

REOLOGÍA SANGUÍNEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Jaime LEVENSON

Alain SIMON

Centre de Mèdecine Prèventive Cardiovasculaire, CRI Institut National de la Santè et de la Recherche Médicale (INSERM) – Hospital Broussais 96 rue Didot 75674 Paris Cedex 14.

Correspondancia:

Docteur Jaime LEVENSON

Centre de Mèdecine Prèventive Cardiovasculaire

Hospital Broussais

96 rue Didot

75674 Paris Cedex 14

Tel: (33) 01 43 95 93 93 Fax : (33) 01 45 39 11 93

E-Mail : Levenso@worldnet

RIESGO CARDIOVASCULAR:

La prevenciòn de las enfermedades cardiovasculares, en particular la enfermedad coronaria y los accidentes cerebro-vasculares reposa habitualmente de la detección y tratamiento de factores de riesgo cardiovascular capaces de ser modificados. Estos factores se utilizan para predecir una probabilidad de desarrollar una complicación, en general de origen ateroscleròtico, a partir de una características morfológicas, biológicas o un estilo de compartimiento de un individuo en la sociedad. Mas de 100 de marcadores de riesgo cardiovasculares han sido identificados. Los factores de riesgo tradicionales incluyen la edad, el sexo, el tabaco, la hipertensiòn arterial, la hipercolesterolemia o la tasa disminuida de HDL –colesterol. Ciertos factores estan ligados al medio ambiente, como el stress y el modo de vida sedentario, pero son difìciles de evaluar en forma precisa y objetiva. Otros factores estan agregados, por ejemplo el sùndrome de insulinoresistencia que asocia una hiperglucemia en ayunos trastornos del metabolismo lipídico con hipertiglicemia, disminuciòn del HDL-colesterol, hipertensiòn arterial, sobrepeso con repartición androide de las grasas. Los factores de riesgo

hereditarios pueden ser identificados por los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares precoces. Los factores genéticos no mostraron aun un interes practico a pesar de la intensa investigación que se desarrollo alrededor de las anomalias genéticas asociadas a la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial. Otros marcadores de orden biológicos han sido identificados (factores hemostáticos como el fibrinògeno, el factor VII, el inhibidor del activador del plasminògeno asì como tambièn la apoproteina E4, la homosisteina, la lipoprotina (a), la proteina C reactiva (CRP), las subfracciones de HDL-colesterol, LDL pequeña y densa, la serologìa para infecciosas por Clamidas o Citomegalovirus, etc) y podran ayudar a precisar el riesgo de enfermedad cardiovascular e instituir tratamientos preventivos mas objetivos. En este capitulo se trata de evaluar la participación de factores hemorreològicas como nuevos marcadores de riesgo cardiovascular.

REOLOGÍA DE LA SANGRE:

La reología es una disciplina que se ocupa del flujo y deformaciones de materiales sometidos a la acción de fuerzas mecánicas. La reología sanguínea caracteriza las propiedades físicas del flujo de sangre. Estas características pueden ser evaluadas en el hombre a través de la medida de parámetros tales como la viscosidad sanguínea, la viscosidad plasmática, la deformabilidad de los glóbulos rojos, la agregación eritrocitaria. Estos parámetros juegan un rol determinante en el compartimiento fisiopatológico de la circulación sanguínea. A pesar que el estudio de las propiedades reológicas de la sangre ha sido subestimado en el pasado, actualmente presenta un polo importante de investigación biofísica y clínica de la fisiopatología cardiovascular y tiende a transformarse en un instrumento de diagnostico preventivo. Existe hoy en dia un interes creciente de parte de los investigadores y de los clinicos de los conocimientos de la relación existente entre el debito sanguíneo en el sistema vascular y los factores hemorreològicos, asì como la participación de estos factores en el mecanismo de la formación de la placa de ateroma en la hemostasis, la trombosis y la vasomotricidad vascular.

Parámetro Hemorreològicos:

La viscosidad sanguínea y la viscosidad plasmática son los más conocidos parámetros que caracterizan las propiedades del flujo sanguíneo. Estos parámetros dependen de las condiciones del flujo (dèbito, cisayamiento o gradiente de velocidades) como de factores plasmáticos y de factores celulares sobre todo eritrocitarios. La viscosidad plasmática depende de la concentración de proteínas plasmáticas y más particularmente de macromolèculas como el fibrinògeno. El fibrinògeno juega un rol más importante que las inmunoglobulinas y que las lipoproteínas en el aumento de la viscosidad plasmática. Estos dos ultimos factores tienen ellos mismo un impacto superior a la albúmina sobre la viscosidad plasmática.

La viscosidad sanguínea está determinada por la viscosidad plasmática, por la concentración celular de la sangre (hematocrito) y por la deformaciones y la agregación de glóbulos rojos (1). Los glóbulos rojos son extremadamente deformables. Esta deformación es muy importante en la microcirculación donde los eritrocitos deben atravesar los capilares que tienen un diámetro inferior al diámetro de las células.

La rigidez de los eritrocitos está regulada por diversos factores: su geometría (relación superficie/volumen); su viscosidad interna (función de la hemoglobina) y las propiedades elásticas de la membrana celular (ATP, calcio, composición lipídica y proteica) (1). La agregación eritrocitaria representa la asociación reversible de los glóbulos rojos para formar los rouleaux. Este fenómeno se produce cuando las macromoléculas plasmáticas como el fibrinógeno forman un puente entre las membranas de los glóbulos rojos (2-3). A nivel de los vasos en donde el flujo sanguíneo es lento (vénulas) o donde las situaciones patológicas inducen una disminución del débito sanguíneo (más allá de una estenosis arterial) los agregados de glóbulos rojos se forman regularmente. Esta agregación juega un gran papel en la viscosidad de la sangre y explica que la hiperviscosidad sanguínea se produzca cuando existe un débito bajo.

Por el contrario cuando la velocidad del flujo sanguíneo aumenta los rouleaux de glóbulos rojos se disocian y la viscosidad disminuye. La agregación de los glóbulos rojos dependen pues de las condiciones del flujo sanguíneo pero también de factores plasmáticos (fibrinógeno, inmunoglobulina) y de factores celulares (hematocrito, carga eléctrica de las membranas y deformabilidad globular).

Factores de Riesgo Cardiovasculares y Viscosidad Sanguínea:

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, están asociados en un momento dado de la evolución de la aterosclerosis, a un aumento de la viscosidad sanguínea o plasmática. De esta manera el aumento de la viscosidad sanguínea crea una lentitud en el débito de sangre en los vasos. Esta disminución de la velocidad de la sangre puede provocar accidentes isquémicos agudos (infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares) o manifestaciones intermitentes (claudicación intermitente de los miembros inferiores, angor inestables). La doble interacción de la hiperviscosidad sanguínea sobre la aterogénesis y la trombogénesis agrava y acelera los efectos nefastos de la mayoría de los marcadores de riesgo o factores de riesgo (4).

La viscosidad sanguínea vara con el sexo. Es menos elevada en la mujer que en el hombre al menos hasta la menopausia (5). Los fumadores tienen una viscosidad sanguínea más elevada que lo normal no solamente por el hecho de

tener un hematocrito aumentado sino también por la elevación de la viscosidad ligada al aumento del fibrinógeno y de otras proteínas plasmáticas (alpha 2 macroglobulina). Un aumento de la rigidez de los glóbulos rojos y de la agregación eritrocitaria ha sido encontrado en los individuos fumadores. Una vez que el tabaco se abandona diferentes estudios han mostrado una normalización de los parámetros precedentes (5). En los individuos diabéticos una disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos han sido descritas así como un aumento de la viscosidad plasmática y sanguínea directamente ligada a un incremento del fibrinógeno. La obesidad altera también las propiedades reológicas de la sangre. Se ha demostrado una relación positiva entre el índice de la masa corporal (peso/altura), el hematocrito y la viscosidad plasmática. La distribución de la obesidad parece jugar un rol importante sobre las modificaciones de la viscosidad sanguínea. La obesidad androide (perímetro del abdomen superior al perímetro de la cadera) la viscosidad sanguínea es más elevada que la observada en la obesidad gineoide (perímetro del abdomen inferior al perímetro de la cadera) (6).

Hipertensión Arterial y Viscosidad Sanguínea:

La hipertensión arterial se caracteriza por un aumento de la resistencia periférica total determinada a su vez por el calibre de los vasos resistivos (arteriolas) y el componente viscoso de la sangre. Sin embargo tradicionalmente la resistencia vascular ha sido utilizada exclusivamente como una evaluación semi-cualitativa del diámetro arteriolar. Con este enfoque la fluidez de la sangre determinada por sus propiedades viscosas ha recibido poca atención en la investigación de la hipertensión arterial. Numerosas alteraciones de la reología sanguínea han sido descritas en la enfermedad hipertensiva. Ellas incluyen un aumento de la viscosidad sanguínea total, tanto a baja como a altas tasas de cisayamiento, atribuidos en general a un incremento del hematocrito. No obstante cuando se comparan con sujetos normotensos a valores similares de hematocrito la viscosidad sanguínea sigue siendo más grande en los hipertensos (7). Este aumento parece ser más importante a bajo niveles de cisayamiento que corresponden a valores en donde los eritrocitos sufren un proceso de agregación. La hiperviscosidad de los sujetos hipertensos está aumentada (en forma acumulativa) por otros factores de riesgo como el tabaco y las dislipidemias (7-8). La viscosidad plasmática también está aumentada en la hipertensión arterial, debido principalmente a un aumento del fibrinógeno. Este aumento del fibrinógeno es uno de los responsables más importantes en el aumento de la agregación eritrocitaria observada en la hipertensión arterial, medida por extrapolación de la viscosidad a bajas tasas de cisayamiento o directamente por métodos

cuantitativos. Esta metodología ha permitido demostrar que en la hipertensión arterial la energía de adhesión de los glóbulos rojos agregados es superior que en los estados de normotensión (2). Este aumento de resistencia a la destrucción de los glóbulos rojos agregados puede ser esencial en el desarrollo de las complicaciones vasculares en los estados en donde el flujo de sangre está disminuido. En efecto la agregación eritrocitaria es más elevada en los estados de bajo flujo y la fuerza de cisamiento necesario para destruir estos agregados debe ser superior que en los estados de flujo normal. Una agregación anormal ha sido observada en condiciones tales de circulación como las que ocurren en los estados trombo-embólicos, de isquemia miocárdica, de oclusión de las venas retinianas. Otra anomalía descrita en la hipertensión arterial es la disminución de la deformabilidad eritrocitaria, atribuida a alteraciones de la composición lipídica de sus membranas, o a modificaciones de la actividad ATPasa o del transporte Na/Ka.

El aumento de la viscosidad de la sangre puede tener un impacto mayor a nivel cardíaco como lo demuestra la relación estrecha existente entre el nivel de viscosidad sanguínea y otro importante factor de riesgo: la hipertrofia ventricular izquierda (9). Ciertos resultados sugieren que la hipertrofia ventricular en la hipertensión arterial se relaciona más estrechamente con las alteraciones reológicas de la sangre que con la presión arterial. A nivel vascular la viscosidad de la sangre puede comportarse como un factor de regulación de diámetro arterial. Una vasodilatación de las arterias de grueso calibre y de las arteriolas mediado por un incremento de la viscosidad ha sido descrito en el hombre. Esta vasodilatación parece ser menos eficiente en los individuos hipertensos y contribuye de esta manera a los mecanismos de aumento de las resistencias vasculares y por lo tanto de la presión arterial (10).

Estudios Epidemiológicos:

Diversos estudios epidemiológicos han señalado que ciertos factores hemorreológicos, (viscosidad plasmática, viscosidad total, fibrinógenos) son parámetros de previsión independiente de enfermedad coronaria y de accidentes cerebrovasculares (11-14). Un estudio prospectivo efectuado en el sur de Inglaterra (Caerphilly y Speedwell) ha demostrado por primera vez que la viscosidad plasmática es un factor de riesgo de enfermedad coronaria. El riesgo de cardiopatía isquémica ajustada a la edad es de 4,5 veces más elevada en los hombres cuya tasa de viscosidad plasmática se sitúa en el quintil superior de la distribución, comparativamente a aquellos hombres cuya viscosidad se sitúa en el quintil inferior (13). Los resultados de este estudio no permiten sin embargo separar los efectos propios de la viscosidad

plasmática de los efectos del fibrinògeno. La viscosidad plasmática representa los efectos combinados del aumento de fibrinogeno y de otros dterminantes de la viscosidad plasmática como la lipoproteínas. Desde este punto de vista un aumento de la viscosidad plasmática podría tener un valor predictivo mejor que los niveles separados de fibrinogeno o de lipoproteína. Un estudio longitudinal efectuado en una población de edad media, aparentemente sana de la region parisina (637 hombres y 431 mujeres), ha demostrado en un seguimiento durante dos años, que la viscosidad plasmática en estos individuos aumenta en relacion con el fibrinogeno y otros factores de riesgo cardiovascular (5). El análisis de los resultados muestra que la elevación de la viscosidad plasmática esta directamente ligada a las modificaciones de ciertos parámetros como el tabaco, la presion sistólica y diastolica, las gammaglobulinas GT, la masa corporal, los triglicéridos (en el hombre), el colesterol total, el LDL Colesterol y las apoproteínas (en los dos sexos). Además en los dos sexos las variaciones de viscosidad plasmática esta asociada a las variaciones del fibrinogeno y de la hemoglobina. En una regresión múltiple, las modificaciones del consumo de tabaco de la presion sistólica y de la gama globulina GT, del colesterol total, del fibrinogeno y de la hemoglobina en el hombre y el fibrinogeno y la apo B en la mujer eran determinantes independientes de las modificaciones de la viscosidad plasmática. Este trabajo demuestra que la viscosidad plasmática evoluciona en el tiempo paralelamente con las modificaciones de un gran numero de factores de riesgo cardiovasculares. Este resultado refuerza la hipótesis según la cual, el aumento de la viscosidad sanguínea o plasmática puede ser uno de los mecanismo que ligan a los factores de riesgo vascular a los procesos aterotrombòticos. Resultados resientes demostraron una asociación de la viscosidad plasmática y la concentración de fibrinogeno en el plasma con la incidencia y extensión de la enfermedad coronaria y con la aparicion de accidentes cerebro – vasculares asi como la repetición de estos accidentes (11-12).

Fibrinògeno y factores de riesgo:

Numerosos estudios clinicos y epidemiologicos han demostrado que una tasa de fibrinogeno plasmática elevada es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria cerebrovasculares y de las arterias de los miembros inferiores (15-17). Al menos siete estudios propectivos han analizado al fibrinogeno en relación con los factores de riesgo cardiovasculares. Estos estudios incluyen màs de 10.000 hombres y mujeres de 40 a 79 años de edad y màs de 800 complicaciones cardiovasculares han sido registradas después de un seguimiento de 2 a 10 años. Estos estudios han mostrado que el fibrinogeno permitìa predecir un evento cardiovascular con una significación

màs fuerte que los factores de riesgo tradicionales (colesterol, tabaco, hipertensión) (18).

El papel que juega el fibrinogeno en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares ha sido sobre todo estudiado por su participación en las complicaciones trombòticas que sobreviven en la fase final o avanzada de la enfermedad aterotrombòtica. Sin embargo es muy probable que el fibrinogeno pueda jugar un rol activo en la iniciación y en la progresión de la placa ateromatosa.

Fibrinògeno y placa de ateroma:

La posibilidad que el fibrinògeno (o sus productos de degradación) participe en el desarrollo de la aterosclerosis parietal no es un concepto nuevo. Desde 1852, Rokitansky sugería que el proceso ateromatoso se organiza a partir de un depòsito endògeno que proviene de la sangre y que estaba constituido en gran parte de fibrina (19). La demostración que la fibrina està incrustada en la placa ateromatosa ha sido realizado cien años màs tarde por Duguid (20). Desgraciadamente el acento puesto sobre el rol del colesterol en la formación de la placa de ateroma ha sido tan importante que se ha necesitado esperar mas de 40 años para que los estudios epidemiològicos demuestren la influencia en el riesgo cardiovascular.

La aterosclerosis ha sido asi abusivamente utilizada como sinónimo de hipercolesterolemia, sobre la base de observación que muestra que el aumento de lípido y de colesterol sanguíneo conlleva una acumulación de esta situación en la arteria. Sin embargo, el colesterol no es la única sustancia que ha sido observada en la placa ateromatosa. La presencia de fibrinògeno, de sus productos de degradación y del LDL-colesterol, obserado por diferentes autores, y el depòsito de fibrin-(ogeno) encontrado en la ìntima de las lesiones precoces sugieren que estos depòsitos pueden preceder la acumulación de LDL-colesterol en el desarrollo de la aterosclerosis (21). Numerosos estudios efectuados, sugieren que existe un mecanismo comùn a la entrada de fibrinògeno de lipoproteínas en la intima de las arterias y que en las placas evolucionadas el LDL-colesterol se fija a la fibrina (22-24). Ciertos estudios mas avanzados han encontrado diferentes formas moleculares de fibrinogeno en las placas ateroscleròticas. En fin, la hipótesis de la participación del fibrinògeno en la patogenia de la aterosclerosis se refuerza por los estudios que demuestran que los productos de degradación del fibrinògeno estimulan la proliferación y la migración de celulas musculares lisas y aumentan la secrecion de factores de crecimiento derivados del endotelio. (25-26)

Fibrinògeno y detección de placas de ateroma:

Los procesos realizados en el dominio de la exploración no invasiva, permiten actualmente detectar precozmente las lesiones de ateromatosis preclínica. Estudios recientes sobre el espesor de las paredes arteriales ha demostrado una relación positiva entre el fibrinògeno plasmático y la aterosclerosis precoz de las arterias caròtidas (27-28). Nuestro grupo estudiò la asociación del fibrinògeno plasmático con la presencia y la extensión de placa de ateroma detectada por ecografía a modo B de alta resolución en las arterias caròtidas, la aorta abdominal y las arterias femorales. En una población de 652 individuos con riesgos cardiovasculares, sin tratamiento mèdicamentoso, elegido en el seno de un grupo de prevención cardiovascular en medicina del trabajo, (29). Se ha observado que la presencia de placa ateromatosa esta ligada significativamente a la edad, al tabaco, a la presión arterial sistòlica, al LDL-colesterol y al fibrinògeno, mientras que la extensión de la aterosclerosis a los diferentes sitios estudiados esta ligado a la edad, a los triglicéridos y a la tasa de fibrinògeno. El análisis de regresión múltiple, ha demostrado que la presencia y la extensión de la aterosclerosis silenciosa esta ligada, independientemente de los otros factores, a los valores de fibrinògeno plasmático. La edad y el fibrinògeno eran los unicos factores independiente ligados a la presencia de la extensión de la aterosclerosis infraclínica. Mas recientemente la relación existente entre la concentración plasmática de fibrinògeno con la aterosclerosis silenciosa ha sido estudiada por una población de individuos hipercolesterolèmicos a nivel de las arterias extracoronarias arriba señaladas asi como tambien a nivel de las arterias coronarias (30). En estos individuos nunca tratados con drogas hipolipemiantes y que no presentan síntomas de enfermedad cardiovascular la tasa de fibrinògeno fue siempre mas elevada en los individuos con lesiones arteriales comparadas a aquellos libres de aterosclerosis. Ademas el valor de fibrinògeno aumenta con el numero de sitios afectados mostrando que este aumento puede ser un marcador de la extensión de la aterosclerosis.

El hecho de que el fibrinògeno plasmático este asociado a las placas de ateroma en las arterias caròtidas, femorales, la aorta abdominal y las arterias coronarias, asi como a la extensión de la arteriosclerosis a diferentes tipos del arbol arterial, y ello independientemente de otros factores de riesgo cardiovasculares, sugiere que en parte, las lesiones arteriales son una consecuencia del aumento del fibrinògeno. Otra posibilidad podria ser que el aumento del fibrinògeno no sea mas que el reflejo simple de una reacción inflamatoria secundaria a la enfermedad vascular.

A pesar de que el conocimiento de los mecanismos que están implicados en la elevación del fibrinógeno en la aterosclerosis sea de importancia capital, también es tan importante conocer que esta elevación puede contribuir al desarrollo y a la progresión de las placas ateromatosas así como a la inducción de complicaciones trombóticas. El fibrinógeno como lo hemos visto, es un determinante mayor de la viscosidad sanguínea, juega un papel más importante que las inmunoglobulinas lipoproteicas sobre el nivel de viscosidad plasmática (7). Además el fibrinógeno es un determinante de la viscosidad sanguínea total, puesto que en la macromolécula de agregación más importante entre la membrana de los glóbulos rojos.

La agregación eritrocitaria con la desagregación eritrocitaria están profundamente alteradas por la concentración de fibrinógeno (2-3,31). El incremento de la agregación eritrocitaria inducida por el fibrinógeno, provoca un aumento de la viscosidad sanguínea total y puede llevar por este mecanismo a una disminución de la velocidad sanguínea en la circulación. Esta hiperviscosidad puede jugar un rol en la extensión de la aterosclerosis a partir de las modificaciones del cisayamiento sanguíneo sobre el endotelio vascular así como en las complicaciones trombóticas, sobre todo en las regiones de la circulación (venas, arterias post-estenóticas), en donde los gradientes de velocidad sanguínea son muy bajos. El fibrinógeno también está directamente ligado a la coagulación sanguínea. La cantidad de fibrina en un trombo depende de la concentración de fibrinógeno. En fin, la agregación plaquetaria también es un fenómeno dependiente de la concentración del fibrinógeno. La fijación del fibrinógeno sobre la superficie plaquetaria se efectúa por un receptor del fibrinógeno, un complejo glicoproteico II b / III a.

Sin embargo el fibrinógeno no es solo un factor de trombogénesis sino que también parece que juega un papel importante en la aterogénesis. Lo demuestran los valores de fibrinógeno más elevados encontrados en poblaciones de individuos que tienen una aterosclerosis infraclínica y silenciosa o con enfermedad cardiovascular previa. El conjunto de estudios *in vitro* y experimentales, tanto en animales como en el hombre también demuestra que el fibrinógeno y la fibrina tiene una influencia mayor en la fisiopatología de la enfermedad vascular y esta influencia parece hoy en día comparable a la influencia de los lípidos sanguíneos.

En conclusión numerosos estudios experimentales epidemiológicos y clínicos, subrayan el rol de las alteraciones de la fluidez de la sangre en las complicaciones aterotrombóticas de las enfermedades cardiovasculares. Las modificaciones de ciertos hábitos, de estilo de vida que pueden disminuir la viscosidad plasmática (sobre todo el fibrinógeno), son los mismos que disminuyen los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Entre ellos el cambio de hábitos higiénicos, dietéticos, el ejercicio físico regular y energético

(marcha, jogging), el mantenimiento de un peso moderado, la suspensión del tabaco y un régimen alimenticio pobre en grasas saturadas son esenciales. Una mejor comprensión de los mecanismos que afectan las propiedades reológicas de la sangre podría ayudar a una mejor predicción y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Bibliografía

1. CHIEN S. Physiological and pathophysiological significance of hemorheology. In "Clinical Hemorheology by Chien S, Dormandy S, Ernst E, Matai A." Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1987, pp 125-164.
2. RAZAVIAN M, DEL PINO M, SIMON A, LEVEEENSON J : Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 247-252.
3. RAZAVIAN SM, ATGER V, GIRAL Ph, CABBILLAU M, DEL PINO M, SIMONA, MOATTI N, LEVENSON J, The PCV METRA Group. Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:361-366.
4. LOWE GDO. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 1986; 71: 137-142.
5. BONITHON-KOPP C, LEVENSON T, SCARABIN PY, GUILLANEUF MT, KIRZIN JM, MALMEJAC A, GUIZE L. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in middle-aged French population. *Atherosclerosis* 1993; 104: 173-182.
6. WYSOCKI M, KROTKIEWSKI M, BRAIDE M, BAGGE V. Hemorheological disturbances, metabolic parameters and blood pressure in different types of obesity. *Atherosclerosis* 1991; 88:21-28.
7. LEVENSON J, SIMON A, CAMBIEN F, BERETTI C: Cigarettes smoking and hypertension. Factors independently associated with associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572-578.
8. LEVENSON J, DEL PINO M, RAZAVIAN M, MERLI I, FILITTI V, SIMON A: Hypercholesterolaemia alters arterial and blood factors related to atherosclerosis in hypertension. *Atherosclerosis* 1992; 95: 171-179.
9. DEVEREUX RB, DRAYER JL, CHIEN S, et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 54: 592-595.
10. LEVENSON J, FLAUD P, DEL PINO M, SIMON A: Blood viscosity as a chronic contributing factor of vasodilation in humans. *J. Hypertens.* 8: 1049-1055, 1990.

11. LOWEE GDO, LEE AJ, RUMLEY A, PRICE JF, FOWKES FGR. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol.* 1997; 96: 198-173.
12. JUNKER R, HEINRICH J, ULBRICH H, SCHULTE H, SHONFELD R, KOHLER E, ASSMANN G. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc boil.* 1998; 18: 870-87513.
13. YARNELL JWG, BAKER IA, SWEETNAM PM, BAINTON D, O'BRIEN JR, WHITEHEAD PJ, ELWOOD PC: Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation.* 1991; 83: 836-844.
14. KOENIG W, SUND M, ERNST E, MRZ W, HOMBACH V, KEIL U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA Project. *Circulation* 1992; 85: 2197
15. WILHELMSSEN L, SVARDSUDD K, HORSAN-BERGTZEN K, LARSSON B, WELIN L, TIBBLIN G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infraction. *N. Engl. J. Med;* 1984; 311: 501-508.
16. MEADE TW, MELLOWS S, BROZOVIC M, MILLER GJ, CHAKRABARTI RR, NORTH WRS, HAINES AP, ATERLING Y, IMESON SD, THOMPSON SG: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii: 533-537.
17. KANNEL WB, WOLF PA, CASTELL WP, D'AGOSTINO RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *J.A.M.A.* 1987; 258: 1183-1186.
18. ERNST E, RESCH KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Int. Med.* 1993; 118: 956-963.
19. ROKITANSKY C. A manuel of pathological anatomy. Vol IV. Part II, chapter 3-Abnormal conditions of the arteries. London, Sydenham Society 1952.
20. DUGUID JB. Trombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58: 207-212.
21. SADOSHIMA S, TANAKA E: Fibrinogen and low density lipoprotein in the development of cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1979; 34: 93-103.
22. SMITH EB, ALEXANDER KM, MASSIE IB: Insoluble "fibrin", soluble intima. Quantitative studies on the relationship between insoluble "fibrin", soluble fibrinogen and low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1976; 23: 19-39.
23. SMITH EB, STAPLES EM, DIETZ HS, SMITH RH: Role of endothelium in sequestrrration of lipoprotein and fibrinogen in aortic lesions, thrombi, and graft pseudo-intimas. *Lancet* 1979, II: 812-816.

24. THOMPSON WD, SMITH EB: Atherosclerosis and the coagulation system. *J. Pathol.* 1989; 159: 97-106.
25. SMITH EB, KEEN GA, GRANT A, Stirk C: Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 263-275.
26. LORENZET R, SOBEL JH, BINI A, WITTE LD: Low molecular weight fibrinogen degradation products stimulate the release of growth factors from endothelial cells. *Thromb. & Haemostasis*, 1992; 68: 357-363.
27. FOLSOM AR, WU KK, SHAHAR E, DAVIS CE (ARIC): Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13: 1829-1836.
28. SALOMEN JT, SALOMEN R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl II): II56-II65.
29. LEVENSON J, GIRAL P, RAZAVIAN M, GARIEPY J, SIMON A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1263-1268.
30. LEVENSON J, GIRAL P, MEGNIEN JL, GARIEPY J, PLAINFOSSE MC, SIMON A. Fibrinogen and its relations to subclinical extracoronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 45-50.
31. HADENGUE A, DEL PINO M, SIMON A, LEVENSON J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans. *Hypertension* 1998; 32: 324-330.