

Homocysteina i hemostatyczne czynniki ryzyka miażdżycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Homocysteine and Hemostatic Risk Factors in Atherosclerosis in Patients with Primary Hypertension

Summary

Background No conclusions have been made so far in assessing the role of the so-called non-traditional risk factors in the onset or progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. The purpose of the study was to determine concentrations of homocysteine, von Willebrand factor (vWF), lipoprotein (a) — Lp(a), fibrinogen (Fb) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in patients with essential hypertension and healthy subjects and to analyse the correlation between homocysteine level and the other tested parameters.

Material and methods The study group consisted of 37 patients with essential hypertension, 14 women and 23 men (mean age $42,4 \pm 13,1$ yrs) and 27 healthy volunteers, 15 women and 12 men (mean age $42,6 \pm 9,5$ yrs).

Results Patients with essential hypertension had significantly higher homocysteine ($8,7 \pm 2,4$ mmol/L *vs.* $6,8 \pm 1,3$ mmol/L; $p < 0,01$), vWF ($104,3 \pm 39,4\%$ *vs.* $73,6 \pm$

$20,2\%$; $p < 0,05$) and Fb ($310,1 \pm 77,9$ mg% *vs.* $256,2 \pm 54,8$ mg%; $p < 0,02$) concentrations as compared to control group. Concentrations of Lp(a) ($14,2 \pm 14,2$ mg% *vs.* $17,6 \pm 8,5$ mg%) and PAI-1 ($26,7 \pm 18,2$ ng/ml *vs.* $21,8 \pm 15,1$ ng/ml) were similar in both groups. No correlation was observed between homocysteine levels and vWF, Lp(a), Fb, PAI-1, age, diastolic and systolic blood pressure neither in subjects with essential hypertension nor in healthy volunteers.

Conclusions We suggest that the early onset of cardiovascular disease in patients with essential hypertension could be linked to elevated concentrations of homocysteine, Fb and vWF, which are considered to be major risk factors in atherosclerosis.

key words: homocysteine, von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor type 1, fibrinogen, lipoprotein (a), hypertension

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 4, pages 255–260.

Wstęp

Wyniki licznych badań epidemiologicznych dowodzą, że nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko za-

wału serca, udaru mózgu i chorób tętnic obwodowych. Jak dotychczas nie ma jednoznacznej oceny wpływu tzw. nietradycyjnych czynników ryzyka rozwoju lub nasilania zmian miażdżycowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Do takich czynników należy między innymi homocysteina, która ma właściwości uszkodzające śródbłonek naczyń. Uważa się, że homocysteina zwiększa degradację elastyny w błonie wewnętrznej, co powoduje przyspieszenie procesów zarówno włóknienia, jak i kalcyfikacji. Wywiera ona również działanie cytotoksyczne [1, 2]. Wyrazem dysfunkcji śródbłon-

Adres do korespondencji: dr med. Hanna Berent
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nadciśnienia Tętniczego AM w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (022) 659-75-06; faks: (022) 659-33-73

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428-5851

Praca własna Akademii Medycznej w Warszawie nr 1WS/W1/01.

ka, zależnym od hiperhomocysteinemii mogą być również zaburzenia równowagi pomiędzy krzepnięciem krwi a układem fibrynolitycznym. Wykazano bowiem, że podwyższone stężenie homocysteiny, powodując przewlekły stres oksydacyjny, nasila stan zapalny naczyń, wywołując jednoczesny wzrost stężenia fibrynogenu i lipoproteiny (a) — Lp(a) [3–5]. Hiperhomocysteinemii towarzyszą także zaburzenia wytwarzania i wewnątrzkomórkowego transportu czynnika von Willebranda (vWF — *von Willebrand Factor*) [6]. W świetle powyższych danych interesujące wydało się prześledzenie zachowania się homocysteiny oraz hemostatycznych czynników miażdżycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Celem niniejszej pracy była więc ocena stężenia homocysteiny, vWF, Lp(a), fibrynogenu i stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz ocena współzależności pomiędzy tymi parametrami.

Materiał i metody

Badaniami objęto 37 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, których średnia wieku wynosiła $42,4 \pm 13,1$ lat, w tym 14 kobiet i 23 mężczyzn oraz 27 zdrowych ochotników w średnim wieku $42,6 \pm 9,5$ lat, w tym 15 kobiet i 12 mężczyzn. Do badań kwalifikowano chorych dotychczas nieleczonych lub takich, u których można było przerwać leczenie hipotensyjne na okres 2 tygodni poprzedzających badanie. Nadciśnienie tętnicze pierwotne klasyfikowano według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia. Z badań wyłączono chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przebytym udarem mózgu, chorobą wieńcową oraz niewydolnością nerek.

Krew do badań biochemicznych pobierano najczęściej z żyły zgięcia łokciowego za pomocą kaniuli. Zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i osób zdrowych badania wykonywano

na diecie normosodowej w warunkach kliniki dziennej. Pacjentom i osobom z grupy kontrolnej zalecono zaprzestanie palenia tytoniu w trakcie prowadzonych badań. Należy zaznaczyć, że odsetek osób palących był podobny w obydwu badanych grupach.

U wszystkich badanych wykonywano następujące oznaczenia biochemiczne:

— stężenie całkowitej homocysteiny testem Axis® Homocystein EIA firmy Bio-Rad;

— stężenie vWF met. ELISA zestawami firmy Diagnostica-Stago;

— stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1 met. ELISA zestawami firmy Diagnostica-Stago;

— stężenie Lp(a) met. ELISA zestawami firmy Immuno;

— stężenie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego met. MEIA zestawami AxSYM® System firmy Abbott.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie za pomocą testu Wilcozona przyjmując za poziom istotności $p < 0,05$. Współczynniki korelacji liczone metodą Spearmana.

Przeprowadzone badania uzyskały zgodę Komisji Etycznej Akademii Medycznej w Warszawie.

Wyniki

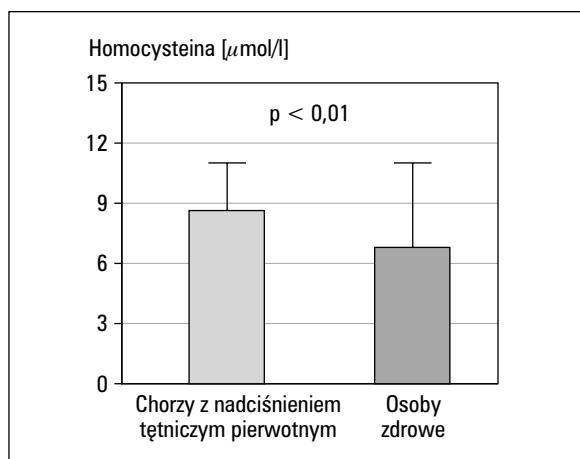
Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawia tabela I.

Stężenie witaminy B₁₂ u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie różniło się istotnie w stosunku do zdrowych i wynosiło odpowiednio $260,0 \pm 130,0$ pg/ml; $343,3 \pm 171,6$ pg/ml, natomiast stężenie kwasu foliowego było znamienne wyższe w grupie chorych z nadciśnieniem i wynosiło odpowiednio $12,8 \pm 7,8$ ng/ml; $7,2 \pm 4,4$ ng/ml ($p < 0,05$).

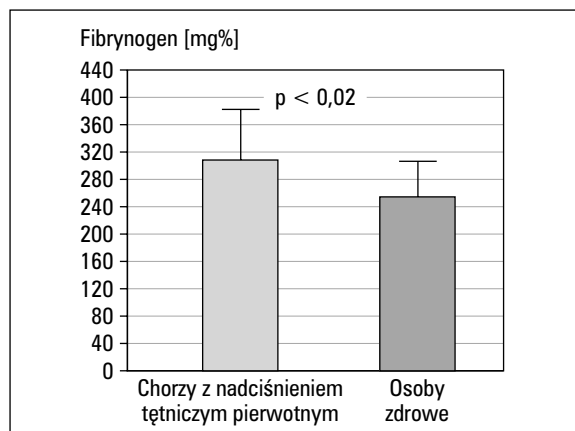
Wyniki oznaczeń stężenia homocysteiny, vWF, Lp(a), fibrynogenu i PAI-1 u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych przedstawiają ryciny 1–5. U chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdzono statystycz-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz osób zdrowych (wartości średnie \pm SD)
Table I. Clinical characteristic of patients with essential hypertension and controls (mean value \pm SD)

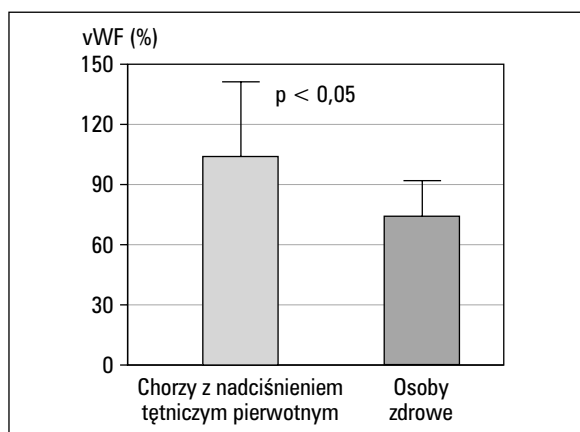
	n	Wiek (lata)	Płeć K/M	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	Witamina B ₁₂ [pg/ml]	Kwas foliowy [ng/ml]
Chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	37	$42,4 \pm 13,1$	14/23	153 ± 12	98 ± 11	260 ± 130	$14,2 \pm 14,2$
Osoby zdrowe	27	$42,6 \pm 9,5$	15/12	118 ± 12	76 ± 8	343 ± 172	$7,2 \pm 4,4$
p		NS		$< 0,01$	$< 0,01$	NS	$< 0,05$



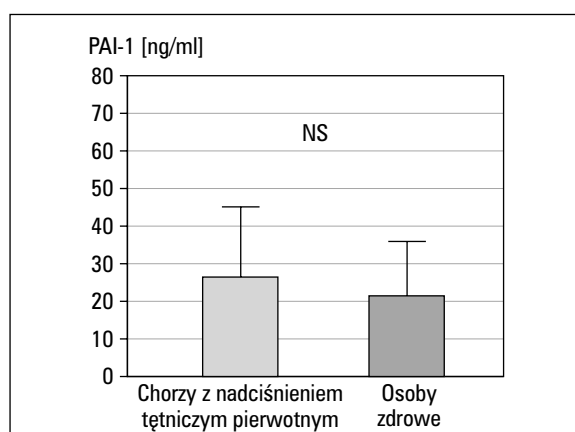
Rycina 1. Stężenie homocysteiny we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych
Figure 1. Blood homocysteine concentration in patients with essential hypertension and controls



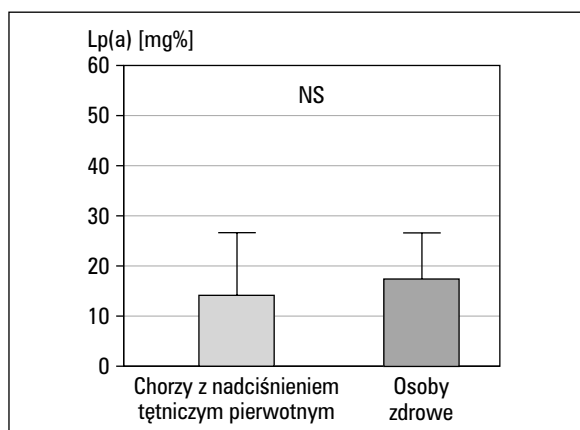
Rycina 4. Stężenie fibrynogenu we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych
Figure 4. Blood fibrinogen concentration in patients with essential hypertension and controls



Rycina 2. Stężenie czynnika von Willebranda (vWF) we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych
Figure 2. Blood von Willebrand Factor (vWF) concentration in patients with essential hypertension and controls



Rycina 5. Stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych
Figure 5. Blood plasminogen activator inhibitor (PAI-1) concentration in patients with essential hypertension and controls



Rycina 3. Stężenie lipoproteiny (a) we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych
Figure 3. Blood lipoprotein (a) concentration in patients with essential hypertension and controls

nie istotne zwiększenie stężenia homocysteiny ($8,7 \pm 2,4$ mmol/l *vs.* $6,8 \pm 1,3$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$), vWF ($104,3 \pm 39,4\%$ *vs.* $73,6 \pm 20,2\%$; $p < 0,05$) i fibrynogenu ($310,1 \pm 77,9$ mg% *vs.* $256,2 \pm 54,8$ mg%; $p < 0,02$ w grupie osób zdrowych. Natomiast stężenie Lp(a) ($14,2 \pm 14,2$ mg% *vs.* $17,6 \pm 8,5$ mg%; NS) i PAI-1 ($26,7 \pm 18,2$ ng/ml *vs.* $21,8 \pm 15,1$ ng/ml) było podobne w obydwu badanych grupach.

Współczynniki korelacji Spearmana pomiędzy stężeniem homocysteiny a badanymi parametrami u chorych z nadciśnieniem tętniczym i u osób zdrowych przedstawia tabela II.

Nie stwierdzono współzależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a badanymi parametrami zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i u osób zdrowych.

Tabela II. Współczynniki korelacji między homocysteiną a pozostałymi badanymi parametrami u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u osób zdrowych

Table II. Correlation coefficients between homocysteine and studied parameters in essential hypertension and controls

Parametry korelowane	Homocysteina	
	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	Osoby zdrowe
Wiek	0,02; NS	0,06; NS
SBP	-0,24; NS	-0,06; NS
DBP	-0,33; NS	-0,34; NS
vWF	0,11; NS	-0,01; NS
Lp(a)	-0,27; NS	-0,21; NS
Fibrynogen	-0,32; NS	-0,38; NS
PAI-1	0,14; NS	-0,44; NS

Dyskusja

Hiperhomocysteinemia jako niezależny czynnik ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym może odgrywać ważną rolę w patogenezie chorób układu naczyniowego. Związek hiperhomocysteinemii z nadciśnieniem nie jest dotychczas wyjaśniony, ale z nielicznych badań klinicznych wynika, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym mają podwyższone stężenie homocysteiny i że wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze może być związane ze wzrostem jej stężenia we krwi. Według niektórych autorów istnieje istotna współzależność pomiędzy stężeniem homocysteiny i ciśnieniem tętniczym przy braku takiego związku z innymi czynnikami ryzyka zmian w układzie naczyniowym [7–9]. Wyniki innych badań dotyczących homocysteiny wskazują, że jej stężenie jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet i wzrasta wraz z wiekiem [10–12].

W niniejszej pracy stwierdzono podwyższone stężenie homocysteiny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stosunku do osób zdrowych i nie było ono zależne od płci. Nie obserwowano również zależności pomiędzy jej stężeniem a wiekiem i wysokością ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego zarówno w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i zdrowych ochotników.

Biorąc pod uwagę fakt, że witaminy z grupy B i kwas foliowy obniżają stężenie homocysteiny [13], trzeba podkreślić, że w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym jej stężenie było podwyższone pomimo zwiększonego stężenia kwasu foliowego w stosunku do osób zdrowych.

Z punktu widzenia praktyki klinicznej bardzo interesujący jest wpływ podwyższonego stężenia homocysteiny na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Badania przeprowadzone w ostatnich latach dowiodły, że u części chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdza się podwyższone stężenie fibrynogenu i że można go uznać za niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [14–16].

Poprzednie badania własne, przeprowadzone u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazały również, że podwyższonemu stężeniu fibrynogenu u tych chorych towarzyszy defekt odkształcalności erytrocytów. W konsekwencji powoduje to wzrost lepkości krwi, co może przyczyniać się do przyspieszonego rozwoju miażdżycy w przebiegu nadciśnienia tętniczego, szczególnie w miejscach podziału tętnic, a także bezpośrednio pogarszać ukrwienie na skutek utrudnionego przepływu w mikrokrążeniu [17].

Fibrynogen wywiera przede wszystkim niekorzystny wpływ na ścianę naczyniową, powodując między innymi wzrost przepuszczalności ściany naczynia, proliferację i chemotaksję komórek mięśni gładkich. Białko to i produkty jego rozkładu wiążą się z glikoaminoglikanami ściany naczyniowej, zmniejszając tym samym jej fizjologiczne antytrombogeniczne właściwości [18]. Ponadto dostarczają one powierzchni chłonnych dla lipoprotein, takich jak Lp(a), która posiada właściwości prozakrzepowe, głównie ze względu na jej efekt antytrombolityczny [19]. Dotychczasowe badania wykazały, że palenie tytoniu wzmacnia syntezę fibrynogenu poprzez wpływ na interleukinę-6 [20]. Należy jednak zaznaczyć, że w niniejszej pracy odsetek osób palących był podobny w obu analizowanych grupach.

W omawianym badaniu obok podwyższonego stężenia homocysteiny stwierdzono również wzrost stężenia fibrynogenu u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stosunku do grupy osób zdrowych. Bostom i wsp., którzy wykazali istotnie większą częstość zarówno hiperhomocysteinemii, hiperfibrynogenemii, jak i Lp(a) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, sugerują, że podwyższone stężenia homocysteiny, fibrynogenu i Lp(a) są najważniejszymi czynnikami odpowiedzialnymi za przedwczesny rozwój miażdżycy u tych chorych [21]. Należy zaznaczyć, że w niniejszej pracy stężenie Lp(a) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie różniło się jednak istotnie w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Stwierdzono natomiast istotnie wyższe stężenie vWF u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym niż u osób zdrowych. Badania kliniczne wykazują, że wzrost stężenia vWF we krwi jest wskaźni-

kiem zaburzenia czynności komórek śródbłonka, ale także pośrednio odzwierciedleniem nasilenia zmian miażdżycowych [22, 23]. Podwyższonemu stężeniu vWF przypisuje się również znaczenie prognostyczne w powstawaniu chorób sercowo-naczyniowych, głównie zawału serca i udaru mózgu [24]. Jeżeli wysokiemu stężeniu vWF towarzyszy na przykład nadciśnienie tętnicze — występowanie epizodów zakrzepowo-zatorowych jest częstsze, natomiast leczenie nadciśnienia może doprowadzić do normalizacji tego czynnika we krwi [25]. Blann i wsp. wykazali, że homocysteina wywołuje uwalnianie vWF z komórek śródbłonka i że jest to proces zależny od jej stężenia we krwi [6]. Analizując współczynniki korelacji badań własnych, nie potwierdzono jednak takiej zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny i vWF. Nie obserwowano również istotnych korelacji między stężeniem homocysteiny a pozostałymi badanymi parametrami.

Rola opóźnionej fibrylizacji osoczowej w rozwoju procesu miażdżycowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym była jak dotąd przedmiotem nielicznych badań doświadczalnych oraz klinicznych i nie została jednoznacznie wyjaśniona. Obniżenie aktywności fibrynolitycznej krwi może następować między innymi poprzez hamowanie aktywacji plazminogenu przez PAI-1. Głównym jego źródłem jest śródbłonek naczyń, a także płytki krwi i komórki mięśni gładkich. Wiadomo, że aktywność PAI-1 osiąga najwyższe wartości w godzinach rannych, co jednocześnie prowadzi do obniżenia aktywności fibrynolitycznej krwi. Niektórzy autorzy przypisują temu zjawisku najwyższą liczbę zgonów sercowych w tej części dnia [26–28]. W niniejszej pracy stężenie PAI-1 było wprawdzie wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym niż u osób zdrowych, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowaną w przedstawionym badaniu metodą mierzono stężenie antygenu PAI-1, a nie jego aktywność.

Wnioski

Analizując powyższe wyniki badań własnych, można przypuszczać, że przynajmniej u części chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przedwczesne występowanie powikłań sercowo-naczyniowych może być zależne nie tylko od podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi i związanych z tym konsekwencji, ale także między innymi od zwiększonego stężenia homocysteiny, fibrynogenu oraz czynnika von Willebranda, które są powszechnie uznawane za silne, niezależne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy była ocena stężenia homocysteiny, czynnika von Willebranda (vWF), lipoproteiny (a) — Lp(a), fibrynogenu (Fb) i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i u osób zdrowych oraz analiza współzależności pomiędzy homocysteiną i pozostałymi badanymi parametrami.

Materiał i metody Badaniami objęto 37 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w średnim wieku $42,4 \pm 13,1$ lat, w tym 14 kobiet i 23 mężczyzn oraz 27 zdrowych ochotników w średnim wieku $42,6 \pm 9,5$ lat, w tym 15 kobiet i 12 mężczyzn.

Wyniki U chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną ($8,7 \pm 2,4$ mmol/l *vs.* $6,8 \pm 1,3$ mmol/l); vWF ($104,3 \pm 39,4\%$ *vs.* $73,6 \pm 20,2\%$) i Fb ($310,1 \pm 77,9$ mg% *vs.* $256,2 \pm 54,8$ mg%). Stężenie Lp(a) ($14,2 \pm 14,2$ mg% *vs.* $17,6 \pm 8,5$ mg%) i PAI-1 ($26,7 \pm 18,2$ ng/ml *vs.* $21,8 \pm 15,1$ ng/ml) było podobne w obydwu badanych grupach. Nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a vWF, Lp(a), Fb i PAI-1, wiekiem i ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i u osób zdrowych.

Wnioski Można przypuszczać, że przedwczesne występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym może być zależne między innymi od zwiększonego stężenia homocysteiny, Fb i vWF, które są uznawane za silne, niezależne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy.
słowa kluczowe: homocysteina, czynnik von Willebranda, fibrynogen, lipoproteina(a), inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 4, strony 255–260.

Piśmiennictwo

1. Starkebaum G., Harlan J.M.: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J. Clin. Invest.* 1986, 77, 1370–1376.
2. Dudman N.P., Hicks C., Wang J., Wilcken D.E.: Human arterial endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Atherosclerosis* 1991, 91, 77–83.
3. Loscalzo J.: The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J. Clin. Invest.* 1996, 98, 5–7.
4. Harpel P.C., Chang V.T., Borth W.: Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 10193–10197.

5. Kronenberg F.: Homocysteine, lipoprotein(a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998, 7 (3), 271–278.
6. Blann A.D.: Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1992, 94, 89–91.
7. Malinow M.R., Levenson J., Giral O., Nieto F.J., Razavian M., Segond P. i wsp.: Role of blood pressure, uric acid, and hemorheological parameters on plasma homocysteine concentration. *Atherosclerosis* 1995, 114, 175–183.
8. Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T.: Plasma homocysteine concentration and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2000, 13 (1 Pt 1), 14–20.
9. Sutton-Tyrrell K., Bostom A., Selhub J., Zeigler-Johnson C.: High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997, 96 (6), 1745–1749.
10. Tonstad S.: Correlates of plasma total homocysteine in patients with hyperlipidaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997, 27 (12), 1025–1029.
11. Mc Cully K.S.: Zaburzenia przemiany homocysteiny a ateroogeneza. *Czynniki Ryzyka* 1994, 2/3, 26–32.
12. Dzielińska Z., Kądziała J., Sitkiewicz D., Kruk M., Przyłuski J., Deptuch T. i wsp.: Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000, 104 (1), 345–353.
13. Klinka M., Dziewanowski K., Staniewicz A., Naruszewicz M.: Jednoczesny spadek stężenia homocysteiny, fibrynogenu i lipoproteiny(a) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych kwasem foliowym, pirydoksyną i cyjanokobalaminą. *Czynniki Ryzyka* 1998, 2–3, 82–86.
14. DiMino G., Mancini M.: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arterioscl.* 1990, 10, 1–5.
15. Green D., Ruth K.J., Folsom A.R., Liu K.: Hemostatic factors in the Coronary Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler. Thromb.* 1994, 14, 686–693.
16. Ernst E.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor- interrelationship with infection and inflammation. *Eur. Heart J.* 1993, 14 (supl. K), 82–87.
17. Berent H., Kochmański M., Kuczyńska K., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Łapiński M. i wsp.: Rola czynników reologicznych w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Kardiol. Pol.* 1995, 42, 463–468.
18. Smith E.B., Keeng G., Grant A., Strick C.H.: Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990, 10 (2), 263–275.
19. Chapman M.J., Huby T., Nigon F., Thillet J.: Lipoprotein(a); implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994, 110 (supl.), 69–75.
20. Cook N.S., Ubben D.: Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular. *Trends Pharmacol Sci.* 1990, 11 (11), 444–451.
21. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L., Sutherland P., Nadeau M.R., Wilson P.W. i wsp.: Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia and lipoprotein(a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996, 125, 91–101.
22. Orlov V.N., Bepalko I.A., Vasilieva E.J.: Platelet and Von Willebrand factor in patients with acute myocardial infarction. *Sov. Med.* 1988, 1, 9–13.
23. Vasilieva E.J., Shpector A.V., Raskuragev A.B., Lekochmacher S.S., Bepalko I.A.: Platelet function and plasma lipid levels in patients with stable and unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1991, 68 (9), 959–961.
24. Liu L., Lin Z., Shen Z.: Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: difference between thrombotic and haemorrhagic stroke. *Thromb. Res.* 1993, 72, 353–358.
25. Blann A.D.: Von Willebrand factor and atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 1995, 237 (4), 432–434.
26. Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G., Rutherford J.D., Czeisler C.A., Parker C. i wsp.: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 1315–1322.
27. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., Tofler G.H., Aylmer G., Klange I. i wsp.: Circadian variation the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987, 75, 131–138.
28. Andreotti F., Davies G.L., Hackett D.R., Khan M.I., De Bart A.C., Aber V.R. i wsp.: Major circadian fluctuation in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am. J. Cardiol.* 1988, 62, 635–637.