

# Fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular: valor pronóstico

R. LITVAK\*, B. ABUIN de LEON <sup>Δ</sup>, E. BECK <sup>Δ</sup>, A. DEMARTINI <sup>Δ</sup>

Unidad Coronaria, División Cardiología, Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 8/94 Aceptado: 4/95

Dirección para separatas: Dr. Edgardo Beck, Ciudad de la Paz 163, (1426) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

## Antecedentes

El fibrinógeno es una glucoproteína que, además de participar en el proceso de coagulación, tiene un papel proaterogénico importante. El objetivo de este trabajo fue analizar la relevancia de esa relación y su valor pronóstico en patología cardiovascular.

## Material y método

Se dosó el fibrinógeno plasmático en 107 pacientes con enfermedad coronaria y en un grupo control de 88, todos menores de 70 años. El subgrupo etario mayor fue el de 51 a 69 años (en ambos grupos). El grupo "coronario" estaba compuesto por 27 pacientes con infarto previo, 28 con infarto agudo de miocardio y 52 con lesiones coronarias significativas en la coronariografía.

## Resultados

Los dos grupos tuvieron una distribución por sexo y edad similar. El antecedente de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y diabetes fue significativamente mayor en el grupo coronario, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipertensión arterial y tabaquismo. El nivel de fibrinógeno fue mayor en el grupo coronario, tanto en los hombres como en las mujeres ( $p < 0,001$ ); la diferencia promedio en relación con el grupo control fue del 54,38%. La variación máxima se halló entre los hombres de 40 y 50 años y entre las mujeres de 51 a 60 años. El promedio levemente mayor entre las mujeres (11,2%) no fue estadísticamente significativo. En el subgrupo con infarto agudo de miocardio, después de 6 meses de seguimiento, existió una relación directa entre el nivel de fibrinógeno y las complicaciones. Lo mismo sucedió con la diabetes insulino-dependiente y la hipertrigliceridemia. En los enfermos con arteriopatía obstructiva periférica el fibrinógeno fue también mayor en el grupo coronario con una diferencia en relación con el grupo control del 65,3% ( $p < 0,0001$ ).

## Conclusiones

Se señala la importancia de la hiperfibrinogenemia como factor de riesgo coronario, que empeora el pronóstico de aquellos pacientes que han tenido un infarto o isquemia aguda de miocardio, más aún si se asocia con arteriopatía periférica. Debido a esto debería incorporarse el dosaje de fibrinógeno a los controles habituales de lípidos y glucemia. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (6): 535-540.

*Palabras clave* Fibrinógeno - Factores de riesgo cardiovascular - Coronariopatía - Claudicación intermitente

Existen estudios epidemiológicos que analizan el valor del fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. (1-5)

El fibrinógeno es importante dentro de la cadena de mecanismos hemostáticos y por su papel en las características reológicas sanguíneas. (6) Está relacio-

nado con el desarrollo de patología cardiovascular, incluyendo las arteriopatías periféricas obstructivas, la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares. (7)

El fibrinógeno infiltra la pared arterial y es el precursor de los trombos intramurales de fibrina, por lo

que su papel en la aterogénesis es fundamental. Finalmente, la fibrina, unida a otros factores de la coagulación y a LDL, inicia un ciclo con mayor captación de lípidos por los macrófagos, proliferación y migración de las células musculares lisas.

La mayoría de los casos de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte cardíaca se asocian con trombos obstructivos (8, 9) y en seguimientos realizados a individuos sanos se halló que los que tuvieron episodios coronarios agudos durante el seguimiento habían tenido niveles plasmáticos elevados de fibrinógeno y factor VIIc. (8-10)

Se presentan los resultados del dosaje de fibrinógeno en una población con enfermedad coronaria, en relación con otro grupo de enfermos sin coronariopatía demostrable, con el propósito de estudiar su importancia como factor de riesgo cardiovascular y su valor predictivo de nuevos eventos.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó el dosaje de fibrinógeno plasmático utilizando el método de Claus, cuyo valor normal es hasta 330 mg%, en un grupo de pacientes internados por IAM, o con enfermedad coronaria y en un grupo control.

La extracción del material se realizó fuera de la etapa aguda y/o inestable, sin que mediasen conductas y/o situaciones que pudiesen hacer variar la concentración del fibrinógeno (en especial las drogas fibrinolíticas). Para los pacientes que habían tenido un IAM se esperó de 3 a 5 semanas para la primera determinación.

En cada paciente se realizaron de dos a cuatro mediciones a lo largo de su seguimiento; se descartaron los casos con una dispersión mayor del 25% y en los restantes se promediaron los diferentes valores.

Los valores obtenidos se agruparon en 10 deciles: > 270; 271-290; 291-310; 311-330; 331-350; 351-370; 371-390; 391-410; 411-430; y > 431 mg%.

Se consideraron como criterios de enfermedad coronaria: el antecedente de un infarto y/o el diag-

nóstico angiográfico.

Para diagnosticar una enfermedad arterial periférica se requirió la existencia de síntomas definidos junto a un Eco-Doppler y/o una angiografía patológicos.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Student, considerándose como significativo un valor de  $p < 0,05$ ; para la evaluación de la arteriopatía periférica se utilizaron tablas de contingencia con corrección de Yates. Los valores que se muestran son promedios  $\pm$  desvío estándar.

## Población estudiada

*Grupo control:* Estuvo constituido por enfermos de consultorios externos de otras especialidades, sin síntomas ni signos de patología coronaria, con electrocardiogramas y ergometrías normales; es posible que en un pequeño porcentaje de ellos existieran lesiones coronarias silentes; sin embargo se consideró que no influirían en el análisis estadístico final. Comprendió 88 pacientes: 69 hombres (78,4%) y 19 mujeres (21,6%).

*Grupo coronario:* 107 pacientes (88 hombres — 82%— y 19 mujeres —21,6%—). El antecedente de infarto previo se halló en el 21,5% de los hombres y 21% de las mujeres, mientras que el 19,6% de los hombres y el 36,8% de las mujeres habían estado internados en el Servicio por IAM. Se efectuó una coronariografía a 44 hombres y 8 mujeres.

*Grupo con IAM:* 28 enfermos internados por IAM, 21 hombres y 7 mujeres, fueron seguidos durante 6 meses después de su internación.

El 50% de los pacientes con IAM tuvo arritmias: 8 extrasistolia ventricular, 4 extrasistolia supraventricular, 2 taquiarritmias supraventriculares, 1 taquicardia y fibrilación ventricular, 2 bloqueos A-V de bajo grado (primer y segundo grado tipo I) y 1 bloqueo A-V de alto grado (segundo grado tipo II y tercer grado).

Dentro del mismo grupo, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 17,8% (según la clasificación

Tabla 1  
Edad y sexo

Edad	Coronarios		Control	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
< 40 años	5 (5,7%)	—	4 (5,9%)	1 (5,3%)
40-50 años	21 (23,9%)	2 (10,6%)	20 (28,9%)	2 (10,5%)
51-60 años	46 (52,3%)	12 (63,1%)	33 (47,8%)	10 (52,6%)
61-70 años	16 (18,1%)	5 (26,3%)	12 (17,4%)	6 (31,6%)
Total	88 (100,0%)	19 (100,0%)	69 (100,0%)	19 (100,0%)

**Tabla 2**  
Factores de riesgo cardiovascular

	Coronarios	Control	p
Hipercolesterolemia	36 (33,6%)	16 (18,0%)	< 0,001
Hipertrigliceridemia	29 (27,1%)	11 (12,5%)	< 0,001
Hipertensión arterial	42 (39,2%)	39 (44,3%)	NS
Tabaquismo	67 (62,6%)	50 (56,8%)	NS
Diabetes tipo 1	6 ( 5,6%)	2 ( 2,3%)	< 0,05
Diabetes tipo 2	19 (17,8%)	4 ( 4,5%)	< 0,001

de Killip y Kimball: 2 pacientes en clase II, 1 en clase III y 11 en clase IV).

Fallecieron 2 pacientes por arritmias durante el período agudo.

Se halló isquemia residual en 4 pacientes (14,2%), realizándose angioplastia transluminal coronaria en uno y cirugía de revascularización miocárdica en otro.

#### Edad

Como se ve en la Tabla 1, la edad de los pacientes osciló entre 40 y 70 años, realizándose el corte en este límite por la posibilidad de un incremento espontáneo del fibrinógeno después de esa edad. La incidencia de enfermedad coronaria fue mayor en los hombres que en las mujeres, mientras que la distribución por edades fue homogénea en ambos grupos.

#### Factores de riesgo cardiovascular

La Tabla 2 muestra la incidencia de los diversos factores de riesgo en los dos grupos. El grupo con enfermedad coronaria tuvo una mayor incidencia de

**Tabla 3**  
Diferencias en la concentración de fibrinógeno entre hombres y mujeres según edad (en mg%)

	Coronarios		Control	
Hombres	Fibrinógeno	p	Fibrinógeno	
< 40 años	289 ± 77	< 0,050	216 ± 94	
40-50 años	427 ± 87	< 0,001	230 ± 63	
51-60 años	483 ± 74	< 0,010	316 ± 92	
61-70 años	470 ± 103	< 0,010	324 ± 78	
<b>Mujeres</b>				
< 40 años	—	—	326	
40-50 años	472 ± 112	< 0,001	302 ± 76	
51-60 años	478 ± 74	< 0,001	279 ± 126	
61-70 años	442 ± 103	< 0,001	294 ± 73	

trastornos del metabolismo lipídico e hidrocabonado, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en hipertensión arterial y tabaquismo.

#### Patología arterial periférica asociada

Se agruparon los pacientes en:

*Clase I:* Ningún síntoma en miembros inferiores.

*Clase II:* Con claudicación intermitente dudosa.

*Clase III:* Claudicación intermitente que aparece después de caminar más de 300 metros.

*Clase IV:* Claudicación intermitente que aparece antes de los 300 metros.

#### RESULTADOS

##### Concentración de fibrinógeno

La Tabla 3 muestra la concentración de fibrinógeno en hombres y mujeres en los grupos coronario y

**Tabla 4**  
Relación entre la concentración de fibrinógeno y los demás factores de riesgo cardiovascular (Número de pacientes)

	Concentración de fibrinógeno en mg/%							
	< 270	271-290	291-310	311-330	371-390	391-410	411-430	> 430
Hiperco. coronar.	—	—	—	—	—	1	1	34
Hiperco. control	1	2	10	3	—	—	—	—
Hipertr. coronar.	—	—	—	—	—	1	1	27
Hipertr. control.	—	2	9	—	—	—	—	—
Diabet. coronar.	—	—	—	—	—	—	2	23
Diabet. control	—	—	6	—	—	—	—	—
Tabaco coronar.	—	—	—	—	—	2	3	62
Tabaco control	—	—	27	23	—	—	—	—
HTA coronar.	—	—	—	—	1	3	8	30
HTA control	—	4	31	4	—	—	—	—

Hiperco: hipercolesterolemia. Hipertr.: hipertrigliceridemia. Tabaco: tabaquismo. HTA: hipertensión arterial. Diabet: engloba los pacientes con diabetes mellitus tipos I y II. Coronar.: pacientes coronarios.

Tabla 5  
Relación entre concentración de fibrinógeno, enfermedad coronaria y arteriopatía periférica

Clase	F < 390 mg%		F = 391-450 mg%		F > 450 mg%		Total	
	COR	CON	COR	CON	COR	CON	COR	CON
I	7	80	16	—	55	—	78	80
II	1	2	2	—	5	—	8	2
III	—	5	2	1	15	—	17	6
IV	—	—	2	—	2	—	4	—
Total	8	87	22	1	77	—	107	88

F: fibrinógeno. COR: pacientes coronarios. CON: pacientes controles.

control. El valor promedio para los hombres fue de  $417,25 \pm 85$  mg% en los coronarios y  $271 \pm 82$  mg% en los controles, con una  $p < 0,001$ . En las mujeres con coronariopatía el fibrinógeno promedio fue de  $464 \pm 96$  mg% y en las controles  $300 \pm 92$  mg% ( $p < 0,001$ ). Para todos los pacientes, el promedio fue  $440 \pm 90$  mg% en el grupo coronario y  $285 \pm 87$  mg% en los controles ( $p < 0,001$ ).

#### Relación entre la concentración de fibrinógeno y las complicaciones del IAM

En el grupo de 28 pacientes con IAM no se pudo realizar un análisis estadístico por lo pequeño de la muestra. Sin embargo, mientras que los 14 pacientes sin complicaciones tenían un fibrinógeno promedio de  $379 \pm 91$  mg%, en los que tuvieron complicaciones fue de  $429 \pm 74$ ; la diferencia fue del 13,19%.

Se relacionó el nivel del fibrinógeno con la clase funcional; en la Tabla 5 se observa cómo los pacientes con enfermedad coronaria tienen los valores más altos de fibrinogenemia y la mayor incidencia de claudicación intermitente ( $p < 0,001$ ).

#### DISCUSION

En los últimos años se han publicado numerosas evidencias del impacto que tiene el fibrinógeno sobre el desarrollo de la enfermedad obstructiva arterial coronaria, periférica y cerebral. (20)

El fibrinógeno es una glucoproteína cuyos niveles plasmáticos normales están entre 150 y 350 mg%. Forma puentes entre las plaquetas, los eritrocitos y los leucocitos; su vida media plasmática es aproximadamente de 100 horas y su forma soluble es precursora de la fibrina insoluble, componente básico

blación con una patología definida.

Comparando los valores obtenidos en hombres y mujeres tanto del grupo coronario como del control, se observó un pequeño aumento de la concentración del fibrinógeno en las mujeres (11,20%), que no llegó a tener significado estadístico. Este hallazgo coincide con los resultados del Scottish Study sobre aproximadamente 10.000 pacientes, en donde además se halló una relación directa entre el uso de anticonceptivos orales y el nivel de fibrinógeno. (14)

### Evolución

El mayor número de complicaciones (independientemente del tipo) de los pacientes seguidos 6 meses después del IAM se observó en aquellos con un fibrinógeno mayor de 400 mg%, incluyendo las muertes, los 4 casos de isquemia residual, el paciente sometido a angioplastia transluminal coronaria y otro a cirugía de revascularización miocárdica.

Desde 1950 se sabe que existe una relación directa entre la hiperfibrinogenemia y el IAM. (11) Las evidencias señalan que esto no sólo sucede en la etapa aguda, sino hasta varios años después. (12- 14).

También parecería existir una relación similar con las complicaciones, sobre todo a largo plazo. En el estudio prospectivo que realizaron Martin y colaboradores (15) con 1.716 pacientes seguidos durante 2 años, el subgrupo que tuvo un segundo episodio isquémico tuvo permanentemente valores significativamente más elevados de fibrinógeno. Resultados similares sobre la mortalidad pos IAM obtuvieron Fulton y colaboradores. (16)

### Relación con otros factores de riesgo cardiovascular

En el grupo coronario se observó una mayor incidencia de diabetes mellitus e hipercolesterolemia, pero sorpresivamente no se halló una relación proporcional entre el aumento del fibrinógeno y el tabaquismo, a pesar de que la bibliografía nos señala que, en individuos de edad avanzada, el segundo determinante del aumento del fibrinógeno plasmático es el hábito de fumar, incrementando hasta 4 veces el riesgo de un evento coronario agudo. (24, 25) Una explicación posible es que la población en estudio ya había padecido un evento coronario y ello posiblemente hizo reducir el hábito de fumar. En forma paralela, el efecto reductor de la tensión arterial que tiene la mayoría de los fármacos con que son tratados estos pacientes pudo incidir en la falta de correlación con la hipertensión arterial.

De los estudios que analizan en forma multivariada la hiperfibrinogenemia con otros factores de riesgo se calcula que, en presencia de cualquiera de ellos, cada incremento de un desvío estándar del fibrinógeno plasmático se asocia con un aumento de

1,6 veces en la incidencia de enfermedad arterial coronaria. (4)

### Relación con la claudicación intermitente

Los resultados señalan que la asociación entre la enfermedad coronaria y la claudicación intermitente se relaciona con los valores más altos de fibrinógeno. Esto también se halló en los estudios prospectivos de individuos sin síntomas vasculares, observándose mayor incidencia de patología arterial en aquellos con valores patológicos de fibrinógeno plasmático. (17, 18) Experiencias posteriores han confirmado el informe inicial del Northwick Park Heart Study, que señalaba que los niveles plasmáticos de fibrinógeno constituyen un factor de riesgo muy importante para la aparición de vasculopatía periférica. (13, 26) Sin embargo, esto no es exclusivo de los cuadros sintomáticos, sino que parece extenderse a todas las formas de arteriopatías obstructivas aunque no hayan llegado a una etapa clínica sintomática, incluso en los puentes venosos. (19) Dormandy llama "claudicación reológica" a estos cuadros subclínicos. (18) En el Edinburgh Artery Study se demuestra también la asociación entre hiperfibrinogenemia y enfermedad arterial periférica, tanto cuali como cuantitativamente. (26)

### CONCLUSIONES

Esta investigación clínica nos permitió ratificar la importancia del fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular, en particular en aquellos pacientes con antecedentes coronarios.

Esta correlación parece aumentar significativamente en las lesiones simultáneas de los lechos arteriales coronario y periférico.

Por ello sería lógico incorporar el dosaje de fibrinógeno a los controles de lípidos y glucemia.

### SUMMARY

#### PLASMA FIBRINOGEN AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR: ITS PROGNOSIS REPERCUSSION

##### Background

The fibrinogen is a glycoprotein which, besides participating in the coagulation process, has an important pro-atherogenetic role. The aim of this study was to analyze the "strength" of this relation and its prognosis repercussion within cardiovascular pathology.

##### Method

Plasma fibrinogen was measured in 107 patients with an accurate diagnosis of coronary heart disease and in 88 control patients; all of them under 70 years old, being the major subgroup of people be-

tween 51-69 years old (in both groups). The "coronary" group included 27 patients with previous infarction, 28 entered to the CCU because of an acute myocardial infarction and 52 with angiographically detected significant artery lesions.

### Results

Both groups registered a similar structure in relation with sex and age distribution. Increase cholesterol and triglycerides and diabetes mellitus background were significantly higher in the coronary group, while there was no significant differences in arterial hypertension and smoking habit. The coronary group registered a significant higher fibrinogen in comparison with the control group either in men or women: 54.38% average ( $p < 0.001$ ). Men between 40-50 years old and women between 51-60 had the higher variation, quite slightly higher in women (11.2% —NS—). After 6 months follow-up of the acute myocardial infarction group patients, there was a trend to a direct correlation between the fibrinogen value and complications. The same happened with diabetes mellitus and high triglycerides. In the control group, the risk factors had a quite normal distribution. Patients with peripheral artery disease plus artery coronary disease showed a 65.3% plasma fibrinogen increase.

### Conclusions

These results demonstrated strong evidences that plasma fibrinogen is a very important cardiovascular risk factor, with a clear prognostic value in those patients with a previous coronary artery disease plus peripheral artery disease. Under this point of view it would be a logic strategy to add regularly the fibrinogen measurement, awaiting a positive pharmacological intervention.

**Key words** Fibrinogen - Cardiovascular risk factors - Coronary artery disease - Intermittent claudication

### BIBLIOGRAFIA

1. Wilhelmsen L, Svardusdd K, Korsan-Bengsten K. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
2. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-569.
3. Meade TW, Mellows S, Brozovic M. Hemostatic function and ischemic heart disease; principal results of Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 1: 533-537.
4. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
5. Yarnell HWG, Baker IA, Sweetnam PM. 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.
6. Merrill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969; 49: 863-867.
7. Shurtleff D. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham Study - 18 year follow-up. Section 30. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1984. (NIH) 74-599.
8. Davies MJ, Woolf N, Robertson WR. Pathology of AMI with particular reference in occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; 38: 659-664.
9. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
10. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscl Thromb* 1994; 14 (1): 54-59.
11. Dormandy J, Ernst E, Matral A. Hemorheological changes following AMI. *Am Heart J* 1982; 104: 1364-1367.
12. Handa K, Kono S, Saku K. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 77: 209-213.
13. Ernst E, Ludwig Resck K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals Int Med* 1993; 118: 956-963.
14. Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br J* 1993; 69: 338-342.
15. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1992; 338: 1409-1411.
16. Fulton RM, Duckett K. Plasma-fibrinogen and thromboembolism after myocardial infarction. *Lancet* 1976; 2: 1161-1164.
17. Stuart J, George AJ, Davies AJ, Auckland A, Hurlow RA. Hematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 464-467.
18. Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowshita JE, Dormandy TL. Clinical, hemodynamic, rheological and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br Med J* 1973; 4: 581-583.
19. Wiseman S, Kennington G, Dain R. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *Br Med J* 1989; 299: 643-646.
20. Meade TW. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. *En: Francis RB Jr (ed). Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function.* New York, Marcel Dekker, 1992: 1-34.
21. Lowe GDO, Wood DA, Douglas JT. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Hemostasis* 1991; 65: 339-343.
22. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Baiton D, O'Brian JR, Whitehead PJ y col. Fibrinogen, viscosity and white blood cell in ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
23. Tracy RP, Bovill EG. Fibrinolytic parameters and hemostatic monitoring: identifying and predicting patients at risk for major hemorrhagic events. *Am J Cardiol* 1992; 69: 52A-60A.
24. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischemic heart disease. *Lancet* 1987; II: 986-988.
25. Folson AR, Wu KK, Davis CE, Conlan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
25. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87: 1915-1920.