained by known mechanisms<sup>(53, 54)</sup>. Female gender predicts longer survival and lower mortality<sup>(55)</sup>. A possible hormonal cause - reduced estrogen levels - suggested by the higher incidence of ischemic heart disease in postmenopausal women, has not been confirmed by clinical trials using hormone replacement<sup>(57, 58)</sup>. However, it is possible that the absence of the pleiotropic and protective effects of estrogen, particularly in modulating endothelial function, lipidemia and fibrinolysis<sup>(59)</sup>, could explain the high incidence of cardiovascular disease in postmenopausal women, even though its onset is on average ten years later than in men<sup>(60)</sup>.

The predisposition, seen more in men than in women, towards cardiovascular disease shown by individuals with at least one parent affected by premature ischemic heart disease, suggests the influence of an as yet undiscovered independent hereditary or genetic factor<sup>(61)</sup>.

Cardiovascular risk increases with age<sup>(11)</sup>, but it is unclear whether this association is independent or results from prolonged exposure to other risk factors, particularly metabolic ones<sup>(62)</sup>. Given that the development of atherosclerotic lesions in the coronary arteries varies between individuals of the same age, it has been proposed that it is in fact the age of the arteries themselves that determines cardiovascular risk<sup>(9)</sup>. However, the main traditional risk factors are generally found at more advanced ages, although this is not an inevitable consequence of ageing or genetics<sup>(63)</sup>.

During the 1970s, there were doubts concerning the usefulness of intervention in risk factors for atherosclerotic coronary disease, particularly hyperlipidemia<sup>(64)</sup>. Twenty years later, the question was rather when, who and how to treat in order to reduce the risk of atherosclerosis and its complications. This change of attitude

realizados com hormonas de substituição<sup>(57, 58)</sup>. Não se exclui, porém, que a ausência dos efeitos pleiotrópicos e protectores dos estrogéneos (designadamente como moduladores da função endotelial, da lipídemia e fibrinólise<sup>(59)</sup>), justifique a incidência elevada da doença cardiovascular nas mulheres após a menopausa, embora ainda que retardada em cerca de dez anos relativamente aos homens<sup>(60)</sup>.

A predisposição para a doença cardiovascular manifestada pelos indivíduos (mais nos homens do que mulheres) em que pelo menos um dos progenitores havia sido afectado por cardiopatia isquémica prematura, sugere a intervenção de um factor independente hereditário e ou mecanismo genético a esclarecer<sup>(61)</sup>.

Por seu lado, o risco cardiovascular aumenta com a idade<sup>(11)</sup>, sendo discutível se aquela interacção é independente ou reflecte a exposição prolongada a diversos outros factores de risco, designadamente de natureza metabólica<sup>(62)</sup>. Atendendo a que o desenvolvimento da lesão aterosclerótica nas coronárias varia de indivíduo para indivíduo com idades equivalentes, foi proposto que é a *idade das artérias* a definir o risco cardiovascular<sup>(9)</sup>. Na generalidade, contudo, os principais factores de risco tradicionais prevalecem nas idades mais avançadas, embora não sejam uma consequência inevitável do envelhecimento ou de ordem genética<sup>(63)</sup>.

Na década de 70 era questionada a validade de uma abordagem terapêutica dos factores de risco da doença aterosclerótica coronária, designadamente a hiperlipídemia<sup>(64)</sup>. Vinte anos depois passou a ser discutido *quando, quem e como* tratar os doentes, de forma a minimizar os seus riscos (associados com a aterosclerose) e respectivas complicações. Aquela mudança de atitude clínica perante a mesma situação resultou do enorme progresso registado na investigação científica, nos resultados obtidos sobre as causas e mecanismos da aterosclerose, nas medidas preventivas instituídas e numa vigorosa intervenção terapêutica, não só sobre os factores de risco tradicionais mas ainda nos que foram entretanto identificados. Está amplamente confirmado que os factores de risco tradicionais existem em quase todos os doentes afectados por doença cardiovascular<sup>(35, 65)</sup>.

Também não subsistem dúvidas de que a prevenção dos factores de risco bem como o seu tratamento reduzem significativamente a

resultado de significant advances in scientific knowledge following research on the causes and mechanisms of atherosclerosis, as well as increased use of preventive measures and aggressive therapeutic interventions in both traditional risk factors and others that had been identified more recently. It has been clearly demonstrated that traditional risk factors are to be found in almost all patients with cardiovascular disease<sup>(35, 65)</sup>.

There is likewise little doubt that prevention of risk factors, as well as treatment, significantly reduces the likelihood of an episode of myocardial ischemia<sup>(66, 67)</sup>. The marked decline in mortality from ischemic heart disease probably reflects the importance of primary and secondary prevention measures<sup>(68)</sup>.

## NEW RISK FACTORS AND BIOMARKERS

In half of patients with cardiovascular disease, none of the traditional risk factors are identified<sup>(52)</sup>. This appears to be because the time that each patient has been exposed to at least one risk factor has not been properly assessed. It has been shown that, following such assessment, almost all patients who suffered a cardiovascular event had in fact been exposed to various risk factors<sup>(35, 65)</sup>.

Meanwhile, recent high-quality clinical trials have shown that reducing traditional cardiovascular risk factors is only effective in 20% to 40% of cases<sup>(69, 70)</sup>. This means that the search is on for new risk factors<sup>(52)</sup>. Twenty-five years ago<sup>(71)</sup>, a list of hundreds of possible risk factors was published, most of which are still not accepted on the basis of established criteria<sup>(8, 72)</sup>, which include that: (i) they should be present to a significant extent in a particular condition; (ii) they should be reduced by appropriate corrective measures; (iii) they should represent independent information on risk or prognosis; (iv) their mechanism of action should be identified; and (v) the test used should have suitable sensitivity, specificity and reproducibility, and should be available for routine use.

Other issues that must be addressed when proposing new modifiable risk factors include possible changes over time in their clinical impact and corresponding risk categories, the introduction of new therapies, and overlapping



probabilidade de um episódio de isquémia do miocárdio<sup>(66, 67)</sup>. A acentuada redução da mortalidade por cardiopatia isquémica reflectirá a importância das medidas de prevenção (primária e secundária) instituídas<sup>(68)</sup>.

## NOVOS FACTORES DE RISCO E BIOMARCADORES

Em cerca de metade de todos os doentes com doença cardiovascular não se identifica nenhum dos factores de risco tradicionais<sup>(52)</sup>. Esta realidade parece resultar de não ser sistematicamente avaliada em cada doente o tempo a que esteve exposto a pelo menos um dos factores de risco. Ao proceder-se aquela avaliação foi comprovado que a exposição prévia a diversos factores de risco era uma situação comum em quase todos os doentes que desenvolviam um evento cardiovascular<sup>(35, 65)</sup>.

Entretanto, foi verificado em ensaios clínicos recentes e rigorosos que a redução efectiva dos factores tradicionais de risco cardiovascular variava apenas entre 20 a 40%<sup>(69, 70)</sup>. Perante aquela discrepância novas estratégias tiveram de ser elaboradas e novos factores de risco pesquisados<sup>(52)</sup>. Cerca de vinte e cinco anos<sup>(71)</sup> antes foram propostas várias centenas de eventuais factores de risco que, na grande maioria, ainda hoje não têm aceitabilidade, de acordo com alguns dos critérios reconhecidos<sup>(8, 72)</sup> designadamente: (i) existir em proporção relevante de determinada situação ou doença; (ii) ser reduzido pelas medidas correctoras instituídas; (iii) representar uma informação independente (risco ou prognóstico da doença); (iv) identificar o mecanismo de acção do factor de risco; (v) o teste utilizado ter sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e estar disponível para exames de rotina.

Uma outra dificuldade que não se pode ignorar na aceitação de novos factores de risco modificáveis resulta de um conjunto de circunstâncias, p.ex. (i) alteração potencial do impacto clínico e dos respectivos limites de risco com o tempo, (ii) instituição de novas terapêuticas e (iii) identificação da sobreposição e agregação de factores de risco para a mesma ou diferentes situações.

Algumas destas limitações poderão também repercutir-se nos factores de risco tradicionais<sup>(52)</sup>,

and aggregation of risk factors for the same or different conditions.

Some of these limitations may also affect traditional risk factors<sup>(52)</sup>, which may thus require re-evaluation in the future. At the same time, some of the above criteria explain why certain risk factors that clearly have an independent effect on cardiovascular disease continue to be termed biomarkers or predictors<sup>(6)</sup>. There is accordingly still some uncertainty as to the distinction between causal and predictive or associated risk factors<sup>(73)</sup>.

Assessment of predictive risk factors has been based on a reliable series of diverse biomarkers which can all be used to measure, directly or indirectly, or to monitor abnormalities detected in individuals with documented atherosclerotic disease. Markers of cardiovascular risk are not only useful for complementing assessment of overall risk using traditional risk factors; they can also be used to help in therapeutic decision-making<sup>(74)</sup>. Such markers may be detected in the circulation (serum or plasma), or they may be physical, detected by imaging techniques, or genomic or proteomic (*Table I*).

An analysis of the clinical applications of these markers in overall assessment and as specific and sensitive indicators of cardiovascular risk is beyond the scope of this article. We will simply highlight the importance of hemorheologic and hemostatic parameters as potential cardiovascular biomarkers or risk factors. Among these parameters are leukocyte count, hematocrit, plasma viscosity, and fibrinogen<sup>(75, 76)</sup>.

Hemorheologic and hemostatic parameters

Leukocytes significantly affect blood flow at the microcirculation level, particularly when their concentration rises or when they have morphologic or structural abnormalities that reduce their deformability<sup>(77)</sup>. Leukocyte count can be within normal limits and still obstruct vascular flow<sup>(78-80)</sup>. Several epidemiologic studies have shown that leukocyte count is a strong independent predictor of the occurrence and severity of atherosclerotic coronary disease<sup>(78, 81-84)</sup>, while others suggest it is a marker of inflammatory disease such as the effect on the lungs of smoking<sup>(85)</sup>. Neutrophils in particular would appear to have significant effects on vascular damage and the pathogenesis and severity of myocardial ischemia<sup>(77)</sup>. A positive

justificando a sua futura re-avaliação. Por outro lado, algumas das exigências referidas explicam por que determinados factores de risco com acção claramente independente na doença cardiovascular continuam a ser designados biomarcadores ou factores predizentes<sup>(6)</sup>. Por conseguinte e em termos gerais, a diferenciação de factores de risco “casuais” ou “predizentes/ associados” está por clarificar<sup>(73)</sup>.

A avaliação dos factores de risco predizentes tem sido baseada num conjunto fiável de biomarcadores de natureza diversificada que, em comum, evidenciam capacidade de medição (directa ou indirecta) ou de acompanhamento das anomalias detectadas em indivíduos com doença aterosclerótica manifesta. As potencialidades e utilidade prática dos biomarcadores de risco cardiovascular não só completam a avaliação de risco global pelos factores tradicionais como poderão especificar as decisões terapêuticas<sup>(74)</sup>. Entre os biomarcadores disponíveis destacam-se os que são detectáveis em circulação (séricos e ou plasmáticos), físicos, imagiológicos (não invasivos) e genómicos proteómicos (*Quadro I*).

A análise da utilidade clínica daqueles marcadores na avaliação global e como indicadores mais específicos e sensíveis do risco cardiovascular está fora do âmbito deste trabalho. De momento, será realçada a contribuição relativa dos factores hemorreológicos e hematosiológicos como potenciais biomarcadores ou factores de risco cardiovascular. Neste conjunto merece destaque a contagem leucocitária, o hematócrito, a viscosidade plasmática e o fibrinogénio<sup>(75,76)</sup>.

## PARÂMETROS HEMORREOLÓGICOS E HEMOSTASIOLOGICOS

Os leucócitos influenciam significativamente o fluxo sanguíneo a nível da microcirculação, particularmente quando a sua concentração é superior à inicial ou apresentam anomalias morfológicas ou estruturais que lhes reduzem a deformabilidade<sup>(77)</sup>. A contagem leucocitária pode estar dentro dos limites da normalidade, e, porém, ser causa de obstrução do fluxo vascular<sup>(78-80)</sup>. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que a contagem leucocitária era um factor predizente, robusto e independente da ocorrência e da gravidade da doença

correlation has also been seen between the leukocyte count and the number of cigarettes smoked<sup>(78,84-87)</sup>.

Conversely, the Multiple Risk Factor Intervention trial showed that reducing the white blood cell count was associated with reduced risk for atherosclerotic coronary disease<sup>(88)</sup>.

Leukocyte count is associated with other clinical risk factors and is an independent factor for ischemic heart disease. As has been seen in stroke patients<sup>(77,88-91)</sup>, leukocytes also appear to be involved in the development of myocardial ischemia in coronary atherosclerosis<sup>(92)</sup>. Some studies consider leukocyte action simply as a biomarker of inflammation, stress or smoking, contributing to the condition but not actually causing ischemia<sup>(93)</sup>, while others indicate a direct effect on vascular lesions, promoting atherosclerosis and causing flow obstruction and necrosis downstream<sup>(77)</sup>.

Leukocytes may effect the pathogenesis of myocardial ischemia in two main ways: (a) microvascular obstruction, through reduced leukocyte deformability or leukocyte or leukocyte-platelet aggregation adhering to the endothelium<sup>(94,95)</sup> or embolizing<sup>(96)</sup>; such aggregations are more often seen in the first days following an ischemic event<sup>(96)</sup>, which corresponds to the period during which adhesion molecules are expressed in activated leukocytes<sup>(97)</sup>; and (b) degranulation and release of activated substances into the circulation, particularly reactive oxygen species such as the superoxide anion and hydrogen peroxide, proteolytic enzymes, growth factors and arachidonic acid derivatives<sup>(98,99)</sup>. Proteolytic enzymes and arachidonic acid derivatives are involved in damage to and lysis of myocytes and endothelial cells in the affected area<sup>(100)</sup>, leading to endothelial denudation<sup>(101)</sup>; activated platelets adhere to collagen and fibronectin in the exposed subendothelium, while leukotrienes induce local vasoconstriction and attract more neutrophils and platelets by chemotaxis to the damaged regions<sup>(102)</sup>. It has been demonstrated that oxidative stress has a harmful effect on the vessel wall and adjacent tissues; reactive oxygen species activate various signal transduction pathways that initiate and promote the development of atherosclerosis and resulting acute events. Oxidative stress thus plays an active part in the pathogenesis of atherosclerotic

aterosclerótica coronária<sup>(78, 81-84)</sup>. Alguns dos estudos sugeriram a contagem leucocitária como marcador de doenças inflamatórias (p. ex., repercussões pulmonares do tabagismo)<sup>(85)</sup>. Os neutrófilos, em particular, seriam importantes intervenientes na lesão vascular, na patogénese e na gravidade da isquémia do miocárdio<sup>(77)</sup>. Também foi observada correlação positiva entre a contagem leucocitária e a quantidade de cigarros fumados<sup>(78, 84-87)</sup>.

Reciprocamente, o ensaio de Multiple Risk Factor Intervention demonstrou que a diminuição da contagem leucocitária se associava à redução do risco da doença aterosclerótica coronária<sup>(88)</sup>.

A contagem leucocitária associa-se a outros factores de risco clínico, sendo o número de leucócitos um factor determinante independente da cardiopatia isquémica. À semelhança do que foi observado em doentes com acidente vascular cerebral<sup>(77, 88, 89-91)</sup>, também na aterosclerose coronária parece haver a participação dos leucócitos no desenvolvimento da isquémia do miocárdio<sup>(92)</sup>. Há estudos que limitam a acção dos leucócitos à de biomarcadores (de inflamação, stress ou tabagismo) que contribuem para a situação mas não são factores etiológicos da isquémia<sup>(93)</sup>, enquanto outros sugerem uma intervenção directa nas lesões vasculares que promovem a aterosclerose e subsequente obstrução de perfusão e necrose tecidual a juzante<sup>(77)</sup>.

A intervenção dos leucócitos na patogénese da isquémia do miocárdio poderia decorrer por dois processos principais: (a) Obstrução microvascular, por aumento da rigidez leucocitária ou formação de agregados leucocitários, ou de plaquetas-leucócitos que aderem ao endotélio<sup>(94, 95)</sup> ou embolizam<sup>(96)</sup>; o aumento dos agregados leucocitários é mais evidente no início e dias subsequentes à crise isquémica<sup>(96)</sup>, o que está de acordo com o período em que decorre a expressão de moléculas de adesão nos leucócitos activados<sup>(97)</sup>; (b) Desgranulação e libertação de substâncias activadas em circulação, designadamente formas activas de oxigénio (anião superóxido e peróxido de hidrogénio), enzimas proteolíticas, factores de crescimento e derivados de araquidonato<sup>(98, 99)</sup>. As enzimas proteolíticas e os derivados de araquidonato contribuem para a lesão e lise de miócitos e células endoteliais na área afectada<sup>(100)</sup>, promovendo a desnudação endotelial<sup>(101)</sup> ;

coronary disease and its complications<sup>(103)</sup>. It has been demonstrated experimentally that activated leukocytes tend to infiltrate necrosed regions of the myocardium as part of the inflammatory process, and this hinders the recovery of the damaged area<sup>(104)</sup>.

Variations in hematocrit, besides affecting blood viscosity, can also have an indirect effect on perfusion conditions if there are abnormalities in the shape, size or deformability of erythrocytes<sup>(105, 106)</sup>. This explains why the higher the leukocyte or erythrocyte count, the greater the risk of coronary obstruction or stroke<sup>(86, 105, 107)</sup>.

Fibrinogen is a plasma protein with several important functions. In terms of quantity, it is the major coagulation protein in the blood, where it is the precursor for fibrin and induces platelet aggregation<sup>(108, 109)</sup>. As well as increasing the circulating levels of other acute phase proteins<sup>(112-114)</sup>, hyperfibrinogenemia also induces erythrocyte hyperaggregation in peripheral blood<sup>(110, 111)</sup>.

It has been shown that erythrocyte aggregation is associated with reduced capillary blood flow<sup>(115-117)</sup>, tissue hypoxia<sup>(118)</sup> and endothelial dysfunction<sup>(119)</sup>. These alterations may have significant pathophysiologic repercussions, particularly by triggering and aggravating cardiovascular disease<sup>(120, 121)</sup>. For example, it has been suggested that increased erythrocyte adhesion and aggregation may be an important inflammatory biomarker in patients with atherothrombotic risk factors and proven vascular disease<sup>(122, 123)</sup>.

The importance of fibrinogen as a cardiovascular risk factor was first realized in the early 1980s<sup>(124, 125)</sup> and it is now accepted as an independent marker<sup>(126)</sup> for atherosclerotic cardiovascular disease and for plaque instability<sup>(107)</sup>. Most prospective studies show a strong association between hyperfibrinogenemia and myocardial ischemia and atherothrombotic cerebral accident<sup>(76, 126, 127)</sup>.

Fibrinogen, together with plasma viscosity and leukocyte count, has similar predictive value to lipid levels for mortality from ischemic heart disease<sup>(75, 76, 128-130)</sup>.

Plasma and blood viscosity are among the main rheologic factors determining blood flow<sup>(131)</sup>. Plasma viscosity is proportional to fibrinogen concentration<sup>(126, 132)</sup>, while total blood activity varies in proportion to its main determining factor, hematocrit<sup>(104, 133)</sup>. Higher VLDL and LDL

as plaquetas activadas aderem no colagénio e à fibronectina do subendotélio exposto, enquanto os leucotrienos induzem a vasoconstrição local e atraem (por quimiotaxia) mais neutrófilos e plaquetas às zonas vasculares lesadas<sup>(102)</sup>. Está demonstrado o efeito prejudicial do stress oxidativo nas células da parede vascular e tecidos adjacentes; ao activarem as diversas vias de transdução de sinal, as formas activas do oxigénio iniciam e promovem o desenvolvimento da aterosclerose e os eventos agudos que resultam da sua evolução; deste modo, o stress oxidativo participa activamente na patogénese da doença aterosclerótica coronária e respectivas complicações<sup>(103)</sup>. Foi demonstrado experimentalmente que os leucócitos activados tendem a infiltrar a área necrosada do miocárdio como parte do mecanismo inflamatório em curso que, no entanto, retarda a recuperação do sector lesado<sup>(104)</sup>.

O valor de hematócrito, além do efeito (inverso) que produz na fluidez sanguínea, também pode afectar indirectamente as condições de perfusão, quando coexistem anomalias na forma, dimensão ou rigidez eritrocitárias<sup>(105, 106)</sup>. As particularidades referidas justificam que quanto maior for a contagem leucocitária ou eritrocitária maior é a probabilidade de sobrevir um acidente obstrutivo coronário ou cerebral<sup>(86, 105, 107)</sup>.

O fibrinogénio é uma proteína plasmática com diversas funções reconhecidamente importantes. Em quantidade relativa é a principal proteína da coagulação presente no sangue, onde actua como precursor da fibrina e determinante da agregação plaquetária<sup>(108, 109)</sup>. Outra das consequências atribuídas à hiperfibrinogenemia<sup>(110, 111)</sup>, bem como ao aumento de outras proteínas de fase aguda em circulação<sup>(112-114)</sup>, é de induzirem hiperagregação eritrocitária no sangue periférico.

Tem sido evidenciado que o aumento da agregação eritrocitária ocorre em associação com a redução do fluxo sanguíneo capilar<sup>(115-117)</sup>, possível hipóxia tecidual<sup>(118)</sup> e disfunção endotelial<sup>(119)</sup>. Estas alterações poderão ocasionar repercussões fisiopatológicas relevantes, em particular no desencadeamento e evolução de doenças cardiovasculares<sup>(120, 121)</sup>. A propósito, foi sugerida a importância potencial do aumento da adesão e agregação eritrocitárias como biomarcadores inflamatórios, em doentes com factores de risco aterotrombótico e doença

cholesterol levels increase plasma and blood viscosity<sup>(134, 135)</sup>.

Together with fibrinogen and lipoproteins, plasma and blood viscosity have predictive value as cardiovascular risk factors<sup>(76, 136)</sup>. Fibrinogen and whole blood viscosity are independently associated with atherosclerotic coronary disease<sup>(137, 138)</sup>.

A meta-analysis of thirty-one prospective studies on the main cardiovascular and non-vascular diseases, including 154 211 subjects, showed for the first time that fibrinogen posed roughly the same degree of risk for atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular disease as well as for other causes of death<sup>(109)</sup>. This evidence suggests that a worsening of hemostatic parameters increases the risk for thrombosis, while elevated hemorheologic factors would tend to lead to ischemic events

Endothelial dysfunction is one of the first signs of atherosclerosis<sup>(139, 140)</sup>, and is associated with most of the main major coronary risk factors, i.e. smoking<sup>(141)</sup>, hypercholesterolemia<sup>(142)</sup>, diabetes<sup>(29)</sup>, hypertension<sup>(23)</sup>, and family history of ischemic heart disease<sup>(143)</sup>.

Oxidative damage caused by reactive oxygen species and reduced synthesis and bioavailability of nitric oxide have been included among less traditional risk factors<sup>(52, 144)</sup>. Imbalance between oxidant and antioxidant mechanisms<sup>(145)</sup>, together with endothelial damage and denudation, leads to atherogenic aggression such as lipid peroxidation, smooth muscle cell proliferation, and platelet and leukocyte adhesion. It is probable, although as yet unproven, that physical exercise helps to prevent such problems by boosting antioxidant activity<sup>(147)</sup> and endothelium-dependent vasodilation<sup>(148)</sup>.

## MULTIFACTORIAL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Cardiovascular disease is now best understood as a series of different vascular events in different locations. For this reason, the term 'cardiovascular risk factor' has taken on a wider, systemic application, and now covers coronary heart disease as well as other manifestations of atherosclerosis such as cerebrovascular disease and peripheral artery disease, from epidemiologic and other viewpoints<sup>(52)</sup>.

vascular evidente<sup>(122, 123)</sup>.

A importância do fibrinogénio como factor de risco cardiovascular começou a ser valorizada no início da década de 80<sup>(124, 125)</sup>, estando a sua contribuição como (factor independente) bem esclarecida<sup>(126)</sup>, quer em relação aos doentes cardiovasculares de origem aterosclerótica quer como marcador de placas de ateroma instáveis<sup>(107)</sup>. A generalidade dos estudos prospectivos evidencia uma forte associação da hiperfibrinogenemia com a isquémia do miocárdio e o acidente aterotrombótico cerebral<sup>(76, 126, 127)</sup>.

O fibrinogénio, juntamente com a viscosidade plasmática e a contagem leucocitária, revela valor predizente pelo menos idêntico ao das variáveis lipídicas, relativamente à mortalidade por doença isquémica do miocárdio<sup>(75, 76, 128-130)</sup>.

A viscosidade (plasmática e sanguínea) é um dos principais determinantes reológicos do fluxo sanguíneo<sup>(131)</sup>. O valor da viscosidade plasmática é proporcional ao da concentração do fibrinogénio<sup>(126, 132)</sup>, enquanto a actividade sanguínea total varia no mesmo sentido do seu principal determinante, o hematócrito<sup>(104, 133)</sup>. A concentração de VLDL e LDL-colesterol influencia positivamente o valor das viscosidade, plasmática e sanguínea<sup>(134, 135)</sup>.

A viscosidade (plasmática e sanguínea), assim como o fibrinogénio e as lipoproteínas, são componentes de risco cardiovascular com valor predizente<sup>(76, 136)</sup>. O fibrinogénio e a viscosidade do sangue total associam-se, independentemente, com a doença aterosclerótica coronária<sup>(137, 138)</sup>.

Em meta-análise que incluía trinta e um estudos prospectivos sobre as principais doenças cardiovasculares e não vasculares, comprovadas em 154.211 indivíduos, foi (pela primeira vez) evidenciado que o fibrinogénio se associava, em grau de risco semelhante, com a incidência da doença aterosclerótica cardíaca e cerebral e outras causas de mortalidade (vascular e não vascular)<sup>(109)</sup>. Esta evidência permite afirmar que uma maior concentração de variáveis hemostasiológicas tende a aumentar o risco de trombose, enquanto o aumento das variáveis hemorreológicas favorece os eventos isquémicos.

A disfunção endotelial é um dos primeiros sinais que caracteriza a aterosclerose<sup>(139, 140)</sup>, estando associada à maioria dos principais factores de risco de doença coronária aterosclerótica, designadamente o tabagismo<sup>(141)</sup>,

Epidemiologic studies on the prevalence and incidence of coronary disease show how lethal the condition can be, with one in three myocardial infarctions going clinically undiagnosed. Most of those with coronary disease die suddenly, and death may be the only manifestation of the disease<sup>(149)</sup>.

Progression of atherosclerosis and occlusive events in different vascular sectors appear to be associated with different combinations of risk factors<sup>(49)</sup>, which means the goal should be for overall control of risk factors rather than focusing on individual factors<sup>(150)</sup>. Various factors, including hypertension, smoking and diabetes, are associated with hyperfibrinogenemia<sup>(127)</sup>.

The association of high levels of fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII, factor VIII, tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) is as common as hypercholesterolemia in patients with first or recurrent MI or sudden death<sup>(151)</sup>. Nevertheless, there are doubts concerning some of these interactions and further study is called for, since some of the tests used cannot easily be standardized, there is considerable biologic variability in the parameters used, and in some cases the results are inconsistent.

In ischemic myocardial disease, MI and sudden death are presumed to be the result of a complex interaction between risk factors, some known and others yet to be clarified. Factors that modulate the balance between thrombosis and fibrinolysis<sup>(152)</sup> or act via an inflammatory mechanism<sup>(153)</sup> are among those receiving increasing attention, such as C-reactive protein (CRP), which appears to be a predictive factor of coronary events and an inflammatory marker<sup>(154)</sup>. Although it is still not clear whether CRP is involved in the etiology of atherosclerotic disease or is simply an epiphenomenon, it is known to be associated with obesity, particularly abdominal obesity<sup>(155)</sup>. Given that interleukin-6 is produced in abdominal adipose tissue<sup>(156)</sup> and induces the formation of CRP by the liver<sup>(157)</sup>, a chain of association begins to appear between different risk factors for atherosclerotic disease. The risk tends to decrease when CRP levels fall following loss of body weight<sup>(158)</sup> or physical exercise<sup>(159)</sup>. However, the biologic variability of inflammatory markers limits their usefulness for predicting individual risk, and there are similar problems with plasma markers of thrombosis.



hipercolesterolemia<sup>(142)</sup>, diabetes mellitus<sup>(29)</sup>, hipertensão<sup>(23)</sup> e, também, quando existe história familiar de cardiopatia isquémica<sup>(143)</sup>.

As lesões oxidativas por formas activas de oxigénio e a desregulação na síntese ou biodisponibilidade do monóxido de azoto foram incluídas nos factores de risco menos tradicionais<sup>(52, 144)</sup>. O desequilíbrio entre os mecanismos pré-existentes e anti-oxidantes<sup>(145)</sup>, a par com a desnudação da íntima ou a lesão endotelial<sup>(146)</sup>, estão na origem de agressões pro-aterogénicas, designadamente, a lipoperoxidação lipídica, a proliferação de células musculares lisas, e a adesão plaquetária e leucocitária. É provável (mas aguarda melhor confirmação) que o exercício físico melhore aquelas disfunções, ao privilegiar a actividade anti-oxidante<sup>(147)</sup> e a vasodilatação dependente do endotélio<sup>(148)</sup>.

### **CARACTERÍSTICA PLURIFACTORIAL DA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

A “doença cardiovascular” passou a ser entendida como um agregado de eventos vasculares diferentes com localização distinta. Por esta razão, o termo “factor de risco cardiovascular” adquiriu uma amplitude sistémica, que, numa perspectiva epidemiológica (e não só) incluía a cardiopatia coronária e outras manifestações ateroscleróticas, como as doenças cerebrovasculares e a arteriopatia periférica<sup>(52)</sup>.

Os estudos e projectos epidemiológicos realizados sobre a prevalência e o incidência da doença coronária aterosclerótica evidenciaram a potencialidade letal desta situação, em que um em cada três enfartes de miocárdio não é clinicamente diagnosticado. A maioria dos indivíduos com doença aterosclerótica coronária falece subitamente, podendo a morte ser a única manifestação da doença<sup>(149)</sup>.

Aparentemente, a progressão da aterosclerose e os eventos oclusivos em cada tipo de sector vascular estão relacionados com conjuntos diferentes de factor de risco<sup>(49)</sup>, pelo que se justifica nesta situação estabelecer o seu controlo global, em lugar de ser focado cada um isoladamente<sup>(150)</sup>. Diversos factores de risco como a hipertensão arterial, tabagismo e diabetes mellitus tendem a associar-se com a hiperfibrinogenemia<sup>(127)</sup>.

A recent report<sup>(160)</sup> from the NHLBI and the American Heart Association established the definition of the “metabolic syndrome” and repeated the recommendations of the 2002 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, which characterized the syndrome as a complex multiple risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease<sup>(161)</sup>.

The most serious effects of the metabolic syndrome derive from the fact that it brings together various risk factors, including dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension, and other important elements such as abdominal obesity and proinflammatory and prothrombotic states<sup>(150)</sup>. A recent prospective study demonstrated that the metabolic syndrome is a better predictor of diabetes than of ischemic heart disease<sup>(162)</sup>. Peripheral artery disease is a strong predictor of cardiovascular mortality<sup>(163)</sup>, while hypertension is frequently associated with high cholesterol, obesity and diabetes<sup>(11)</sup>, which reinforces its usefulness as a predictor of ischemic heart disease and emphasizes the need to adopt integrated treatment strategies<sup>(164)</sup>.

The likelihood of surviving to age 85 was limited in a population which had presented various risk factors since middle age<sup>(55)</sup>. It is probable that, apart from the risk factors studied, there was genetic variability in the study population, and so the value of these factors would be greatly increased through investigation of the relevant polymorphisms and their relationship with the multifactorial genetic component that has been suggested for the etiology of myocardial infarction<sup>(165)</sup>.

Genomic studies to identify polymorphisms that confer greater risk of atherosclerotic disease would be of great importance if associated with environmental and lifestyle risk factors<sup>(165)</sup> (*Figure 1*). It is likely that genes that influence lipid metabolism and lipoproteins will also affect the accumulation of abdominal fat and lipidemia levels.

In a lecture in 1999 on the human genome<sup>(167)</sup>, Francis Collins stated that “knowledge of the human genome will make it possible to develop rational strategies to minimize or prevent certain behaviors in disease-susceptible phenotypes. Indeed, hopes for effective prevention and treatment of individual patients will rest upon knowledge of the characteristics of their genome.”



A associação de níveis elevados de fibrinogénio, factor de von Willebrand, factor VII, factor VIII, antigénio activador do plasminogénio (tPA) e inibidor do activador do plasminogénio (PAI) em doentes com enfarte do miocárdio (primeiro ou repetido) e morte súbita, é tão comum como a hipercolesterolemia <sup>(151)</sup>. Porém existem reservas sobre algumas daquelas interacções, a requererem confirmação, pois que alguns dos testes existentes são dificilmente padronizados, ou os parâmetros têm grande variabilidade biológica ou, por vezes, os resultados obtidos são discordantes.

Na doença isquémica do miocárdio aqueles eventos seriam a consequência de uma complexa interacção de factores de risco, uns conhecidos e outros por esclarecer. Factores que modulam, p.ex., o equilíbrio entre a trombose e a fibrinólise <sup>(152)</sup> ou actuam através de um mecanismo inflamatório <sup>(153)</sup> adquiriram crescente relevância. Neste aspecto, destaca-se o aparente envolvimento da proteína C-reativa (PCR) como factor predizente de eventos coronários e marcador de inflamação <sup>(154)</sup>. Ainda que se desconheça, por enquanto, o mecanismo da participação da PCR (etiologia ou epifenómeno) na doença aterosclerótica, sabe-se que está associado à obesidade e, particularmente à obesidade abdominal <sup>(155)</sup>. Atendendo a que a interleucina-6 pode ser produzida no tecido adiposo abdominal <sup>(156)</sup> e é, por sua vez, um indutor da formação da PCR pelo fígado <sup>(157)</sup>, estará criado um elo de influência entre diversos factores de risco da doença aterosclerótica. Este risco tende a diminuir com a redução dos níveis da PCR, na sequência da perda de peso corporal <sup>(158)</sup> ou através do exercício físico <sup>(159)</sup>. Todavia, a variabilidade biológica dos marcadores inflamatórios limita a sua utilidade como predizente de risco individual. Idêntico problema existe com os marcadores plasmáticos da trombose.

Em relatório recente <sup>(160)</sup> do NHLBI, em colaboração com a American Heart Association, foi estabelecida a definição de “síndrome metabólica” e reiteradas as recomendações do relatório elaborado em 2002 National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, em que aquela síndrome constituía um factor de risco múltiplo e complexo para a doença cardiovascular aterosclerótica <sup>(161)</sup>.

O principal agravante da síndrome metabólica

## CONCLUSIONS

Fifty years after it began, the Framingham project has brought about profound changes in our understanding of the pathophysiology and clinical evolution of atherosclerotic coronary disease. Although it is still the main cause of death in most industrialized countries, mortality from coronary atherosclerosis in the US fell by 50% between 1963 and 1996 (168). Similar results can be expected in other regions so long as basic and clinical research into cardiovascular disease continues.

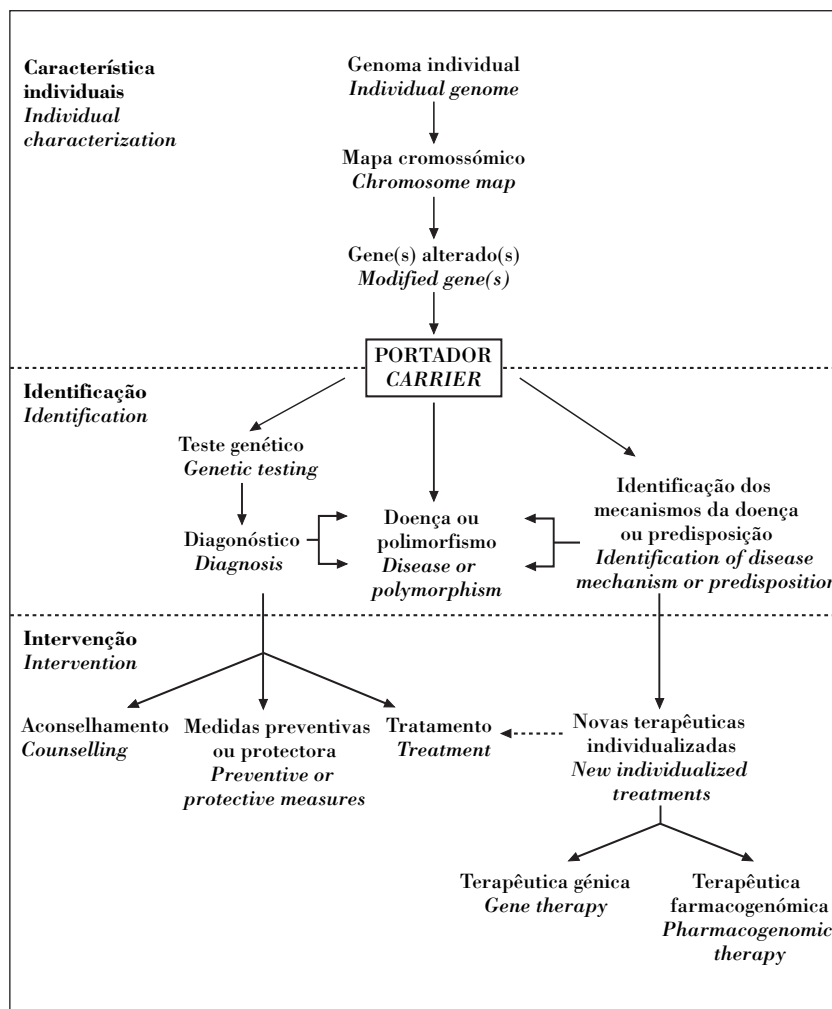


Figura 1. No futuro, a prevenção e terapêutica da doença aterosclerótica coronária (e de outras patologias em que sejam identificados componentes genéticos) poderá beneficiar do seu diagnóstico precoce por testes específicos, preparados a partir do mapa genómico e do(s) gene(s) que (co-)determinam cada doença. A identificação dos genes de cada doença possibilitará o estudo do respectivo mecanismo e o desenvolvimento de terapêuticas específicas individualizadas (adaptação de F.S. Collins, ref. 167).

Figure 1. In the future, prevention and treatment of atherosclerotic coronary disease, as well as of other pathologies with genetic components, may benefit from early diagnosis by specific tests based on the mapping of the genes that determine particular diseases. Identification of these genes will make it possible to study the disease mechanism and to develop individualized therapies (adapted from<sup>(167)</sup>).

deriva da frequente aglutinação de diversos factores de risco (p.ex., dislipidemias, hiperglicemia, hipertensão arterial), associada a outras componentes relevantes, tais como a obesidade abdominal, estado pró-inflamatório e estado protrombótico<sup>(150)</sup>. Em estudo prospectivo recente foi demonstrado que aquele síndrome é um predictor mais significativo da diabetes mellitus do que da cardiopatia isquémica<sup>(162)</sup>. A aterosclerose vascular periférica revelou-se um forte factor predizente da mortalidade cardiovascular<sup>(163)</sup>. Por seu lado, a hipertensão arterial associa-se com frequência a níveis elevados de colesterolemia, obesidade e prevalência elevada de diabetes<sup>(11)</sup>, o que além de reforçar as características do factor predizente da cardiopatia isquémica, torna indispensável a adopção de programas de intervenção terapêutica integrada<sup>(164)</sup>.

A probabilidade da sobrevivência até aos 85 anos era fortemente limitada numa população que

apresentava diversos de factores de risco desde a meia-idade<sup>(55)</sup>. É admissível que, além dos factores apresentados, exista uma natural variabilidade genética da população estudada, pelo que o valor intrínseco daqueles parâmetros muito beneficiará de ser confirmado através da identificação dos polimorfismos coexistentes<sup>(165)</sup>, bem como o seu cotejo com a componente genética multifactorial que tem sido sugerida para o enfarte do miocárdio<sup>(61)</sup>.

O recurso à genómica poderá revestir-se da maior importância, na identificação de polimorfismos genéticos que confirmam maior risco de doença aterosclerótica, em associação com factores de risco ambientais ou derivados dos estilos de vida<sup>(165)</sup> (Fig. 1). É admissível que os diversos genes que influenciam o metabolismo lipídico ou as lipoproteínas tenham também impacto na acumulação de gordura abdominal e nos valores da lipídemia<sup>(166)</sup>.

Na conferência que proferiu em 1999 sobre o

genoma humano, Francis Collins <sup>(167)</sup> confirmou que o “conhecimento do genoma humano possibilitará o desenvolvimento de estratégias racionais que minimizem ou previnam os comportamentos de fenótipos susceptíveis da doença. Na realidade, a esperança para a prevenção e os tratamentos eficazes de cada indivíduo passa pelo conhecimento das características expressas pelo seu genoma.

## CONCLUSÕES

Cinquenta anos depois, o projecto Framingham introduziu profundas modificações na compreensão da fisiopatologia e da conduta clínica perante as doenças ateroscleróticas coronárias. Apesar de serem ainda a principal causa de morte na maior parte dos países industrializados, é de notar que o índice de mortalidade por aterosclerose coronária nos

Estados Unidos diminuiu cerca de 50% entre 1963 e 1996 <sup>(168)</sup>. São de prever resultados equivalentes noutras regiões, desde que seja dada continuidade à investigação básica e clínica no âmbito das doenças cardiovasculares.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

J. MARTINS E SILVA

Unidade de Biopatologia Vascular

Instituto de Medicina Molecular

Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 LISBOA

e mail: jsilva@fm.ul.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Kannel W.B. - Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation*. 1995; 92:3350-3360.
- 2 - Keys S.A. - “Seven Countries: a Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease”, Cambridge, MA: Harvard University Press 1980.
- 3 - Dawber T.R., Meadors G.F., Moore F.E. Jr. - Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study - *Am. J. Public. Health* 1951; 41:279-281.
- 4 - The Pooling Project Research Group. - Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to the incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis*. 1978; 31:201-306.
- 5 - Werko L. - Risk factors and coronary heart disease: facts or fancy? *Am. Heart J*. 1976; 91:87-91.
- 6 - Kannel W.B. - Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol*. 1976; 37:269-282.
- 7 - Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J. 3rd - Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med*. 1961; 55:33-50.
- 8 - Stampfer M.J., Ridker P.M., Dzau V.J. - Risk factor criteria. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl 1):IV3-IV5.
- 9 - Grundy S.M. - Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am. J. Cardiol*. 1999; 83:1455-1457.
- 10 - Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.
- 11 - Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. - Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-1847.
- 12 - Gordon T, Kannel W.B. - Premature mortality from coronary heart disease: the Framingham study. *JAMA*. 1971; 215:1617-1625.
- 13 - Oliver M. - Dietary cholesterol, plasma cholesterol and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1976; 38:214-218.
- 14 - Kannel W.B., Dawber T.R., Friedman G.D., Glennon W.E., McNamara P.M. - Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann. Intern. Med*. 1964; 61:888-899.
- 15 - Castelli W.P., Doyle J.T., Gordon T, Hames C.G., Hjortland M.C., Hulley S.B., Kagan A., Zukel W.J. - HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*. 1977; 55:767-772.
- 16 - Kannel W.B., Wilson P.W.F. - Efficacy of lipid profiles in the prediction of coronary disease. *Am Heart J*. 1992; 124:768-774.
- 17 - Pfeffer M.A., Sacks F.M., Moye L.A., Brown L., Rouleau J.L., Hartley L.H., Rouleau J., Grimm R., Sestier F., Wickemeyer W., et al. Cholesterol and Recurrent Events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am. J. Cardiol*. 1995; 76:98C-106C.
- 18 - Downs J.R., Clearfield M., Weis S., Whitney E., Shapiro D.R., Beere P.A., Langendorfer A., Stein E.A., Krueyer W., Gotto A.M. Jr. - Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279:1615-1622.
- 19 - Koch-Weser J. - The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1973; 289:481-482.
- 20 - Vaisrub S. - Labile and systolic hypertension: a reappraisal.

- JAMA. 1981; 245:1250. Editorial.
- 21 - Denny-Brown D. - Symposium on specific methods of treatment: treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the questions of "vasospasm". *Med. Clin. North. Am.* 1951; 35:1457-1474
- 22 - Collins R., Peto R., MacMahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J.O., Hennekens C.H. - Blood pressure, stroke and coronary heart disease, 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990; 335:827-838.
- 23 - Frohlich E.D., Emmott C., Hammarsten J.E., Linehan M, Pollack D, Horsley A.W. - The disregard of abnormal arterial pressure in randomly selected hospitalized patients. *Clin. Res.* 1970; 18:629.
- 24 - Lew E.A. - High blood pressure, other risk factors and longevity: the insurance viewpoint. *Am. J. Med.* 1973; 55:281-294.
- 25 - Yano K., McGee D., Reed D.M. - The impact of elevated blood pressure upon 10-year mortality among Japanese men in Hawaii: the Honolulu Heart Program. *J. Chronic. Dis.* 1983; 36:569-579.
- 26 - Kannel W.B., Vasan R.S., Levy D. - Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? *Hypertension.* 2003; 42:453-456.
- 27 - Lawes C.M., Bennett D.A., Lewington S., Rodgers A. - Blood pressure and coronary heart disease: a review of the evidence. *Semin. Vasc. Med.* 2002; 2:355-368.
- 28 - Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T Jr, Roccella E.J.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. - Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-1252.
- 29 - Garcia M.J., McNamara P.M., Gordon T, Kannel W.B. - Cardiovascular complications in diabetics. *Adv. Metab. Disorders.* 1973; suppl 2:493-499.
- 30 - Wilson P.W.F., Cupples L.A., Kannel W.B. - Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham study. *Am. Heart. J.* 1991; 121:586-590.
- 31 - Meigs J.B., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr, Wilson P.W.; Framingham Offspring Study - Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2002; 25:1845-1850.
- 32 - Blake D.R., Meigs J.B., Muller D.C., Najjar S.S., Andres R., Nathan D.M. - Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes.* 2004; 53:2095-2100.
- 33 - Dawber T.R., Kannel W.B., Revotskie N., Stokes J. III, Kagan A, Gordon T. - Some factors associated with the development of coronary heart disease. *Am J Public. Health.* 1959; 49:1349-1356.
- 34 - Doyle J.T., Dawber T.R., Kannel W.B., Heslin A.S., Kahn H.A. - Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N. Engl. J. Med.* 1962; 266:796-801.
- 35 - Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., Sapp S.K., Ohman E.M., Brenner S.J., Ellis S.G., Lincoff A.M., Topol E.J. - Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003; 290:898-904.
- 36 - Cole J.H., Miller J.I. III, Sperling L.S., Weintraub W.S. - Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:521-528.
- 37 - Marks H.H. - Influence of obesity on morbidity and mortality. *Bull N Y Acad Med.* 1960; 36:296-312
- 38 - Gillum R.F. - The association of body fat distribution with hypertension, hypertension heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years. *J Chron Dis.* 1987; 40:421-428.
- 39 - Morris J.N., Raffle P.A.B., Roberts C.G., Parks J.W. - Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.* 1953; 2:1053-1057.
- 40 - Curfman G.D. - Is exercise beneficial - or hazardous - to your heart? *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:1730-1731.
- 41 - Paffenbarger R.S. Jr, Wing A.L., Hyde R.T. - Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am. J. Epidemiol.* 1978; 108:161-175.
- 42 - Hakim A.A., Petrovitch H., Burchfiel C.M., Ross G.W., Rodriguez B.L., White L.R., Yano K., Curb J.D., Abbott R.D. - Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:94-99
- 43 - Manson J.E., Greenland P., LaCroix A.Z., Stefanick M.L., Mouton C.P., Oberman A., Perri M.G., Sheps D.S., Pettinger M.B., Siscovick D.S. - Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347:716-725.
- 44 - Siscovick D.S., Weiss N.J., Fletcher R.H., Lasky T. - The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:984-987.
- 45 - Goto C., Higashi Y., Kimura M., Noma K., Hara K., Nakagawa K., Kawamura M., Chayama K., Yoshizumi M., Nara I. - Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003; 108:530-535.
- 46 - Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., Linke A., Hofer J., Erbs S., Schoene N., Schuler G. - Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:454-460.
- 47 - Rauramaa R., Halonen P., Vaisanen S.B., Lakka T.A., Schmidt-Trucksass A., Berg A., Penttila I.M., Rankinen T., Bouchard C. - Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO study: a six-year randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:1007-1014.
- 48 - Stewart K.J. - Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *J. Am. Med. Assoc.* 2002; 288:1622-1631.
- 49 - Lee K.W., Lip G.Y.H. - Effect of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch. Int. Med.* 2003; 163:2368-2392.
- 50 - Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L., Balady G.J., Williams M.A., Marcus B.H., Berra K., Blair S.N., Costa F., Franklin B., Fletcher G.F., Gordon N.F., Pate R.R., Rodriguez B.L., Yancey A.K., Wenger N.K. - Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109-3116.
- 51 - Pearson T.A. - New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation.* 2002; 105:886-892.
- 52 - Maas R., Boger R.H. - Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atheroscler.*

Suppl. 2003; 4:5-17.

- 53 - Colditz G.A., Rimm E.B., Giovannucci E., Stampfer M.J., Rosner B., Willett W.C. - A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67:933-938.
- 54 - Cremer P., Nagel D., Mann H., Labrot B., Muller-Berninger R., Elster H., Seidel D. - Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis.* 1997; 129:221-230.
- 55 - Terry D.F., Pencina M.J., Vasan R.S., Murabito J.M., Wolf P.A., Hayes M.K., Levy D., D'Agostino R.B., Benjamin E.J. - Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53:1944-1950.
- 56 - Knopp R.H. - Risk factors for coronary artery disease in women. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89:28E-34E.
- 57 - Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C., Rossouw J.E., Assaf A.R., Lasser N.L., Trevisan M., Black H.R., Heckbert S.R., Detrano R., Strickland O.L., Wong N.D., Crouse J.R., Stein E., Cushman M; Women's Health Initiative Investigators - Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:523-534.
- 58 - Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. - Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J. Womens Health (Larchmt).* 2006; 15:35-44.
- 59 - Mendelsohn M.E., Karas R.H. - Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005; 308:1583-1587.
- 60 - Kannel W.B., Levy D. - Menopause, hormones, and cardiovascular vulnerability in women. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164:479-481.
- 61 - Lloyd-Jones D.M., Nam B.H., D'Agostino R.B. Sr, Levy D., Murabito J.M., Wang T.J., Wilson P.W., O'Donnell C.J. - Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 2004; 291:2204-2211.
- 62 - Tuomilehto J. - Impact of age on cardiovascular risk: implications for cardiovascular disease management. *Atheroscler* 2004; 5:9-17.
- 63 - McCormick J. - The multifactorial aetiology of coronary heart disease: a dangerous delusion. *Perspect Biol Med.* 1988; 32:103-108.
- 64 - Ahrens E.H. Jr - The management of hyperlipidemia: whether, rather than how. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85:87-93.
- 65 - Greenland P., Knoll M.D., Stamler J., Neaton J.D., Dyer A.R., Garside D.B., Wilson P.W. - Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003; 290:891-897.
- 66 - Hunink M.G., Goldman L., Tosteson A.N., Mittleman M.A., Goldman P.A., Williams L.W., Tsevat J., Weinstein M.C. - The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277:535-542.
- 67 - Unal B., Critchley J.A., Capewell S. - Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *Br. Med. J.* 2005; 331:614.
- 68 - Fox C.S., Evans J.C., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. - Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522-527.
- 69 - Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., Eckel R.H., Fair J.M., Fortmann S.P., Franklin B.A., Goldstein L.B., Greenland P., Grundy S.M., Hong Y., Miller N.H., Lauer R.M., Ockene I.S., Sacco R.L., Sallis J.F. Jr, Smith S.C. Jr, Stone N.J., Taubert K.A. - AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002; 106:388-391.
- 70 - Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group - MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:2005-2016.
- 71 - Hopkins P.N., Williams R.R. - A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 1981; 40:1-52.
- 72 - Manolio T. - Novel risk markers and clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:1587-1589.
- 73 - Edelman E.R. - On causes: Hippocrates, Aristotle, Robert Koch, and the Dread Pirate Roberts. *Circulation.* 2001; 104:2509-2512.
- 74 - Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. III, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association - Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107:499-511.
- 75 - Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D., Sharrett A.R., Chambless L.E. - Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96:1102-1108.
- 76 - Yarnell J.W.G., Patterson C.C., Sweeney P.M., Lowe G.D.O. - Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur. Heart. J.* 2004; 25:1049-1056.
- 77 - Ernst E., Matrai A., Paulsen F. - Leukocyte rheology in recent stroke. *Stroke* 1987; 18:59-62.
- 78 - Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. - The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290:1275-1278.
- 79 - Asano M., Branemark P.-I., Castenholz A. - A comparative study of continuous qualitative and quantitative analysis of microcirculation in man: microchymography and microphotoelectric plethysmography applied to microvascular investigation. *Adv. Microcirc.* 1973; 5:1-31.
- 80 - Granger D.N. - Ischaemia-reperfusion: mechanism of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 1999; 6:167-178.
- 81 - Yarnell J.W.G., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Eastham R., Gilmour R.A., O'Brien J.R., Etherington M.D. - Haemostatic factors and ischaemic heart disease. The Caerphilly Study. *Br. Heart. J.* 1985; 53:483-487.
- 82 - Mänttari M., Manninen V., Koskinen P., Huttunen J.K., Oksanen E., Tenkanen L., Heinonen P.P., Frick M.H. - Leukocytes as a coronary risk factor in a dyslipidemic male population. *Am. Heart. J.* 1992; 123:873-877.
- 83 - Ensrud K., Grimm R.H. - The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am. Heart. J.* 1992; 124:207-213.
- 84 - Grimm R.H., Neaton J.D., Ludwig W. - Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and



- all-cause mortality. *JAMA* 1985; 254:1932-1937.
- 85 - Chan-Yeung M., Buncio A.D. - Leukocyte count, smoking, and lung function. *Am. J. Med.* 1984; 76:31-37.
- 86 - Zalokar J.B., Richard J.L., Claude J.R. - Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304:465-468.
- 87 - Corre F., Lellouch J., Schwartz D. - Smoking and leukocyte counts: results of an epidemiologic survey. *Lancet* 1971; 2:632-634.
- 88 - Lowe G.D., Machado S.G., Krol W.F., Barton B.A., Forbes C.D. - White blood cell count and haematocrit as predictors of coronary recurrence after myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 1985; 54:700-703.
- 89 - Wilson P.W., Garrison R.J., Abbott R.D., Castelli W. - Factors associated with lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *Arteriosclerosis.* 1983; 3: 273-281.
- 90 - Mercuri M., Ciuffetti G., Robinson M., Toole J. - Blood cell rheology in acute cerebral infarction. *Stroke* 1989; 20:959-962.
- 91 - Hansen L.K., Grimm R.H. Jr, Neaton J.D. - The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int. J. Epidemiol.* 1990; 19:881-888.
- 92 - Galante A., Pietroiusti A., Domenici B., Magrini A., Carta S., Colace F., Dell'Uomo L., Cipriani C., Argiro G., Zulli L., Martinelli G. - Timing and course of leukocyte aggregation in myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2005; 74:1221-1224.
- 93 - Spodick D.H. - Inflammation and the onset of myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102:699-702.
- 94 - Hammerschmidt D.E., Harris P.D., Wayland J.H., Craddock P.R., Jacob H.S. - Complement-induced granulocyte aggregation in vivo. *Am. J. Pathol.* 1981; 102:146-150.
- 95 - Bagge U., Blixt A., Braide M. - Macromodel experiments on the effect of wall-adhering white cells on flow resistance. *Clin. Hemorrhol.* 1986; 6:365-372.
- 96 - Alderman M.J., Ridge A., Morley A.A., Ryall R.G., Walsh J.A. - Effect of total leucocyte count on whole blood filterability in patients with peripheral vascular disease. *J. Clin. Pathol.* 1981; 34:163-166.
- 97 - Lehr H.A., Menger M.D., Messmer K. - Impact of leukocyte adhesion on myocardial ischemia/reperfusion injury: conceivable mechanisms and proven facts. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 121:539-545.
- 98 - Weissmann G., Smolen J.E., Korchak H.M. - Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303:27-34.
- 99 - Mehta J.L., Nichols W.W., Mehta P. - Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: relevance to reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11:1309-1316.
- 100 - Mehta J., Dinerman J., Mehta P., Saldeen T.G., Lawson D., Donnelly W.H., Wallin R. - Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989; 79:549-556.
- 101 - Harlan J.M., Killen P.D., Harker L.A., Striker G.E., Wright D.G. - Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment. *J. Clin. Invest.* 1981; 68:1394-1403.
- 102 - Lucchesi B.R. - Role of neutrophils in ischemic heart disease: pathophysiologic role in myocardial ischemia and coronary artery reperfusion. *Cardiovasc. Clin.* 1987; 18:35-48.
- 103 - Chen J., Mehta J.L. - Role of oxidative stress in coronary heart disease. *Indian Heart J.* 2004; 56:163-173.
- 104 - Simpson P.J., Todd R.F., Fantone J.C., Mickelson J.K., Griffin J.D., Lucchesi B.R. - Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mor, anti CD 11B) that inhibits leukocyte adhesion. *J. Clin. Invest.* 1988; 81:634-639.
- 105 - Martini J., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. - Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J. Intern. Med.* 2006; 259:364-372.
- 106 - Baskurt O.K., Meiselman H.J. - Blood rheology and hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29:435-450.
- 107 - Kannel W.B., Anderson K., Wilson P.W.F. - White blood cell count and cardiovascular disease. *JAMA.* 1992; 261:1253-1256.
- 108 - Smith E.B. - Fibrinogen, fibrin and the arterial wall. *Eur. Heart J.* 1995; 16(Supl. A):11-14.
- 109 - Danesh J., Collins R., Peto R., Lowe G.D.O. - Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Europ. Heart J.* 2000; 21:515-520.
- 110 - Rampling M.W. - Haemorheology and the inflammatory process. *Clin Hemorrhol Microcirc.* 1998; 19:129-132.
- 111 - Schechner V., Shapira I., Berliner S., Comaneshter D., Hershcovici T., Orlin J., Zeltser D., Rozenblat M., Lachmi K., Hirsch M., Beigel Y. - Significant dominance of fibrinogen over immunoglobulins, C-reactive protein, cholesterol and triglycerides in maintaining increased red blood cell adhesiveness/aggregation in the peripheral venous blood: a model in hypercholesterolaemic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33:955-961.
- 112 - Fusman G., Mardi T., Justo D., Rozenblat M., Rotstein R., Zeltser D., Rubinstein A., Koffler M., Shabtai E., Berliner S., Shapira I. - Red blood cell adhesiveness/aggregation, C-reactive protein, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate in healthy adults and in those with atherosclerotic risk factors. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90:561-563.
- 113 - Krieger E., van Der Loo B., Amann-Vesti B.R., Rousson V., Koppenshteiner R. - C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40:644-649.
- 114 - Schuff-Werner P. - Increased red blood cell adhesiveness/aggregation owing to fibrinogen elevation in hypercholesterolaemic patients and the rationale of fibrinogen-lowering by LDL apheresis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34:373-379.
- 115 - Soutani M., Suzuki Y., Tateishi N., Maeda N. - Quantitative evaluation of flow dynamics of erythrocytes in microvessels: influence of erythrocyte aggregation. *Am. J. Physiol.* 1995; 268:H1959-H1965.
- 116 - Bishop J.J., Nance P.R., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. - Erythrocyte margination and sedimentation in skeletal muscle venules. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 281:H951-H958.
- 117 - Yalcin O., Uyuklu M., Armstrong J.K., Meiselman H.J., Baskurt O.K. - Graded alterations of RBC aggregation influence in vivo blood flow resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287:H2644-H2650.
- 118 - Tateishi N., Suzuki Y., Shirai M., Cicha I., Maeda N. - Reduced oxygen release from erythrocytes by the acceleration-induced flow shift, observed in an oxygen-permeable narrow tube. *J. Biomech.* 2002; 35:1241-1251.
- 119 - Baskurt O.K., Yalcin O., Ozdem S., Armstrong J.K., Meiselman H.J. - Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286:H222-H229.
- 120 - Kwaan H.C., Sakurai S., Wang J. - Rheological abnormalities and thromboembolic complications in heart disease: spontaneous echo contrast and red cell aggregation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29:529-534.



- 121 - Rastegar R., Harnick D.J., Weidemann P., Fuster V., Coller B., Badimon J.J., Chesebro J., Goldman M.E. - Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:603-610.
- 122 - Berliner S., Rogowski O., Aharonov S., Mardi T., Tolshinsky T., Rozenblat M., Justo D., Deutsch V., Serov J., Shapira I., Zeltzer D. - Erythrocyte adhesiveness/aggregation: a novel biomarker for the detection of low-grade internal inflammation in individuals with atherothrombotic risk factors and proven vascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 149:260-267.
- 123 - Sargento L., Saldanha C., Monteiro J., Perdigão C., Martins e Silva J. - Long-term prognostic value of protein C activity, erythrocyte aggregation and membrane fluidity in transmural myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2005; 94:380-388.
- 124 - Meade T.W., Mellows S., Brozovic M., Miller G.J., Chakrabarti R.R., North W.R.S., Haines R.P., Stirling Y., Imeson J.D., Thompson S.G. - Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2:533-637.
- 125 - Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K., Larsson B., Welin L., Tibblin G. - Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984; 34:501-505.
- 126 - Yarnell J.W., Baker I.A., Sweetnam P.M., Bainton D., O'Brien J.R., Whitehead P.J., Elwood P.C. - 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; 83:836-844.
- 127 - Ernst E., Resch K.L. - Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118:956-963.
- 128 - Sargento L., Saldanha C., Monteiro J., Perdigão C., Martins e Silva J. - Evidence of prolonged disturbances in the haemostatic, hemorheologic and inflammatory profiles in transmural myocardial infarction survivors. *Thromb. Haemost.* 2003; 89:892-903.
- 129 - Cooper J.A., Miller G.J., Bauer K.A., Morrisey J.H., Meade T.W., Howarth D.J., Barzegar S., Mitchell J.R., Rosenberg R.D. - Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102:2816-2822.
- 130 - Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P., Dos Santos C., Evans A., Luc G., Ferrieres J., Juhan-Vague I - Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction - Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis.* 2003; 166:103-109.
- 131 - Lowe G.D.O. - Blood rheology and vascular disease. In: "Haemostasis and Thrombosis", A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas, E.G.D. Tuddenham (eds). 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1994; 1169-1188.
- 132 - Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. - Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.
- 133 - Whittington R.B., Harkness J. - Whole-blood viscosity, as determined by plasma viscosity, hematocrit, and shear. *Biorheology* 1982; 19:175-184.
- 134 - Lowe G.D.O., MacArdle B.M., Stromberg P., Lorimer A.R., Forbes C.D., Prentice C.R. - Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1982; 1:472-475.
- 135 - Koenig W., Sund M., Filipiak B., Doring A., Lowel H., Ernst E. - Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18:768-772.
- 136 - Lowe G.D.O., Lee A.J., Rumley A., Price J.F., Fowkes F.G.R. - Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br. J. Haematol.* 1997; 96:168-173.
- 137 - Lowe G., Rumley A., Norrie J., Ford I., Shepherd J., Cobbe S., Macfarlane P., Packard C., On behalf of the West of Scotland Coronary Prevention Study Groups. - Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thromb. Haemost.* 2000; 84:553-558.
- 138 - Smith A, Patterson C., Yarnell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G. - Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation.* 2005; 112:3080-3087.
- 139 - Davignon J., Ganz J. - Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109:III27-III32.
- 140 - Wierzbicki A.S., Chowienzyk P.J., Cockcroft J.T., Brett S.E., Watts G.F., Jenkins B.S., Ritter J.M. - Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction. *Clin. Sci.* 2004; 107:609-615.
- 141 - Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., Robinson J., Deanfield J.E - Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155.
- 142 - Chowienzyk P.J., Watts G.F., Cockcroft J.R., Ritter J.M. - Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992; 340:1430-1432.
- 143 - Clarkson P., Celermajer D.S., Powe A.J., Donald A.E., Henry R.M., Deanfield J.E. - Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96:3378-3383.
- 144 - Ridker P.M., Brow N.J., Vaughan D.E., Harrison D.G., Mehta J.L. - Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109 (25 Suppl.):IV6-IV19.
- 145 - Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G. - Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004; 44:381-386.
- 146 - Cooke J.P., Dzau V.J. - Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48:489-508.
- 147 - Richter B., Niessner A., Penka M., Grdic M., Steiner S., Strasser B., Ziegler S., Zorn G., Maurer G., Simeon-Rudolf V., Wojta J., Huber K. - Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb. Haemost.* 2005; 94:1306-1311.
- 148 - Edwards D.G., Schofield R.S., Lennon S.L., Pierce E.L., Nichols W.W., Braith R.W. - Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93:617-620.
- 149 - Kannel W.B., Abbott R.D. - Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update from the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:1144-1147.
- 150 - Anderson K.M., Odell P.M., Wilson P.W., Kannel W.B. - Cardiovascular disease risk profiles. *Am. Heart J.* 1991; 121:293-298.
- 151 - Folsom A.R. - Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 2001; 86:1-7.
- 152 - Juhan-Vague I., Alessi M.C., Vague P. - Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.* 1996; 28:371-380.
- 153 - Ross R. - Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl.*

J. Med. 1999; 340:115-126.

154 - Ridker P.M. - Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003; 108:e81-e85.

155 - Lemieux I., Pascot A., Prud'homme D., Alméras N., Bogaty P., Nadeau A., Bergeron J., Després J.P. - Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21:961-967.

156 - Fried S.K., Bunkin D.A., Greenber A.S. - Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release IL-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:847-850.

157 - Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M., Andus T., Geiger T., Trullenque R., Fabra R., Heinrich P.C. - IL-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989; 242:237-239.

158 - Heilbronn L.K., Noakes M., Clifton P.M. - Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21:968-970.

159 - Church T.S., Barlow C.E., Earnest C.P., Kampert J.B., Priest E.L., Blair S.N. - Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22:1869-1876.

160 - Grundy S.M., Brewer H.B.Jr, Cleeman J.I., Smith S.C.Jr., Lenfant C. - Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-438.

161 - Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.

162 - Wannamethee G.S., Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W. - Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:2644-2650.

163 - Criqui M.H. - Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc. Med.* 2001; 6:3-7

164 - Parikh N.I., Hwang S.J., Larson M.G., Meigs J.B., Levy D., Fox C.S. - Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166:1884-1891.

165 - Merlini P.A., Ardissino D. - Genetic polymorphisms to evaluate the risk of myocardial infarction: a long way away. *Thromb. Haemost.* 2001; 86:1136-1138.

166 - Obisesan T.O., Leeuwenburgh C., Phillips T., Ferrell R.E., Phares D.A., Prior S.J., Hagberg J.M. - C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise-training induced changes in C-reactive protein levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24:1874-1879.

167 - Collins F.S. - Shattuck Lecture - Medical and societal consequences of the human genome project. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:28-37

168 - Lenfant C., Friedman L., Thom T. - Fifty years of death certificates: the Framingham Heart Study. *Ann. Int. Med.* 1998; 129:1066-1067.