

Άρθρο Σύνταξης

Αποτελεί το Ινωδογόνο Δείκτη Φλεγμονής για τη Στεφανιαία Νόσο;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Φλεγμονώδης
διαδικασία, πρωτεΐνες
οξείας φάσης,
έμφραγμα
μυοκαρδίου,
αθηροσκλήρωση.

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτρης Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο, Ιατρική
Σχολή Αθηνών
Αθήνα, Ελλάδα
e-mail:
drtousoulis@hotmail.com

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η θρόμβωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή σχετίζονται ισχυρά με τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Η φλεγμονή διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο καθώς ευθύνεται για το σχηματισμό αλλά και την πρόοδο της αθηρωματικής πλάκας.¹⁻⁶ Η έκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών από το αγγειακό ενδοθήλιο και από τα μακροφάγα προκαλεί την παραγωγή φλεγμονωδών μορίων που μετρώνται στην κυκλοφορία, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το αμυλοειδές Α του ορού και το ινωδογόνο.^{1,4,5,7}

Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στο ινωδογόνο καταδεικνύοντας ισχυρή συσχέτιση με την παρουσία ΣΝ, ενώ άλλες απέτυχαν να παρουσιάσουν σημαντική σχέση. Αν και, η πλειοψηφία των διαθέσιμων στοιχείων δείχνουν την εμπλοκή του ινωδογόνου στη ΣΝ, υπάρχουν ακόμα δεδομένα υπό συζήτηση.

Σύνδεσμος μεταξύ της ΣΝ και φλεγμονής: Ένας ρόλος για το ινωδογόνο

Το ινωδογόνο και οι μεταβολίτες του μπορούν να οδηγήσουν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω διάφορων μηχανισμών.⁸ Έχει δειχτεί πως πολλές αθηροσκληρωτικές βλάβες περιέχουν υψηλές ποσότητες ινικής, η οποία μπορεί να βρέσκεται είτε μέσα στον τοιχωματικό θρόμ-

βο στην ακέραια επιφάνεια της πλάκας, είτε διασκορπισμένη πάνω στην πλάκα. Αυτό το φαινόμενο συνδυάζεται με τη μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας, καθώς επίσης και με τη μείωση της συγκέντρωσης πλασμινογόνου, που παρατηρείται στη ΣΝ.⁹ Έχει διαπιστωθεί ότι το ινώδες προκαλεί τον πολλαπλασιασμό κυττάρων, συμβάλλει στη μετανάστευση τους και στην προσκόλλησή τους στην φιμπρονεκτίνη η οποία προκαλεί τη μετανάστευση και τη συσσώρευση των κυττάρων.¹⁰ Το ινωδογόνο καθώς επίσης και προϊόντα της αποδόμησής του μεσολαβούν στη μεταφορά των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και στην περαιτέρω μετανάστευσή τους στον έσω χιτώνα.¹¹ Τα προϊόντα αποδόμησης που βρίσκονται στο εσωτερικό στρώμα μπορεί να προκαλέσουν κυτταρογένεση και τη σύνθεση του κολлагόνου, να προσελκύσουν τα λευκοκύτταρα και να ενισχύσουν τη διαπερατότητα καθώς επίσης και τον αγγειακό τόνο. Σε προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες η ινική συμμετέχει στη στενή σχέση της συσσώρευσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) και λιπιδίων, οδηγώντας στη δημιουργία του λιπιδικού αθηρωματικού πυρήνα της πλάκας.^{9,12}

Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο ογκωτικός παράγοντας νέκρωσης άλφα

(TNF-α) που παράγονται σε επίπεδο αγγείου, το λιπώδη ιστό και το μυοκάρδιο, αυξάνουν τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), και ευνοούν τη μετανάστευση στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο. Ακόμα, αυτές οι κυτοκίνες έχουν έναν περαιτέρω ρυθμιστικό ρόλο προκαλώντας τη σύνθεση στο ήπαρ των πρωτεϊνών οξειάς φάσης, όπως το ινωδογόνο και συνεπώς φλεγμονώδη και προ-θρομβωτική απόκριση.¹³ Έτσι, το ινωδογόνο συμμετέχει στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της ΣΝ εμφανίζοντας έναν διπλό χαρακτήρα (αιτία ή αποτέλεσμα).

Στοιχεία που υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου και ΣΝ

Πρώιμα δεδομένα, κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών, κατέδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου και της εκδήλωσης ΣΝ (πίνακας 1).

Η μελέτη Gothenburg¹⁴ ανέφερε ότι τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και αγγειακού εγγεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Ομοίως, η μελέτη Framingham^{15,16} κατέδειξε ότι ο κίνδυνος για ΕΜ και ΑΕΕ αυξήθηκε ανάλογα με τα επίπεδα ινωδογόνου. Η επίδραση των επιπέδων ινωδογόνου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν ακόμα μεγαλύτερη στα νέα άτομα και παρόμοια με την επίδραση των γνωστών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Μια άλλη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη ανέφερε ότι το ινωδογόνο αποτελεί όχι μόνο έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΕΜ και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στους ασθενείς με προϋπάρχουσα ΣΝ, αλλά είχε μεγαλύτερη προγνωστική αξία για μελλοντικά στεφανιαία συμβάματα έναντι του αντιγόνου του παράγοντα του Von Willebrand (vWF) και του ενεργοποιητού του ιστικού πλασμινογόνου.¹⁷ Νεότερα δεδομένα από τη μελέτη EPIC-Norfolk¹⁸ έδειξαν ότι τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που εμφάνισαν θανατηφόρα ή μη στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με τα άτομα που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, ενώ οι Acevedo και συν¹⁹ ανέφεραν ότι το ινωδογόνο συνδέεται άμεσα με την παρουσία ΕΜ και βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος βραχυπρόθεσμος προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του

κληρονομικού ιστορικού ΕΜ και των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος,²⁰ δηλώνοντας ότι τα επίπεδα ινωδογόνου μπορούν να δείξουν έναν «κληρονομισμό» κίνδυνο για ΣΝ σε άτομα με ένα ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΣΝ. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, τα αυξανόμενα επίπεδα ινωδογόνου έχουν συσχετιστεί με δυσμενή καρδιακά συμβάματα μετά από τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία, δείχνοντας έναν πιθανό ρόλο των επιπέδων ινωδογόνου στην έκβαση των ασθενών μετά από επεμβατικές παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία.²¹

Πέραν των στοιχείων που υποστηρίζουν το ρόλο του ινωδογόνου ως δείκτη ΣΝ και των εκδηλώσεών της, διάφορες μελέτες έχουν ερευνήσει το ρόλο του ινωδογόνου ως παράγοντα-μεσολαβητή κινδύνου ΣΝ. Πρόσφατα οι Shojaie και συν²² και Pineda και συν²³ εισήγαγαν το ινωδογόνο (υψηλά επίπεδα) ως παράγοντα κινδύνου για πρόωρη εμφάνιση ΣΝ σε ασθενείς ηλικίας < 55ετών. Έτσι, σ' αυτή την πρωτεΐνη οξειάς φάσης έχει αποδοθεί ένας ρόλος στην παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης καθώς τα υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου κατά τη διάρκεια πρώιμης ενήλικης ζωής συνδέθηκαν θετικά με την ασβέσωση των στεφανιαίων αρτηριών και την αύξηση του πάχους μέσου - έσω χιτώννα, το μέγεθος της συσχέτισης όμως φαίνεται πως μειώνεται με το πέραν των ετών.²⁴ Ομοίως το ινωδογόνο και τα επίπεδα CRP ήταν ισχυροί προγνωστικοί δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (σχετιζόμενος με την έκταση της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων) σε υπερτασικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.²⁵ Άλλα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι το ινωδογόνο περιλαμβάνεται στην υποκλινική φάση της εξωστεφανιαίας και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και μπορεί να ενισχύσει την αθηρογόνο επίδραση της υπερλιπιδαιμίας.²⁶ Επιπλέον, τα επίπεδα ινωδογόνου έχει βρεθεί ότι αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας, της έκτασης,²⁷ καθώς επίσης και της βαρύτητας της ΣΝ.²⁸ Επιπλέον, τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που παρουσίαζαν ασταθή παρά σταθερή στηθάγχη καταδεικνύοντας έναν ρόλο στην παθοφυσιολογία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.²⁸

Αντικρουόμενα δεδομένα έχουν αναφερθεί από άλλες μελέτες που δεν παρουσιάζουν σχέση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου και της ΣΝ,²⁹⁻³⁵ πίνακας 1. Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα φαίνονται αντιφατικά δεδομένου ότι ο ρόλος του ινωδογόνου στην παθογένεση της ΣΝ έχει μελετηθεί ενδελεχώς από την πλειοψηφία των διαθέσιμων μελετών.

Πίνακας 1. Μελέτες που εστιάζουν στη σχέση του ινωδογόνου και της ΣΝ

Μελέτη	Πληθυσμός	Αριθμός ατόμων	Διάρκεια	Σχόλια για το ινωδογόνο και τη ΣΝ	Επίπεδο σημαντικότητας
Wilhelmsen et al ¹⁴	Γενικός πληθυσμός	792	13,5 έτη	Τα επίπεδα ινωδογόνου συνδέονται με ΑΕΕ και ΕΜ	-
Kannel et al ¹⁵	Υγιείς	1315	12 έτη	Το ινωδογόνο είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού θανάτου	-
Kannel et al ¹⁶	Υγιείς	1314	16 έτη	Οι διαβητικοί εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου.	-
Thompson et al ¹⁷	Ασταθής στηθάγχη	3043	2 έτη	Αυξανόμενη επίπτωση ΕΜ ή αφνίδιος θάνατος με υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου	p=0,01
Rana et al ¹⁸	Υγιείς	2550	6 έτη	Τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα στα άτομα με ΣΝ Υψηλά c statistics για το συνδυασμό FRS και ινωδογόνο	p<0,001
Acevedo et al ¹⁹	ΣΝ vs Υγιείς	2126	-	Το ινωδογόνο συνδέεται άμεσα με ΕΜ Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγονθ θνησιμότητας	p=0,001 (HR=1,81, p<0,001)
Robinson et al ²⁰	FH ΕΜ vs Υγιείς	170	-	Άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΕΜ είχαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου	p<0,05
Germing et al ²¹	ΣΝ	228	-	Σημαντικά υψηλότερο επίπεδο ινωδογόνου στην ομάδα με τα καρδιακά συμβάματα έναντι της ομάδας ελέγχου	p=0,028
Shojaie et al ²²	ΕΜ vs Υγιείς	66	2 έτη	Τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στις περιπτώσεις ΕΜ απ' ό, τι στην ομάδα ελέγχου	p=0,036
Pineda et al ²³	ΕΜ vs Υγιείς	237	-	Τα άτομα με ΕΜ είχαν σημαντικά υψηλότερα τα επίπεδα ινωδογόνου Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα ινωδογόνου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία ΕΜ	p=0,006 p=0,038
Green et al ²⁴	Γενικός πληθυσμός	2832	13 έτη	Το ινωδογόνο συσχετίστηκε με την επίπτωση CAC και αυξανόμενο CIMT Μετά από προσαρμογή η θετική συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου και της επίπτωσης CAC παρέμεινε για το σύνολο του πληθυσμού επί μακρόθεν, όχι όμως και διασταυρούμενα	p<0,001 p=0,037 και p=0,147
Rizzo et al ²⁵	ΗΤ (PM) γυναίκες	127	5 έτη	Τα επίπεδα ινωδογόνου συνδέθηκαν με την έκταση της καρωτιδικής αθηροσκληρώσεως Το αυξημένο ινωδογόνο ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για υποκλινική αθηροσκληρώση	p<0,0001 p=0,0298
Levenson et al ²⁶	Υπερχοληστερολαιμικοί	693	-	Τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στις παθολογικές (1, 2, 3, 4) περιοχές από τις μη παθολογικές περιοχές	p<0,05, p<0,01, p<0,001 και p<0,001 αντίστοιχα

συνέχεια στην επόμενη σελίδα

Δ. Τούσουλης

Espinola-Klein et al ²⁷	Υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία	719	6,5 έτη	Μεγαλύτερη θνησιμότητα σε αυτούς με υψηλά επίπεδα ινωδογόνου Προγνωστική αξία του ινωδογόνου για τη θνησιμότητα	p<0,0001 HRR: (95% CI) 2,2 (1,2-3,9), p<0,01
Gil et al ²⁸	ACS vs Σταθερή στηθάγχη	101	-	Τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που παρουσιάζονται με ασταθή στηθάγχη Σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου και της τροπονίνης I στους ασταθείς ασθενείς	p=0,002 p=0,0015
Cremer et al ^{29, 30}	Υγιείς	6002	5 έτη	Κατά την προσαρμογή για LDL, δεν υπήρξε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου πλάσματος και ΣΝ χωρίς ΕΜ	p=NS
Lawlor et al ³¹	ΣΝ vs Υγιείς	721	-	Η προσαρμογή για όλους τους πιθανούς παράγοντες μείωσε την συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου και ΣΝ	OR: 1,29 (1,12, 1,49) σε 1,09 (0,93, 1,28).
Hartmann et al ³²	LMC	60	0,75-2,25 έτη	Σχέση μεταξύ ινωδογόνου και των αλλαγών στην περιοχή πλάκας- μέσου χιτώνα Οι ασθενείς με την πρόοδο της αθηρωματικής πλάκας είχαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν παρουσίασε καμία ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου και της προόδου της πλάκας Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα ινωδογόνου συνδέθηκαν ανεξάρτητα με τα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα	p<0,0001 p=0,019 p=NS p=0,018
Cavusoglu et al ³³	Υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία	219	-	Το ινωδογόνο ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΣΝ Καμία διαφορά δεν βρέθηκε στα επίπεδα ινωδογόνου μεταξύ των ασθενών με ΣΝ ενός, δύο ή τριών αγγείων	p<0,01 p=NS
Tousoulis et al ³⁴	ΕΜ	30	-	Τα επίπεδα ινωδογόνου δεν συνδέονται με την παρουσία ή την απουσία κυμάτων Q	p=NS
Sjoland et al ³⁵	CABG	729	10 έτη	Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα είχαν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με αυτούς με επίπεδα κάτω από το μέσο Μετά από προσαρμογή για συγκεκριμένους παράγοντες τα προεγχειρητικά επίπεδα ινωδογόνου δεν αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα μακροπρόθεσμης θνησιμότητας	p=0,0005 p=NS

AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; HRR: αναλογία κινδύνου θανάτου; NS: μη σημαντικό; ΣΝ: στεφανιαία νόσος; FRS: Framingham risk score; CI: διάστημα εμπιστοσύνης; HT: υπέρτασις; LMC: αριστερή στεφανιαία αθηρία; PM: μετεμμηνοπαυσιακός; EM: έμφραγμα μυοκαρδίου; HR: αναλογία κινδύνου; FH: οικογενειακό ιστορικό; CAC: ασβέστωση στεφανιαίων αρτηριών; CIMT: πάχος έσω- μέσου χιτώνα καρωτίδων; vs: εναντί; OR: αναλογία πιθανοτήτων; ACS: οξεία στεφανιαία σύνδρομο; CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη; LDL: low-density lipoprotein; -: μη μελετημένα ή μη αναφερόμενα ή μη διαθέσιμα δεδομένα στο PUBMED

Πίνακας 2. Γενετικοί πολυμορφισμοί που συνδέονται με τα επίπεδα ινωδογόνου και τη ΣΝ.

Μελέτη	Πληθυσμός	Αριθμός ατόμων	Πολυμορφισμοί γονιδίων	Επίδραση στο ινωδογόνο και τη ΣΝ	Επίπεδο σημαντικότητας
Green et al ³⁶	EM vs Υγιείς	209	G455A (β-αλυσίδα)	Ο γονότυπος συσχετίστηκε σημαντικά με (προσαρμοσμένα) τα επίπεδα ινωδογόνου στους υγιείς Τα μέσα επίπεδα του ινωδογόνου (καπνιστές) ήταν σημαντικά πύο υψηλά στα άτομα G/A-455 και A/A-455 έναντι των ομοζυγωτών G/G-455	p=0,003 p=0,001
Van't Hooft et al ³⁷	Υγιείς	210	G455A, G854A (β-αλυσίδα)	Οι επιδράσεις των πολυμορφισμών G455A και G854A στα επίπεδα ινωδογόνου ήταν για εξίσου ισχυρές όταν εξετάστηκαν οι επιδράσεις της ηλικίας και του καπνίσματος Για το G455A/G854A τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου σε GG/AA, AA/GG, GA/GA	G455A: p<0,05 (AA, AG για το κοινό αλληλίο) G854A: p<0,05 (AA για το κοινό αλληλίο) Συνολικά p<0,0001 και για τους δύο στην ANCOVA P<0,05 για όλα έναντι του GG/GG
Tybjjaerg-Hansen et al ³⁸	Γενικός πληθυσμός	9.127	G455A (β-αλυσίδα)	Το A αλληλίο συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος και στα δύο φύλα Αύξηση 1 SD στο ινωδογόνο πλάσματος αύξησε την αναλογία πιθανοτήτων για ισχαιμική καρδιακή νόσο κατά 20% Το ινωδογόνο δεν ήταν προγνωστικός δείκτης ισχαιμικής καρδιακής νόσου	p<0,001 p< 0,01 για τις γυναίκες, p< 0,005 για τους άνδρες p=NS
Carter et al ³⁹	NIDDM με το ΣΝ ή μη ΣΝ	187	G455A (β-αλυσίδα)	Σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με ΣΝ και εκείνων χωρίς ΣΝ Αυξημένος κίνδυνος για ΣΝ στα ομόζυγα άτομα για το G αλληλίο έναντι του A Αυξημένος κίνδυνος για ΣΝ με αύξηση 1 g/l στα επίπεδα ινωδογόνου	p=0,004 OR: 1,77 (1,08-2,90), p=0,03 OR: 1,60 (1,00-2,60), p=0,05
Papageorgiou et al ⁴⁰	ΣΝ vs Υγιείς	243	G455A (β-αλυσίδα)	Τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στα άτομα με ΣΝ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου για τον πολυμορφισμό G455A (Στην ομάδα ΣΝ) οι ασθενείς AA είχαν τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τους GA (Στην ομάδα ελέγχου) δεν υπήρξε καμία διαφορά στα επίπεδα ινωδογόνου μεταξύ των γονοτύπων Ασθενείς AA και GG με ΣΝ είχαν σημαντικά πύο υψηλά επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τους αντίστοιχους AA και GG της ομάδας ελέγχου Τα άτομα AG της ομάδας ελέγχου είχαν τα σημαντικά πύο υψηλά επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τα AG της ομάδας ΣΝ Οι ασθενείς ΣΝ με τους γονοτύπους AA και GG είχαν σημαντικά πύο υψηλά επίπεδα D-dimers από αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου, ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά στο γονότυπο AG	p<0,001 p<0,05 p=NS p<0,01 και p<0,05 p<0,05 p<0,05, p<0,05, p=NS

συνέχεια στην επόμενη σελίδα

Δ. Τούσουλης

Tousoulis et al ⁴¹	ΣΝ ή μη ΣΝ υπερτασικοί	412	A1675G (AT2R)	<p>Το G αλληλίο συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΣΝ μεταξύ των υπερτασικών και λιγότερο εκταταμένη ΣΝ</p> <p>Το G αλληλίο συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου έναντι του A αλληλίου</p> <p>Η επίδραση του A1675G στο ινωδογόνο αντανακλά στην επίδρασή του μεταξύ υπερτασικών (AvsG) ενώ δεν είχε καμία επίδραση μεταξύ των μη υπερτασικών</p>	<p>OR: 95% CI: 0,4 (0,2-0,9) p=0,01, p<0,001</p> <p>p<0,001</p>
Boekholdt et al ⁴²	ΣΝ vs Υγιείς	2478	Val34Leu (παράγοντας XIII)	<p>Σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού Val34Leu και ινωδογόνου για τον κίνδυνο ΣΝ</p> <p>Μεταξύ των ατόμων στο χαμηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων του ινωδογόνου, οι ομοζυγώτες LeuLeu είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ έναντι των ατόμων με «wild type» γονότυπο</p> <p>Μεταξύ των ατόμων στο υψηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων του ινωδογόνου, οι ομοζυγώτες LeuLeu είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ΣΝ έναντι των ατόμων με το «wild type» γονότυπο</p>	<p>p=0,004</p> <p>OR: 2,88 (CI: 1,24-6,74), p=0,003</p> <p>OR: 0,47 (CI: 0,18-1,17), p=0,1</p>
Mannila et al ⁴³	EM	774	T9340C (γ-αλυσίδα) G2224A (α-αλυσίδα) G1038A (β-αλυσίδα)	<p>Σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του G1038A και της κατάστασης στα επίπεδα του ινωδογόνου</p> <p>Ο T9340C και ο G2224A αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας τη συγκέντρωση του γάμμα ινωδογόνου</p> <p>Ο κίνδυνος EM συνδέθηκε με αυξημένη συγκέντρωση γάμμα ινωδογόνου παρέμεινε σημαντικός μετά από έλεγχο για T9340C και G2224A</p> <p>Η συγκέντρωση γάμμα ινωδογόνου περιλήφθηκε στην αλληλεπίδραση με το συνολικό ινωδογόνο πλάσματος και τους πολυμορφισμούς T9340C και G2224A και συσχετίστηκε περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για EM</p> <p>Αυξημένα συγκέντρωση γάμμα ινωδογόνου είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης EM</p>	<p>p=0,02</p> <p>p<0,001</p> <p>OR: (95% CI): 1,34 (1,16, 1,55), p<0,001</p> <p>OR: (95% CI): 3,22 (2,35, 4,39), p<0,001</p> <p>OR: (95% CI): 1,24 (1,01, 1,52), p=0,04</p>
Sun et al ⁴⁴	ΣΝ	1254	C148T, G854A (β-αλυσίδα)	<p>Τα επίπεδα ινωδογόνου συσχετίστηκαν με την ΣΝ</p> <p>Οι συχνότερες των G854A και C148T αλληλίων και των γονοτύπων μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοιες (καμία συσχέτιση με ΣΝ)</p>	<p>p<0,05</p> <p>p=NS</p>
Doggen et al ⁴⁵	EM vs Υγιείς	1206	G455A, BclI (β-αλυσίδα) TaqI (α-αλυσίδα)	<p>Οι πολυμορφισμοί TaqI, HaeIII και BclI στα γονίδια των αλυσίδων του ινωδογόνου δε συσχετίστηκαν με ΣΝ</p>	<p>p=NS για όλες τις συγκρίσεις</p>
Blake et al ⁴⁶	EM, εγκεφαλικό, VT vs Υγιείς	1502	C148T (β-αλυσίδα)	<p>Η συχνότητα του αλληλίου T ήταν όμοια μεταξύ των ατόμων που είχαν EM, εγκεφαλικό ή VT και αυτών χωρίς καρδιαγγειακά συμβλήματα.</p> <p>Καμία συσχέτιση μεταξύ του αλληλίου T και EM ή VT</p>	<p>p=NS για όλες τις συγκρίσεις</p> <p>RR: 1,06 95% CI 0,82-1,36), εγκεφαλικό (0,87, 0,63-1,21) και (0,75 0,51-1,08)</p>

συνέχεια στην επόμενη σελίδα

Leander et al ⁴⁷	EM vs Γενικός πληθυσμός	2708	G455A (β-αλυσίδα)	Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου στα άτομα με EM Το αλληλίο -455A δε συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο EM Δεν υπήρξε ισχυρή ένδειξη για συνεργιστική αλληλεπίδραση μεταξύ του G455A πολυμορφισμού και των περιβαλλοντικών επιδράσεων που εξετάστηκαν	p<0,05 p=NS p=NS
Chen et al ⁴⁸	ΣΝ vs Υγιείς	2722, 2104	C148T, G455A (β-αλυσίδα)	Μη αυξημένος κίνδυνος ΣΝ στους φορείς -148T συγκριτικά με τους -148C/C «wild type» ομοζυγώτες Μεγαλύτερη τάση προς εμφάνιση ΣΝ στους φορείς του -455A αλληλίου συγκριτικά με τους «wild type» -455G/G ομοζυγώτες	OR: 1,31 95%CI: 0,94-1,84, p=0,11 OR: 1,75 95%CI: 1,24-2,46, p=0,001
Kardys et al ⁴⁹	ΣΝ vs Υγιείς	6400	G58A, G1374A, T1526C, Thr312Ala (α-αλυσίδα) G4288A, G6326A, T7792C (γ-αλυσίδα)	Απλότυποι των γονιδίων γ-αλυσίδων και α-αλυσίδων του ινωδογόνου δε σχετίστηκαν με στεφανιαία συμβάματα, στεφανιαία αθηροσκληρωση ή εξωστεφανιαία αθηροσκληρωση	P=NS για όλους

EM: έμφραγμα μυοκαρδίου; ANCOVA: ανάλυση της συνδιακύμανσης; ΣΝ: στεφανιαία νόσος; NIDDM: μη-ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης; OR: αναλογία πιθανοτήτων NS: μη σημαντική; CI: διάστημα εμπιστοσύνης; AT2R: υποδοχέας 2 της αγγειοτασίνης; VT: φλεβοθρόμβωση; RR: σχετικός κίνδυνος; Γ: γουανίνη; Α: αδενίνη; Τ: θυμίνη; C: κυτοσίνη; Val: βαλίνη; LEU: λευκίνη; FMD: ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; Thr: θρεονίνη; Ala: αλανίνη

Η γενετική άποψη

Υπάρχουν διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων των αλυσίδων ινωδογόνου, που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι οποίοι φαίνεται να έχουν επιπτώση στα επίπεδά του και πιθανώς στην παρουσία της ΣΝ, πίνακας 2.

Οι Green και συν³⁶ παρουσίασαν σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και γονοτύπου στον καθορισμό των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος σε υγιή άτομα, παρέχοντας μια ανεξάρτητη επιβεβαίωση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων του γενετικού πολυμορφισμού G455A του γονιδίου της β-αλυσίδας του ινωδογόνου και του των επιπέδων πλάσματος ινωδογόνου. Ομοίως, έχει παρατηρηθεί ότι οι πολυμορφισμοί G455A και G845A του γονιδίου της β-αλυσίδας του ινωδογόνου έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη συγκέντρωση του τελευταίου.³⁷ Ειδικότερα ο πολυμορφισμός -455G/A αποτελεί μια από τις σημαντικότερες γενετικές μεταβλητές που συνδέονται με τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου και στα δύο φύλα του γενικού πληθυσμού.³⁸ Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρατηρήθηκε μια ισχυρή σχέση

μεταξύ του πολυμορφισμού -455G/A του γονιδίου της β-αλυσίδας του ινωδογόνου και της ανάπτυξης ΣΝ.³⁹ Επιπρόσθετα στοιχεία έχουν αναφερθεί μελετώντας τον ίδιο γονιδιακό πολυμορφισμό.⁴⁰ Στους ασθενείς με σταθερή ΣΝ και στα υγιή άτομα, ο πολυμορφισμός G455A αύξησε σημαντικά τα επίπεδα ινωδογόνου στον «wild type» γονότυπο στους ασθενείς με ΣΝ, εντούτοις καμία σημαντική επίδραση δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, τα επίπεδα ινωδογόνου φαίνεται πως επηρεάζονται και από άλλους πολυμορφισμούς όπως ο A1675G στον υποδοχέα 2 της αγγειοτενσίνης, που βρέθηκε να έχει επίπτωση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στη βαρύτητα της αθηροσκληρωσης τροποποιώντας τη συστηματική φλεγμονή (όπως το ινωδογόνο), ειδικά σε υπερτασικούς άνδρες.⁴¹ Επιπλέον, έχει αναφερθεί μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού Val34Leu του παράγοντα XIII (fXIII) και των επιπέδων ινωδογόνου.⁴² Οι Manilla και συν⁴³ κατέδειξαν ότι η συγκέντρωση γ-ινωδογόνου πλάσματος επηρεάζει τον κίνδυνο ΣΝ, και αυτή η σχέση φαίνεται να ενισχύεται από την παρουσία αυξημένης ολικής συγκέντρωσης ινωδογόνου πλάσματος και των αλληλίων -9340T της γ-αλυσίδας

του ινωδογόνου και -2224G της α-αλυσίδας ινωδογόνου.

Εντούτοις, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και μερικές μελέτες έχουν αποτύχει να επισημάνουν τέτοιες συσχετίσεις μεταξύ γονιδιακών πολυμορφισμών και επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος ή ΣΝ. Οι Sun και συν.⁴⁴ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα ινωδογόνου συσχετιζόνταν με τη ΣΝ. Παρά ταύτα, οι πολυμορφισμοί C148T και G854A του ινωδογόνου δεν συνδέθηκαν με εμφάνιση ΣΝ. Παρά το γεγονός ότι μια συχνή μετάλλαξη (G-455-->A) στο γονίδιο-έναρξης της β-αλυσίδας του ινωδογόνου ήταν ανεξάρτητος παράγοντας του ινωδογόνου πλάσματος, ωστόσο δεν αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο.³⁸ Επιπλέον, ένας σημαντικός αριθμός μελετών απέτυχε να τεκμηριώσει συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών στο γονίδιο ινωδογόνου και του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁴⁵⁻⁴⁷ Νεότερα δεδομένα έδειξαν την απουσία συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού -148C/T του γονιδίου της β-αλυσίδας του ινωδογόνου, ενώ υπάρχει σκεπτικισμός για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ αναφορικά στον G455A.⁴⁸ Ομοίως, οι Kardys και συν.⁴⁹ έδειξαν ότι συγκεκριμένοι απλότυποι γονιδίων του ινωδογόνου δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση στεφανιαίων συμβαμάτων.

Συμπεράσματα

Το ινωδογόνο αποτελεί ένα φλεγμονώδη δείκτη, ο οποίος φαίνεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία και την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου. Η παρουσία του συμβάλλει στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, ενώ συμμετέχει στην ανάπτυξη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων μέσω της αλληλεπίδρασής του με άλλες φλεγμονώδεις ουσίες, το ενδοθήλιο και τα θρομβωτικά μόρια. Η μεγάλη πλειονότητα των μελετών που εστιάζουν στην συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου και στεφανιαία νόσου, δείχνει θετικά αποτελέσματα, ενώ άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν οποιοδήποτε συσχετισμό. Επιπλέον, διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων των αλυσίδων του ινωδογόνου συνδέονται με καρδιαγγειακά συμβαμάτων και τα επίπεδα ινωδογόνου. Αν και, το ινωδογόνο χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη και επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει το ρόλο του στη στεφανιαία νόσο υπάρχουν ακόμα πτυχές που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Κατά συνέπεια, απαιτούνται περισσότερες μελέτες ευρείας κλίμακας για να αξιολογήσουν τη σχέση του ινωδογόνου με τη στεφανιαία νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-1143.
2. Economou E, Tousoulis D, Katinioti A, et al. Chemokines in patients with ischaemic heart disease and the effect of coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2001; 80: 55-60.
3. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol*. 2001; 24: 301-304.
4. Sanidas EA, Vavuranakis M, Papaioannou TG, et al. Study of atheromatous plaque using intravascular ultrasound. *Hellenic J Cardiol*. 2008; 49: 415-421.
5. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 402-409.
6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. 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.
7. Kampoli A-M, Tousoulis D, Antoniadis C, Siasos G, Stefanadis C. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med*. 2009; 15: 323-332.
8. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990; 11: 444-451.
9. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol*. 1986; 15: 355-370.
10. Naito M, Funaki C, Hayashi T, et al. Substrate-bound fibrinogen, fibrin and other cell attachment-promoting proteins as a scaffold for cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1992; 96: 227-234.
11. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993; 126: 1299-1304.
12. Tousoulis D, Davies G, Ambrose J, Tentolouris C, Stefanadis C, Toutouzas P. Effects of lipids on thrombotic mechanisms in atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2002; 86: 239-247.
13. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003; 89: 993-997.
14. Wilhelmsen L, Svärdsudd 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; 311: 501-505.
15. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987; 258: 1183-1186.
16. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990; 120: 672-676.
17. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 635-641.

18. Rana JS, Cote M, Després J-P, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary events among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2009; 95: 1682-1687.
19. Acevedo M, Foody JAM, Pearce GL, Sprecher DL. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J*. 2002; 143: 277-282.
20. Robinson DM, Schwahn C, Alte D, John U, Felix SB, Völzke H. Plasma fibrinogen levels are associated with a strong family history of myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15: 497-502.
21. Germing A, von Dryander S, Machraoui A, et al. Hyperfibrinogenemia increases the risk of cardiac events after coronary artery stenting. *Heart Vessels*. 2000; 15: 263-267.
22. Shojaie M, Pourahmad M, Eshraghian A, Izadi HR, Naghshvar F. Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: a case control study. *Vasc Health Risk Manag*. 5: 673-676.
23. Pineda J, Marín F, Marco P, et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers. *Int J Cardiol*. 2009; 136: 222-225.
24. Green D, Chan C, Kang J, et al. Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA Study. *J Thromb Haemost*. 2009. [Epub ahead of print]
25. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis*. 2009; 20: 15-20.
26. Levenson J, Giral P, Megnien JL, Gariepy J, Plainfosse MC, Simon A. Fibrinogen and its relations to subclinical extra-coronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 45-50.
27. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis*. 2007; 195: e126-134.
28. Gil M, Zarebinski M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol*. 2002; 83: 43-46.
29. Cremer P, Nagel D, Seidel D, van de Loo JC, Kienast J. Considerations about plasma fibrinogen concentration and the cardiovascular risk: combined evidence from the GRIPS and ECAT studies. *Goettingen Risk Incidence and Prevalence Study. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Am J Cardiol*. 1996; 78: 380-381.
30. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest*. 1994; 24: 444-453.
31. Lawlor DA, Smith GD, Rumley A, Lowe GDO, Ebrahim S. Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. *British Women's Heart and Health Study. Thromb Haemost*. 2005; 93: 955-963.
32. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, et al. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 446-452.
33. Cavusoglu Y, Gorenek B, Alpsoy S, Unalir A, Atanur B, Erbayrak B. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *Isr Med Assoc J*. 2001; 3: 13-16.
34. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C, Bosinakou E, Toutouzias P. Relation of von Willebrand factor to occurrence of Q waves and thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 497-500.
35. Sjöland H, Tengborn L, Stensdotter L, Herlitz J. Lack of very strong association between pre-treatment fibrinogen and PAI-1 with long-term mortality after coronary bypass surgery. *Cardiology*. 2007; 108: 82-89.
36. Green F, Hamsten A, Blombäck M, Humphries S. The role of beta-fibrinogen genotype in determining plasma fibrinogen levels in young survivors of myocardial infarction and healthy controls from Sweden. *Thromb Haemost*. 1993; 70: 915-920.
37. van 't Hooft FM, von Bahr SJ, Silveira A, Iliadou A, Eriksson P, Hamsten A. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 3063-3070.
38. Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, Abildgaard S, Schnohr P, Nordestgaard BG. A common mutation (G-455->A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Invest*. 1997; 99: 3034-3039.
39. Carter AM, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Beta-fibrinogen gene-455 G/A polymorphism and fibrinogen levels. Risk factors for coronary artery disease in subjects with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1265-1268.
40. Papageorgiou N, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. The impact of the genetic polymorphism G455A on fibrinogen b-chain gene on patients with coronary artery disease and healthy individuals: effects on inflammatory and thrombotic process. *Eur Heart J*. 2009 Suppl (I); 30: 636.
41. Tousoulis D, Koumallos N, Antoniadis C, et al. Genetic polymorphism on type 2 receptor of angiotensin ii, modifies cardiovascular risk and systemic inflammation in hypertensive males. *Am J Hypertens*. 2009. [Epub ahead of print].
42. Boekholdt SM, Sandhu MS, Wareham NJ, Luben R, Reitsma PH, Khaw K-T. Fibrinogen plasma levels modify the association between the factor XIII Val34Leu variant and risk of coronary artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2204-2209.
43. Mannila MN, Lovely RS, Kazmierczak SC, et al. Elevated plasma fibrinogen gamma' concentration is associated with myocardial infarction: effects of variation in fibrinogen genes and environmental factors. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 766-773.
44. Sun AJ, Ma HL, Chen XY, et al. Association of fibrinogen and fibrinogen gene beta148 and beta854 polymorphisms with coronary heart disease. *Cardiology*. 2008; 111: 167-170.
45. Doggen CJ, Bertina RM, Cats VM, Rosendaal FR. Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction. *Br J Haematol*. 2000; 110: 935-938.
46. Blake GJ, Schmitz C, Lindpaintner K, Ridker PM. Mutation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene and the risk of future myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Eur Heart J*. 2001; 22: 2262-2266.
47. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Falk G, De Faire U. The G-455A polymorphism of the fibrinogen Bbeta-gene relates

- to plasma fibrinogen in male cases, but does not interact with environmental factors in causing myocardial infarction in either men or women. *J Intern Med.* 2002; 252: 332-341.
48. Chen XC, Xu MT, Jin LZ, Chen J, Chen WQ. Association of beta-fibrinogen gene -148C/T and -455G/A polymorphisms and coronary artery disease in Chinese population: a meta analysis. *Sci China C Life Sci.* 2008; 51: 814-820.
49. Kardys I, Uitterlinden AG, Hofman A, Witteman JCM, de Maat MPM. Fibrinogen gene haplotypes in relation to risk of coronary events and coronary and extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 288-295.