

ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES HEMOSTÁTICOS E OBESIDADE

**Análise da associação entre níveis de fibrinogênio, fatores
hemostáticos trombóticos e redução do potencial fibrinolítico com o
aumento da massa corporal e o acúmulo abdominal de gordura no
Estudo dos Descendentes de Framingham**

TESE DE DOUTORADO

DE

GUIDO BERNARDO ARANHA ROSITO

ORIENTADOR: FLÁVIO DANNI FUCHS

CO-ORIENTADOR: GEOFFREY H TOFLER

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PORTO ALEGRE

1999

Rosito, Guido Bernardo Aranha

Análise da associação entre níveis de fibrinogênio, fatores hemostáticos trombóticos e redução do potencial fibrinolítico com o aumento da massa corporal e o acúmulo abdominal de gordura no estudo dos descendentes de Framingham/ Guido Bernardo Aranha Rosito; orient. Flávio Danni Fuchs – Porto Alegre: UFRGS, 1998.

XIII, 110p.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Faculdade de Medicina. Curso de pós-graduação em Cardiologia.

1. Fatores hemostáticos 2. Obesidade 3. Gordura abdominal.

I. Fuchs, Flávio Danni. II. Título.

Medicine is an art of uncertainty and a science of probability

Sir William Bart Osler

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos aos que direta ou indiretamente contribuíram para este estudo e para a minha formação profissional.

- ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, pela competência e dedicação na orientação deste aprendiz como estudante, monitor, mestrando e doutorando;

- ao Prof. Dr. Geoffrey H. Toffler, pela alta qualidade com que orientou a análise e divulgação dos dados deste e outros estudos;

- ao Prof. Dr. James E. Muller, demais pesquisadores e equipes do *Institute for Prevention of Cardiovascular Disease, Beth Israel/Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, pelos ensinamentos e enriquecedora convivência;

- ao Prof. Ralph D'Agostino e equipe, do departamento de matemática da *Boston University* e aos pesquisadores do *Framingham Heart Study*, sem os quais seria impossível realizar esta tarefa.

- a minha família, pelo suporte para realizar este desiderato.

ABSTRACT

Background: Obesity, specially truncal obesity, has been associated with an increased risk for cardiovascular disease, although the mechanism of the risk has not been fully explained. The consequences of heavy weight, such as hypertension, hyperlipidimia and diabetes, account only for part of the risk attributed to obesity. Since thrombosis is a critical component of cardiovascular events, we determined the relationship between obesity, as assessed by body mass index (BMI), fat distribution as assessed by waist-to-hip ratio (W/H) and hemostatic factors.

Methods: We studied 3230 subjects (55% females) of average age of 54 years without history of cardiovascular disease enrolled in cycle 5 of the Framingham Offspring Study. Fasting blood samples were obtained between 8-9 am for determination of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) antigen, tissue plasminogen activator (tPA) antigen, von Willebrand (vW) factor, factor VII antigen and plasma viscosity, as well as lipid and glucose levels.

Results: Fibrinogen, factor VII, von Willebrand factor, tPA and PAI-1 were associated with body mass index in both men and women. ($p < 0.0001$ for all except vW factor in men, $p = 0.02$). Plasma viscosity was associated with body mass index in women ($p < 0.0001$) but not in men ($p = 0.14$). Fibrinogen, viscosity, factor VII, von Willebrand factor, tPA and PAI-1 were associated with waist-to-hip ratio in both men and women ($p < 0.0001$ for all, except for viscosity, $p = 0.005$ in men and $p = 0.01$ in women). All the associations found for fibrinogen, PAI-1, tPA, and factor VII persisted after multiple linear regression, controlling for the covariates of age, smoking, total and HDL cholesterol, triglycerides, blood pressure and glucose level. The associations of vW factor persisted significant for BMI in women but not for

men and for W/H in men but not in women. The association between viscosity and BMI or W/H persisted in women but not in men.

Conclusion: Heavy weight and abdominal accumulation of fat are strongly associated with hemostatic factors. These associations are independent of age, smoking and cardiovascular risk factors linked to obesity. Since the link between vascular disease and obesity cannot be fully explained by traditional risk factors, a hypercoagulable state could be one of the mechanisms leading to an excess of cardiovascular events in obese individuals.

RESUMO

Base teórica: A obesidade, especialmente a de tronco, está associada com um aumento do risco de doenças cardiovasculares; embora seja controverso se esta associação se deva a outros fatores de risco. Conseqüências conhecidas do sobrepeso, como hipertensão, dislipidemia e diabete, explicam apenas de parte do risco decorrente da obesidade. Um número crescente de evidências sugere que a associação entre obesidade e fatores hemostáticos possa se constituir em um mecanismo adicional pelo qual obesidade confere risco cardiovascular. Nesta tese analisou-se a associação da obesidade, aferida pelo índice de massa corporal (IMC), distribuição de gordura, aferida pela razão cintura quadril (C/Q) com fatores hemostáticos.

Métodos: Estudou-se 3230 indivíduos (55% mulheres) com média de 54 anos de idade sem história de doença cardiovascular arrolados no quinto ciclo do Estudo dos Descendentes de Framingham. Amostras de sangue em jejum foram coletadas entre 8 e 9 horas da manhã para a determinação de fibrinogênio, fator VII, fator de von Willebrand (vW), fator ativador do plasminogênio (tPA), inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e viscosidade sangüínea, além de dos níveis de lipídeos e glicose.

Resultados: Fibrinogênio, fator VII, fator de von Willebrand, tPA e PAI-1 associaram-se com IMC tanto em homens quanto em mulheres ($p=0,02$ para fator de vW e $p<0,0001$ para os demais). A viscosidade plasmática associou-se com IMC em mulheres ($p<0,0001$), mas não em homens ($P=0,14$). Fibrinogênio, fator VII, fator de von Willebrand, tPA, PAI-1 e viscosidade plasmática associaram-se com W/C tanto em homens quanto em mulheres ($p=0,0005$ em homens e $p=0,01$ em

mulheres para a viscosidade plasmática e $p < 0,0001$ para os demais). Todas as associações verificadas para fibrinogênio, fator VII, tPA e PAI-1 persistiram após regressão linear múltipla, controlando-se para as covariáveis idade, tabagismo, uso de antihipertensivos, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL, triglicerídeos e glicose. As associações para o fator de vW permaneceram para o C/Q em homens e para IMC em mulheres. As associações para a viscosidade sangüínea tanto para IMC quanto C/Q persistiram em mulheres mas não em homens.

Conclusão: O sobrepeso e o acúmulo de gordura abdominal estão fortemente associados com fatores hemostáticos. Estas associações são independentes de idade, tabagismo e fatores de risco decorrentes da obesidade. Como a associação entre obesidade e doenças vasculares não pode ser completamente explicada por fatores de risco tradicionais, alterações da hemostasia como aumento de fibrinogênio e fatores de coagulação, juntamente com redução do potencial fibrinolítico poderiam se constituir em mecanismos adicionais para explicar o excesso de eventos cardiovasculares em indivíduos obesos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	IX
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA BASE TEÓRICA.....	5
Fatores de risco para doenças cardiovasculares.....	5
Hemostasia, trombose e eventos cardiovasculares.....	7
Fatores hemostáticos e risco cardiovascular.....	9
<u>O equilíbrio hemostático e seus extremos: trombose e hemorragia.....</u>	<u>9</u>
<u>Agregação plaquetária.....</u>	<u>12</u>
<u>Fibrinogênio.....</u>	<u>13</u>
<u>Fator VII.....</u>	<u>15</u>
<u>Fator de von Willebrand.....</u>	<u>16</u>
<u>Fibrinólise: ativador do plasminogênio tecidual e inibidor.....</u>	<u>17</u>
Relação entre arteriosclerose e trombose.....	18
Relação entre fatores de risco tradicionais e fatores hemostáticos.....	19
Relação entre fatores hemostáticos e tromboembolismo venoso.....	20
Obesidade: fator de risco para mortalidade total e cardiovascular.....	21
<u>Peso corporal e mortalidade total.....</u>	<u>21</u>
<u>Peso corporal e risco cardiovascular.....</u>	<u>22</u>
<u>Acúmulo de gordura abdominal: aspectos técnicos e epidemiológicos.....</u>	<u>23</u>
Obesidade e fatores hemostáticos:	
estudos transversais de base populacional.....	24

QUADRO CONCEITUAL	36
OBJETIVOS GERAIS	39
HIPÓTESE CONCEITUAL	40
MÉTODOS:	41
Modelo de investigação	41
População em estudo	41
Medidas antropométricas e exame clínico	42
<u>Peso e Altura</u>	42
<u>Circunferência do abdome e do quadril</u>	42
<u>Pressão Arterial</u>	43
Fatores hemostáticos	43
<u>Fibrinogênio</u>	43
<u>Fator VII</u>	44
<u>Fator de von Willebrand</u>	45
<u>tPA antígeno</u>	46
<u>PAI-1 antígeno</u>	46
Outros exames laboratoriais	47
<u>Colesterol</u>	47
<u>Glicose</u>	47
Demais covariáveis	48
<u>Cigarros</u>	48

<u>Tratamento para hipertensão</u>	48
Análise estatística	48
<u>Variáveis independentes</u>	48
<u>Variáveis dependentes</u>	49
<u>Análise descritiva</u>	49
<u>Análise gráfica</u>	49
<u>Análise sem ajuste</u>	49
<u>Análise com ajuste</u>	50
<u>Covariáveis</u>	50
Hipótese operacional	51
RESULTADOS	52
DISCUSSÃO	80
CONCLUSÕES	86
NOVAS HIPÓTESES	87
BIBLIOGRAFIA	88
ANEXOS	111

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características da amostra.....	55
Figura 1. O balanço da coagulação.....	35
Figura 3. Inter-relações entre obesidade e fatores hemostáticos.....	38
Figura 3. Fibrinogênio x IMC em homens.....	56
Figura 4. Fator VII x IMC em homens.....	57
Figura 5. Fator de von Willebrand x IMC em homens.....	58
Figura 6. Ativador do plasminogênio tecidual x IMC em homens.....	59
Figura 7. Inibidor do ativador do plasminogênio x IMC em homens.....	60
Figura 8. Viscosidade plasmática x IMC em homens.....	61
Figura 9. Fibrinogênio x IMC em mulheres.....	62
Figura 10. Fator VII x IMC em mulheres.....	63
Figura 11. Fator de von Willebrand x IMC em mulheres.....	64
Figura 12. Ativador do plasminogênio tecidual x IMC em mulheres.....	65
Figura 13. Inibidor do ativador do plasminogênio x IMC em mulheres.....	66
Figura 14. Viscosidade plasmática x IMC em mulheres.....	67
Figura 15. Fibrinogênio x Q/C em homens.....	68
Figura 16. Fator VII x Q/C em homens.....	69
Figura 17. Fator de von Willebrand x Q/C em homens.....	70
Figura 18. Ativador do plasminogênio tecidual x Q/C em homens.....	71
Figura 19. Inibidor do ativador do plasminogênio x Q/C em homens.....	72
Figura 20. Viscosidade plasmática x Q/C em homens.....	73
Figura 21. Fibrinogênio x Q/C em mulheres.....	74
Figura 22. Fator VII x Q/C em mulheres.....	75

Figura 23. Fator de von Willebrand x Q/C em mulheres.....	76
Figura 24. Ativador do plasminogênio tecidual x Q/C em mulheres.....	77
Figura 25. Inibidor do ativador do plasminogênio x Q/C em mulheres.....	78
Figura 26. Viscosidade plasmática x Q/C em mulheres.....	79

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% da mortalidade mundial. Somadas, as afecções cardíacas e cerebrovasculares causam mais de 15 milhões de mortes no mundo a cada ano.^{1,2}

Infarto do miocárdio, morte súbita e acidentes cerebrovasculares contribuem proeminentemente para a morte dos brasileiros.³ No estado do Rio Grande do Sul a mortalidade por causas cardiovasculares vem liderando as estatísticas nos últimos anos.³ Também na capital estadual os dados refletem tendência semelhante.⁴

Nos Estados Unidos da América (EUA) as doenças cardiovasculares também estão em primeiro lugar como causa de mortalidade.^{5,6}

A combinação de um maior controle dos fatores de risco cardiovasculares e terapêuticas mais efetivas levou, nas últimas décadas, a uma redução da mortalidade cardiovascular nos EUA.⁷ Apesar disto continuam detendo a primazia entre as causas de morte dos norte-americanos. Nota-se, contudo uma estabilização, e talvez uma tendência a um aumento, na mortalidade cardiovascular.^{7,8} Este possível recrudescimento de óbitos de origem cardiocirculatória verificou-se paralelamente a maior dificuldade no controle de seus fatores de risco.⁹

Vislumbra-se, então, três cenários para o comportamento das doenças cardiovasculares a partir do ano 2000 (de acordo com o Prof. Dr. James E. Muller, em aula proferida em abril de 1996, no Institute for Prevention of Cardiovascular Disease, Boston, EUA). No primeiro haveria uma estabilização na incidência da mortalidade cardiovascular por conta da manutenção das políticas educacionais sobre fatores de risco e da qualidade na prestação de serviços ambulatoriais e

hospitalares. No segundo cenário, desenha-se a diminuição da qualidade do atendimento médico e das políticas de prevenção devido a contenção de gastos imposta pelas companhias de seguro-saúde e pela diminuição do financiamento governamental em pesquisa básica e aplicada. O terceiro cenário é otimista. Prevê a queda na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais devido a um aprofundamento no conhecimento do desencadeamento de doenças cardiovasculares, identificação de novos fatores de risco, desvendamento do mecanismo de ação de fatores de risco, e descoberta de tratamentos mais eficazes.

Esta tese se insere no cenário otimista, pois enfoca o mecanismo de ação e interação entre dois fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, obesidade e alterações na hemostasia. A obesidade é um dos fatores de risco mais relevantes na atualidade. Isto se reflete tanto na quantidade quanto na qualidade das evidências que ligam a obesidade com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, na constatação de sua prevalência ser grande e estar aumentando e, por fim, devido ser um fator de risco controlável, a despeito da dificuldade. Entretanto, o impacto do controle de peso na prevenção de eventos coronarianos ainda carece de melhor demonstração. Apesar da sua importância como fator de risco, na verdade, o conhecimento a respeito de sua etiologia e fisiopatologia podem ser considerados superficiais. Tão pouco, dispõe-se de tratamentos efetivos a longo prazo.

Dentre as teorias que tentam explicar a associação entre obesidade e doenças cardiovasculares, sugere-se que o excesso de peso aumente o risco cardiovascular via outros fatores de risco como hipertensão e dislipidemia.¹⁰ Entretanto, os fatores de risco cardiovascular mais conhecidos não explicam 100%

do risco associado a obesidade. Devido à alta incidência de eventos trombóticos em indivíduos obesos parece lógico teorizar que a obesidade possa estar atuando diretamente nos mecanismos reguladores da hemostasia.

Os fatores hemostáticos vem ganhando atenção de epidemiologistas e cientistas da área básica mas a sua mensuração ainda não está incorporada ao raciocínio clínico e a prática médica diária. Há evidências substanciais que fatores hemostáticos, como altos níveis de fibrinogênio, estão implicados com risco cardiovascular.^{11,12,13,14,15} Também reforçam estas evidências o fato de que alguns dos modernos tratamentos reconhecidamente eficazes na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, como a aspirina, outros antiplaquetários e inibidores da trombina atuam justamente sobre a hemostasia.^{16,17,18,19,20}

As evidências apontam os fatores hemostáticos como fatores de risco cardiovasculares. Poder-se-ia especular que os fatores hemostáticos tenham uma relação causal com risco cardíaco. Especialmente, coagulação e fibrinólise podem estar implicadas com o desencadeamento, extensão e recorrência de eventos circulatórios. Por outro lado, a obesidade trata-se de um fator de risco cardiovascular consagrado. Os fatores hemostáticos poderiam explicar em parte a associação da obesidade com doença cardiovascular. Como parece haver uma tendência para um aumento da prevalência de indivíduos com peso excessivo nos países industrializados e também no Brasil, há também um aumento na preocupação em prevenir a obesidade e suas conseqüências.²¹ Neste contexto, a compreensão de como se dá a intermediação entre o acúmulo de gordura e o desenvolvimento de eventos circulatórios tem importância tanto para o estabelecimento de políticas de saúde como para a abordagem individual.

Nesta tese investiga-se a relação entre peso corporal e distribuição de gordura com a hemostasia em um estudo transversal de base populacional, a coorte dos descendentes do estudo original de Framingham.

REVISÃO DA BASE TEÓRICA

Fatores de risco para doenças cardiovasculares

Fletcher, em termos gerais, define risco como a chance de ocorrer algum evento desfavorável.²² As medidas de risco em estudos de coorte refletem incidência e oferecem evidências sobre o desenvolvimento de doenças em relação à exposição prévia. Estudos transversais, no entanto, utilizam medidas de prevalência, que refletem casos existentes de doença. Prevalência é a proporção de indivíduos na população que possuem determinada característica em um ponto específico no tempo. Nos estudos transversais, riscos e doenças são aferidos no mesmo momento, os primeiros são assim nomeados por pressupostos teóricos que indicam sua precedência temporal sobre as doenças. Os fatores associados com a existência ou desenvolvimento de doenças são chamados fatores de risco. Fatores de risco podem ser agentes causais de doença, mas não necessariamente.²³ Fatores de risco são ditos independentes quando tem relação direta com algum desfecho, e não via outro fator de risco. Fatores de risco podem ser ou não modificáveis. Obesidade, hipertensão e dislipidemia estão entre os passíveis de modificação. Gênero, idade e história familiar não podem ser modificados.

Na avaliação de uma associação deve-se tentar excluir a possibilidade de explicações alternativas. Estas alternativas incluem sorte ou azar (chance), erros sistemáticos ao coletar e interpretar os dados (vício, vitez, “bias”) e o efeito de variáveis adicionais que podem ser responsáveis pela associação observada (fatores de confusão, confundidores, “confounders”). O problema de chance é abordado pela correta utilização de testes estatísticos. Os vieses são minimizados pelo delineamento, cuidados na seleção e exclusão da amostra e utilização de critérios

conservadores e de bom senso na manipulação de dados. Os fatores de confusão são controlados através de dois tipos distintos de manobras: estratificação e ajuste matemáticos de modelos. Antes de controlar-se fatores de confusão em estudo deve-se fazer uma reflexão criteriosa sobre se determinado fator está realmente causando confusão nas associações encontradas ou não encontradas.^{24, 25} Ao contrário dos erros sistemáticos, que são introduzidos no estudo pelo pesquisador ou por participantes do estudo, os fatores de confusão são consequência das complexas inter-relações entre exposição e doença. O fator de confusão está independentemente associado tanto à exposição quanto a doença. Diferentemente, mecanismos ou efeitos biológicos intermediam a associação entre exposição e doença. Isto é, estão na mesma linha causal.²⁶

O julgamento de causa-efeito em uma associação não é uma tarefa simples. Os critérios de Bradford-Hill tem reconhecida aplicabilidade no estabelecimento da causalidade.²⁷ Alguns critérios importantes são da associação, plausibilidade biológica, consistência com outras investigações, seqüência temporal e relação dose-efeito.

Três livros-texto de cardiologia largamente utilizados ressaltam a importância dos fatores hemostáticos como fatores de risco.^{28, 29,30} Peter Wilson, do “Framingham Heart Study”, discutiu fatores de risco estabelecidos e doença arterial coronariana.³¹ Os fatores de risco coronarianos foram classificados como definitivamente modificáveis, provavelmente modificáveis e fixos. Os fatores de risco definitivamente modificáveis como colesterol, pressão arterial, tabagismo, entre outros, e fixos como idade, gênero e história familiar quase se confundem com o conceito de fatores de risco tradicionais. Isto é natural, pois não há razão para se

investir em programas de prevenção em fatores não modificáveis, mesmo que a associação destes com doença seja forte. Além disso, a diminuição da incidência de morbidade e mortalidade através da intervenção em um fator trata-se de um dos mais importantes critérios para a definição de causalidade. Há, no entanto, limitações éticas para intervir-se no funcionamento vital de indivíduos assintomáticos.³²

Em 1996 o Colégio Americano de Cardiologia publicou as conclusões de várias forças-tarefas que discutiram fatores de risco para doença coronariana.³³ O destaque dado aos fatores trombóticos foi o mesmo que fatores de risco como hipertensão e dislipidemia. Devido à evidências obtidas em grandes ensaios clínicos com aspirina em prevenção cardiovascular, os fatores trombóticos foram categorizados como tipo I (cuja intervenção demonstrou uma diminuição da incidência de eventos coronarianos).

Hemostasia, trombose e eventos cardiovasculares

O papel da trombose nas doenças circulatórias há muito tempo é reconhecido por patologistas. Virchow descreveu uma tríade que leva seu nome, associada ao desenvolvimento de trombose: alterações na coagulabilidade, no fluxo sanguíneo e na parede vascular.³⁴ A importância da trombose nas síndromes coronarianas agudas é motivo de antiga controvérsia. As evidências geradas por estudos post-mortem e em animais sugere fortemente que a maior parte dos infartos do miocárdio são precedidos e, muito provavelmente, causados por oclusão coronariana aguda devido a superposição de trombose em uma placa arteriosclerótica rota.^{35,36,37,38,39} O sucesso de tratamentos voltados para a prevenção

e dissolução da trombose reforçam a teoria do trombo como causador da obstrução coronariana aguda. O uso profilático de antitrombóticos, como a aspirina, está associado a redução do risco de desenvolver ou repetir infarto agudo do miocárdio.^{40,41,43} A aspirina e os trombolíticos, quando utilizados precocemente no infarto do miocárdio, conferem os maiores benefícios entre as terapias farmacológicas.^{41, 43,44}

A noção de que a hemostasia está implicada na gênese de doenças vasculares não é nova. No entanto, os primeiros estudos relacionados o fibrinogênio com doenças coronarianas remonta a década de 50.^{45,46} Epidemiologistas se envolveram mais recentemente na investigação do envolvimento do sistema hematológico na patogênese de doenças cardiovasculares. A partir da década de 80, estudos prospectivos implicaram o fibrinogênio^{13,47} e a contagem de leucócitos⁴⁸ como fatores de risco maiores para doenças coronarianas.

A contagem de leucócitos apresenta o óbvio problema da sua variabilidade para ser incluído como um preditor confiável de doença cardiovascular em indivíduos.

O fibrinogênio também está sujeito a variações devido aos diversos ensaios para aferi-lo, a sazonalidade e a reações de fase aguda, mas tem constante e consistentemente se associado à doenças coronarianas e vasculares cerebrais em estudos epidemiológicos.^{13,47,49} Vários outros fatores hemostáticos, especialmente atividade plaquetária, fatores de coagulação e fibrinólise, vem sendo medidos em estudos epidemiológicos. A função plaquetária tem se associado com risco subsequente de eventos em cardiopatas.⁵⁰ Fatores de coagulação como fator de von Willebrand e fator VII também se associam com risco cardiovascular.^{12,51} A

atividade fibrinolítica relaciona-se inversamente com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.⁵² Uma atividade fibrinolítica insuficiente é importante fator de risco para doenças cardiovasculares em geral.^{51,52,53}

Fatores hemostáticos e risco cardiovascular

A hemostasia é um complexo sistema onde várias substâncias se regulam, contrarregulam e autorregulam num harmonioso balanço. Este balanço impede a trombose espontânea ou exagerada ou a deficiência na formação de trombos evitando perda excessiva de sangue face um ferimento ou hemorragia espontânea.

O equilíbrio hemostático e seus extremos: trombose e hemorragia

Em condições normais, os extremos trombose e hemorragia não ocorrem a não ser que o excesso ou falta de uma das substâncias reguladoras ou lesão na parede vascular rompam o equilíbrio do sistema.⁵⁴ Em termos gerais, poder-se-ia dizer que a hemostasia pode ter uma tendência para a coagulação, pois o sistema está preparado para que em caso de solução de continuidade da parede vascular um trombo se forme e se estabilize, impedindo a perda de sangue. Isto não constitui-se em uma surpresa. No homem primitivo, cuja longevidade era relativamente curta, a arteriosclerose não deveria ser um problema prevalente. Entretanto, a perda de sangue devido a ferimentos provavelmente era determinante de vida ou morte. Entende-se assim, porque o sistema está voltado à conservação da condição circulatória. Outros sistemas como os que regulam a pressão arterial, ingestão de líquidos ou sal e diurese se comportam da mesma maneira, levando muitas vezes a desvios como a hipertensão. O aumento da prevalência de arteriosclerose e da

incidência de eventos trombóticos são fenômenos que parecem estar ligados à vida moderna.^{55,56}

Desta forma, também não é surpreendente que estes desvios se relacionem entre si, como acontece com hipertensão, obesidade, dislipidemia e intolerância à carboidratos, e com fatores hemostáticos.⁵⁷ É possível que a hemostasia também faça parte desta equação e que estas condições, além de relacionarem-se entre si, associem-se a um estado pré-trombótico.⁵⁸ Além disso, fatores hemostáticos são potenciais gatilhos para o desencadeamento de eventos cardiovasculares.⁵⁹

O sistema de coagulação e de fibrinólise constituem-se de diversas proteínas e enzimas proteolíticas, vitaminas e alguns eletrólitos como o cálcio. Estas substâncias não só se relacionam entre si mas influenciam outros sistemas como os que regulam inflamação e tônus vascular.^{60,61} As duas principais funções do sistema são a coagulação e a fibrinólise. As substâncias reguladoras classificam-se em quatro grandes grupos. Pró-coagulantes, anticoagulantes, pró-fibrinolíticas e anti-fibrinolíticas. Na figura 1 estas substâncias estão dispostas de acordo com sua principal atividade e como influenciam o equilíbrio hemostático.

Didaticamente, o processo de formação de um trombo, seja fisiológico ou patológico, pode ser dividido em quatro etapas: iniciação do processo de formação, propagação, regulação e resolução (ou remoção) do trombo.

Na parte arterial da circulação, a partir de exposição de uma superfície pró-coagulante, como o colágeno subendotelial, inicia-se adesão e ativação plaquetária e a iniciação da coagulação dá-se, principalmente com o complexo fator tecidual-fator VIIa.^{62,63,64} Na porção venosa da circulação o iniciador da coagulação é bem menos claro.

A propagação se dá com a ativação de mais plaquetas, monócitos, talvez, outras células e com a participação de complexos de enzimas pró-coagulantes como o complexo protrombinase (fator Xa, fator Va, Ca^{++} e superfície lipídica). As enzimas têm origem em pró-enzimas (zimogênios) que são proteoliticamente clivadas para formar enzimas ativas. Cofatores como o fator V são também ativados proteoliticamente. A enzima “final” na coagulação é a trombina, que faz ao mesmo tempo o papel de uma enzima pró-coagulante, anticoagulante (com a trombomodulina), mitogênica e outros. Vários produtos intermediários e finais podem ser medidos como peptídeos e proteínas circulantes como o fragmento de protrombina 1.2 (liberado quando a protrombina é clivada à trombina) e fibrinopetídeo A (liberado quando o fibrinogênio é clivado à fibrina).^{65,66,67}

A regulação no lado arterial parece ser uma consequência predominante do fluxo sanguíneo, uma vez que deficiências de proteínas anticoagulantes como a proteína C e a proteína S parecem levar à trombose venosa mas não à arterial.⁶⁸ Desde que ligada ao um fator de superfície endotelial, a trombomodulina, a trombina age como anticoagulante, sendo responsável pela formação da proteína C ativada a partir da proteína C. A proteína C ativada (e a proteína S) primariamente regula os fatores Va e VIIIa, enquanto a antitrombina III (que requer heparina ou heparinóides celulares) regula a trombina e a atividade do fator Xa.

A resolução de trombos totalmente formados se deve à ação do sistema fibrinolítico. O processo se inicia com a ativação do plasminogênio à plasmina através da atividade do ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Outros ativadores também existem mas sua atividade não parece ser preponderante. A exposição de uma superfície de fibrina é requerida devido à atividade que a plasmina pode ter

sobre outros substratos protéicos. Na fibrinólise o alvo é a fibrina. A plasmina também faz a clivagem do fibrinogênio - transformando-o em uma molécula que não forma fibrina - e dos fatores V e VIII produzindo os fatores ativos Va e VIIIa. Adicionalmente, a plasmina também faz clivagem dos fatores Va e VIIIa à formas inativas. Os reguladores da fibrinólise são inibidores protéicos (por exemplo: Inibidor do ativador da plasmina - PAI) que formam complexos que podem ser medidos no sangue, como estimadores da atividade fibrinolítica.^{69,70}

Agregação plaquetária

Embora as plaquetas desempenhem um papel fundamental na trombose, a reatividade plaquetária não está claramente estabelecida como fator de risco para infarto do miocárdio e outros episódios agudos cardiovasculares, principalmente em populações sadias. Alguns estudos em andamento, com grandes coortes como base, como o estudo de Framingham, irão contribuir para elucidar esta questão.

A participação das plaquetas na iniciação do processo que culmina com trombose também pode ser didaticamente subdividida. A primeiras etapas são de adesão e ativação plaquetária com mudanças conformacionais (a plaqueta fica maior e mais arredondada) e exposição de receptores.⁷¹ Estes receptores acoplam-se a uma série de agonistas como ATP, tromboxano, adrenalina, trombina e colágeno.⁶¹ Mais e mais plaquetas são recrutadas aderindo-se e ativando receptores.⁶² A via final comum da estimulação destes receptores é a exposição do receptor IIb/IIIa, uma glicoproteína, que liga-se ao fibrinogênio, uma ponte que une as plaquetas entre si, formando uma malha de plaquetas e fibrinogênio.^{63,72,73}

Alguns estudos indicam que a atividade das plaquetas pode ser preditiva de eventos cardiovasculares recorrentes ou antigos.

Em um estudo prospectivo de 149 pacientes com o primeiro infarto do miocárdio, Trip e colaboradores observaram que a agregação espontânea de plaquetas era predizível do risco de eventos recorrentes e mortalidade. Durante um seguimento de 5 anos, no grupo de agregação espontânea (10 minutos) a mortalidade foi de 34.6%, no de resposta intermediária (20 minutos) 10.3% e nos sem resposta 6.4%. A incidência de eventos cardíacos, definida como infarto não fatal e morte cardíaca, foi de 46.2, 24.1 e 14.9%, respectivamente.⁷⁴

Martin e colaboradores observaram que o tamanho das plaquetas é determinante do prognóstico após infarto do miocárdio. O volume plaquetário foi medido em 1716 pacientes seis meses após o infarto. Aferiu-se a incidência de morte e recorrência de episódios isquêmicos nos dois anos subsequentes. O volume plaquetário foi maior naqueles 126 que tiveram algum evento isquêmico comparado aos que não tiveram.⁷⁵

No estudo de Caerphilly, infarto do miocárdio prévio estava associado com um aumento da agregabilidade induzida por ADP. Em 1811 homens as chances de ter tido infarto eram o dobro no percentil mais elevado de agregação plaquetária induzida por ADP comparado com o mais baixo.^{76, 77}

Fibrinogênio

O fibrinogênio, uma grande e abundante glicoproteína, liga-se especificamente aos receptores IIb/IIIa de plaquetas ativadas, resultando em agregação plaquetária. Vários e diferentes mecanismos estão sendo especulados

como responsáveis pela associação de fibrinogênio com doença cardiovascular. Além de sua função na agregação plaquetária, o fibrinogênio é importante na formação de fibrina, como componente determinante da viscosidade sangüínea e como reagente de fase aguda.⁵⁹ Principalmente neste último mecanismo, o fibrinogênio seria um marcador de um processo inflamatório subjacente, no caso, aterosclerose.^{78,79,80,81} Além disso, especula-se sobre a teoria infecciosa das doenças aterotrombóticas devido associações com vírus e clamídia.^{82,83}

Vários estudos prospectivos documentaram um aumento da incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com fibrinogênio mais alto.

Wilhelmsen e colaboradores mostraram uma associação direta entre fibrinogênio e incidência de doença arterial coronariana em 792 homens de Gotemburgo.¹¹

No Northwick Park Heart Study a associação de fibrinogênio com mortalidade por doença cardiovascular foi maior que a do colesterol. Interessantemente, naqueles com colesterol alto mas fibrinogênio baixo o risco de doença cardiovascular quase equiparava-se com os de colesterol e fibrinogênio baixos. Isto sugere que o risco associado ao colesterol elevado só se expressa na presença de níveis mais altos de fibrinogênio.¹²

No seguimento de 297 homens por 20 anos com idade entre 40 e 69 anos, Stone e Thorpe encontraram uma relação entre níveis de fibrinogênio e doença coronariana maior que com colesterol, pressão arterial e tabagismo. Havia uma interação sinérgica entre pressão arterial e níveis de fibrinogênio. Homens com altos níveis destes dois fatores tinham risco maior do que a soma do efeito dos dois fatores separadamente.⁸⁴

No seguimento de 20 anos de 1274 homens e mulheres entre 47 e 79 anos do coorte original de Framingham, o risco cardiovascular associado com níveis de fibrinogênio foi tão grande quanto o do colesterol. Cada desvio padrão de aumento do fibrinogênio significou um incremento de 28% de doenças coronarianas nos homens e 25% nas mulheres.⁸⁵

Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Caerphilly e mais recentemente no Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study.^{86,87}

Em uma metanálise de 6 estudos prospectivos, a soma de razão de chance para evento cardiovascular naqueles de tercil mais alto de fibrinogênio contra os de tercil mais baixo foi de 2,3, com intervalo de confiança para 95% entre 1,9 e 2,8.⁴⁹

Uma análise recente do Caerphilly and Speeduel Collaborative Heart Disease Studies demonstrou que fibrinogênio, viscosidade sanguínea e contagem de leucócitos são fatores de risco importantes para doenças cardiovasculares.⁸⁸

Fator VII

O fator VII é uma proteína pró-coagulante, dependente de vitamina K. O fator VII ativa o fator X na via extrínseca de coagulação. A atividade coagulante do fator VII é aumentada por fatores IIa e IXa e requer fator tecidual para sua ativação. O fator tecidual está presente em macrófagos e placas arterioscleróticas, sendo exposto quando da lesão da placa.⁵⁹ Evidências cumulativas apontam que o sistema de coagulação induzido pelo fator tecidual está envolvido tanto em trombogênese quanto aterogênese.⁸⁹ Os integrantes deste sistema são o fator tecidual, o fator VII e o inibidor da via do fator tecidual.⁶⁴

Alguns estudos de coorte sugerem uma associação independente do fator VII com doença cardiovascular futura, como o Northwick Park Heart Study, que observou que a atividade coagulante do fator VII predizia o risco cardiovascular em homens de meia-idade. Neste estudo o fator VII também esteve associado com colesterol e triglicérides.¹²

Entretanto, no estudo Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT), no grupo de pacientes com infarto do miocárdio, houve uma associação prospectiva positiva com baixos níveis de antígeno do fator VII com eventos aterotrombóticos que não persistiu na análise multivariada.⁹⁰

Outros estudos importantes como o PROCAM e ARIC não mostraram associações significativas entre fator VII e doenças cardiovasculares.^{87,91}

Parte desta diferença de achados pode se dever ao tipo de ensaio usado nestes estudos. O ensaio usado no Northwick Park Heart Study parece ser mais sensível ao fator VII ativado do que o usado nos demais. Diferentes tipos moleculares de fator VII, polimorfismo genético e a associação entre fator VII e triglicérides, também podem influenciar. Uma evidência indireta da importância do fator VII em doenças cardiovasculares é que anticoagulantes orais rapidamente o afetam, explicando, em parte, porque estes fármacos são capazes de reduzir o risco de infarto do miocárdio em estudos prospectivos randomizados.⁹²

Fator de von Willebrand

O fator de von Willebrand (vWf), que é sintetizado por células endoteliais e megacariócitos, interage com plaquetas via glicoproteínas de superfície mediando uma variedade de processos plaqueta-plaqueta e plaqueta-parede vascular.

Embora poucos estudos epidemiológicos tenham abordado vWf, eles apontam para um papel na predição extensão e complicações da doença coronariana arteriosclerótica.

Nos 1511 pacientes do Northwick Park Heart Study, livres de doença coronariana sintomática no início do estudo, a incidência de eventos em três faixas de concentração de vWf foram similares.¹²

O estudo PLAT reportou uma associação entre níveis de antígeno de vWf e doença cardiovascular futura em pacientes pós-infarto.⁹⁰

Evidências sugerem que o vWf está associado com a severidade de arteriosclerose coronariana vista na angiografia.⁵¹

Fibrinólise: ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e inibidor (PAI-1)

A fibrinólise é o resultado de um complexo balanço entre ativadores (por exemplo: tPA - *tissue plasminogen activator*) e inibidores (por exemplo: PAI - *plasminogen activator inhibitor*) da fibrinólise.

O Northwick Park Heart Study acessou a atividade fibrinolítica através do tempo do ECLT (*Euglobulin clot lysis time*) em 1510 homens brancos entre 40-64 anos no início do estudo. O ECLT obtido na entrada do seguimento não foi capaz de distinguir os que vieram a ter morte cardíaca ou doença coronariana.¹² Esta ausência de associação pode ter sido causada devido ao ECLT ser uma medida global da atividade fibrinolítica.

Hamsten e colaboradores demonstraram pela primeira vez, uma correlação positiva entre risco de infarto do miocárdio inicial, e níveis de PAI-1.⁹³ Infartos recorrentes também correlacionam-se com PAI-1 em jovens.⁵² PAI-1 também

prediz eventos cardiovasculares, morte súbita e mortalidade cardiovascular total em pacientes com angina.^{51,94,95}

Ridker e colaboradores mostraram que 231 homens aparentemente saudáveis que desenvolveram infarto do miocárdio em idade precoce no coorte do Physician's Health Study tinham um nível mais alto de tPA antígeno na entrada do estudo do que controles com idade e hábito de consumir cigarro semelhantes.⁹⁶ O mesmo autor também encontrou uma associação prospectiva positiva entre níveis de tPA (antígeno) e acidente vascular cerebral nesta coorte de médicos.⁹⁷ A baixa atividade fibrinolítica tem uma associação prospectiva positiva com o risco de eventos, como verificado no NWPH.⁹⁸

Estas diferenças entre níveis e atividades de ativadores e inibidores podem gerar uma certa confusão na interpretação dos resultados de estudos epidemiológicos. Parece claro, hoje em dia, que quanto maior a atividade fibrinolítica menor a possibilidade de trombose extensa. Por outro lado altos níveis de antígenos de tPA e PAI-1 podem significar disfunção endotelial, arteriosclerose disseminada e atividade fibrinolítica baixa ou compensatória a um processo aterotrombótico.

Relação entre arteriosclerose e trombose

Aterosclerose e trombose são processos tão imbricados que alguns autores denominam-nas aterotrombose. Até recentemente não havia um consenso da trombose como responsável pelo desencadeamento das síndromes agudas coronarianas. A questão só foi melhor resolvida com o advento da terapia trombolítica e o uso de angiografia para revascularização precoce nas obstruções

coronarianas. Acredita-se, hoje em dia, que na maioria dos casos de infarto agudo do miocárdio a lesão responsável seja um trombo oclusivo ou semi-oclusivo sobre uma placa arteriosclerótica rota ou, pelo menos, erodada.³⁸

Esta visão também levou a acreditar-se que a história natural da progressão da arteriosclerose é da formação da placa arteriosclerótica, crescimento, instabilização e ruptura com exposição de conteúdo interno como fator tecidual e colágeno, trombose, isquemia ou necrose. A angina estável ocorreria em presença de grandes placas estáveis. Especula-se, no entanto, que a maior parte das placas com lesão levaria a um grau de trombose que não causaria uma síndrome coronariana aguda, o que, juntamente com outras evidências leva a pensar que a trombose também contribui para o crescimento da placa.⁹⁹ Desta forma, a inter-relação entre trombose e aterosclerose caracterizar-se-ia pelo estímulo bidirecional.

Relação entre fatores de risco tradicionais e fatores hemostáticos

Vários estudos epidemiológicos como Framingham, Scottish Heart Study, MONICA, ARIC, CHS e outros estudaram a relação entre fatores de risco coronarianos clássicos e fatores hemostáticos.

Os níveis de fibrinogênio aumentam com a idade^{13,100}, menopausa^{101,102}, pressão arterial sistólica^{103,104} colesterol total e LDL^{100,103,104}. Os triglicérides estão fracamente relacionados ao fibrinogênio.^{100,103} O nível glicêmico mostrou uma fraca relação com fibrinogênio em um estudo^{104,105} e ausência de relação em outros^{100,104}. O tabagismo é reconhecido como um determinante maior do fibrinogênio.^{100,105}

Fatores de coagulação, como fator VII, mostraram-se associados com idade, menopausa, dieta rica em gordura, diabetes e elevação da pressão da pressão arterial.^{106,107}

A atividade fibrinolítica tem um ritmo circadiano, estando mais baixa durante a manhã, período de maior incidência de eventos cardiovasculares durante as 24 horas.¹⁰⁸ A redução da fibrinólise mostrou-se associada com dislipidemias e, menos consistentemente, com pressão arterial.^{105,109,110}

Relação entre fatores hemostáticos e tromboembolismo venoso

As alterações da hemostasia estão associadas não somente a doenças arteriais como também a doenças venosas.¹¹¹ Há um reconhecimento crescente da importância das causas genéticas na gênese do tromboembolismo venoso. Entre estas destacam-se a mutação do fator V de Leiden, a deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina III. Fatores adquiridos como hyperhomocisteinemia, causada por deficiências de folato, B6 ou B12, anticorpos antifosfolípídeos e anticoagulante lúpico também vem sendo descritos como importantes causas de trombofilia.

O tratamento do tromboembolismo venoso tem avançado com a demonstração da eficácia de novos antitrombóticos.¹¹² Heparinas de baixo peso molecular e inibidores diretos da trombina por reduzirem respectivamente a formação e atividade da trombina parecem acrescentar em eficácia aos tratamentos convencionais.¹¹³

Obesidade como fator de risco para mortalidade total e cardiovascular

Peso corporal e mortalidade total

A obesidade acentuada é obviamente deletéria para a saúde e abrevia o tempo de vida. A obesidade moderada, no entanto, não é tão claramente associada com um encurtamento da longevidade. A relação entre peso corporal e mortalidade total é complexa e tem sido motivo de extenso debate. Os estudos relatam ausência de associação, uma associação positiva e associações inversas.^{114,115,116} A maioria apresenta associações positivas, mas com diferentes características na sua forma. A provável explicação para estes diferentes tipos de associação está em limitações metodológicas, especialmente no controle de fatores de confusão. A ausência de controle para tabagismo e consumo de álcool, peso intra-uterino, ao nascer e na infância, perda de peso relacionada à doença prévia ou concomitante e controle dos efeitos biológicos da obesidade (hipertensão, dislipidemia, hiperglicemia) podem influenciar na forma da associação entre obesidade e longevidade em estudos longitudinais.^{117,118,119,120}

Estudos de coorte com larga amostragem, como o Nurses' Health Study e Physicians' Health Study têm demonstrado que mortalidade total e peso corporal estão diretamente associados. Nestes estudo, um modelo com controle para tabagismo e idade, pareceu suficiente para corrigir a maior parte das distorções que levam a uma maior mortalidade associada a um peso corporal baixo.¹²¹

Um estudo de coorte realizado em cinco cidades dos países baixos e envolvendo quase 20 mil pessoas revelou dados importantes. A população alvo foram homens e mulheres de meia idade. Num seguimento de 12 anos foram constatados excessos de mortalidade em indivíduos nas categorias de peso mais

baixo (Risco relativo=2,57; IC 95% 1,7-3,9: Quetelet <18,5 kg/m²) e mais alto (Risco relativo=1,54; IC 95% 1,1-2,2: Quetelet <30 kg/m²). Na categoria de peso mais baixo a maior parte das mortes ocorreu nos primeiros cinco anos e devido a câncer de pulmão nos fumantes. Nos obesos a maior parte das mortes teve como causa uma doença cardiovascular.¹²²

Peso corporal e risco cardiovascular

A associação entre peso corporal e doença coronariana permanece controversa apesar da predominância de publicações que descrevem uma maior prevalência de doenças cardiovasculares entre obesos. Como seria absurdo afirmar-se que doenças coronarianas causam obesidade e vários outros estudos mostraram que associação entre obesidade e coronariopatias é prospectiva, a maior razão de discussão reside na questão se obesidade é um fator de risco cardiovascular independente. Modelos univariados tem consistentemente demonstrado que a obesidade contribui para doenças cardiovasculares.^{123,124,125} O estudo de Framingham mostrou uma associação positiva uni e multivariada entre obesidade e incidência de doenças cardiovasculares.¹²³ Dependendo do modelo multivariado o lugar da obesidade é tomado por condições relacionadas à obesidade como hipertensão e dislipidemia.¹²⁴

Estudos recentes têm reativado a discussão em torno do peso corporal como fator de risco cardiovascular.

No Nurses' Health Study, o índice de Quetelet associou-se positivamente com a ocorrência de doença coronariana após ajustamento para idade e tabagismo. Uma análise ajustada simultaneamente para diversos potenciais fatores de risco

(hipertensão, diabetes, colesterol alto e história de infarto entre os pais) mostrou que a associação permaneceu nos estratos de maior peso, mas a força da associação diminuiu.¹²⁶

Outro fator importante é o tempo necessário para a obesidade se expressar como fator de risco. No Chicago Western Electric Company Study a obesidade só esteve independentemente associada a mortalidade coronariana após 15 anos de seguimento.¹²⁷

Como associação entre peso corporal e risco cardiovascular se mantém após ajustamento é lógico especular-se que importantes fatores associados à obesidade não vem sendo medidos ou utilizados na montagem de modelos multivariados. O fatores hemostáticos, que não tem sido incluídos nestes modelos, são fortes candidatos a intermediários entre obesidade e eventos cardiovasculares.

Acúmulo de gordura abdominal: aspectos técnicos e epidemiológicos

A obesidade abdominal é freqüentemente estimada através da-razão entre as circunferências da cintura e do quadril (C/Q). No entanto, existe uma sinonímia neste campo que pode induzir a uma certa confusão. Em 1947, Vague observou que a incidência de complicações metabólicas em indivíduos obesos podia variar de acordo com as características físicas.¹²⁸ Posteriormente, Kisselbach e colaboradores propuseram uma classificação de obesidade de acordo com a preponderância de distribuição de gordura: superior ou inferiormente.¹²⁹ A obesidade abdominal também é chamada de obesidade truncal ou obesidade da parte superior. Outros termos são obesidade andróide ou obesidade em forma de maçã - se opondo a obesidade ginecóide ou forma de pera. Estes últimos termos podem levar a pensar

que determinado tipo de distribuição de gordura é exclusivo ou de homens ou de mulheres, o que não corresponde a verdade.

Além de práticas, as medidas de circunferência estão sujeitas a menos erros e variabilidade que dobras cutâneas e têm melhor correlação com distúrbios metabólicos, sendo por isso mais convenientes para uso em estudos clínico-epidemiológicos. Outro aspecto importante é quanto à metodologia na tomada destas medidas. Novamente, parece não existir certo ou errado na maneira - desde que utilize-se sempre a mesma - de como as medidas são feitas. Apenas que se está medindo aspectos diferentes, no caso, circunferências diferentes. Por exemplo, ao medir-se a circunferência abdominal na altura da cicatriz umbilical aumentar-se-á o numerador e, conseqüentemente a C/Q em comparação à medida da menor circunferência abdominal. Além disso, postula-se que a medida na linha umbilical estime melhor a gordura abdominal e, possivelmente, intrabdominal.¹³⁰

O aspecto mais importante no entanto é a boa correlação entre a C/Q fatores de risco cardiovascular e incidência de doenças vasculares.^{131,132,133}

Obesidade e fatores hemostáticos: estudos transversais de base populacional

O Northwick Park Health Study (NPHS) trata-se de uma pesquisa pioneira destinada a determinar a extensão do envolvimento do sistema hemostático no desencadeamento de manifestações clínicas de doença isquêmica do coração. O delineamento constituiu-se em um estudo de coorte de base populacional. A análise transversal dos dados de recrutamento evidenciou a associação entre fatores de risco cardiovascular e demográficos e fatores hemostáticos. A população em estudo

foi constituída de vários grupos da região noroeste de Londres. Foram incluídos 1601 homens e 707 mulheres de cor branca com idade entre 18 e 59 anos. Aferiram-se fibrinogênio (coagulável por trombina, método gravimétrico) e atividade fibrinolítica (tempo de lise de coágulo). A atividade fibrinolítica diminuiu com o aumento da soma de espessura de dobra cutânea nas três faixas etárias. O fibrinogênio aumentou com o aumento da soma de espessura de dobra cutânea na faixa etária mais alta. Os autores comentam que os resultados foram similares para mulheres e na análise multivariada.¹⁰¹

No estudo de Caerphilly, uma cidade inglesa, 700 homens foram analisados em relação fibrinogênio, viscosidade, contagem de leucócitos e tempo de coagulação, fatores de risco e demográficos. Os autores citaram que não houve associação de obesidade, medida pelo índice de massa corporal, com os fatores hemostáticos. Somente associações significantes foram mostradas.⁸⁶

Uma subamostra randomizada de 75 participantes (servidores civis do departamento de Meio Ambiente de Londres) do estudo Whitehall tiveram o seu fibrinogênio aferido através da mensuração do peso do fibrinogênio coagulável. O fibrinogênio não esteve relacionado ao índice de massa corporal em análise de regressão múltipla. Ressalta-se o pequeno tamanho da amostra.¹³⁴

O Münster Arteriosclerosis Study (MAS) trata-se de um estudo epidemiológico longitudinal, prospectivo de uma população industrial na Westfalia, na ex-Alemanha Ocidental. A população estudada constituiu-se de 2880 homens e 1306 mulheres com idade média ao redor de 40 anos, variando entre 16 e 74 anos. Utilizando uma análise de regressão múltipla, constatou-se na fase inicial do MAS associações transversais entre peso corporal, corrigido para

altura pelo índice de Broca (Altura em cm-100), fator VII (uso de plasma deficiente em fator VII e reagentes”) e fibrinogênio (método de Clauss).¹⁰⁰

No exame número dez do coorte original de Framingham, a medida de níveis fibrinogênio foi acrescentada à bateria de exames laboratoriais realizados bianualmente nestes indivíduos. Em 1499 deles (662 homens e 837 mulheres) foi possível obter a medida de níveis de fibrinogênio. Além de demonstrar que altos níveis de fibrinogênio estavam associados a um maior risco cardiovascular futuro algumas associações transversais foram testadas. O fibrinogênio ajustado para a idade esteve mais alto nas mulheres com mais peso, mas não em homens.¹³

Em um estudo, realizado em Norsjö, Suécia, 260 indivíduos foram estudados utilizando-se regressão linear múltipla. A atividade de tPA e PAI-1 esteve associada a índice de massa corporal e a C/Q em homens e mulheres e à espessura de dobra cutânea abdominal ou tricipital em mulheres.¹⁰⁹

Um interessante projeto reuniu uma amostra de 136 homens entre 34-55 anos de quatro diferentes estudos de base populacional. Étnica e culturalmente a primeira subamostra representou japoneses de uma comunidade rural, japoneses urbanos, japoneses vivendo em Mineápolis e caucasianos moradores da mesma cidade. Os fatores hemostáticos medidos foram fibrinogênio (Clauss), atividade dos fatores VII e VIII e antígeno do fator de von Willebrand.(método enzimático). O índice de massa corporal e o fibrinogênio aumentaram nas subamostras na mesma ordem descrita anteriormente. Houve correlação entre fibrinogênio e IMC em japoneses rurais e caucasianos; entre fator VII e IMC em japoneses urbanos); entre fator VIII e IMC em caucasianos e entre fator de von Willebrand e IMC em japoneses rurais.¹³⁵

No Scottish Heart Health Study (SHHS) 8824 homens e mulheres entre 40-59 anos o fibrinogênio plasmático e outros fatores de risco cardiovascular foram medidos. O plasma foi estocado em citrato de sódio o fibrinogênio medido através do método de tempo de trombina utilizando coagulômetro e reagentes. Em análise multivariada o fibrinogênio esteve associado ao índice de massa corporal.¹³⁶

A associação entre fatores de risco para doenças coronarianas e o fibrinogênio plasmático foi também analisada em homens de 51 anos de idade em uma certa área do condado de Copenhagen. Dos 542 homens, 439 participaram do estudo. O método de medida do fibrinogênio foi gravimétrico. A C/Q esteve associada com o fibrinogênio, mas perdeu significância a análise multivariada.¹³⁷

O estudo que mais extensivamente analisou a relação entre hemostasia e fatores de risco coronarianos é o ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). O ARIC, como a maioria dos estudos epidemiológicos nesta revisão, é um estudo de coorte, mas análises transversais dos dados de base forneceram informações importantes. Várias análises transversais sobre fatores hemostáticos no estudo ARIC foram publicadas nos últimos cinco anos tendo como base uma população de estudo de aproximadamente 12000 participantes avaliados entre dezembro de 1986 e junho de 1989. No início da atual década estas análises começaram a ser publicadas. A atividade coagulante do fibrinogênio - medida pelo método de Claus - e do fator VII - medida pela correção do tempo de coagulação obtida pela adição da amostra teste em um soro humano deficiente para fator VII - foram relacionadas através de análise de covariância para ajuste de idade e raça e análise de regressão linear outros fatores de risco cardiovascular como covariáveis. O ajuste para idade e raça mostrou que fibrinogênio e fator VII aumentaram significativamente

($p < 0,01$) com níveis de índice de massa corporal e C/Q em homens e mulheres. Na análise multivariada, o aumento de 5 kg/m² modificaria os níveis de fibrinogênio 11,5 mg/dl em homens e 14,7 mg/dl em mulheres e a atividade do fator VII em 3,2% em homens e 4,6% em mulheres ($p < 0,01$).¹³⁸

Em uma publicação posterior do ARIC, diversos fatores hemostáticos foram analisados sendo quatro de coagulação (fibrinogênio, fator VII e VII - atividade coagulante - e de von Willebrand - antígeno) e dois anti-coagulantes (proteína C e antitrombina III - antígeno). As associações significantes entre índice de massa corporal e fatores hemostáticos ajustados para idade e raça apresentadas nesta publicação foram as seguintes: fibrinogênio -36 mg/dl entre o quartil de Quetelet mais baixo e mais alto, fator - 16% entre o quartis. Em modelo multivariado a mudança prevista causada por 5 kg/m² foi de 9.8 mg/dl entre mulheres e 6 mg/dl entre homens para o fibrinogênio e de 3.7% entre mulheres e 2% entre homens para o fator VII.⁹¹

O estudo promovido pela Organização Mundial da Saúde que leva o acrônimo MONICA (World Health Organization MONItoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) gerou diversos subestudos. Em um deles, realizado na cidade e arredores de Augsburg, sul da Alemanha, um levantamento foi feito envolvendo 6.637 indivíduos entre 349.050 habitantes, com idades entre 25-74 anos selecionados aleatoriamente estratificada para sexo e idade. Em relação as variáveis representando obesidade, o fibrinogênio (ensaio imunológico) correlacionou-se positivamente tanto com o índice de massa corporal quanto com C/Q. Em regressão linear múltipla usando determinantes categorizados como variáveis independentes, uma associação em forma de J entre fibrinogênio e índice

de massa corporal foi observada. Em homens, o fibrinogênio associou-se com C/Q de forma linear e positiva.¹⁰²

O estudo MONICA da Suécia do Norte, publicado mais recentemente, também avaliou a influência da obesidade e distribuição de gordura nos níveis de fibrinogênio e também sobre a fibrinólise. Houve correlação do fibrinogênio e PAI-1 com IMC ou com C/Q em homens e mulheres. A atividade do tPA esteve correlacionada inversamente com IMC ou com C/Q em homens e mulheres. Os resultados que seguem referem-se a modelo multivariado onde também estavam incluídos idade, tabagismo, lipídios séricos e pressão arterial. Em homens, obesidade de tronco e baixa estatura se associaram a fibrinogênio. Atividade de tPA esteve negativamente associada com índice de massa corporal em ambos os sexos e PAI positivamente associado.¹³⁹

O levantamento de Göttemburg do projeto MONICA investigou uma amostra randomizada composta por 691 homens e 739 mulheres. Em ambos os sexos uma análise revelou que fibrinogênio esteve positivamente correlacionado com índice de massa corporal C/Q porém somente o índice de massa corporal permaneceu associado após análise multivariada.¹⁴⁰

Em uma metanálise e revisão bibliográfica sobre o fibrinogênio como fator de risco cardiovascular houve correlação com IMC em estudos transversais.¹⁴¹

O estudo de angina de peito do ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities) envolveu especificamente pacientes com angina em um recrutamento multicêntrico em vários países da Europa. O objetivo principal do ECAT é investigar a associação entre testes da função hemostática e a ocorrência de eventos coronarianos no espaço de dois anos. Na análise dos dados de entrada

no estudo, utilizando análise multivariada, em 3043 pacientes (15% mulheres) entre 45-64 anos o índice de massa corporal associou-se significativamente com fibrinogênio, antígeno de Antitrombina III, ECLT (Euglobulin clot lysis time), PAI e tPA (antígeno e atividade).¹⁴²

Um estudo delineado com objetivo de avaliar o efeito de estilos de vida na evolução da doença arteriosclerótica em adulto jovens é o CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). Em 4352 indivíduos em que a coleta de fibrinogênio foi possível este foi medido por uma adaptação do método de Clauss para um aparelho semi-automático. Correlações ajustadas para a idade, sexo e raça mostraram que os níveis de fibrinogênio aumentam com o peso e concentração abdominal de gordura. Um modelo multivariado incluiu índice de massa corporal mas não C/Q e mostrou que fatores de risco - índice de massa corporal esteve entre eles - explicam 20% da variação do fibrinogênio.¹⁰³

Em dois centros do CARDIA, de Chicago e de Minneápolis, 1724 participantes foram analisados. Os fatores hemostáticos medidos foram atividade coagulante dos fatores VII e VIII, antígeno do fator de von Willebrand por ensaio imunológico e fibrinogênio pelo método de Clauss. O índice de massa corporal correlacionou-se com o fator VII em mulheres negras e brancas e em homens brancos mas não homens negros. Houve uma tendência a uma associação com fator VIII em mulheres negras e homens brancos e uma associação significativa em mulheres brancas O fator de von Willebrand associou-se com o índice de massa corporal somente em mulheres brancas. As correlações com o fibrinogênio foram encontradas entre mulheres negras ou brancas e entre homens negros ou brancos.¹⁰⁶

O EARS (European Atherosclerosis Research Study) é singular pois trata-se de um estudo de caso-controle em jovens estudantes nos quais os casos são filhos de pais que tiveram infarto do miocárdio antes dos 55 anos recrutados em 14 centros universitários europeus. Dois controles balanceados para sexo e idade foram selecionados para cada caso. Parte da publicação enfocada neste parágrafo constitui na análise transversal dos 1994 indivíduos em relação a alguns fatores hemostáticos e covariáveis. Os fatores hemostáticos medidos foram fibrinogênio - pelo método de Clauss, atividade do fator VII - utilizando plasma pobre em fator VII e tromboplastina de coelho - e atividade de PAI-1 - medido através de método amidolítico de dois estágios. Em análise de regressão multivariada, o índice de massa corporal esteve relacionado ao fibrinogênio, fator VII e PAI-1. O C/Q esteve significativamente relacionado somente a PAI-1.¹⁴³

Em um estudo com um pequeno número de participantes (n=191) recrutados em pequenas vilas na Eslovenia, observou-se que tPA antígeno, PAI-1 e atividade de PAI estavam significativamente mais altos nos obesos do que em indivíduos com índice de massa corporal normal ou baixo. No modelo multivariado apenas a associação com tPA permaneceu significativa.¹⁴⁴

Outro estudo com uma amostra pequena (n=94), escolhida aleatoriamente entre homens saudáveis de 38 anos de idade da relação de votantes de Verona, Itália, avaliou a associação entre fibrinólise e pressão arterial além da influência do perfil metabólico e antropométrico. Variáveis como índice de massa corporal, C/Q, massa de gordura livre e total (bioimpedância) explicaram parcialmente a associação inversa entre níveis de pressão arterial e fibrinólise.¹⁴⁵

O estudo BIP (Benzafibrate Infarction Prevention Study) envolveu uma amostra de 5927 homens e 728 mulheres com doença coronariana e colesterol alto ou normal. Trata-se de um ensaio multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado por placebo, verificando o efeito do benzafibrato na prevenção secundária cardiovascular. Durante a fase de recrutamento variáveis demográficas e metabólicas foram determinadas. Os níveis de fibrinogênio ajustado para idade aumentaram com índice de massa corporal. Os autores comentaram que o índice de massa corporal permaneceu significativamente associado aos níveis de fibrinogênio em modelo multivariado - com colesterol, triglicerídeos, tabagismo atual, capacidade funcional, hipertensão, história de infarto do miocárdio, angina, diabetes e doença vascular periférica como as outras covariáveis, mas não mostraram os dados.¹⁴⁶

O PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestagen Interventions trial) foi concebido como um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar o impacto de quatro diferentes terapêuticas de reposição hormonal em quatro fatores de risco, primariamente. O fibrinogênio, através do método de Clauss, foi um deles. Uma análise transversal dos dados coletados a época da entrada no estudo revelou que fibrinogênio aumentou em tercís de índice de massa corporal ou Q/C. No entanto as diferenças para níveis de fibrinogênio por grupos de Q/C desapareceram com o ajuste para índice de massa corporal. A diferença por grupo de índice de massa corporal não sofreu modificação com o ajuste para C/Q ou em modelo multivariado incluindo idade, tabagismo, atividade física, consumo de álcool e uso prévio de hormônios femininos. Os autores concluíram que embora a localização da gordura corporal possa ter alguma importância na determinação do

fibrinogênio, esta é suplantada pela quantidade de gordura depositada no organismo.¹⁴⁷

Um estudo realizado em Taiwan incluiu 5492 indivíduos entre 20-65 anos em uma comunidade suburbana localizada ao norte do país (Chu-Dung) e investigou a inter-relação entre obesidade e trombofilia. Destes 2332 eram homens (220 obesos - critério do National Health and Nutrition Examination II) e 3160 eram mulheres (202 obesas - NHANES II). Os fatores hemostáticos medidos foram tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, fibrinogênio, atividade coagulante dos fatores VII, VIII, antitrombina III e plasminogênio através de sistema automático e uso de reagentes. Os indivíduos foram classificados em cinco grupos de acordo com o índice de massa corporal, tendo as diferenças entre eles ajustes para outros fatores realizados por análise de covariância. Exceto para o tempo de protrombina em mulheres todos os fatores hemostáticos estiveram significativamente diferentes através dos níveis de índice de massa corporal.¹⁴⁸

O SOF (Study of Osteoporotic Fractures) não se trata primariamente de um estudo sobre hemostasia. No entanto, das 2401 mulheres que entraram no estudo, 273 foram analisadas em relação a níveis de fibrinogênio - método de Clauss - e antígeno PAI-1 - ensaio enzimático. O índice de massa corporal correlacionou-se com PAI-1 e fibrinogênio. O C/Q correlacionou-se com PAI-1 mas não com fibrinogênio. A regressão linear múltipla não modificou os resultados encontrados nas correlações.¹⁴⁹

O estudo CHS (Cardiovascular Health Study) teve uma preocupação específica com os fatores de risco cardiovascular no idoso analisando 5201 indivíduos com mais de 65 anos em quatro diferentes estados norte-americanos.

Obesidade foi definida como peso acima de 130% do peso ideal usando o índice de massa corporal. O fibrinogênio foi determinado pelo método de Clauss. A atividade dos fatores VII e VIII foi determinada usando plasma deficiente nos referidos fatores. O fibrinogênio, a atividade dos fatores VII e VIII estiveram associados com obesidade com ajuste para idade. Em uma complexa análise multivariada a associação com obesidade persistiu para fibrinogênio e para fator VII em mulheres.¹⁵⁰

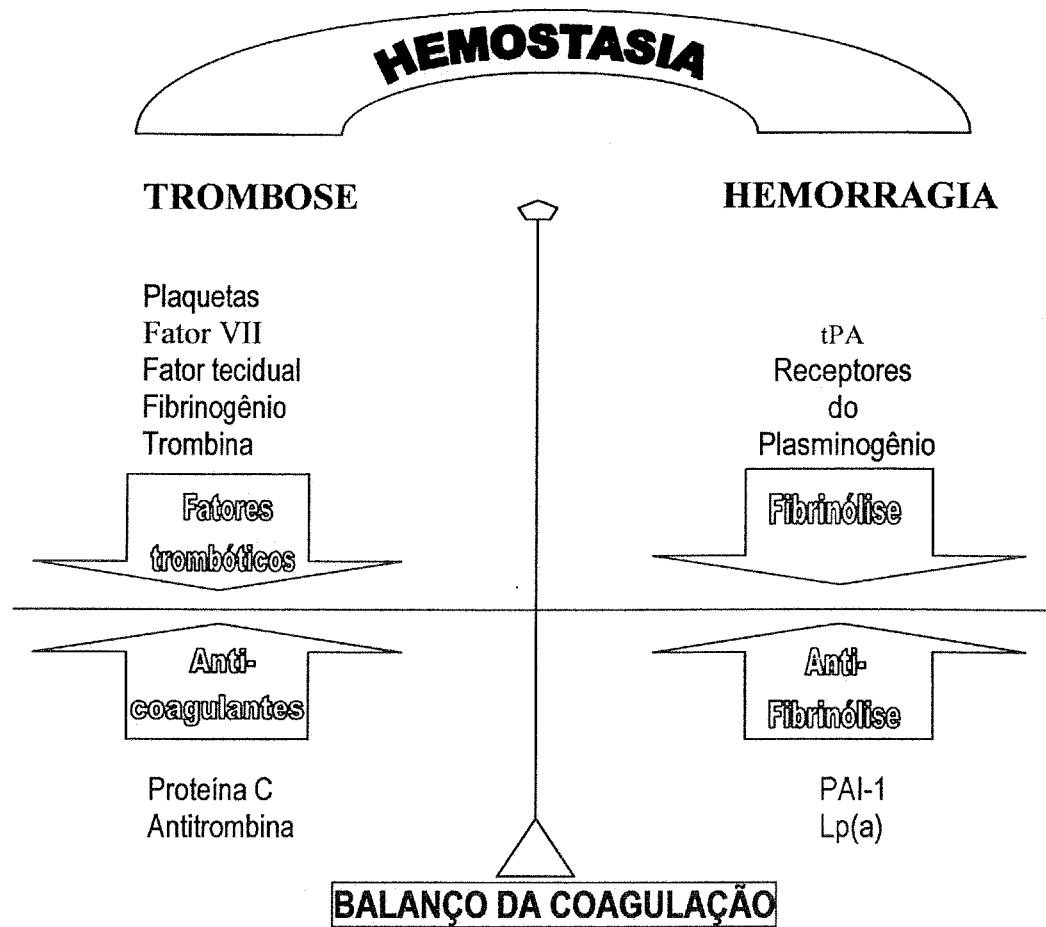


Figura 1. O balanço da coagulação. Extremos da hemostasia: trombose e hemorragia

QUADRO CONCEITUAL

A investigação da associação entre gordura corporal e o comportamento do sistema hemostático está longe de ser concluída. O número de estudos realizados é substancial, mas não responde a inúmeras questões. As inconsistências mais importantes são as seguintes:

- ◆ Diferentes métodos na aferição dos fatores hemostáticos (por exemplo: atividade comparado a antígenos, métodos gravimétricos comparado a imunológicos).
- ◆ Resultados discrepantes entre homens e mulheres.
- ◆ Resultados discrepantes entre diferentes maneiras de aferir obesidade.
- ◆ Associações encontradas em análises univariadas que não resistiram ajustamento.
- ◆ Variáveis escolhidas para serem ajustadas nos modelos multivariados.
- ◆ Tratamento dado a algumas destas variáveis (Exemplo: transformações, categorização de variáveis contínuas).
- ◆ Alguns estudos com amostras insuficientes e análises restritas a subgrupos.

Com base nos dados obtidos de outros trabalhos revisados e nas críticas feitas a eles e condensadas neste quadro conceitual espera-se que exista uma associação transversal positiva entre obesidade, e a maioria dos fatores hemostáticos trombóticos e negativa com o potencial fibrinolítico. Estas associações não dependem de idade e sexo. Conseqüências biológicas da obesidade como hipertensão, dislipidemia e diabetes, que também estão associadas a fatores

hemostáticos, podem intermediar associação, mas apenas parcialmente. A associação entre obesidade e fatores hemostáticos é independente destes fatores de risco cardiovascular e outros como idade avançada e tabagismo.

O estudo de Framingham, de reconhecidas contribuições na epidemiologia cardiovascular, devido a características favoráveis na qualidade e quantidade da coleta de dados propicia investigar a hipótese conceitual desta tese.

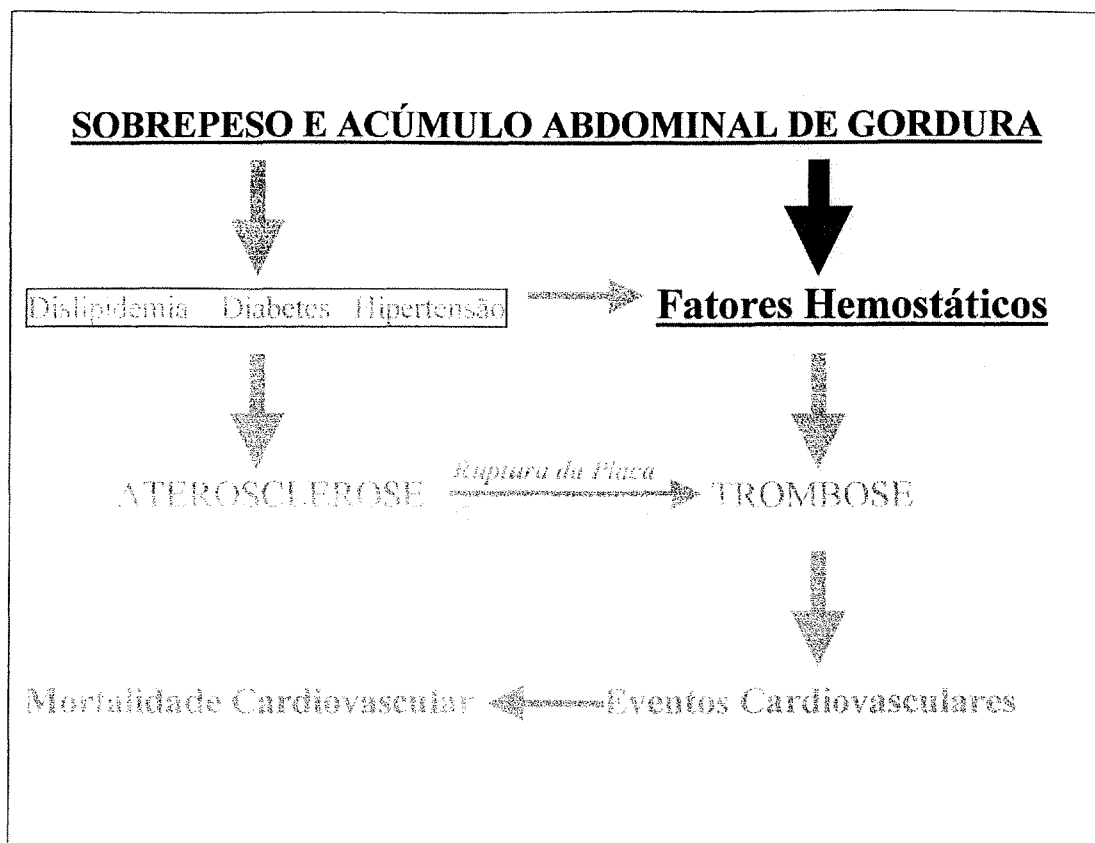


Figura 2. Inter-relações entre obesidade e fatores hemostáticos

OBJETIVOS GERAIS

1. Avaliar a associação da obesidade com fatores hemostáticos trombóticos e potencial fibrinolítico em uma população adulta através de um estudo transversal de base populacional.

2. Avaliar a associação transversal do acúmulo abdominal de gordura com fatores hemostáticos trombóticos e potencial fibrinolítico em uma população adulta através de um estudo transversal de base populacional.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Existe uma associação independente entre obesidade e fatores hemostáticos.

MÉTODOS

Modelo de investigação

Executou-se um estudo observacional, analítico de delineamento transversal de base populacional. Isto é, as variáveis analisadas foram coletadas ao mesmo tempo no ciclo de nº 5 do Estudo dos Descendentes de Framingham. A amostra é representativa para esta faixa etária da cidade de Framingham.

População em estudo

A população estudada compreende descendentes e seus respectivos companheiros do coorte original do estudo de Framingham. Este estudo é assim chamado por ter recrutado a amostra entre moradores da cidade de Framingham, uma cidade de médio porte próxima a Boston, capital de Massachussets, estado ao norte da costa leste dos Estados Unidos da América do Norte. Por possuir características demográficas semelhantes a várias cidades de porte similar na região da Nova Inglaterra, por ter, na época da escolha, uma população relativamente estável e, principalmente, por estar próxima dos pesquisadores, Framingham foi escolhida para ser alvo de um ambicioso projeto que visa estudar fatores de risco, principalmente para câncer e problemas cardiológicos. O projeto foi iniciado em 1948. O Framingham Heart Study é a parte do projeto referente a doenças cardiovasculares. Nesta época a cidade possuía aproximadamente 20000 habitantes, tratando-se menos da metade de adultos. Em uma primeira etapa 1500 pessoas se voluntariaram. Após a transferência para National Heart Institute em 1949, o objetivo passou a ser cobrir 2/3 da população citadina adulta (30-62 anos). Devido

a não concordância, desistências, e dificuldades para a coleta de dados, a mostra inicial resultou na avaliação de 5209 pessoas (2336 homens e 2873 mulheres).¹⁵¹

A presente tese avaliou dados do ciclo 5 do Estudo dos Descendentes de Framingham.¹⁵² Os ciclos compreendem questionários, exames clínicos e laboratoriais realizados bianualmente. Esta análise utilizou os dados coletados em 1993-94. A amostra que compõe o coorte dos descendentes é de aproximadamente quatro mil pessoas, resultante daqueles remanescentes domiciliados em Framingham. No ciclo 5 foi possível avaliar 3.966 indivíduos, 54% do sexo feminino. Excluindo-se indivíduos com doenças cardiovasculares, no banco de dados revisado foi possível obter a maior parte das informações necessárias em 3665 indivíduos. Devido a dados ausentes ou obviamente discrepantes, as análises envolveram entre 1526 homens e entre 1814 mulheres.

Medidas antropométricas e exame clínico

Peso e Altura

O peso e a altura foram aferidos com os indivíduos sem as roupas corriqueiras ou sapatos vestindo apenas uma bata e sapatilhas estilo hospitalar.

Circunferência do abdome e do quadril

A circunferência abdominal foi obtida através da utilização de fita métrica posicionada na altura da cicatriz umbilical. A circunferência do quadril abdominal foi obtida através da utilização de fita métrica colocada na altura do trocanter femural.

Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada de acordo com recomendações das sociedades de cardiologia inglesa e americana. Alguns detalhes da técnica, no entanto, devem ser ressaltados. Foi utilizado esfigmomanômetro de mercúrio. O manguito utilizado teve um comprimento de 14 cm. A pressão sistólica foi considerada como o nível verificado na coluna de mercúrio ao aparecimento dos ruídos de Korotkov e recheada por palpação. A pressão diastólica foi considerada ao desaparecimento dos ruídos. A acurácia correspondeu a escala utilizada, isto é, de dois em dois ao contar do zero. O número considerado foi a média de três aferições realizadas por três profissionais diferentes (1 enfermeira e dois médicos). Todas as vezes o paciente estava sentado, com o manguito colocado no braço esquerdo, que ficava posicionado à altura do precórdio.

Fatores hemostáticos

Fibrinogênio

O fibrinogênio foi determinado quantitativamente por método de coagulação de acordo com o método de Clauss, utilizando, contudo, um equipamento semi-automatizado.¹⁵³ O princípio é de que na presença de um excesso de trombina o tempo de coagulação de um plasma diluído tem uma relação direta com o fibrinogênio plasmático. Os valores esperados segundo a empresa produtora do equipamento são entre 200-400 mg/dl (1-4 g/l). No laboratório de hemostasia do Instituto para a Prevenção de Doenças Cardiovasculares os valores médios são de 300 mg/dl com um desvio padrão de 8 mg/dl e um coeficiente de variação de 2,6%. As amostras foram obtidas com o paciente deitado após repouso

de 20 minutos em veia antecubital com a recomendação de fazer o menor traumatismo possível. O sangue é coletado em tubo contendo citrato de sódio numa relação de 9:1 (3,2%). O tubo é colocado em centrífuga com temperatura controlada a 4 °C por dez minutos a 2.500 g. As amostras são congeladas a -40 °C e estocadas até a mensuração. Após calibração com uma mistura de fibrinogênio para calibração e tampão de Ovren-Koller acrescentadas na proporção de 1:10 em água destilada, procede-se ao protocolo de mensuração de fibrinogênio. Este protocolo constitui-se nos passos seguintes:

- Pipetar 0,2 ml de plasma no recipiente específico (Fibrocup) e colocar nos blocos aquecidos a 37°C incubando a amostra por no mínimo 2 e no máximo 5 minutos.
- Mudar a posição do Fibrocup para a posição teste.
- Pipetar 0,1 ml de reagente cálcio-trombina no Fibrocup e ao mesmo tempo pressionar a barra de medição de tempo no fibrômetro.
- Quando parar a movimentação, anotar o tempo de coagulação.
- Duplicação do teste adotando a média como resultado é recomendado.

Fator VII

O fator VII é um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K que colabora na conversão de protrombina em trombina. A mensuração do fator VII antígeno foi realizada por imunensaio enzimático. No laboratório de hemostasia do Institute for Prevention of Cardiovascular Disease a média para o fator VII tem sido de 93,4 unidades com desvio padrão de 2,82 e coeficiente de variação de 3%. O sangue é coletado em citrato de sódio (1 volume de 3,8% de citrato e nove

volumes de sangue) e centrifugado a 2000 g por 20 minutos na temperatura de 4^oC. O armazenamento é feito na temperatura de -70^oC e descongelado quando necessário em banho morno na temperatura de 37^oC. As amostras de plasma são pipetadas em microreservatórios atapetados com anticorpos de coelho anti-fator VII. Uma série de procedimentos são realizados culminando na incubação com anti-fator VII - peroxidase por duas horas na temperatura ambiente e o desenvolvimento de cor com a adição de substrato OPD/H₂O₂ e com a interrupção da reação com H₂SO₄. A leitura é semi-automática através de densidade óptica.

Fator de von Willebrand

O fator de von Willebrand (fvW) é uma glicoproteína multimérica achada nas células endoteliais, plasma e grânulos alfa das plaquetas cuja a principal função descrita é a adesão de plaquetas ao endotélio vascular. O ensaio utilizado utiliza o princípio ELISA para medir o antígeno fvW. O plasma deve ser coletado em EDTA e o aparelho calibrado com o plasma de pelo menos dez pessoas saudáveis. As amostras devem ser encubadas com anticorpo de coelho contra o fvW por toda a noite a 4^oC ou por três horas a 37^o. Após uma série de procedimento de lavagem e preparação dos reservatórios faz-se uma diluição de 1/1000 do anticorpo de coelho anti-fvW em solução tampão e coloca-se 100 µl em cada reservatório. Seguem-se uma série de novos procedimentos que se destinam ao desenvolvimento e parada do desenvolvimento de cores, que são lidas automaticamente sendo o fvW calculado de acordo com a curva padrão.

tPA antígeno

A determinação quantitativa do tPA antígeno foi realizada por imunoenensaio enzimático. A molécula do tPA está presente no organismo em duas formas diferentes: com uma ou duas cadeias, sendo ambas capazes de ativar o plasminogênio. O nome comercial do ensaio é Biopool TintElize tPA e utiliza o princípio de anticorpo duplo. Uma amostra de plasma ou padrão é adicionada no microrreservatório teste que esta atapetado com antígeno IgG anti-tPA de cabra e contém IgG solúvel não-antigênica de cabra. Após incubação suficiente para ligar 95% do tPA aos anticorpos, anticorpo anti-tPA humano ligado a peroxidase é adicionado. Os microrreservatórios são esvaziados e lavados para remover conjugados não ligados. Após, um substrato de peroxidase é adicionado. A intensidade de cor amarela resultante é diretamente relacionada à quantidade de tPA contido nas amostras. A amostra padrão de tPA contém tPA humano de cadeia única que é calibrada contra o padrão internacional de tPA.

PAI-1 antígeno

Os ativadores do plasminogênio tem um papel central na fibrinólise e são regulados por inibidores dos ativadores do plasminogênio (PAI). Três PAIs foram identificados: O tipo célula endotelial: PAI-1, o placentário: PAI-2 e o tipo urinário: PAI-3. O PAI-1 circulante pode ser encontrado livre ou ligado ao tPA. O ensaio utilizado (Biopool TinteElize PAI-1) trata-se de um imunoenensaio enzimático que determina no plasma o PAI-1 ativo, latente e conjugado ao tPA. No Institute for Prevention of Cardiovascular Disease, a mensuração de PAI-1 tem média de 25,8 ng/ml, desvio-padrão de 0,63 e coeficiente de variação de 2,5%. As amostras são

pipetadas em microreservatórios com o fundo recoberto de anticorpos monoclonais humanos contra PAI-1, um segundo anticorpo anti-PAI-1 conjugado a peroxidase é adicionado. O anticorpo conjugado liga-se aos determinantes antigênicos livres no PAI-1 imobilizado formando um “sanduíche”. O substrato torna-se colorido pela oxidação catalítica pela peroxidase conjugada e pelo peróxido de hidrogênio. O sangue é coletado em tubo com citrato de sódio (1 volume de 3,8% de citrato nove volumes de sangue). Devido a variação circadiana, recomenda-se que a coleta deva ser feita entre 6 e 10 horas da manhã, quando os níveis de PAI-1 atingem o seu máximo. Para evitar a influência do PAI-1 plaquetário, as amostras devem ser imediatamente centrifugadas após coleta a 2000 g por 20 minutos a 4^oC. O plasma pobre em plaquetas resultantes é armazenado em -70^oC.

Outros exames laboratoriais

Colesterol

O colesterol sérico foi determinado pelo método descrito por Abell-Kendall.¹⁵⁴

Glicose

A glicose foi determinada em sangue total, coletado em tubo com solução de oxalato de potássio e de fluorito de sódio. O método foi descrito por Nelson e Somogyi.^{155,156}

Demais covariáveis

Cigarros

A história de consumo de cigarros foi convertida no número de cigarros/dia naqueles que estavam fumando correntemente ou pararam de fumar a menos de um ano.

Tratamento para hipertensão

O tratamento da hipertensão foi obtido durante o questionário por informação fornecida pelo participante sendo positiva no caso do uso de algum antihipertensivo.

Análise estatística

As análises foram realizadas em computador pessoal utilizando o pacote estatístico SAS.

Variáveis independentes

As seguintes variáveis independentes foram utilizadas como variáveis quantitativas e contínuas.

1. Índice de massa corporal

2. Razão cintura/quadril

Variáveis dependentes

Foram definidas como variáveis dependentes os seguintes fatores hemostáticos, todos como variáveis quantitativas e contínuas:

- **Fibrinogênio (mg/dl)**
- **Fator VII (%)**
- **Fator de von Willebrand (%)**
- **Ativador do plasminogênio tecidual (ng/ml)**
- **Inibidor do Ativador do Plasminogênio (ng/ml)**
- **Viscosidade sanguínea (mPA s)**

Análise descritiva

Os dados são analisados como frequências percentuais, medidas de tendência central e de dispersão.

Análise gráfica

As variáveis independentes foram categorizadas em 5 percentis sendo obtidos médias e desvio padrão em cada categoria e dispostos em gráficos de pontos.

Análise sem ajuste

Utilizou-se de regressão linear simples primeiramente com IMC como variável independente e, após, com C/Q. Mulheres e homens foram sempre analisados em estratos separados. Variáveis com distribuição não normal sofreram transformação logarítmica.

Análise com ajuste

Utilizou-se de regressão linear múltipla pelo método de entradas forçadas, primeiramente com IMC como variável independente e após, com C/Q. Mulheres e homens foram sempre analisados em estratos separados. Variáveis com distribuição não normal sofreram transformação logarítmica.

Covariáveis

As seguintes covariáveis foram escolhidas através do julgamento dos autores através da sua plausibilidade biológica, dados de literatura que evidenciassem sua associação com as variáveis dependentes e análises prévias do mesmo banco de dados:

- variáveis quantitativas e contínuas

- **Nível de pressão arterial sistólica (mmHg)**
- **Colesterol total (mg/dl)**
- **Colesterol HDL (mg/dl)**
- **Triglicérides (mg/dl)**
- **Glicose (mg/dl)**

- variáveis qualitativas e dicotômicas

- **Tratamento de hipertensão**
- **Tabagismo**

Hipóteses Operacionais

Para atender aos objetivos formulados foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade (operacionais), separadamente para homens e mulheres:

- I. **H_0 : As médias dos diferentes fatores hemostáticos são iguais nos diferentes níveis de índice massa corporal**

- II. **H_0 : As médias dos diferentes fatores hemostáticos são iguais nos diferentes níveis razão cintura/quadril.**

RESULTADOS

Médias, frequências e indicadores de dispersão das variáveis analisadas no total da amostra, em homens e em mulheres estão dispostas na tabela 1.

Nas figuras de 3 a 14 estão dispostos graficamente as associações entre os diversos fatores hemostáticos com IMC. Nas figuras de 15 a 26, as associações com C/Q. A esquerda estão os gráficos sem ajuste e a direita controlando para as covariáveis idade, níveis plasmáticos de glicose, colesterol total e HDL, triglicerídeos, níveis pressóricos sistólicos, uso corrente de cigarros e de medicamentos antihipertensivos.

No Apêndice pode-se verificar os resultados da análise estatística não ajustada, no modelo sem a inclusão de triglicerídeos como covariável e no modelo escolhido para análise final. Algumas variáveis entraram na análise como logarítmicos (tPA, PAI-1 e triglicerídeos). Os resultados estão descritos abaixo:

- O fibrinogênio esteve associado com IMC e C/Q tanto em homens quanto em mulheres sem e com ajuste para as covariáveis ($p < 0,0001$ para todas as associações).
- O tPA antígeno esteve associado com IMC e C/Q tanto em homens quanto em mulheres sem e com ajuste para as covariáveis ($p < 0,0001$ para todas as associações).
- O PAI-1 antígeno esteve associado com IMC e C/Q tanto em homens quanto em mulheres sem e com ajuste para as covariáveis ($p < 0,0001$ para todas as associações).

- O fator VII esteve associado com IMC e C/Q tanto em homens quanto em mulheres sem e com ajuste para as covariáveis ($p < 0,0001$ para todas as associações, exceto C/Q em homens com ajuste, $p = 0,006$).
- O fator de von Willebrand esteve associado com IMC ($p = 0,02$ em homens e $p < 0,0001$ em mulheres) e C/Q ($p < 0,0001$ em homens e mulheres) tanto em homens quanto em mulheres sem ajuste para as covariáveis. Após o ajuste permaneceu associado a IMC em mulheres ($p < 0,0001$) mas não em homens ($p = 0,06$). A associação com C/Q permaneceu em homens ($p = 0,05$) mas não em mulheres ($p = 0,33$).
- A viscosidade plasmática esteve associada com IMC em mulheres ($p < 0,0001$), mas não em homens ($p = 0,14$), e com C/Q tanto em homens ($p = 0,0005$) quanto em mulheres ($p = 0,01$) sem ajuste para as covariáveis. No modelo multivariado a associação entre viscosidade plasmática e IMC permaneceu significativa para mulheres ($p = 0,006$). A associação entre viscosidade plasmática e C/Q continuou a existir no sexo feminino ($p = 0,002$) mas deixou de existir no sexo masculino ($p = 0,18$).

Resumindo, constatou-se uma associação entre fibrinogênio, atividade do fator VII e do fator de von Willebrand, tPA antígeno e PAI-1 antígeno com IMC e C/Q em homens e mulheres analisando-se através de regressão linear simples. A viscosidade plasmática esteve associada com C/Q nos dois sexos e com IMC em mulheres.

Em análise por regressão linear múltipla controlando para idade, tabagismo atual, diagnóstico de diabetes, uso de antihipertensivos, níveis pressóricos e plasmáticos de glicose, colesterol total e HDL e triglicerídeos, fibrinogênio, atividade do fator VII, tPA antígeno e PAI-1 antígeno estiveram associados com IMC e C/Q em homens e mulheres. A associação da atividade do fator de von Willebrand com C/Q em mulheres perdeu significância estatística na análise multivariada, mas as restantes ficaram inalteradas. A associação da viscosidade plasmática com C/Q em homens perdeu significância estatística no modelo multivariado mas as demais permaneceram.

Tabela 1. Características da amostra: médias ou frequências e desvio padrão

VARIÁVEL	Total	Homens	Mulheres
	(n=3230)	(n=1460)	(n=1770)
Idade (anos)	54,7 [±] 9,9	54,3 [±] 9,8	54,2 [±] 9,9
IMC (kg/m ²)	27,4 [±] 5,0	28,2 [±] 4,4	26,7 [±] 5,5
C/Q	0,9 [±] 0,09	0,9 [±] 0,06	0,84 [±] 0,08
PAS>140mmHg (%)	15,1 [±] 0,4	16 [±] 0,4	14,3 [±] 0,4
PAD> 90mmHg (%)	4,1 [±] 0,2	5,6 [±] 0,2	2,7 [±] 0,2
Fumantes (%)	19,7 [±] 0,4	19,9 [±] 0,4	19,5 [±] 0,4
Antihipertensivos (%)	18,4 [±] 0,4	18,2 [±] 0,4	16,1 [±] 0,4
Glicose (mg/dl)	101,2 [±] 29,5	104,1 [±] 31,2	97,7 [±] 26,5
Colesterol (mg/dl)	204,8 [±] 36,9	201,6 [±] 35,2	207,7 [±] 37,8
HDL-C (mg/dl)	49,9 [±] 15,4	43,5 [±] 11,5	56,2 [±] 15,4
Fibrinogênio (mg/dl)	307,6 [±] 59,2	301,5 [±] 58,4	309,4 [±] 58,5
Fator VII (%)	100,2 [±] 59,2	97,6 [±] 15,5	102,3 [±] 16,8
Fator vW(%)	127,3 [±] 45,8	127,9 [±] 46,7	126,6 [±] 45,1
tPA (ng/ml)	9,3 [±] 4,8	10,2 [±] 5,2	8,4 [±] 4,3
PAI-1(ng/ml)	22,8 [±] 16,8	24,7 [±] 16,9	21,8 [±] 16,5
VP (mPAs)	1,2 [±] 0,1	1,2 [±] 0,1	1,2 [±] 0,1

MC=índice de massa corporal; C/Q=razão cintura/quadril; PAS=pressão arterial sistólica;

PAD= pressão arterial diastólica; vW=von Willebrand; tPA=ativador do plasminogênio tecidual;

PAI-1=inibidor do ativador do plasminogênio; VP= viscosidade plasmática

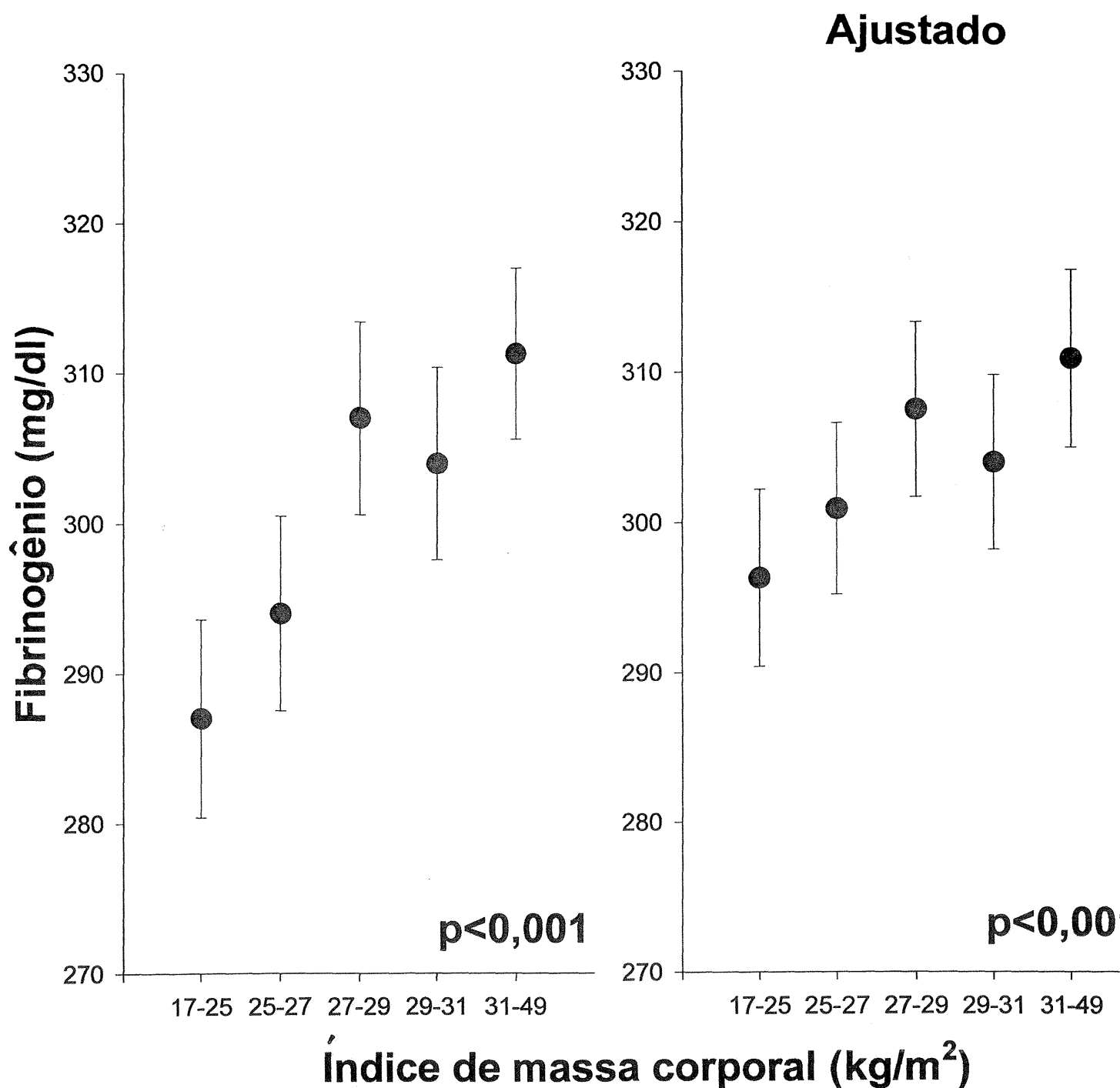


Figura 3. Fibrinôgênio conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

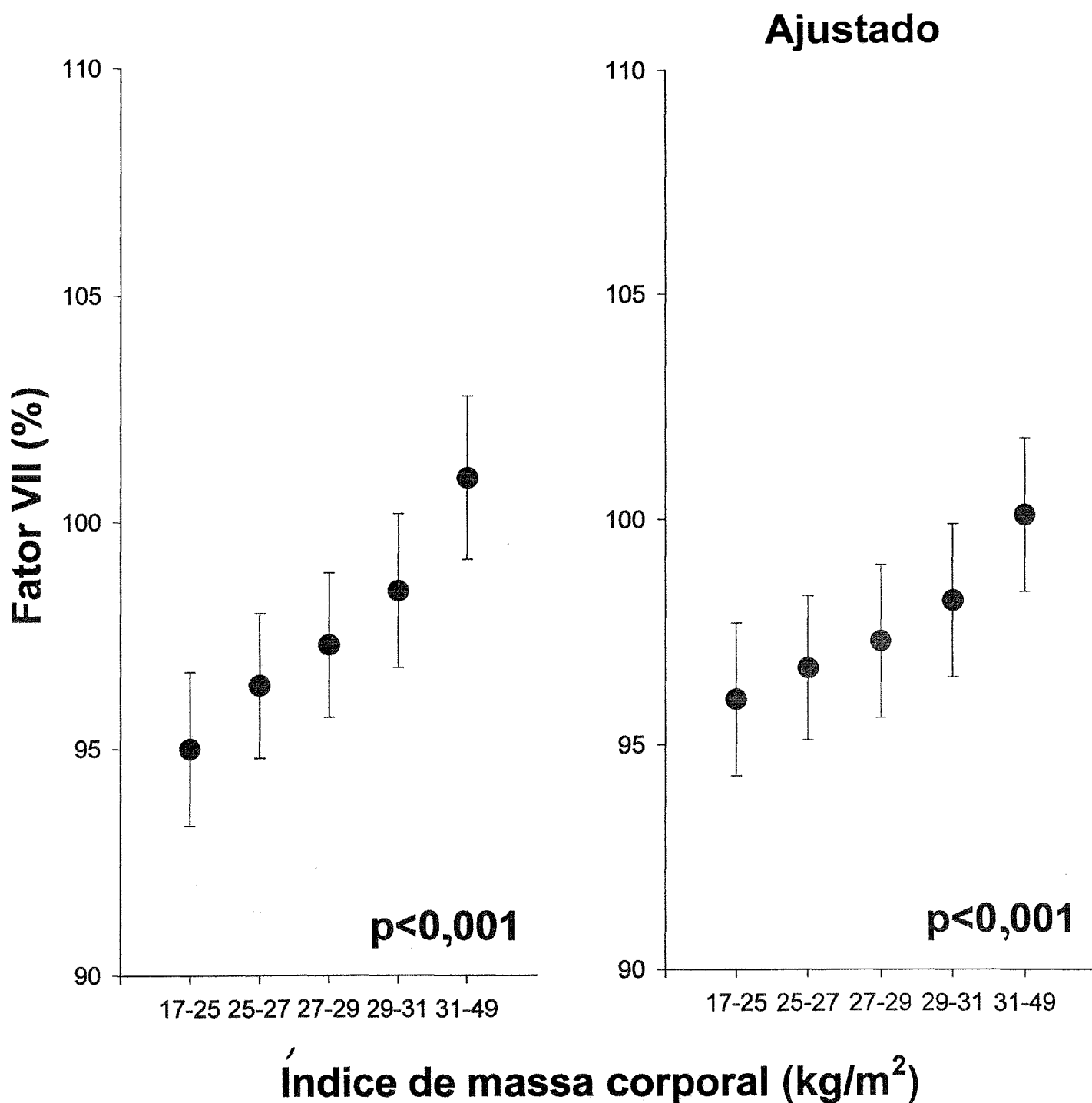


Figura 4. Fator VII conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

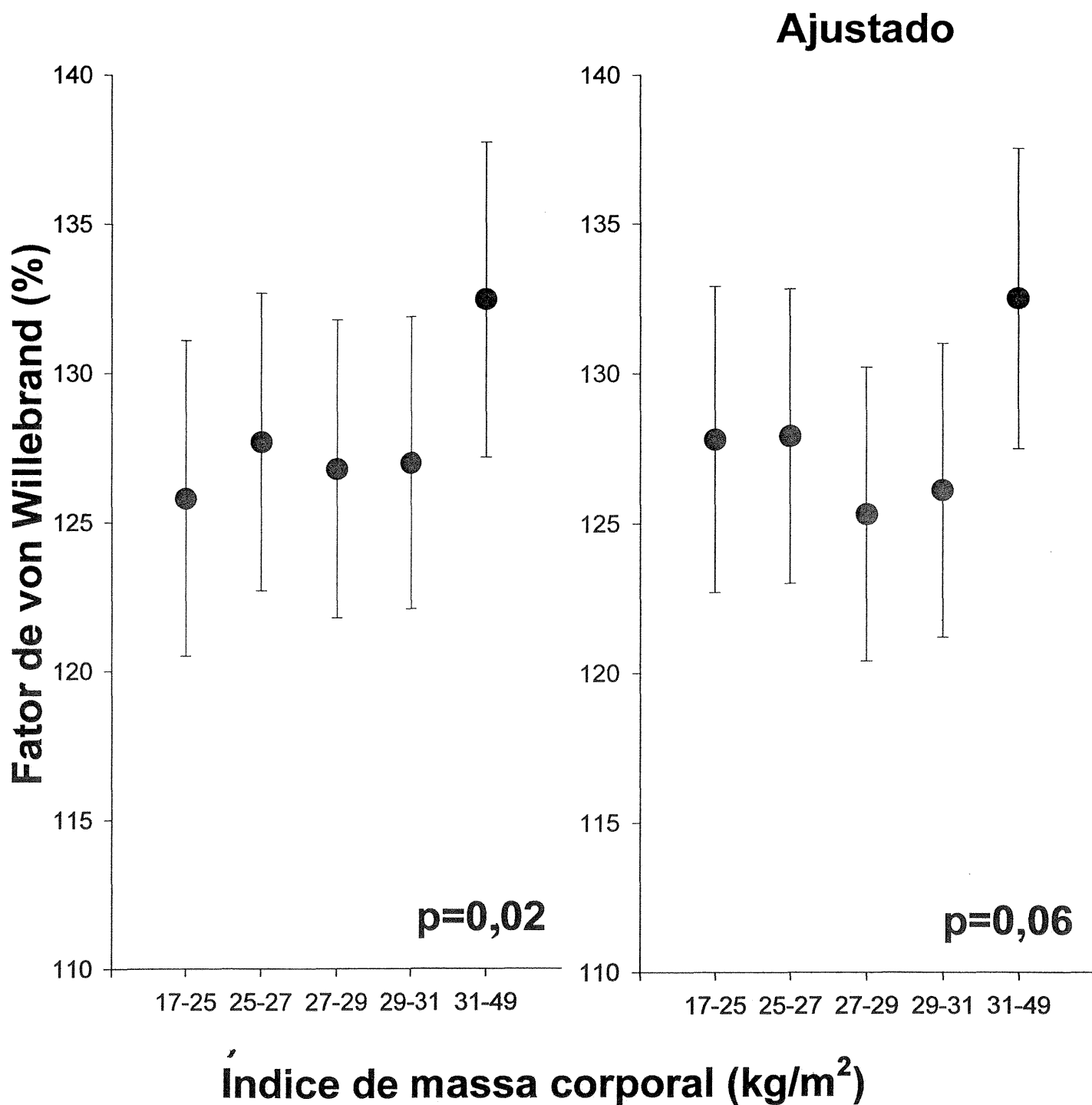


Figura 5. Fator de von Willebrand conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

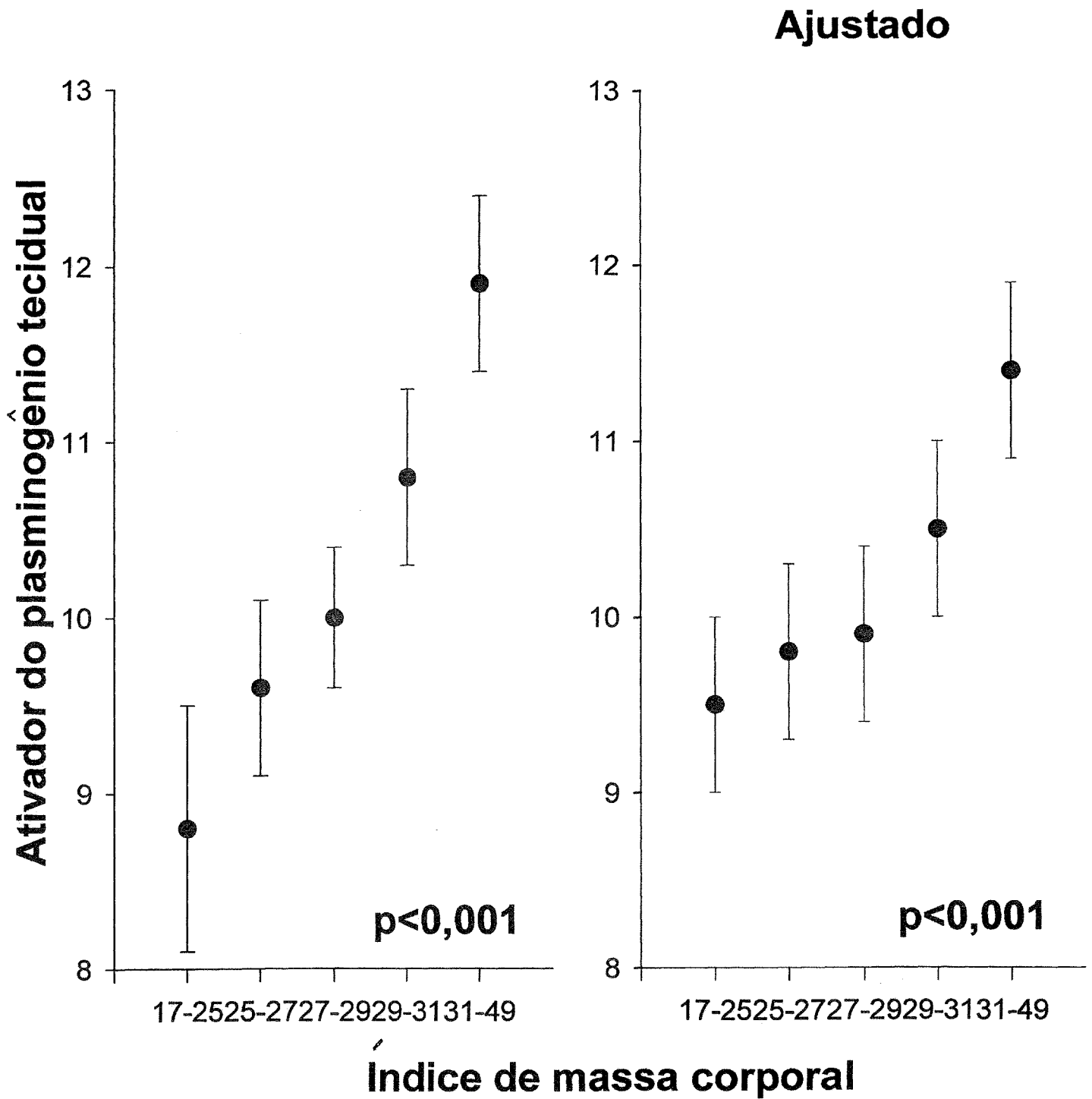


Figura 6. Ativador do plasminogênio tecidual conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

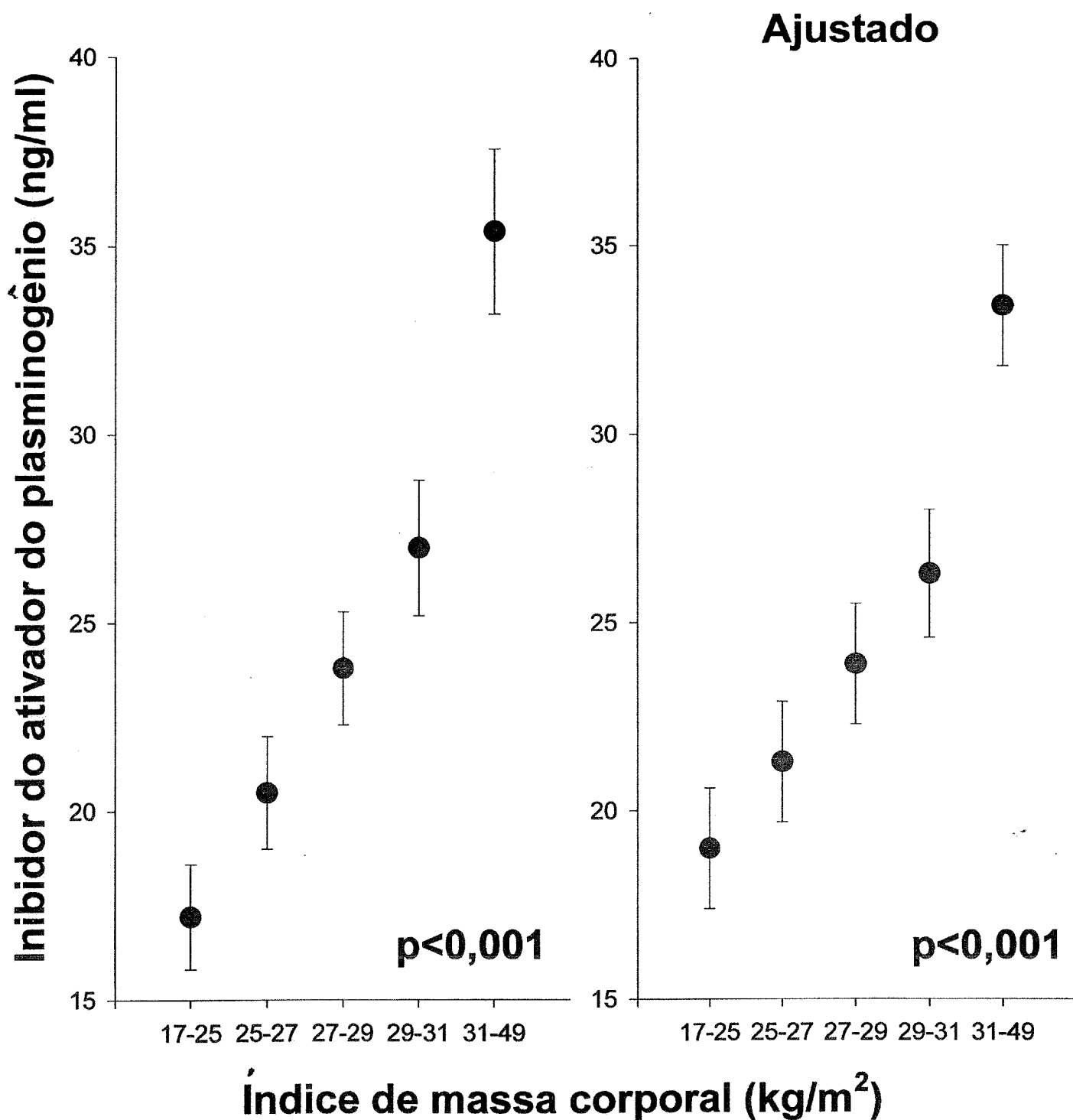


Figura 7. Inibidor do ativador do plasminogênio conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

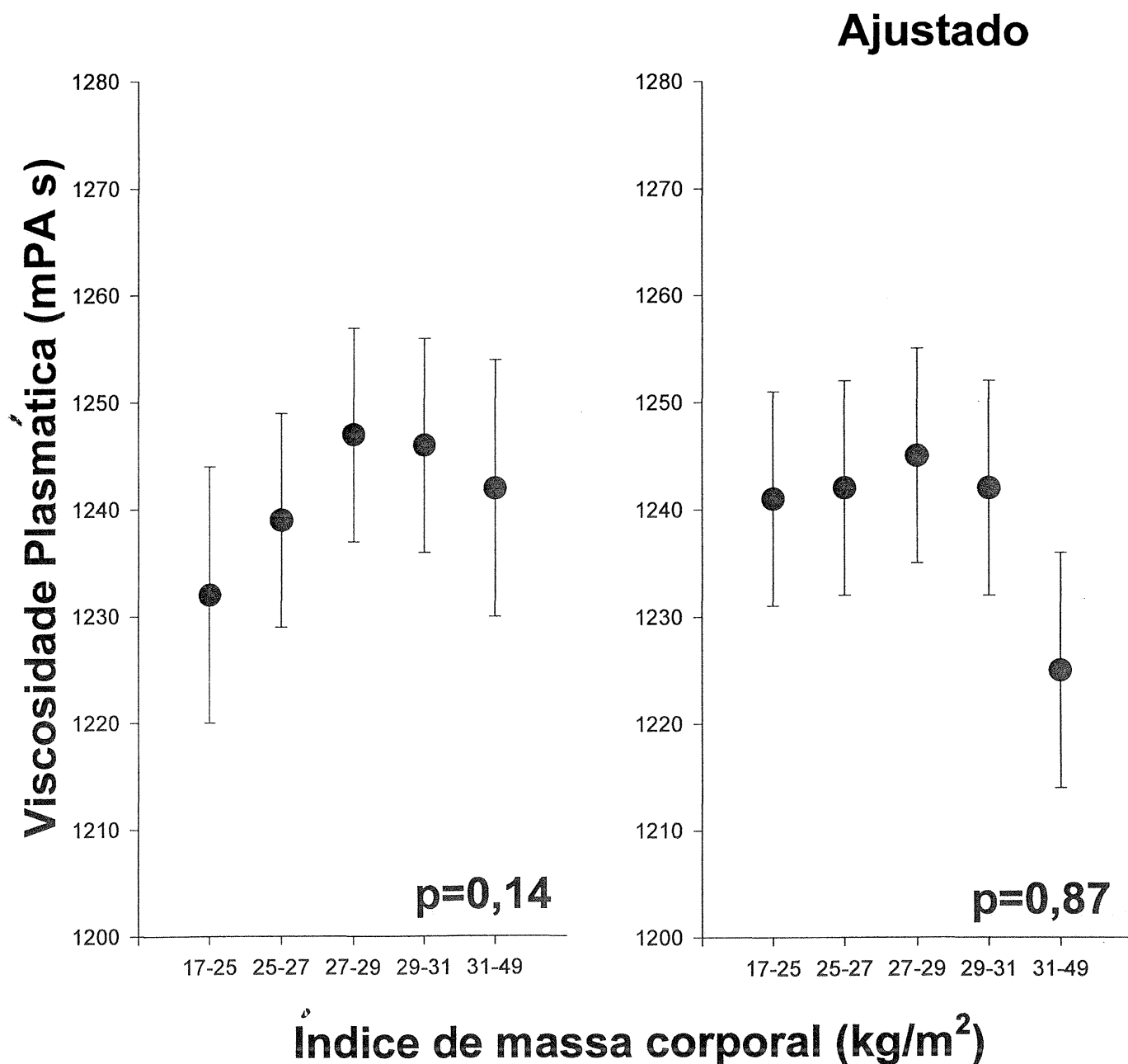


Figura 8. Viscosidade plasmática conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

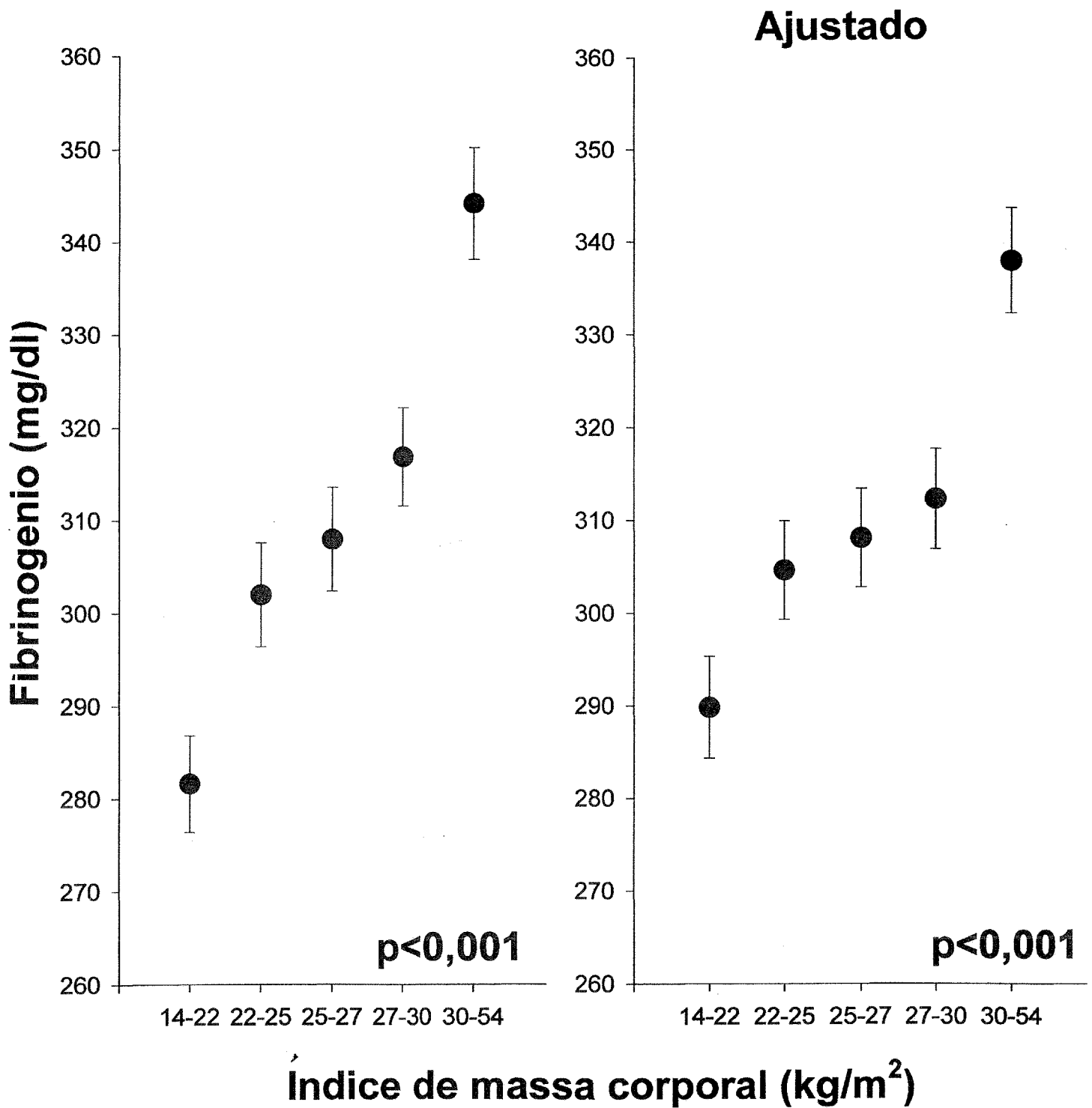


Figura 9. Fibrinogênio conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

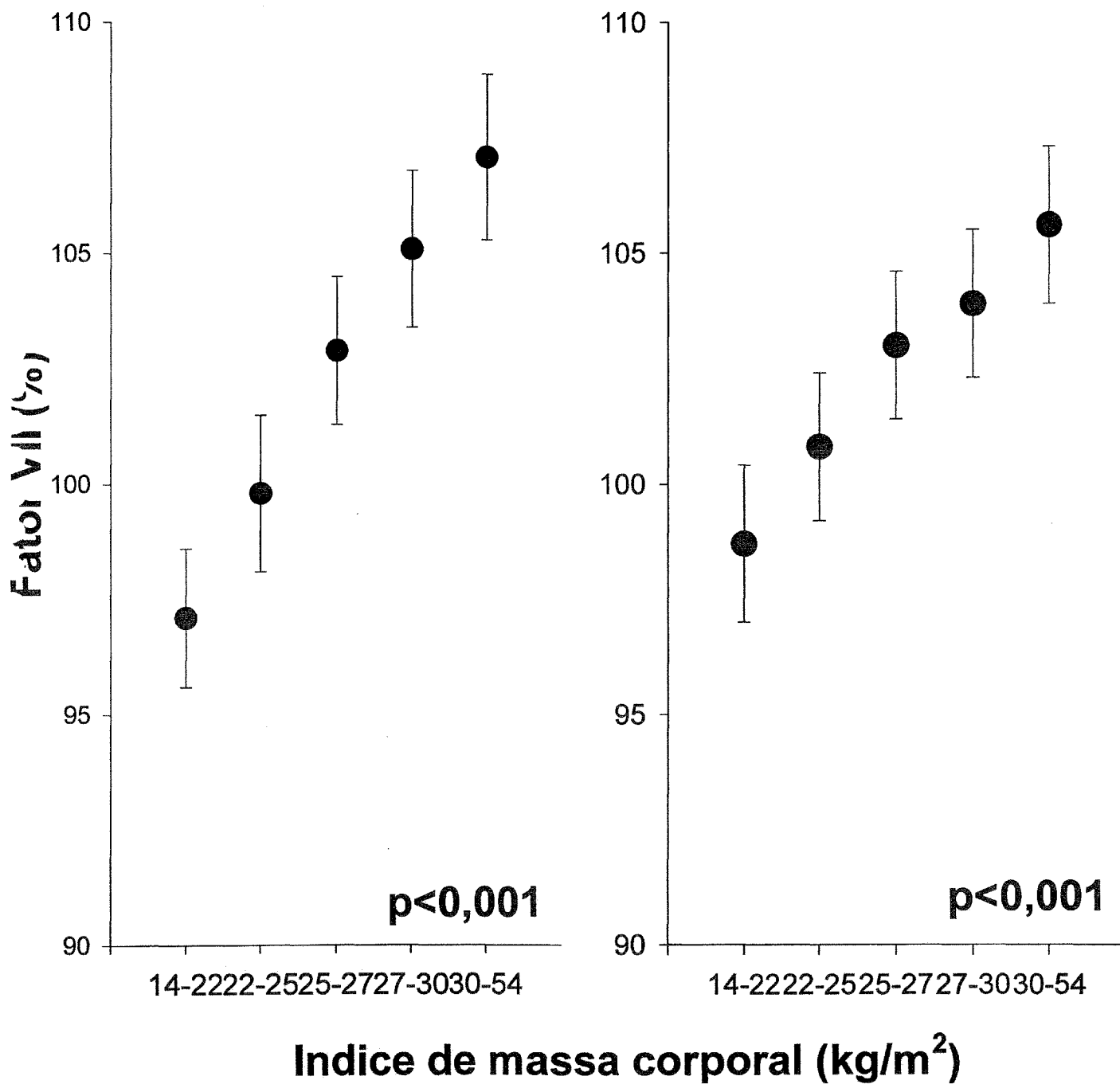
Ajustado

Figura 10. Fator VII conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

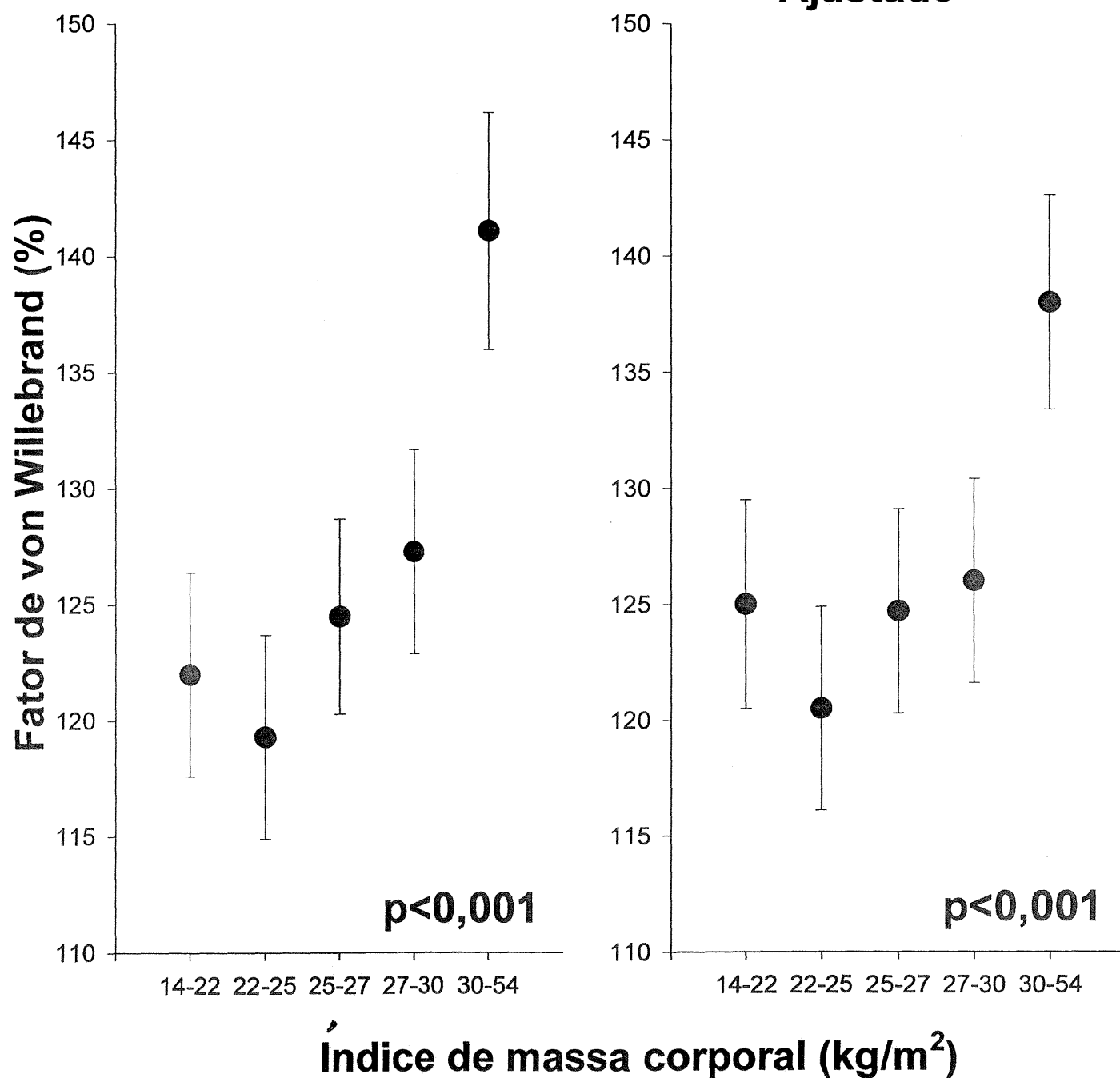
Ajustado

Figura 11. Fator de von Willebrand conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

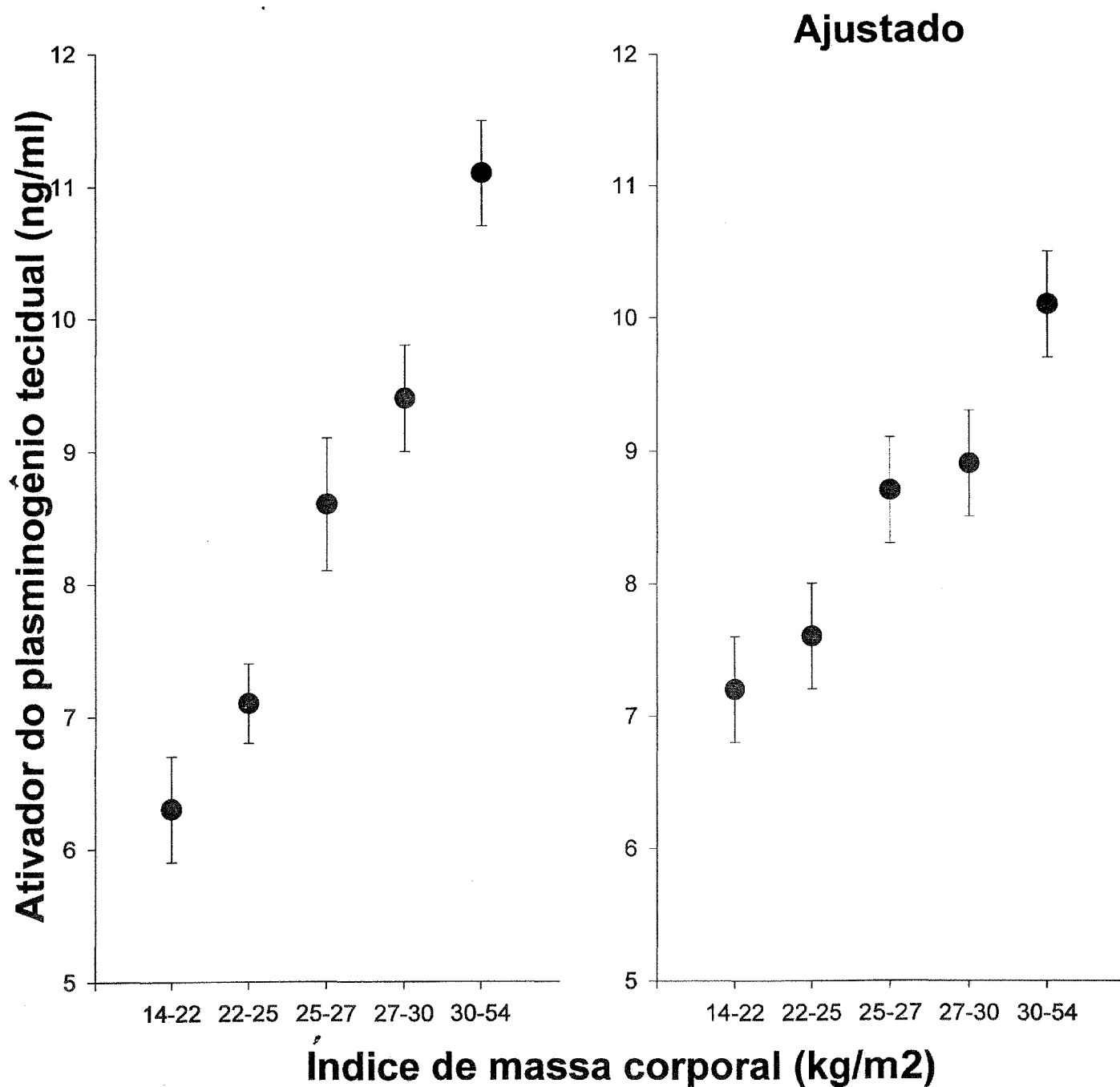


Figura 12. Ativador do plasminogênio tecidual conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

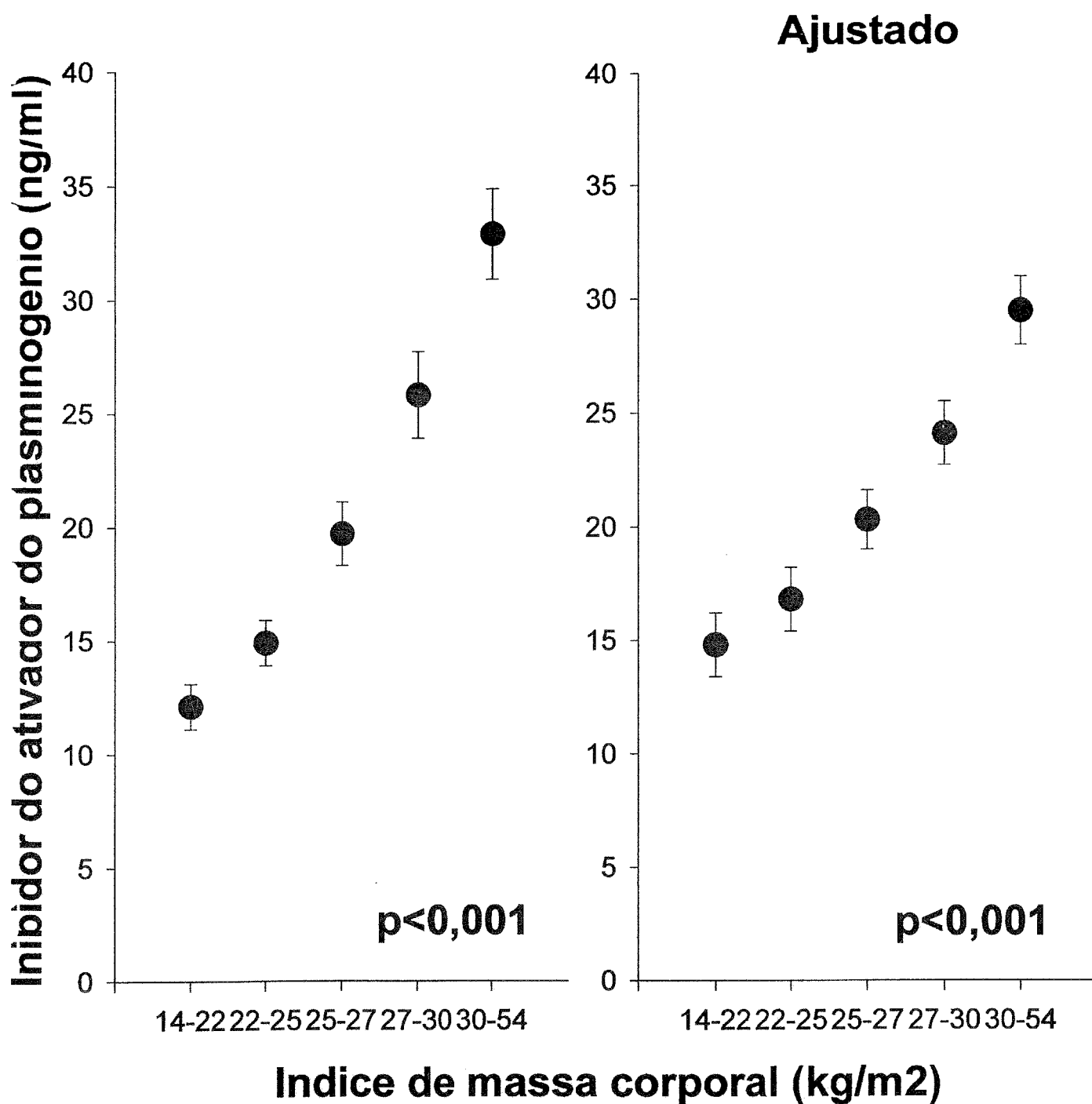


Figura 13. Inibidor do ativador do plasminogênio conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

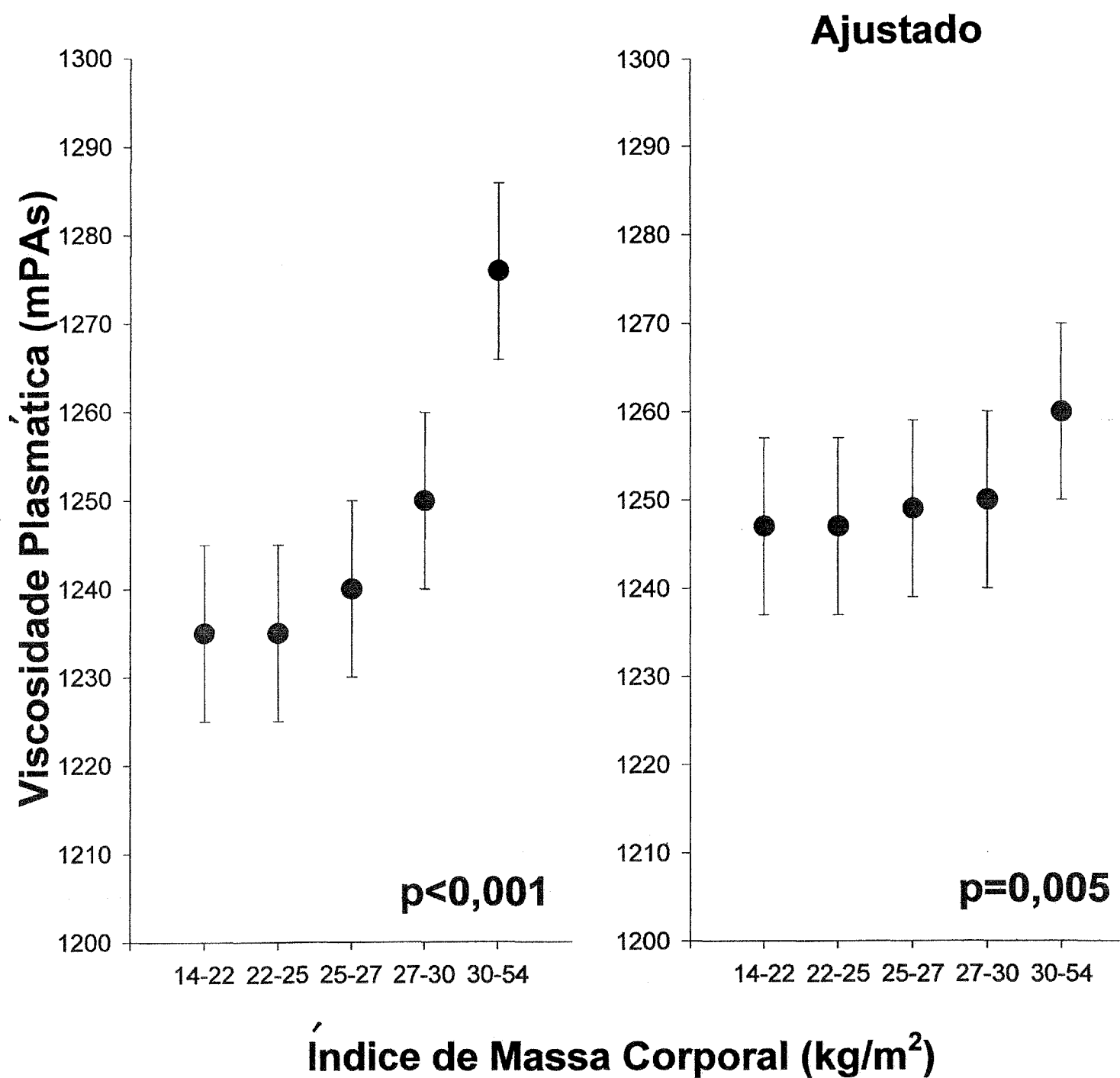


Figura 14. Viscosidade plasmática conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

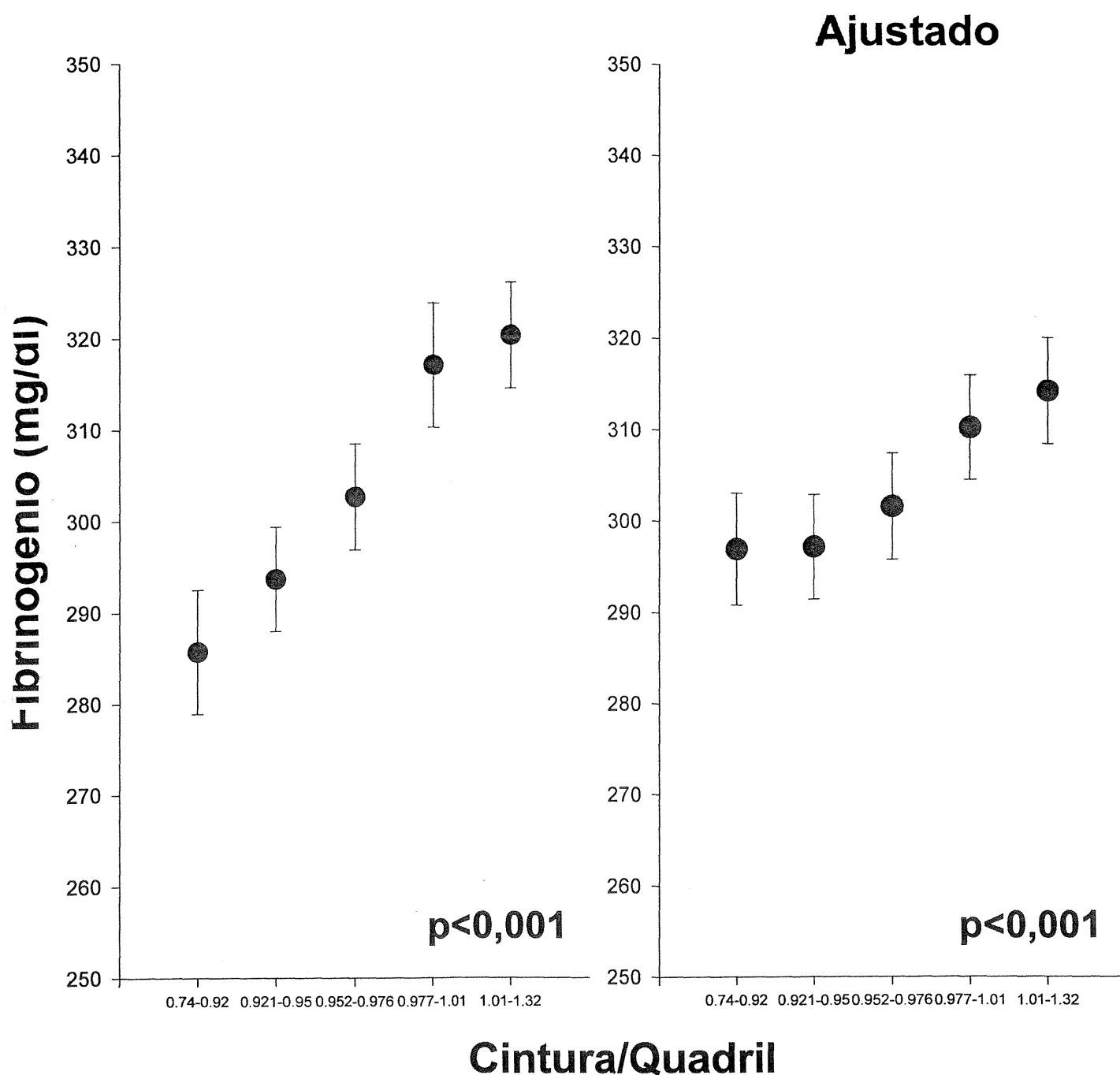


Figura 15. Fibrinogênio conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

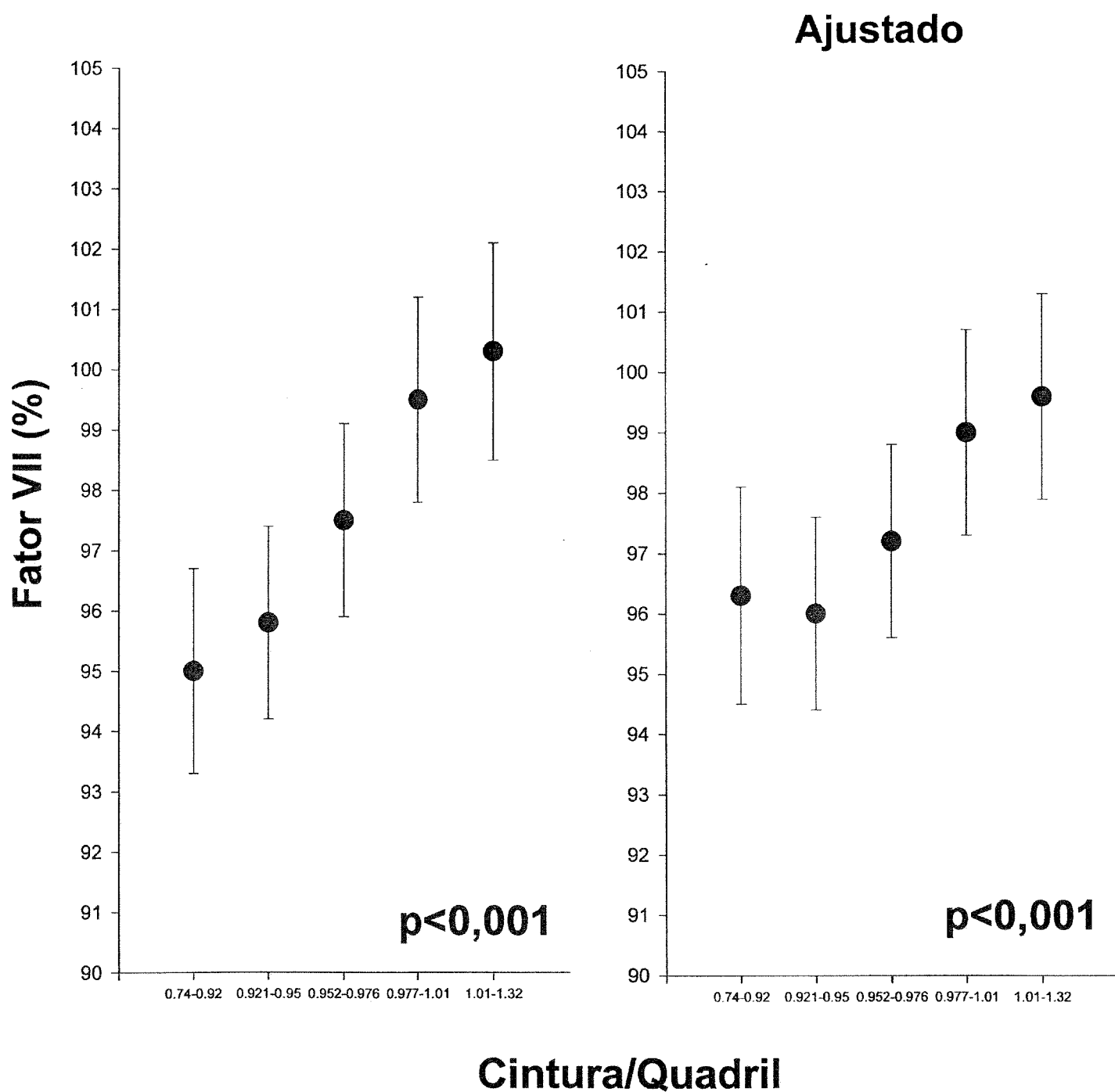


Figura 16. Fator VII conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

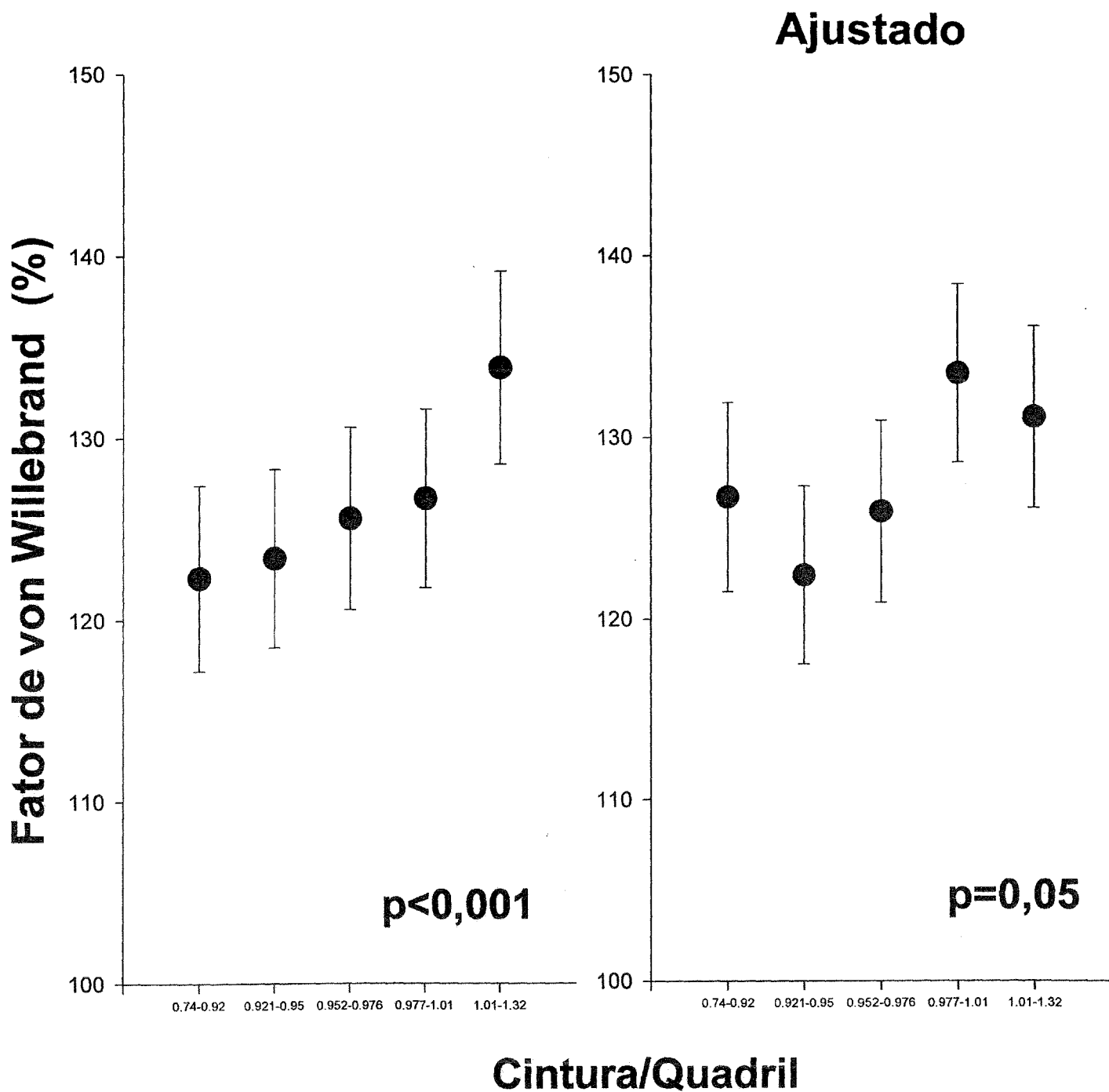


Figura 17. Fator de von Willebrand conforme cintura/quadril de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

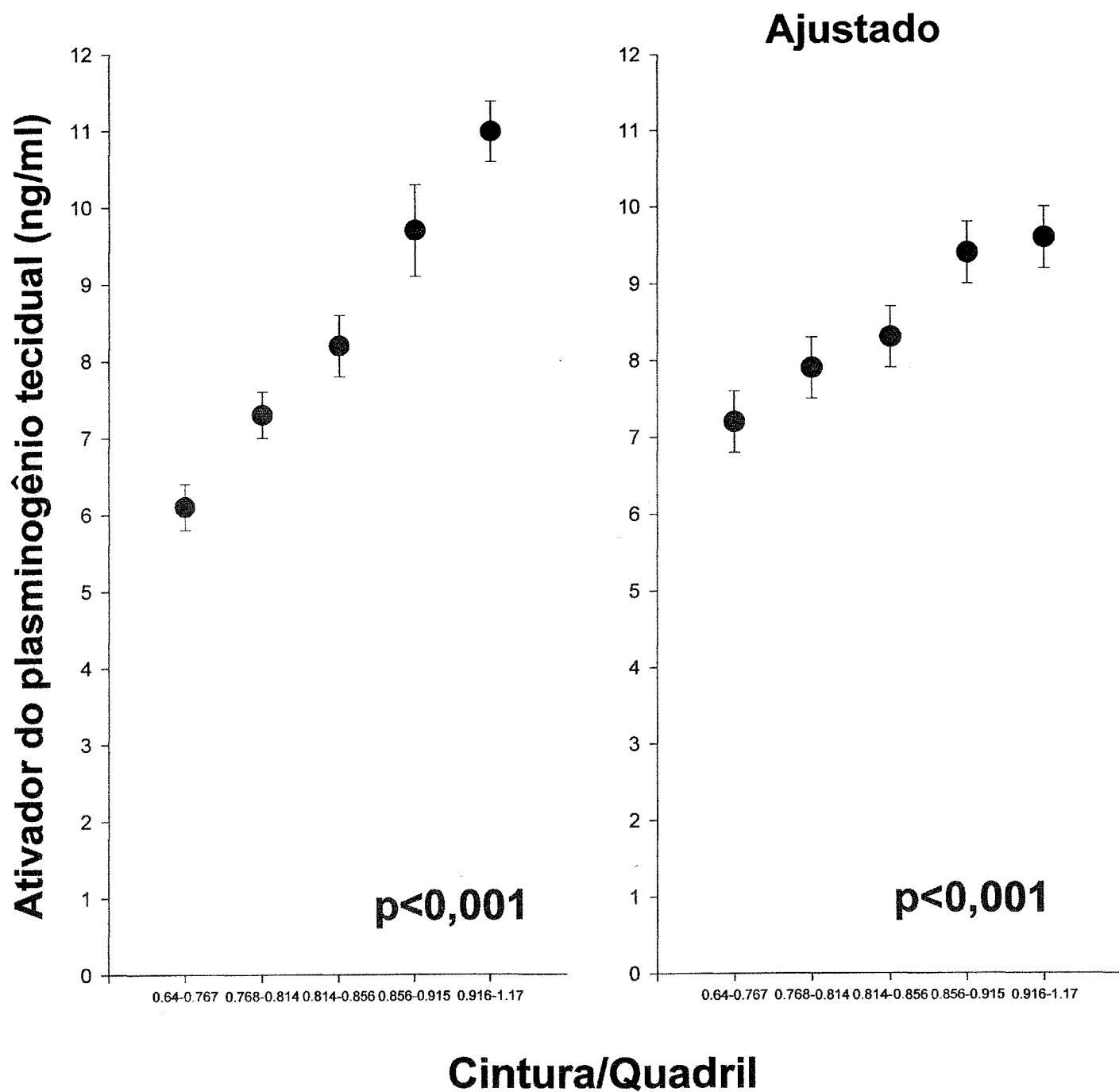


Figura 18. Ativador do plasminogênio tecidual conforme percentil cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

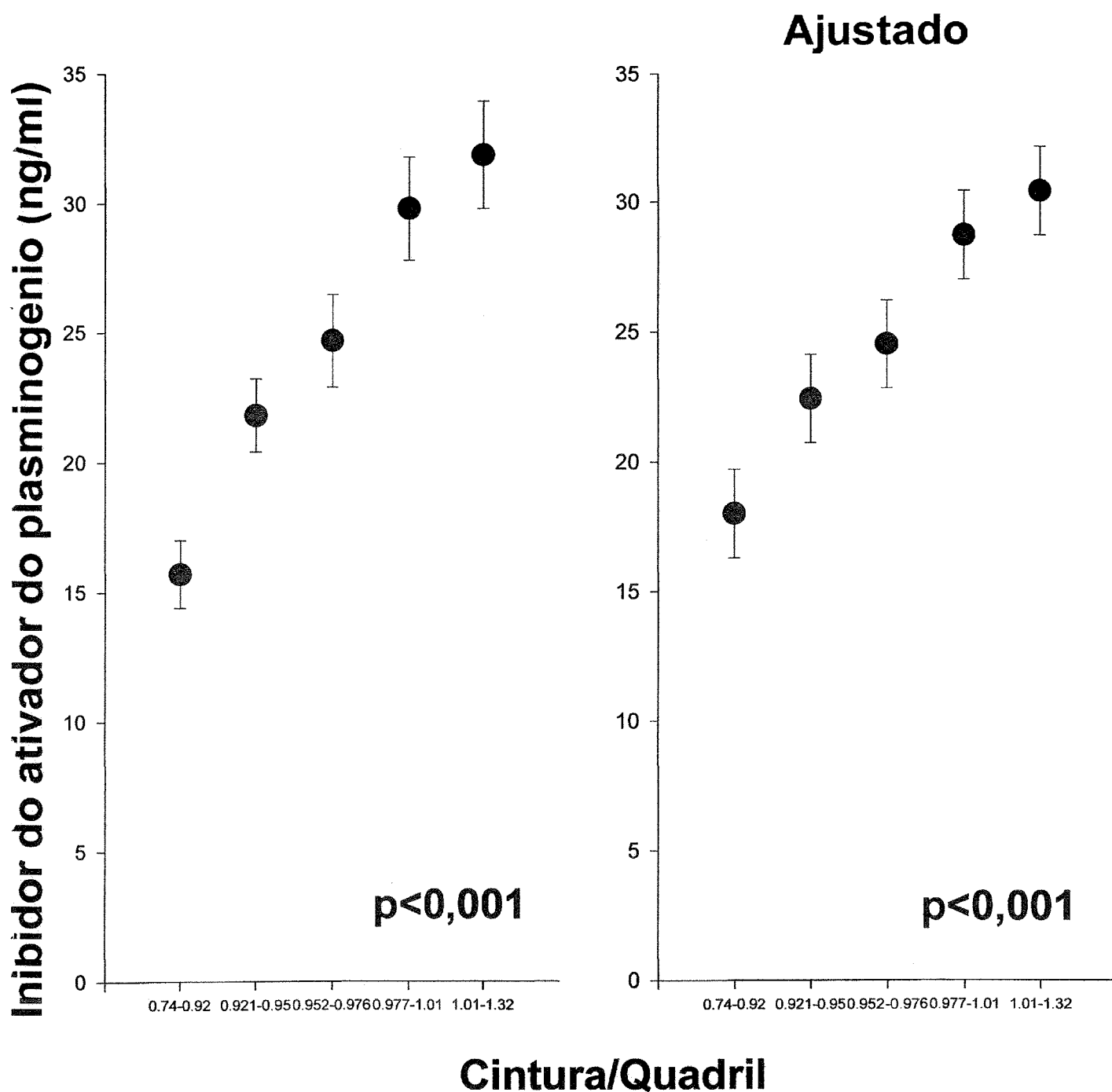


Figura 19. Inibidor do ativador do plasminogênio conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

Ajustado

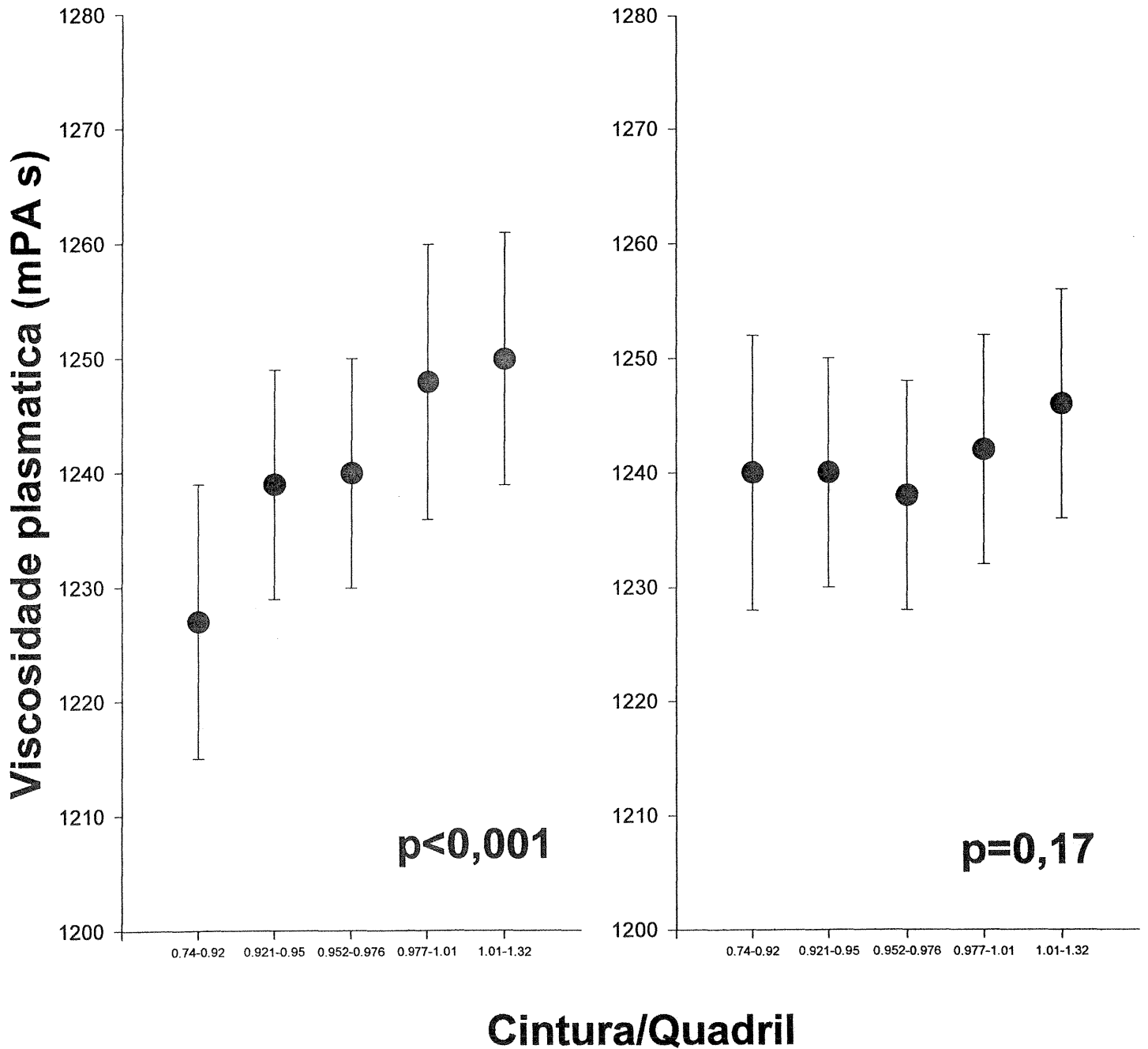


Figura 20. Viscosidade plasmática conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicérides, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em homens.

Ajustado

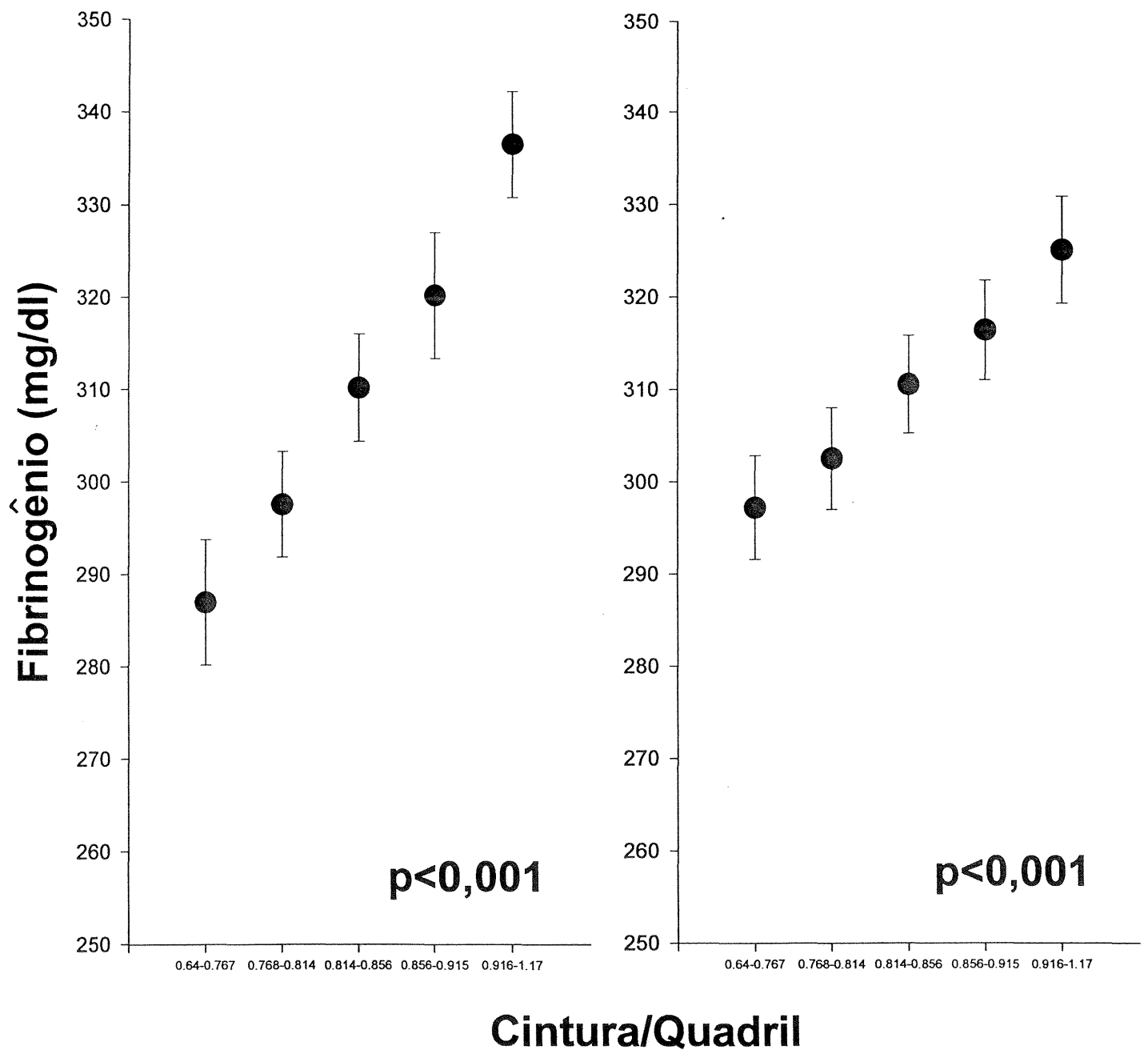


Figura 21. Fibrinôgênio conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

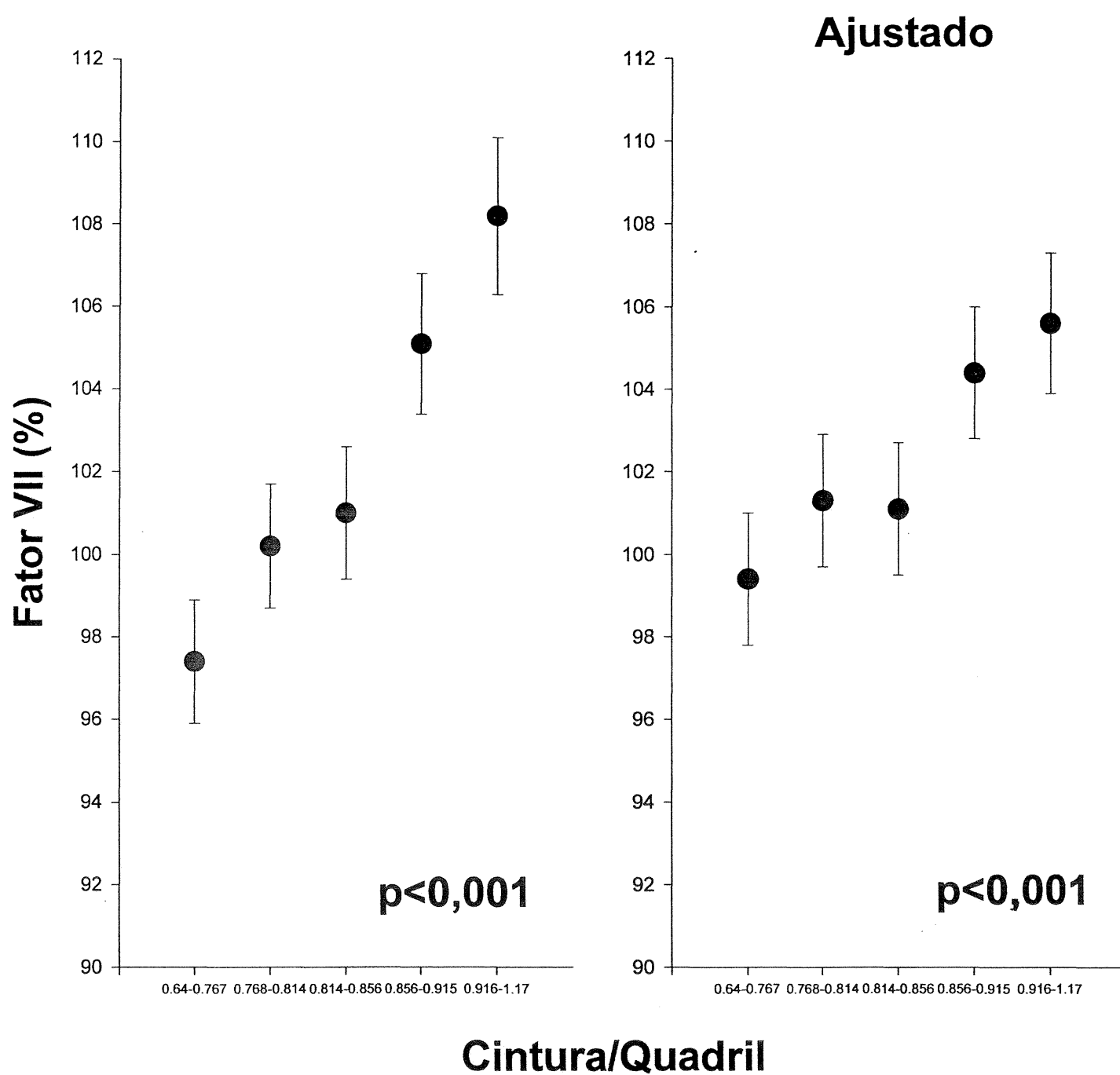


Figura 22. Fator VII conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

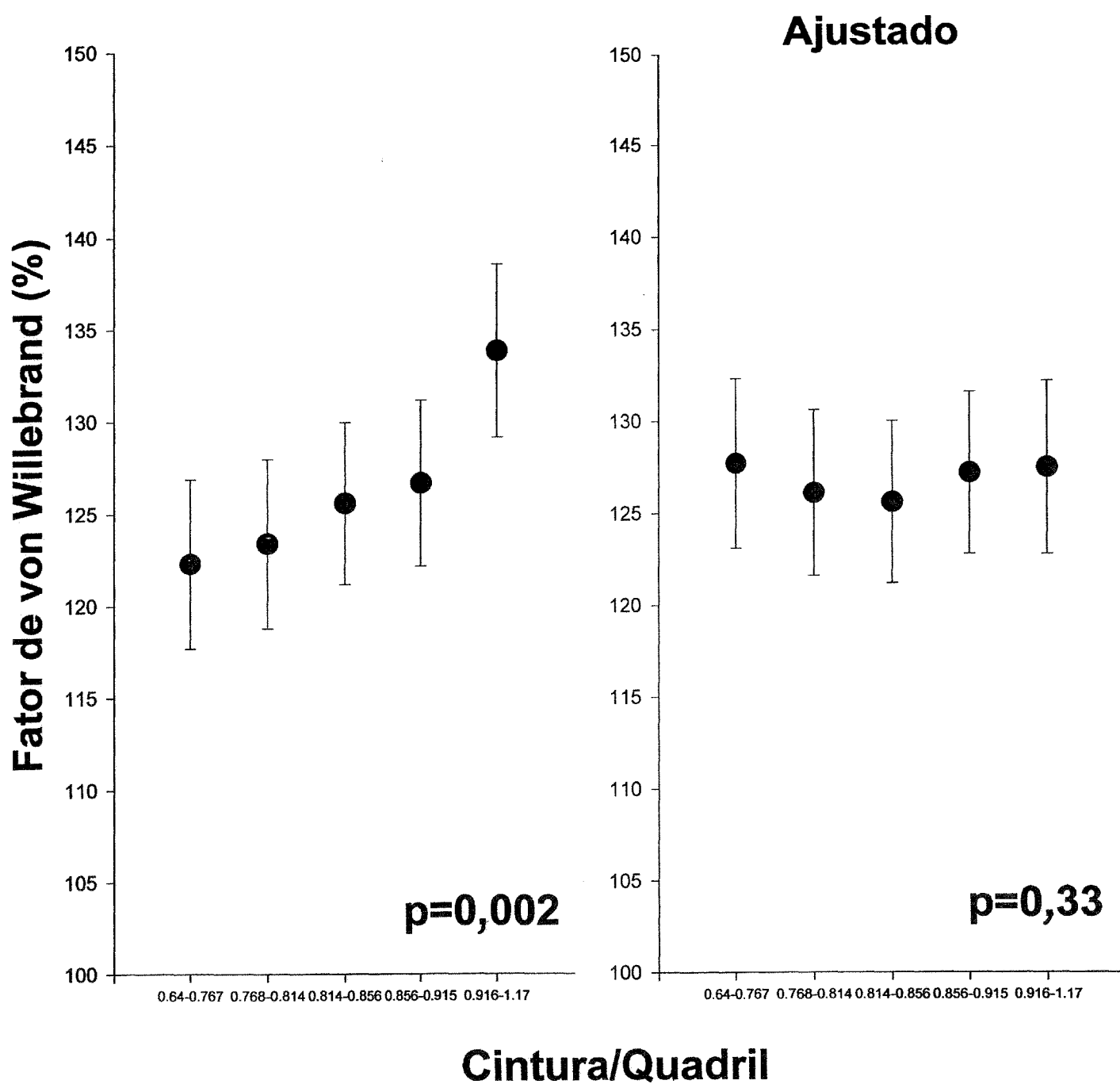


Figura 23. Fator de von Willebrand conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

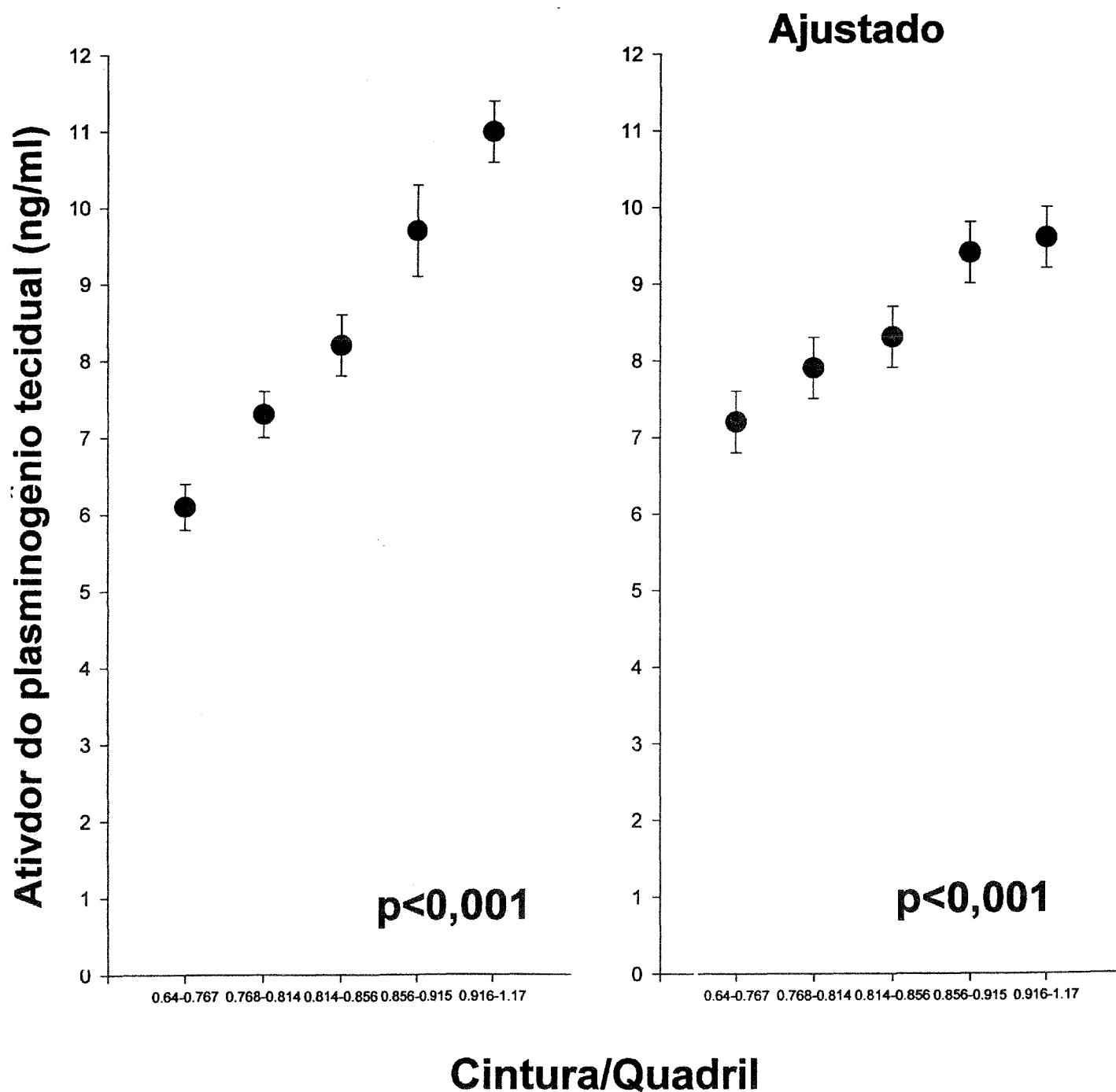


Figura 24. Ativador do plasminogênio tecidual conforme percentil de cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

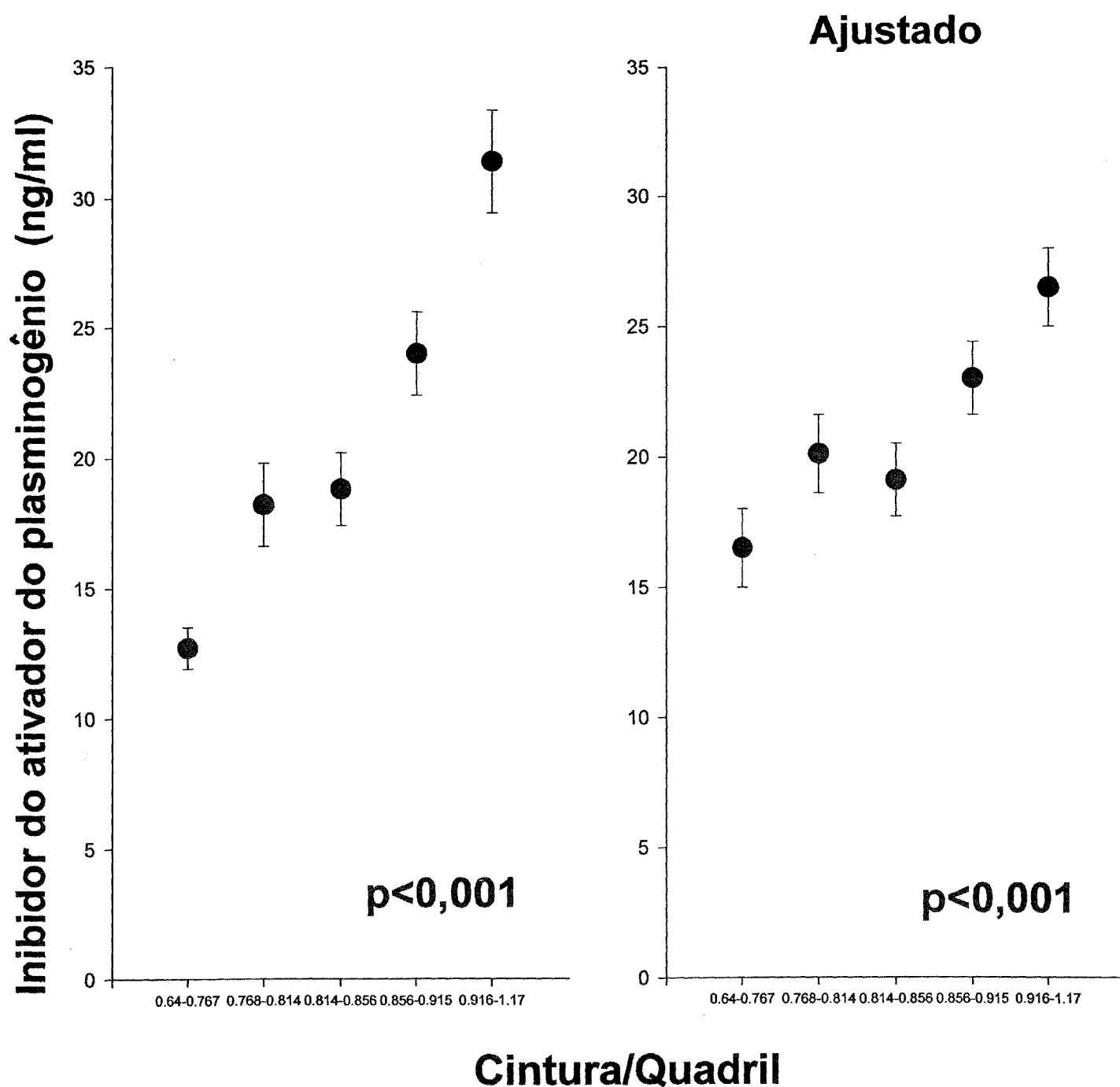


Figura 25. Inibidor do ativador do plasminogênio conforme percentil de massa corporal sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

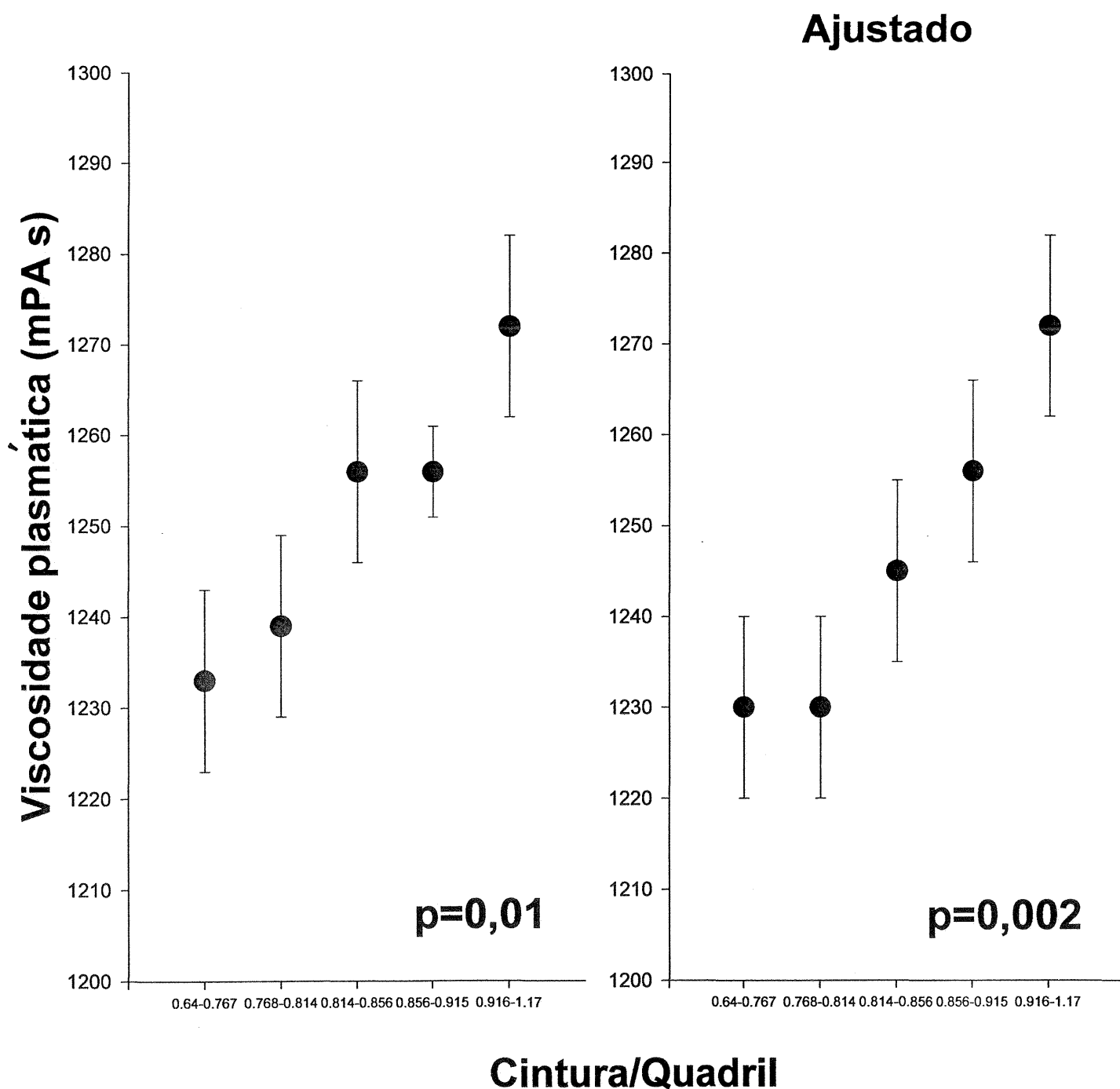


Figura 26. Viscosidade plasmática conforme percentil cintura/quadril sem e com ajuste para idade, colesterol total e HDL, triglicerídeos, glicose, pressão arterial sistólica, antihipertensivos e tabagismo em mulheres.

DISCUSSÃO

Os dados obtidos nesta amostra dos descendentes do estudo cardiológico original de Framingham demonstram uma associação transversal positiva de fatores hemostáticos trombóticos com índice de massa corporal ou com razão cintura-quadril e negativa com a atividade fibrinolítica nesta população independentemente de conseqüências biológicas da obesidade reconhecidas como fatores de risco cardiovascular e independentemente de gênero, idade, tabagismo e uso de fármacos antihipertensivos.

A importância destes achados não se devem ao seu ineditismo; associações entre algum fator hemostático e obesidade vem sendo descritas desde a década de 60, embora com estudos de pequena amostragem e resultados discrepantes.¹⁵⁷⁻¹⁶³ Os aspectos a serem ressaltados são os seguintes: Primeiro, no tamanho da amostra, o que reduz a probabilidade de erros tipo II e possibilita a análise sempre separadamente entre os gêneros. Segundo, na confiabilidade reconhecida dos dados obtidos pela organização do estudo de Framingham. Terceiro, na consistência dos resultados que estiveram sempre na mesma direção e sentido. Quarto, na linearidade da natureza da maioria das associações obtidas. Quinto, na independência da quase totalidade das associações de fatores de risco cardiovascular que poderiam intermediá-las.

Alguns fatores, no entanto, não foram avaliados. O metabolismo dos carboidratos vem sendo objeto de pesquisa e discussão na área cardiovascular e endócrina.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ A hiperinsulinemia e glicose parecem estar associadas com uma redução do potencial fibrinolítico e aumento do fibrinogênio.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Hiperinsulinemia e resistência a insulina não entraram nos fatores de confusão

controlados. Medidas de insulina estão sendo realizadas nos ciclos mais recentes do estudo de Framingham. A baixa androgenicidade vista em homens com obesidade central tem sido apontada como um dos fatores associados com aumento de fatores hemostáticos trombóticos.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Outro hormônio que tem sido descrito como associado a fibrinólise é o estrogênio. No Estudo dos Descendentes de Framingham, Gebara e colaboradores descreveram uma associação transversal entre estrogênio e potencial fibrinolítico.¹⁷⁵ O potencial fibrinolítico parece estar diminuído na deficiência de hormônio do crescimento em adultos.¹⁷⁶

Lipoproteínas aterogênicas inibem a liberação de tPA e a síntese de PAI em células endoteliais humanas.¹⁷⁷ Colesterol total, que tem uma boa correlação com LDL, e HDL foram controlados pela análise multivariada desta tese, mas não a lipoproteína (a). A Lp (a) é um importante fator de risco para o desenvolvimento precoce de aterosclerose e infarto agudo do miocárdio esta associada a obesidade.^{178,179} Devido a sua semelhança com o plasminogênio, a Lp (a) compete com o plasminogênio no seus sítios de ligação inibindo diversas interações moleculares.¹⁸⁰

O consumo de certos alimentos pode alterar a hemostasia. Óleo de peixe e de oliva baixaram os níveis plasmáticos de fibrinogênio em um estudo cruzado.¹⁸¹ “A administração de “guar gum” melhorou o potencial fibrinolítico em homens saudáveis em outro estudo cruzado.¹⁸²

A influência da atividade física sobre a e hemostasia têm sido avaliada em alguns estudos. O fibrinogênio está associado negativa e o potencial fibrinolítico positivamente com o exercício.^{183,184}

Não foram realizados estudos de biologia molecular com o intuito esclarecer se um padrão genético associado à obesidade também associava-se a algum polimorfismo nos genes de fatores hemostáticos.

Ao comparamos este com outros estudos transversais de base populacional, verificar-se-á que o tamanho da amostra suplanta boa parte destes mas fica atrás de estudos como ARIC¹³⁸, Scottish Heart Study¹³⁶ e MONICA¹⁰². Comparando-se em relação a diversidade de fatores hemostáticos aferidos, somente o ARIC é tão extenso, havendo ainda analisado proteína C e S. A agregação plaquetária também foi utilizada entre os testes do estudo dos descendentes do coorte original de Framingham, mas os autores decidiram ainda não publicá-la pois havia discrepâncias nos resultados provavelmente devido a problemas técnicos que levou a sua reavaliação. Dos estudos relacionados o atual parece ser um dos mais consistentes pois todos os fatores hemostáticos estiveram associados tanto com IMC quanto com C/Q e a grande maioria resistiu ao ajuste para fatores de confusão

Em relação a controle de fatores de confusão também argumenta-se que hipertensão, diabetes e dislipidemia são conseqüências biológicas da obesidade, fazem parte desta síndrome como um todo e não necessitam ser controladas. Um modelo com controle só para idade foi realizado e não modificou os resultados da análise univariada (Anexos). Tanto o modelo escolhido para apresentação de resultados quanto os demais (Anexos) permitiram que se inferisse que a obesidade parece ter uma relação muito estreita com os fatores hemostáticos.

No entanto, estudos transversais têm limitações inerentes ao delineamento para inferências em causalidade, pois devido a coleta dos dados ser realizada ao mesmo tempo torna-se difícil estabelecer-se relações de causa-efeito. Alguns

estudos longitudinais exploraram a relação entre alterações de peso e fatores hemostáticos.

Em um estudo de coorte representativo de uma população francesa de meia idade, 1753 homens e 1134 mulheres foram acompanhados por 2 anos em relação à mudança em fatores de risco cardiovascular. Mudanças na viscosidade plasmática estiveram relacionadas em análise univariada a mudanças no índice de massa corporal em homens mas não em mulheres.¹⁸⁵

No Northwick Park Heart Study foi estudado o resultado da mudança de peso em 1465 indivíduos. O ganho de peso associou-se a um aumento da atividade coagulante do fator VII e a perda com uma diminuição. O efeito estimado de mudanças no peso em relação ao fator VII em modelo multivariado foi de 2,75% por kg/m^2 .¹⁸⁶

Baron e colegas analisaram o efeito da redução de peso em 114 indivíduos (96 mulheres) randomizados para uma de duas dietas hipocalóricas - rica ou outra pobre em fibras. Os participantes perderam em média 3,5 kg no primeiro mês 4,2 kg em 3 meses. Houve correlação entre perda de peso e diminuição nos fatores VII e X somente no primeiro mês. Não houve diferença em relação as dietas.¹⁸⁷

O estudo TRIM trata-se de uma ensaio randomizado e teve como objetivo estudar o impacto da perda de peso e de diferentes estratégias para fazê-lo em fatores de risco cardiovascular. Os 202 participantes iniciais (50% mulheres) foram randomizados em quatro grupos: 1) um programa comportamental, 2) programa comportamental + incentivos financeiros, 3) programa comportamental + provisões de comida, 4) programa comportamental + provisões de comida + incentivos financeiros 5) grupo controle - descrição por escrito da dieta fase 1 da Associação

Norte Americana de Cardiologia. Dos 202 pacientes originalmente estudados 24 foram excluídos por não retornarem para o segundo exame. Na análise, os 4 primeiros grupos foram combinados e comparados ao grupo controle. Os 4 grupos perderam mais peso que o grupo controle e melhoraram os níveis de triglicérides (mas não os de insulina em jejum (-29 comparado a 37 pmol/l; $p=0,77$). Uma redução no consumo de calorias oriundas de gordura também foi constatado. Houve diferenças significativas nas alterações de PAI-1, tPA e fator VII. Entretanto, não foram constatadas diferenças significativas para proteína C, fibrinogênio e dímero-d. Em análise multivariada, cada 10 kg de perda de peso acarretaram em uma diminuição nos níveis de PAI-1 de 12,8 ng/ml em homens e 7,8 ng/ml em, 2,3 ng/ml em homens e 1,7 ng/ml em mulheres para tPA e 7,3% em homens mas apenas 1.8 em mulheres. Houve algumas limitações tais como objetivo original do estudo (avaliar a eficácia de diferentes abordagens na redução de peso) e a combinação de 4 grupos.¹⁸⁸

Dietas de muito baixa (2 MJ/dia por 8 semanas) e baixa energia (5 MJ/dia por 17 semanas) produziram a redução de 14 kg de peso, do colesterol, triglicérides, fatores de coagulação e potencial fibrinolítico em estudo randomizado com 36 pacientes.¹⁸⁹

Em pacientes idosos a redução modesta de peso pode contribuir para a melhora da fibrinólise.¹⁹⁰ A fibrinólise parece ser um fator de risco particularmente importante em idosos.^{191,192} Adultos também têm pior prognóstico após o infarto do miocárdio associado ao potencial fibrinolítico diminuído.¹⁹³ Mesmo em crianças, a obesidade se associa com os fatores hemostáticos.¹⁹⁴

Alguns estudos recentes apontam que o acúmulo de gordura talvez possa influir diretamente na produção de fatores hemostáticos. Utilizando técnicas de biologia molecular mostrou-se que os adipócitos produzem diretamente PAI-1.¹⁹⁴ Os candidatos a reguladores moleculares do PAI-1 produzido pelo adipócito são TNF- α , insulina e pró-insulina, TGF- β , triglicerídeos e ácidos graxos livres.^{195,196,197,198,199} Especula-se que outros fatores hemostáticos e inflamatórios também possam ser produzidos por adipócitos.^{200,201}

Inferre-se dos achados desta tese que indivíduos obesos ou com acúmulo de gordura abdominal poderiam ser candidatos preferencias para a verificação de fatores hemostáticos. Esta seleção poderia aumentar o custo-benefício destes exames e incrementar programas de saúde pública e a utilização de antitrombóticos. Principalmente, devido a associação entre obesidade e fatores hemostáticos, ressalta-se a redução do sobrepeso e do excesso de gordura abdominal na prevenção de eventos aterotrombóticos e mortalidade cardiovascular.

CONCLUSÕES

- I. A obesidade está associada com fatores hemostáticos independentemente de outros fatores de risco cardiovascular.**

- II. A concentração abdominal de gordura está associada com fatores hemostáticos independentemente de outros fatores de risco cardiovascular.**

NOVAS HIPÓTESES

- I. **A associação entre obesidade e alterações de fatores hemostáticos tem potencial para ser um dos mecanismos responsáveis pela associação entre obesidade, especialmente abdominal, com um aumento do risco cardiovascular.**

- II. **Indivíduos obesos ou com acúmulo de gordura na região abdominal estão provavelmente sujeitos a um excesso no risco de eventos aterotrombóticos mesmo quando livres de outros fatores de risco cardiovascular.**

- III. **A obesidade e suas conseqüências vasculares devem ser prevenidas com medidas que levem à redução de peso, estilos de vida saudáveis e uso de fármacos antitrombóticos, quando apropriado.**

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The World Health Report 1998: Life in the 21st century. A vision for all. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. World Health Organization. The World Health Report 1999: Making a difference. Geneva: World Health Organization; 1999.
3. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores e Dados Básicos – Brasil, 1997. Brasília: DATASUS, Ministério da Saúde, Governo do Brasil; 1997.
4. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - 1996. Prefeitura Municipal de Porto Alegre, Secretaria Municipal da Saúde, Centro de Vigilância em Saúde, Equipe de Informações em Saúde. *Prá-Saber: Informações de interesse a saúde* 1997;2:39-4.
5. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Satatistics 1997. *CA Cancer Clin* 1997;47:5-27.
6. National Center for Health Statistics. Health United States, 1998. Hyattsville (MD): Public Health Service;1999.
7. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch of Intern Med* 1993;153:154-183.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute. Fact Book Fiscal Year 1996. Bethesda, MD. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1997.
9. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure . The sixth report of the Joint National Committee on Detection,

Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch of Intern Med 1997;157:2413-46.

10. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease. Metabolism 1995;44 Suppl 3:1-3.

11. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Eng J Med 1984;311:501-5.

12. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet 1986;2:533-7.

13. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987;258:1183-6.

14. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Biazutti FD, Binder BR, et al. Coagulation factors II, V, VII and X, prothrombin gene 20210G->A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: High factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:1020-5.

15. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. Eur Heart J 1995;16 Suppl A:31-4.

16. Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. Lancet 1999;353:1431-6.

17. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al and the CATS group. The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989;1:1115-20.

18. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
19. The Paragon Investigators. A randomized trial of potent platelet IIb/IIIa antagonist, heparin, or both in patients with unstable angina. The Paragon study. *Circulation* 1996; 94 Suppl I (Abstract):I-553.
20. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, Turpie A, Fromell G, Goodman S et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:447-452.
21. The WHO Consultation on Obesity. Obesity: prevention and management of the epidemic. Geneva: World Health Organization; 1997.
22. Fletcher R, Fletcher S, Wagner. *Clinical epidemiology- the essentials* 1973. Baltimore: Williams & Wilkins; 1973.
23. Sacket DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown; 1991.
24. Rothman K. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown; 1986.
25. Greenland S. Limitations of the logistic analysis of epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 1979;110:693-98.
26. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown;1987.
27. Hill B. The environment and disease. Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
28. Braunwald E. *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1997.

29. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Lippincott-Raven; 1998.
30. Messerli FH. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: Sanders; 1996.
31. Wilson P. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am J Hypertens 1994;7 suppl:7S-12S.
32. McCormick J. Health promotion: the ethical dimension. Lancet 1994;344:390-1.
33. 27th Bethesda Conference . Matching the intensity of risk factor management with the Hazard for coronary disease events: September 14, 1995. JACC 1996;27:957-1047.
34. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Meidinger Sohn;1856.
35. Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. J Atherosclerosis Res 1966;1:1-17.
36. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med 1984;310:1137-40.
37. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. Br Heart J 1985;53:363-73.
38. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.
39. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. Atheriocler Thromb Vasc Biol 1997;17:1859-67.

40. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989;80:749-56.
41. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
42. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751-53.
43. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
44. The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;329:673-82.
45. Gilkerist E, Tullock JA. Observations on the plasma fibrinogen content after myocardial infarction. *Edinburgh Med J* 1952;59:561-70.
46. Losner S, Volk BW, Wilensky ND. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1954;93:231-8.
47. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-4.

48. Kannel WB, Anderson KM, Wilson PWF. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992;267:1253-56.
49. Hamsten A. Hemostatic function and coronary artery disease. *NEJM* 1995;332:677-8.
50. Trip MD, Cats VM, Capelle FJL, Vreeken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1990;322:1549-54.
51. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. 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 Eng J Med* 1995;332:635-41.
52. Hamsten A, Walldius G, Szamozsi A, Blomback, M de Faire U, Dahlen G, Landou C, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.
53. Wiman B, Hamsten A. Correlations between fibrinolytic function and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66 suppl:54G-56G.
54. Tracy RP, Bovill EG. Thrombosis and cardiovascular risk in the elderly. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1307-12.
55. Manucj SB, Kaplan JR, Matthew KA. Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;6:2-14.
56. Frimerman A, Miller HI, Laniado S, Keren G. Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress. *Am J Cardiol* 1997;79:72-5

57. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993;70:1-38.
58. Miller GJ. Hemostasis and cardiovascular risk. The British and European experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1318-21
59. Rosito GA, Tofler GH. Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiol Clin* 1996;14:239-50.
60. Marcus AJ. Thrombosis and inflammation as multicellular processes: pathophysiology significance of transcellular metabolism. *Blood* 1990;76:1903-7.
61. Ware JA, Heistad DD. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 1993;328:628-35.
62. Ruggeri ZM. New insights into the Mechanisms of platelet adhesion and aggregation. *Semin Hematol* 1994;31:229-39.
63. Lefkovits J, Plow EP, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-59.
64. Rapaport SI, Rao LVM. The tissue factor pathway: How it has become a "prima ballerina"? *Thromb Haemost* 1995;74:7-12.
65. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995;74:1-6.
66. Mosesson, MW. Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. *J Lab Clin Med* 1990;116:8-12.
67. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol* 1986;15:355-70.
68. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-14.

69. Wiman B, Hamsten A. the fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease. *Semin tromb haemost* 1990;16:207-15.
70. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:545-51.
71. Berndt MC, Ward CM, de Luca M, Facey D, Castaldi PA, Harris, SJ, et al. The molecular mechanisms of platelet adhesion. *Aust NZ J Med* 1995;25;822-30.
72. Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 1995;92:2373-80.
73. Frishman WH, Burns B, Atac B, Alturk N, Altajar B, Lerric K. Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *Am Heart J* 1995;130:877-92.
74. Trip MD, Cats MV, van Capelle FJL, Vreken J. Platelet hyperractivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322: 1549-54.
75. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
76. Elwood P, Beswick A, Sharp D. Whole blood impedance platelet aggregometry and ischemic heart disease: the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Arteriosclerosis* 1990;10:1032-36
77. Elwood P, Renaud S, Sharp D, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JWG. Ischemic heart disease and platelet aggregation: the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991;83:38-44.
78. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.

79. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
80. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events: exploring the ridden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336:1014-15.
81. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
82. Sumpter MT, Dunn MI. Is coronary artery disease an infectious disease? *Chest* 1997;112:302-3.
83. Epstein SE, Speir E, Zhou YF. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996;348:s13-6.
84. Stone MC, Thorpe JM. Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:565-69
85. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ, Silberhatz H, Tofler GH. Long-term influence of fibrinogen on initial and recurrent cardiovascular events in men and women. *Am J Cardiol* 1996;78:90-2.
86. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC, Eastham R, Gilmour RA, O'Brien, et al. Haemostatic factors and ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Br Heart J* 1985;53:483-7.
87. 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. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-9.

88. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam, PM, Bainton D, O'Brien, JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991;83:836-44.
89. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992;86:Suppl 3:95-99.
90. Corterello M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, Gaetano G, et al. The Plat Study: Hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscl Tromb* 1992;12(9);1063-70.
91. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-08.
92. Poller L, Mac Callum, Thomson JM, Kerns W. Reduction of factor VII coagulant activity (VIIc), a risk factor for ischaemic heart disease, by fixed dose warfarin: a double blind crossover study. *Br Heart J* 1990;63:231-3.
93. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasma plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-63.
94. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:2030-4.
95. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.

96. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-8.
97. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994;343:940-3)
98. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-9.
99. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res* 1996;82:1-32.
100. Balleisen L, Bailey J, Epping P-H, Schulte H, van de Loo. Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population: Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-9.
101. Meade, Charkrabarti R, Haines AP, North WRS, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ* 1979;1:153-6.
102. Krobot K, Hense HP, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey, 1989-1990. *Arteriocler Thromb* 1992;12:780-8.

- 103.**Folsom AR, Qamhiet HT, Flack JM, Hilner JE, Liu K, Howard B, et al. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. *Am J Epidemiol* 1993;138:1023-36.
- 104.**Lowe GDO, Wood DA, Douglas JT, Riemersma RA, Macintyre CCA, Takase T, et al. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost* 1991;65:339-43.
- 105.**Korsan-Bengtzen K, Wilhelmsen L, Tibblin G. Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of 788 men 54 years old. II. Relation of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Tromb Diath Hemorrh* 1972;28:99-108.
- 106.**Green D, Ruth KJ, Folsom AR, Liu K. Hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:686-93.
- 107.**Folsom AR, Mauren GC, Davis CE, Davis CE, Wu KK. Relations between hemostasis variables and cardiovascular risk factors in middle-aged adults. *Ann of Epidemiol* 1992;2:481-94.
- 108.**Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart ACW, Aber VR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988;62:635-7.
- 109.**Sundell B, Nilsson TK, Ranby M, Hallmans G, Hellsten G. Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: a cross-sectional study in Norsjo, Sweden. *J Clin Epidemiol* 1989;42:719-23.

110. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Rosito GA, Sutherland PA et al. Association between blood pressure and impaired fibrinolytic potential in the Framingham offspring population [abstract]. *Am J Epidemiol* 1996;143 suppl:S13.
111. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997;126:638-44.
112. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *NEJM* 1998;339:93-104.
113. Blaya C, Prati C, Boneti C, Bonamigo DR, Krumenauer RCP, Rosito GA. Análise da utilização dos novos inibidores da trombina na prática médica. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:163-7.
114. Tuomilehto J, Salonen JT, Marti B, Jalkanen L, Puska P, Nissinem A, et al. Body weight and risk of myocardial infarction and death in the adult population of eastern Finland. *BMJ* 1987;295:623-7.
115. Lee I-M, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS Jr. Body weight and mortality: a 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 1993;270:2823-8.
116. Wilcosky T, Hyde J, Anderson JJB, Bangdiwala S, Duncan B. Obesity and mortality in the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:743-52.
117. Williamson DF. Descriptive epidemiology of body weight and weight change in US adults. *Ann Int Med* 1993;119:646-49.
118. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* 1993;119:655-60.
119. Freedman DS. The importance of body fat distribution in early life. *Am J Med Sci* 1995;310:suppl 1:S72-6.
120. Byers T. Body weight and mortality. *NEJM* 1995;333:723-4.

121. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *NEJM* 1995;333:677-85.
122. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality: 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996;93:1372-79.
123. Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
124. Keys A. Longevity of man: Relative weight and fatness in middle age. *Ann Med* 89;21:163-68.
125. Lew J, Garfinkel L. Variations in mortality by weight in 750,000 men and women. *Chron Dis* 79;39:563-76.
126. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Rosner B, Monson, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
127. Spataro JA, Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Greenlund K, Garside D. Measures of adiposity and coronary heart disease mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *J Clin Epidemiol* 1996;49:849-57.
128. Vague J. La différenciation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité. *J. Presss Med* 1947;55:339-40.
129. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans D, Hartz A, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.

130. Bjorntorp P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995;44 suppl 3:21-3.
131. Croft JB, Keenan NL, Sheridan DP, Wheeler FC, Speers MA. Waist-to-hip ratio in a biracial population: Measurement, implications and cautions for using guidelines to define high risk for cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 1995;95:60-4
132. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401-5.
133. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984;288:1401-4.
134. Markowe HLJ, Marmot MG, Shipley MJ, Bulpitt CJ, Meade TW, Stirling Y, et al. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *Brit Med J* 1985;291:1312-14.
135. Iso H, Folsom AR, Wu KK, Finch A, Munger RG, Sato S, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. *Am J Epidemiol* 1989;130:925-34.
136. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe. Plasma fibrinogen and coronary risk factors; the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:913-919.
137. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscl Thrombos* 1991;11:344-50.

138. Folsom 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.
139. Eliasson M, Evrin PE, Lundblad. Fibrinogen and fibrinolytic variables in relation to anthropometry, lipids and blood pressure: the Northern Sweden MONICA Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:513-24.
140. Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen AI. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women: results from the Goteburg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994;4:369-74.
141. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993;118:956-63
142. ECAT angina pectoris study group. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993;14:8-17.
143. Bara L, Nicaud LB, Tiret L, Cambien F, Samana MM. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VIIc and PAI-1 in European offspring - the EARS study. *Thromb Hemostas* 1994;71:434-40.
144. Stegnar M, Pentek M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res* 1993;69:81-92.

145. Cigolini M, Targher G, Seidell JC, Toloni M, Schiavon R, Agostino G, et al. Relationships of blood pressure to fibrinolysis: influence of anthropometry, metabolic profile and behavioural variables. *J of Hypertens* 1995;13:659-66.
146. Barasch E, Benderly M, Graff E, Behar S, Reicher-Reiss H, Caspi A, et al. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995;46:757-65.
147. Stefanick ML, Legault C, Tracy RP, Howard G, Kessler CM, Lucas DL, et al. Distribution and correlates of plasma fibrinogen in middle-aged women: initial findings of the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Arteriosclr Thromb Vasc Biol* 1995;15:2085-93
148. Chan P, Lin TH, Pan WH, Lee YH. Trombophilia associated with obesity in ethnic Chinese. *Int J of Obes* 1995;19:756-9.
149. Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, Macy EO, Gutai JP, Kuller LH. Association of sex hormones and adiposity with plasma levels of fibrinogen and PAI-1 in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996;143:159-66.
150. Cushman M, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, et al. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Epidemiol* 1996;143:665-76.
151. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
152. Kannel WB, Feinleib M, McNamara JR, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979;110:281-90.

153. Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnelle Methode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957;17:237-42
154. Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *Biol Chem* 1952;195:357-66.
155. Nelson N. A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 1944;153:375-80
156. Somogyi M. A new reagent for the determination of sugars. *J Biol Chem* 1945;160:61-9.
157. Ogston CM, McAndrew GM. Fibrinolysis in obesity. *Lancet* 1964;2:1205-7.
158. Bennet PN, Ogston CM, McAndrew GM, Ogston D. Studies on the fibrinolytic enzyme system in obesity. *J Clin Path* 1966;19:241-243.
159. Grace CS, Goldrick RB. Fibrinolysis and body build: inter-relationships between blood fibrinolysis, body composition and parameters of lipid and carbohydrate metabolism. *J Atheroscler. Res* 1968;8:705-19.
160. Warlow CP, McNeill A, Ogston D, Douglas AS. Platelet adhesiveness, coagulation, and fibrinolytic activity in obesity. *J Clin Path* 1972;25:484-6.
161. Metha J, Metha P, Iason D, Salseen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:263-8.
162. Huisveld IA, Leenen R, Kooy K, Seidell JC, Mosterd WL, Bouma BN. Weight reduction and fibrinolytic potential in obese individuals; relation to changes in fat distribution [abstract]. *Thromb Haemost* 1991;65:858

163. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Raneli G, De Simone R, Bompiani G. Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb Res* 1994;75:223-31
164. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995;44:15-7.
165. Haffner SM. The insulin resistance syndrome revisited.. *Diabetes Care* 1996;19:275-7.
166. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner SM, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-17.
167. Taegtmeier H. Insulin resistance and atherosclerosis. Common roots for two common diseases? *Circulation* 1996;93:1777-9.
168. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1865-73
169. Ley CJ, Swan J, Godsland IF, Walton C, Crook D, Stevenson JC. Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in nonobese men with angina and a normal or abnormal coronary arteriogram. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:377-83.
170. Eliasson M, Asplund K, Evrin P, Lindahl B, Lundblad D. Hyperinsulinemia predicts low tissue plasminogen activator activity in a healthy population: The northern Sweden MONICA study. *Metabolism* 1994;43:1579-86.
171. Nordt TK, Klassen K, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications to local fibrinolysis. *Arteriocler Thromb* 1993;13:1822-8.

172. De Pergola, De Mitrio V, Perricci A, Cignarelli M, Garruti G, Lomuscio S, et al. Influence of free testosterone on antigen levels of Plasminogen activator inhibitor in premenopausal women with central obesity. *Metabolism* 1992;41:131-4.
173. Philips GB. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. *Metabolism* 1993;42:116-20.
174. De Pergola, De Mitrio V, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Minenna A, Giorgino F, et al. Lower Androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997;46:1287-93.
175. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995;1952-8.
176. Johansson JO, Landin K, Tenborg L, Rosén T, Bengtsson B. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb* 1994;14:434-7.
177. Levin E, Miles A, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK, et al. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:438-42.
178. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256:2540-4.
179. Nago N, Kayaba K, Hiraoka J, Matsuo H, Goto T, Kario K, et al. Lipoprotein(a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and

relation to atherosclerotic risk factors: The Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:815-21.

180.Miles LA, Plow EF. Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system. *Thromb Haemostas* 1990;63:331-5.

181.Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N, et al. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Tromb Haemostas* 1994;72:557-62.

182.Landin K, Holm G, Tengborn L, Smith U. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1992;56:1061-5.

183.Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Steven EK, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7.

184.Vanninen E, Laitinen J, Usitupa M. Physical activity and fibrinogen concentration in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1031-8.

185.Kopp CB, Levenson J, Scarabin PY, Guillauneuf MT, Kirzin JM, Malmejac A. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atheroscler* 1993;104:173-82

186.Baron J, Mann J, Stukel T. Effect of weight loss on coagulation factors VII and X. *Am J Cardiol* 1989;64:519-22

187.Folson AR, Qamhieh HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thrombos* 1993;13:162-9.

- 188.**Marckman P, Toubro S, Astrup A. Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:329-33.
- 189.**Calles-Escandon J, Ballor D, Harvey-Berino J, Ases P, Tracy R, Sobel B. Amelioration of the inhibition of fibrinolysis in elderly, obese subjects by moderate energy intake restriction. *AM J Clin Nutr* 1996;64:7-11.
- 190.**Carantoni M, Zuliani G, Volpato S, Palmieri E, Mezzetti A, Verganani L et al. Relationships between fasting plasm insulin, anthropometrics, and metabolic parameters in average old healthy population. *Associazione Medica Sabin. Metabolism* 1998;47:535-40.
- 191.**Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, Tracy RP. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:493-8.
- 192.**Bavenholm P, de Faire U, Landou C, Efendic S, Nilsson J, Wiman B, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998;19:402-10.
- 193.**Ferguson MA, Gutin b, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J clin Nutr* 1998;67:1136-40.
- 194.**Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 Plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106-110.

195. Sawdey MS, Loskutoff SJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo: tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and transforming growth factor- β . *J Clin Invest* 1991;88:1346-53.
196. Hafner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationships to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-8.
197. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999;22:Suppl 3:C25-30.
198. Miller GJ. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998;141:Suppl 1:S47-51.
199. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998;18:1-6.
200. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissue of obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7591-6.
201. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.

ANEXOS

Draft April 18, 1999

To Guido → You can fax back or
E-mail your
comments.

**Association between Obesity and a Prothrombotic State:
The Framingham Offspring Study**



Guido A. Rosito, MD¹; Halit Silbershatz, BS²; Ralph D'Agostino, PhD²; Izabella Lipinska, PhD³;
Patrice Sutherland, BS⁴; Peter WF Wilson, MD⁴; Daniel Levy, MD⁴;
James E. Muller, MD⁵; Geoffrey H. Tofler, MD⁶

Hospital Clinicas, Porto Alegre, Brazil; Boston University School of Medicine; Institute for
Prevention of Cardiovascular Disease, Beth Israel Deaconess Medical Center; Framingham Heart
Study, Kentucky Clinic, Lexington, Kentucky; Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

Address for Correspondence:
Geoffrey H. Tofler MD
Royal North Shore Hospital
St Leonards 2065
N.S.W. Australia
email: geoffHT@aol.com
telephone: 612-99266359
fax: 612-99067807

ABSTRACT

Background: Obesity has been associated with an increased risk for cardiovascular disease although the mechanism of this risk has not been fully explained. Since thrombosis is a critical component of cardiovascular events, we determined the relationship between obesity and hemostatic risk factors

Methods and Results: We studied 3230 subjects (55% females) of average age 54 years without history of cardiovascular disease in cycle 5 of the Framingham Offspring Study. Obesity was assessed by body mass index and waist-to-hip ratio. Fasting blood samples were obtained for determination of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) antigen and tissue plasminogen activator (tPA) antigen, factor VII antigen, von Willebrand factor, and plasma viscosity. Body mass index was directly associated with fibrinogen, factor VII, PAI-1 and tPA antigen in both men and women ($p < 0.001$) and in addition with von Willebrand factor and viscosity in women. Similar direct associations were present between waist-to-hip ratio and the hemostatic factors. With minor exceptions for von Willebrand factor and viscosity, all the associations persisted after multiple linear regression, controlling for age, smoking, total and HDL cholesterol, triglycerides, blood pressure and glucose level.

Conclusion: The association between obesity and increased levels of prothrombotic factors and impaired fibrinolysis suggest that obesity is a modifiable risk factor whose effect is mediated in part by a prothrombotic state.

INTRODUCTION

The prevalence of obesity is increasing in the western world. It is estimated that almost 1/4 of the US population is obese.¹ While obesity has been linked to an increased cardiovascular risk in longitudinal studies²⁻⁴ the mechanism by which obesity increases cardiovascular risk is also not fully understood, with hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus explaining only part of the association.⁵ In addition, the curve of the relationship is controversial, as is the best marker of obesity-associated risk.⁶⁻⁸

Since thrombosis plays a major role in cardiovascular disease, we hypothesized that obesity is associated with a hypercoagulable state. To test this hypothesis we conducted a cross-sectional analysis of obesity and fat distribution and hemostatic factors, in the Framingham Offspring Study.

In this well characterised population, we examined both body mass index and waist/hip ratio.

METHODS

Study population

The study subjects were members of the Framingham Offspring Study, a long term, prospective evaluation of risk factors for cardiovascular disease. The design and methodology of the Framingham Offspring Study have been reported previously.⁹ The participants are either natural or adopted children of the original Framingham Heart Study cohort or their spouses. Data from the fifth examination cycle were collected in 3230 subjects (55% females). The mean age of participants was 54 years. For the present analysis, we excluded 347 subjects with a history of cardiovascular disease.

During the visit to the Framingham Heart Study clinic, the subjects completed a questionnaire and a physical examination and other tests were performed. Body mass index was computed in each subject wearing a gown by dividing weight (kilograms) by the square of the height (meters). Waist/hip ratio was computed by dividing abdominal girth at the level of the waist by the girth at the level of the hips.

Blood sampling and analysis

Blood was collected from an antecubital vein between 8-9 am after the subjects had fasted overnight. Hemostatic variables were measured (fibrinogen, factor VII, von Willebrand factor, tPA, PAI-1 and viscosity), and lipid measurements obtained (total cholesterol, LDL and HDL cholesterol).

Blood for measurement of fibrinogen, factor VII antigen, tPA antigen and PAI-1 antigen and plasma viscosity was collected in tubes with 3.8% sodium citrate (9:1 vol/vol) and kept on ice until centrifugation at 2500g for 30 minutes at 4 °C. Blood for von Willebrand factor antigen was collected in EDTA and processed in a similar manner. Plasma aliquots were quickly frozen and stored at -70 °C for subsequent analysis. Fibrinogen was measured using the Clauss functional method, and plasma viscosity was assessed using a Brookfield viscometer, while the remaining measures were assessed using enzyme-linked immunosorbent assays.

For determination of lipids, blood was anticoagulated with EDTA at a final concentration of 1 mg/mL. Plasma was separated by centrifugation at 2500g for 30 minutes at 4°C. Lipid measurements were made in fresh specimens. HDL cholesterol was measured after precipitation of LDL and VLDL cholesterol with dextran-magnesium. Plasma levels of total cholesterol, HDL and triglycerides were measured by automated enzymatic methods with and Abbot Diagnostics ABA-200 bichromatic analyzer and Abbot A-Gent enzymatic reagents. The level of LDL cholesterol was calculated by the

Friedwald equation in all cases with triglycerides levels <500 mg/dL. The laboratory participates in the Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia) lipid standardization program.

Statistical Analysis

Univariate and multivariate linear regression analyses were performed to evaluate associations and to adjust for confounding factors. For variables that were not normally distributed (PAI-1, TPA and Triglyceride levels) logarithmic transformation was performed. Men and women were analyzed separately. The hemostatic factors were used as independent variables and body mass index and Waist/hip ratio as dependent variables. Results are presented first as unadjusted comparisons and second, after adjustment for the following covariates: age, total cholesterol, HDL cholesterol, glucose level, diabetes mellitus, smoking status, systolic blood pressure and use of antihypertensive drugs. Two-tailed p values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The clinical characteristics and means of risk factors for men and women are shown in table 1.

Body Mass Index (Tables 2,3)

Increasing body mass index by quintiles was associated with an increase in a prothrombotic profile.

Body mass index was directly associated with fibrinogen, factor VII, PAI-1 and tPA antigen in both men and women ($p < 0.001$) and in addition with von Willebrand factor and viscosity in women.

With minor exceptions for von Willebrand factor and viscosity, all the associations persisted after multiple linear regression, controlling for age, smoking, total and HDL cholesterol, triglycerides, blood pressure and glucose level.

Waist-to-hip Ratio (table 4,5)

Similar associations were found with hemostatic factors for waist/hip ratio as for body mass index. Fibrinogen, PAI-1 and tPA, factor VII, von Willebrand factor and viscosity, von Willebrand factor, were associated with waist/hip ratio in both men and women.

With some differences for vWF and viscosity, the strong associations found persisted after adjustment for the covariates.

DISCUSSION

Comparisons using both body mass index and waist/hip ratio indicate that the increased cardiovascular risk associated with obesity may be due in part to a prothrombotic state. Higher levels of prothrombotic measures; fibrinogen, factor VII, von Willebrand factor and plasma viscosity; as well as evidence of an impaired fibrinolytic potential; increased levels of PAI-1 antigen and tPA antigen; accompany higher quintiles for obesity. These associations, which are present among both men and women, persist after a multivariate linear regression analysis adjusting for age, smoking, antihypertensive therapy and other cardiovascular risk factors linked to obesity.

Obesity and Cardiovascular Disease

The link between obesity and cardiovascular disease is well established. Autopsy studies show increased atherosclerosis with obesity¹⁰ and increasing cardiovascular event rates have been associated with obesity in epidemiologic studies. Some research has shown a J-shaped curve however possible preexisting disease leading to weight loss and subsequent mortality has made interpretation of these findings difficult.¹¹ One area of debate has been that of the best measure of obesity. In the Iowa Women's Health Study, body mass index was associated with mortality in a

J-shaped fashion with rates being elevated in the leanest as well as in the most obese women. In contrast, waist/hip ratio was strongly and positively associated with mortality in a dose-response manner.¹² Discussion on the relationship of obesity to cardiovascular disease has also focused on whether it is an independent risk factor or whether it operates through the other risk factors of hypertension, diabetes and hyperlipidemia.

Hemostatic Factors and Cardiovascular Disease

In conjunction with the evidence linking thrombosis to acute coronary syndromes, several large studies have shown that hemostatic factors such as fibrinogen, von Willebrand factor, Factor VII and viscosity predict future cardiovascular disease.¹³ Reduced fibrinolytic potential as assessed by higher levels of PAI-1 is associated with increased cardiovascular risk.^{14,15} In addition to these findings for PAI-1, evidence links elevated levels of tPA antigen to increased risk of future myocardial infarction and cardiovascular mortality.¹⁶

Obesity and Hemostatic Factors

In the present study, we showed that obesity was associated with a prothrombotic state characterized by increased levels of prothrombotic factors and impaired fibrinolytic potential. These associations persisted when other age, smoking, dislipidemia and altered carbohydrate metabolism were controlled by the multivariate model. Obesity, particularly truncal obesity, is a component of the plurimetabolic syndrome together with hypertension, dislipidemia and insulin resistance.¹⁷ Elevated levels of PAI-1 have been included as part of this syndrome. Glucose can directly impair local fibrinolysis by augmentation of synthesis of PAI-1.¹⁸ Insulin resistance is a possible common pathway for the plurimetabolic syndrome and could also explain in part the high levels of thrombotic factors and the low fibrinolytic activity found in individuals with body weight above the normal

range.^{19,20} Another possibility is that the adipose tissue could lead directly to an altered fibrinolysis. It has been recently shown that adipocytes can express PAI-1. This could explain the high PAI-1 levels and the low fibrinolytic potential found in obese individuals.²¹

Since there is an interaction between lipoproteins and certain surface binding sites that may interfere with production and secretion of hemostatic factors, an altered lipid metabolism, also prevalent in obese patients, can lead to a low fibrinolytic potential. Recently, it has been shown that lipoproteins can inhibit the secretion of tPA from human arterial endothelial cells.²²

The altered hemostatic function of obesity can be linked to an accelerated atherosclerotic process. High plasma levels of lipids, in particular oxidized LDL, and insulin together with high arterial pressure could start and propagate endothelial dysfunction, lesions and inflammation process leading to atherosclerosis. The altered endothelium by itself and through activation of platelets and inflammatory response can promote an enhanced release and synthesis of coagulant factors. The activated platelets and coagulant factors can lead to occlusive thrombosis over ruptured plaques causing myocardial infarction and stroke. They can also lead to non-occlusive thrombosis causing transient ischemic symptoms and promoting the growth of an atherosclerotic plaque causing chronic ischemic symptoms.

The associations observed between obesity and the hemostatic factors were present in men and women, were statistically strong, persisted after adjustment for covariates such as age, smoking and cardiovascular risk factors that are biological consequences of obesity.

Conclusions

We conclude that excess accumulation of fat, specially in the abdomen, can lead to a prothrombotic state characterized by an increase in prothrombotic factors (fibrinogen, von Willebrand factor, factor

VII and viscosity) and an impairment of fibrinolytic potential. This hypercoagulable state could be responsible in part for the increased cardiovascular risk in obese individuals. Although persistent and safe weight reduction has proven to be an arduous task, a combined diet and exercise program led to an improvement of the hemostatic profile.²³ This benefit on hemostatic risk provides encouragement to efforts to reduce obesity in the individual subject but more importantly to reverse the trend towards increasing rates of obesity in our society.

References

1. Williamson DF: Descriptive epidemiology of body weight and weight change in US adults. *Ann Int Med* 1993;119:646-649
2. Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977
3. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P: Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality: 15-year follow-up of middle-aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996;93:1372-1379
4. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:822-829
5. Pi-Sunyer FX: Medical hazards of obesity. *Ann Int Med* 1993;119:655-660
6. Stone PH, Turi ZG, Muller JE, Parker C, Hartwell T, Rutherford JD, Jaffe AS, Raabe DS, Passamani ER, Willerson JT, et al. Prognostic significance of the treadmill exercise test performance 6 months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1007-1017
7. Croft JB, Keenan NL, Sheridan DP, Wheeler FC, Speers MA: Waist-to-hip ratio in a biracial population: Measurements, implications and cautions for using guidelines to define high risk for cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 1995;95:60-64
8. Hans TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J*

1995;311:1401-1405

9. Kannel WB, Feinleib M, McNamara JR, Garrison RJ, Castelli WP: An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979;110:281-290

10. Rhoads GG, Blackwelder WC, Stemmerman GN, et al: Coronary risk factors and autopsy findings in Japanese-American men. *Lab Invest* 1978;38:304-311(Abstract)

11. Garrison RJ, Feinleib M, Castelli WP, et al: Cigarette smoking as a confounder of the relationship between relative weight and long-term mortality: The Framingham Study. *J A M A* 1983;249:2199-2203(Abstract)

12. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong C, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269:483-487(Abstract)

13. Jadhav PP, Tofler GH: Hemostatic risk factors for Cardiovascular Disease, in Willich SN, Muller JE (eds): *Triggering of acute coronary syndromes: Implications for prevention*. Dordrecht, Kluwer academic publishers, 1996, pp 135-151

14. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M: Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-1563

15. Held C, Hjerdahl P, Rehnqvist N, Wallen NH, Forslund L, Bjorkander I, Angelin B, Wiman B: Hemostatic markers, inflammatory parameters and lipids in male and female patients in the Angina Prognosis in Stockholm (APSIS): a comparison with healthy controls. *J Intern Med* 1997;241:59-69

16. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH: Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-1168

17. Haffner SM: The insulin resistance syndrome revisited. *Diabetes Care* 1996;19:275-277(Abstract)
18. Nordt TK, Klassen K, Schneider DJ, Sobel BE: Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications to local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1822-1828(Abstract)
19. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J: Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1865-1873(Abstract)
20. Eliasson M, Asplund K, Evrin P, Lindahl B, Lundblad D: Hyperinsulinemia predicts low tissue plasminogen activator activity in a healthy population: The Northern Sweden MONICA Study. *Metabolism* 1994;43:1579-1586(Abstract)
21. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S: Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106-110(Abstract)
22. Levin E, Miles A, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK, Plow EF: Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. ? 1998;(Abstract)
23. Folsom AR, Qamli HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, Wu KK: Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993;13:162-169(Abstract)

Table 1

Clinical characteristics and Hemostatic Levels in the population studied

Variable	Men (n=1111)	Women (n=1307)
Age (years)	55 (9.9)	55 (9.9)
Body mass index (kg/m ²)	28 (4.4)	27 (5.5)
Waist to hip ratio	0.97 (0.06)	0.84 (0.08)
SBP >140 mmHg (%)	16 (0.3)	14 (0.4)
DBP > 90 mmHg (%)	5 (0.2)	3 (0.2)
Smokers (%)	20 (0.4)	20 (0.4)
Antihypertensive use (%)	20 (0.4)	17 (0.4)
Glucose	104.14 (30.77)	97.74 (26.05)
Cholesterol	201.48 (34.82)	207.78 (38.22)
HDL	43.02 (11.70)	55.93 (15.71)
Fibrinogen (mg/dl)	300.25 (59.78)	307.13 (57.13)
factor VII (%)	96.53 (14.88)	100.77 (16.20)
vW factor (%)	128.24 (47.31)	127.77 (45.15)
viscosity (mPAs)	1.24 (0.11)	1.25 (0.11)

Table 2**Body Mass Index and Hemostatic Factors in Men**

	Q 1 17.1-24.8	Q 2 24.8-26.7	Q 3 26.7-28.6	Q 4 28.6-31.2	Q 5 31.2-49.1	p (unadj)	p (adj*)
Fibrinogen	287	294	307	304	311	0.0001	0.0001
ln (PAI-1)	2.6	2.8	3.0	3.1	3.4	0.0001	0.0001
ln (tPAag)	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	0.0001	0.0001
VIIag	94	96	97	98	101	0.0001	0.0001
vWFag	125	126	125	127	130	0.02	0.06
pl viscosity	1.23	1.23	1.24	1.24	1.23	0.14	0.87

* Adjusted for age, smoking, total cholesterol, HDL, glucose, antihypertensive medication, high systolic blood pressure and triglycerides

Table 3**Body Mass Index and Hemostatic Factors in Women**

	Q 1 14.3-22.3	Q 2 22.3-24.4	Q 3 24.4-26.8	Q 4 26.8-30.3	Q 5 30.3-53.7	p (unadj)	p (adj*)
Fibrinogen	281	298	307	315	343	0.0001	0.0001
ln (PAI-1)	2.2	2.5	2.8	3.0	3.3	0.0001	0.0001
ln (tPAag)	1.7	1.8	2.0	2.1	2.3	0.0001	0.0001
VIIag	97	100	103	105	107	0.0001	0.0001
vWFag	123	119	123	126	140	0.0001	0.0001
pl viscosity	1.23	1.23	1.24	1.25	1.27	0.0001	0.005

* Adjusted for age, smoking, total cholesterol, HDL, glucose, antihypertensive medication, high systolic blood pressure and (ln)triglycerides

Table 4

Waist-to-Hip Ratio and Hemostatic Factors in Men

	Q 1 0.73-0.91	Q 2 0.91-0.95	Q 3 0.95-0.97	Q 4 0.97-1.01	Q 5 1.01-1.31	p (unadj)	p (adj*)
Fibrinogen	280	289	302	313	319	0.0001	0.0001
ln (PAI-1)	2.6	2.9	3.0	3.2	3.3	0.0001	0.0001
ln (tPAag)	1.9	2.2	2.2	2.3	2.4	0.0001	0.0001
VIIag	95	95	97	99	100	0.0001	0.0006
vWFag	121	120	125	135	133	0.0001	0.0005
pl viscosity	1.22	1.23	1.24	1.25	1.25	0.0005	0.17

* Adjusted for age, smoking, total cholesterol, HDL, glucose, antihypertensive medication, high systolic blood pressure and (ln) triglycerides

Table 5
Waist-to-Hip Ratio and Hemostatic Factors in Women

	Q 1 0.63-0.76	Q 2 0.76-0.81	Q 3 0.81-0.85	Q 4 0.85-0.91	Q 5 0.91-1.16	p (unadj)	p (adj*)
Fibrinogen	285	297	310	317	335	0.0001	0.0001
ln (PAI-1)	2.3	2.6	2.7	3.0	3.2	0.0001	0.0001
ln (tPAag)	1.7	1.9	2.0	2.1	2.3	0.0001	0.0001
VIIag	97	101	101	105	109	0.0001	0.0001
vWFag	123	124	125	127	133	0.0017	0.33
pl viscosity	1.24	1.24	1.25	1.25	1.26	0.012	0.0015

* Adjusted for age, smoking, total cholesterol, HDL, glucose, antihypertensive medication, high systolic blood pressure and (ln)triglycerides

Table 1. Clinical Characteristics and Hemostatic levels in the population studied

	men				women			
	(n=1460)				(n=1770)			
	Mean	Std Dev	Min	Max	Mean	Std Dev	Min	Max
AGE	54.28	9.83	30.00	82.00	54.24	9.85	26	82
BMI	28.21	4.24	17.12	49.05	26.72	5.52	14.37774	53.75164
WAHIP	0.96	0.06	0.74	1.32	0.84	0.08	0.638889	1.166667
SBP	0.16	0.37	0.00	1.00	0.13	0.34	0	1
DBP	0.06	0.23	0.00	1.00	0.03	0.16	0	1
SMOKES	0.19	0.40	0.00	1.00	0.19	0.39	0	1
HRX	0.18	0.38	0.00	1.00	0.16	0.37	0	1
GLUCOSE	104.11	31.14	47.00	412.00	97.66	26.49	66	456
TOT CHOL	201.62	35.13	94.00	412.00	207.07	37.83	110	387
HDL CHOL	43.45	11.51	14.00	109.00	56.28	15.40	21	129
FIBRINO	301.48	58.37	168.00	815.00	309.37	58.51	138	652
FACTOR V	97.62	15.53	44.60	168.40	102.36	16.69	50.8	195.4
VW FACTO	127.13	46.60	27.80	365.80	126.24	44.78	36.8	300.4
VISC CPS	1.24	0.10	0.76	1.67	1.25	0.09	0.94	1.67

3577
 - 347 CVD cases

 3230

Table 2

For those free of CVD					
Outcomes are hemostatic variables, bmi coefficient and p-value are displayed for various models					
Unadjusted models					
MEN			WOMEN		
	Estimate	P-value		Estimate	P-value
Fibrinogen	2.002307	0.0001	Fibrinogen	3.939793	0.0001
ln (tpa)	0.030792	0.0001	ln (tpa)	0.038454	0.0001
ln (pai)	0.061859	0.0001	ln (pai)	0.064175	0.0001
Von Willebrand	0.67057	0.0202	Von Willebrand	1.282034	0.0001
Factor VII	0.557989	0.0001	Factor VII	0.641172	0.0001
Plasma Viscosit	0.000892	0.1424	Plasma Viscosit	0.002832	0.0001
Adjusted for age, smoking, total cholesterol, hdl cholesterol, glucose, antihypertensive treatment, and high systolic bp					
MEN			WOMEN		
	Estimate	P-value		Estimate	P-value
Fibrinogen	1.536563	0.0001	Fibrinogen	3.192083	0.0001
ln (tpa)	0.021384	0.0001	ln (tpa)	0.024692	0.0001
ln (pai)	0.050629	0.0001	ln (pai)	0.047479	0.0001
Von Willebrand	0.544684	0.0658	Von Willebrand	0.960768	0.0001
Factor VII	0.4511	0.0001	Factor VII	0.465739	0.0001
Plasma Viscosit	3.75E-05	0.9529	Plasma Viscosit	0.001456	0.0015
Adjusted for age, smoking, total cholesterol, hdl cholesterol, glucose, antihypertensive treatment, high systolic bp, and ln(triglycerides)					
MEN			WOMEN		
	Estimate	P-value		Estimate	P-value
Fibrinogen	1.653403	0.0001	Fibrinogen	3.314823	0.0001
ln (tpa)	0.018993	0.0001	ln (tpa)	0.023664	0.0001
ln (pai)	0.046738	0.0001	ln (pai)	0.045579	0.0001
Von Willebrand	0.558732	0.0604	Von Willebrand	0.97357	0.0001
Factor VII	0.384928	0.0001	Factor VII	0.354861	0.0001
Plasma Viscosit	-1E-04	0.8755	Plasma Viscosit	0.001275	0.0055

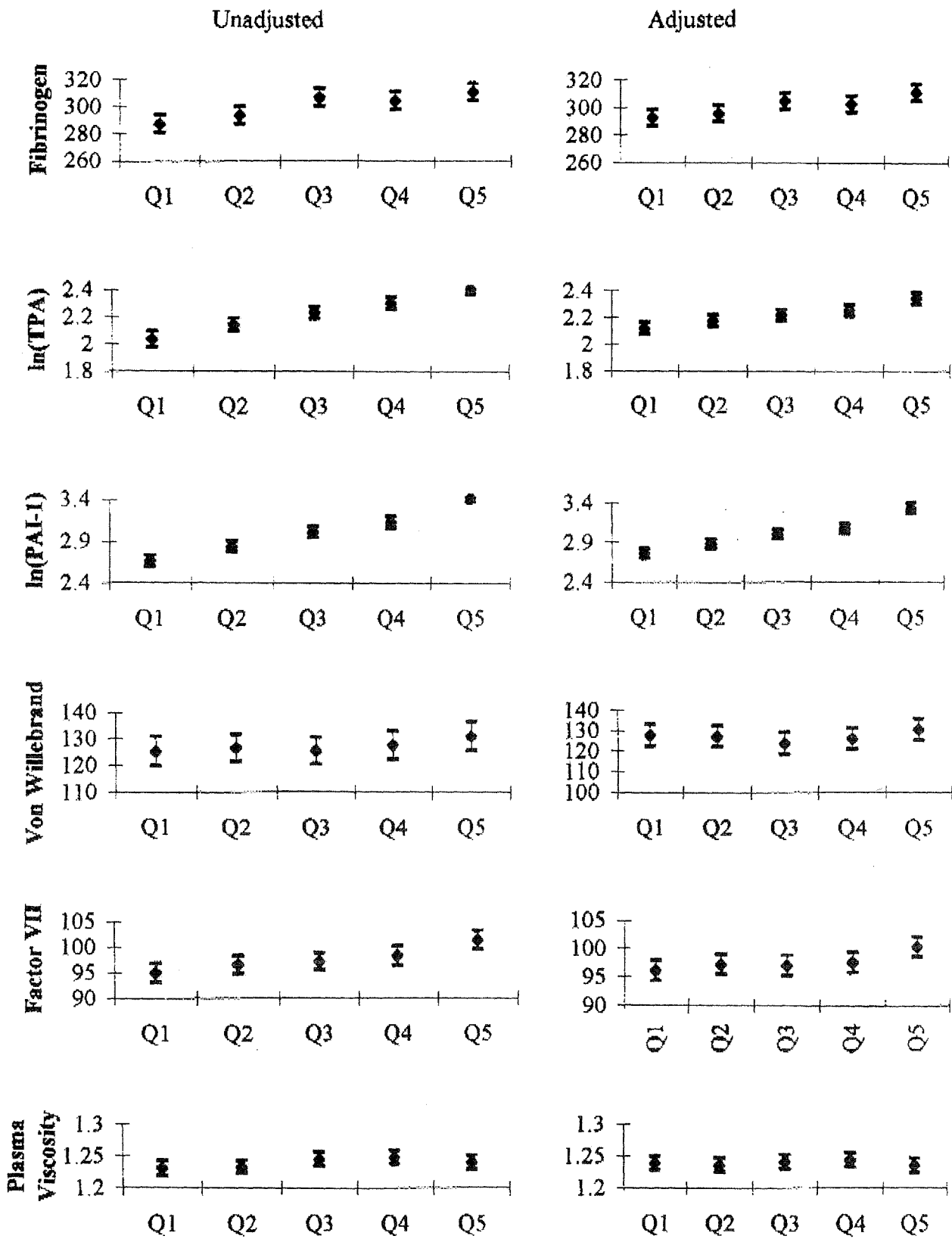
Table 3

For those free of CVD						
Outcomes are hemostatic variables, waist/hip coefficient and p-value are displayed for various model						
Unadjusted models						
MEN			WOMEN			
	Estimate	P-value		Estimate	P-value	
Fibrinogen	238.3569	0.0001	Fibrinogen	212.5009	0.0001	
ln (tpa)	3.057608	0.0001	ln (tpa)	2.557858	0.0001	
ln (pai)	4.617501	0.0001	ln (pai)	3.525739	0.0001	
Von Willebrand	103.1939	0.0001	Von Willebrand	40.02265	0.0017	
Factor VII	35.21356	0.0001	Factor VII	49.55494	0.0001	
Plasma Viscosit	0.159272	0.0005	Plasma Viscosit	0.068324	0.0121	
Adjusted for age, smoking, total cholesterol, hdl cholesterol, glucose, antihypertensive treatment, and high systolic bp						
MEN			WOMEN			
	Estimate	P-value		Estimate	P-value	
Fibrinogen	115.1037	0.0001	Fibrinogen	118.8435	0.0001	
ln (tpa)	1.971414	0.0001	ln (tpa)	1.316327	0.0001	
ln (pai)	3.597981	0.0001	ln (pai)	1.979848	0.0001	
Von Willebrand	43.72037	0.056	Von Willebrand	-13.2277	0.3475	
Factor VII	26.17676	0.0007	Factor VII	35.05195	0.0001	
Plasma Viscosit	0.078007	0.1132	Plasma Viscosit	-0.07557	0.0122	
Adjusted for age, smoking, total cholesterol, hdl cholesterol, glucose, antihypertensive treatment, high systolic bp, and ln(triglycerides)						
MEN			WOMEN			
	Estimate	P-value		Estimate	P-value	
Fibrinogen	124.2018	0.0001	Fibrinogen	129.8103	0.0001	
ln (tpa)	1.788453	0.0001	ln (tpa)	1.222736	0.0001	
ln (pai)	3.289261	0.0001	ln (pai)	1.795227	0.0001	
Von Willebrand	44.82656	0.0512	Von Willebrand	-13.8515	0.332	
Factor VII	20.90521	0.0062	Factor VII	25.09152	0.0001	
Plasma Viscosit	0.06698	0.1753	Plasma Viscosit	-0.09636	0.0015	

figure 1

MEN	Quintiles of BMI			WOMEN	Quintiles of BMI		
	min	max			min	max	
0	17.11577	24.76828		0	14.37774	22.33057	
1	24.77697	26.73581		1	22.33127	24.46549	
2	26.75277	28.64294		2	24.46732	26.79173	
3	28.64773	31.17869		3	26.8072	30.37998	
4	31.18693	49.05172		4	30.38877	53.75164	
MEN	Quintiles of waist/hip ratio			WOMEN	Quintiles of waist/hip ratio		
0	0.738095	0.919255		0	0.638889	0.767442	
1	0.919753	0.95		1	0.767606	0.813333	
2	0.950311	0.976048		2	0.813665	0.853659	
3	0.976191	1.011364		3	0.853933	0.913044	
4	1.011494	1.31579		4	0.913295	1.166667	

Figure 1. Men and BMI Quintiles

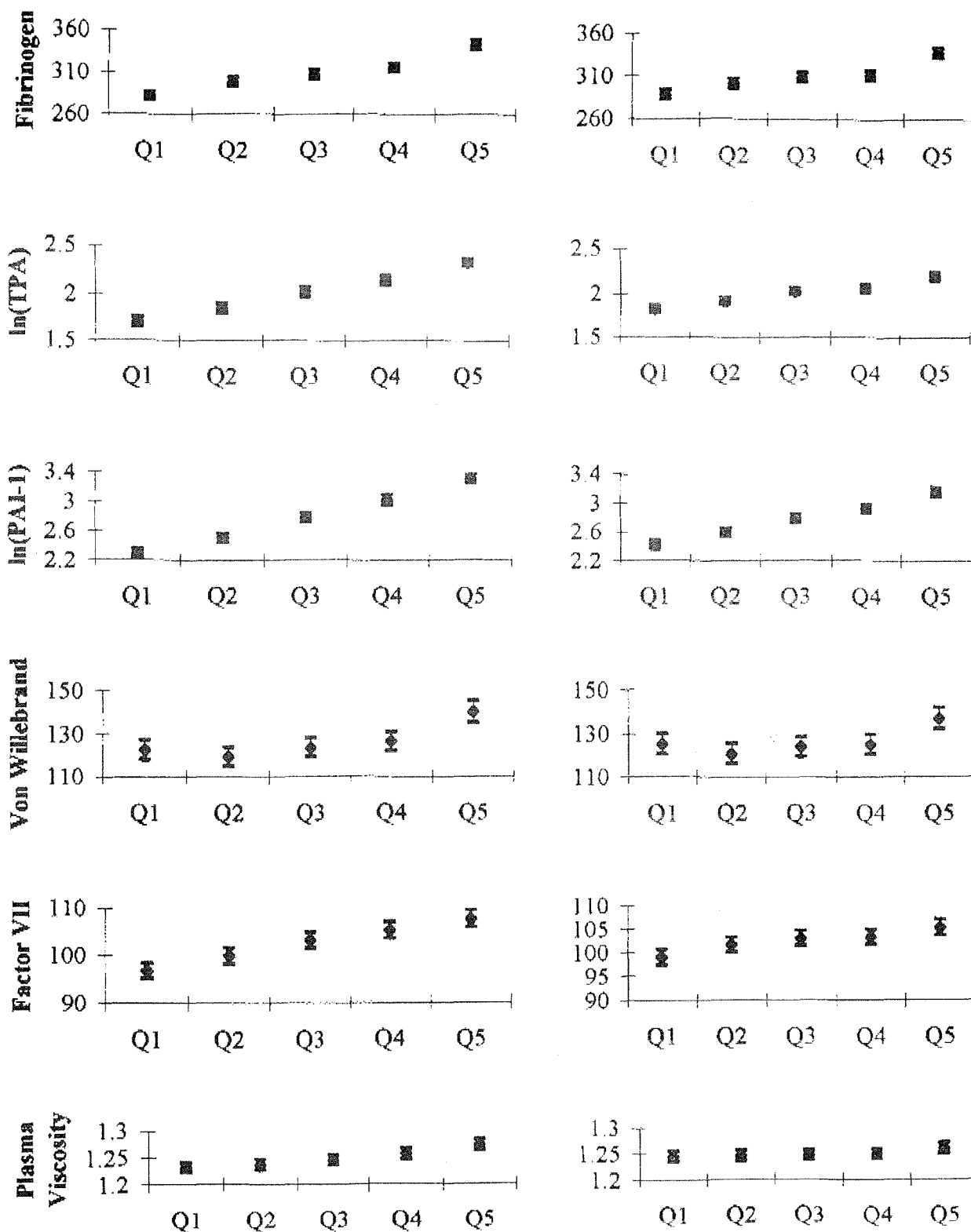


ready

Figure 1. Men and BMI Quintiles

men unadj					high	low	close
0	291	287.8316	56.84537	Q1	294.363	281.3002	287.8316
1	291	294.2749	55.02438	Q2	300.5971	287.9528	294.2749
2	292	307.4863	57.40574	Q3	314.0708	300.9018	307.4863
3	292	304.9247	57.90484	Q4	311.5664	298.283	304.9247
4	290	311.2345	53.89943	Q5	317.438	305.0309	311.2345
ln(tpa)					high	low	close
0	290	2.033842	0.501476	Q1	2.09156	1.976125	2.033842
1	291	2.141009	0.425443	Q2	2.189891	2.092127	2.141009
2	291	2.230029	0.378281	Q3	2.273492	2.186565	2.230029
3	287	2.301568	0.396216	Q4	2.347408	2.255727	2.301568
4	285	2.409728	0.357668	Q5	2.451253	2.368202	2.409728
ln(pai)					high	low	close
0	291	2.658999	0.606224	Q1	2.728653	2.589346	2.658999
1	291	2.837803	0.579342	Q2	2.904368	2.771239	2.837803
2	292	3.00975	0.563789	Q3	3.074417	2.945083	3.00975
3	291	3.129056	0.568621	Q4	3.194389	3.063723	3.129056
4	288	3.423491	0.516678	Q5	3.483164	3.363818	3.423491
Von willebrand					high	low	close
0	291	125.0935	49.42833	Q1	130.7726	119.4143	125.0935
1	292	126.4976	45.14768	Q2	131.6761	121.3191	126.4976
2	292	125.4438	44.7435	Q3	130.5759	120.3117	125.4438
3	291	127.6065	46.05535	Q4	132.8982	122.3149	127.6065
4	288	130.9476	47.69151	Q5	136.4557	125.4395	130.9476
Factor VII					high	low	close
0	291	94.86784	16.05054	Q1	96.712	93.02367	94.86784
1	291	96.5354	14.68542	Q2	98.22271	94.84808	96.5354
2	292	97.16815	14.43949	Q3	98.82436	95.51194	97.16815
3	291	98.26495	15.7314	Q4	100.0724	96.45745	98.26495
4	288	101.326	16.08644	Q5	103.1839	99.46815	101.326
plasma viscosity					high	low	close
0	278	1.230216	0.105204	Q1	1.242583	1.217849	1.230216
1	278	1.232194	0.089017	Q2	1.242658	1.22173	1.232194
2	275	1.244291	0.094524	Q3	1.255463	1.233119	1.244291
3	273	1.247253	0.091544	Q4	1.258112	1.236393	1.247253
4	270	1.239259	0.093492	Q5	1.250411	1.228107	1.239259

Figure 2. Women and Quintiles of BMI



adj

Figure 1. Men and BMI Quintiles

fibrinogen			high	low	close
0	292.3286	3.074144 Q1	298.3539	286.3033	292.3286
1	295.5466	2.994487 Q2	301.4158	289.6774	295.5466
2	304.6292	2.991019 Q3	310.4916	298.7668	304.6292
3	302.0179	2.997962 Q4	307.8939	296.1419	302.0179
4	310.3246	3.078706 Q5	316.3589	304.2903	310.3246
fibrinogen			high	low	close
0	2.119296	0.022123 Q1	2.162657	2.075935	2.119296
1	2.174705	0.021508 Q2	2.216861	2.132548	2.174705
2	2.216311	0.021516 Q3	2.258483	2.17414	2.216311
3	2.253004	0.021726 Q4	2.295587	2.21042	2.253004
4	2.341388	0.022316 Q5	2.385128	2.297648	2.341388
fibrinogen			high	low	close
0	2.754542	0.031106 Q1	2.81551	2.693574	2.754542
1	2.884151	0.030293 Q2	2.943526	2.824777	2.884151
2	3.002359	0.030255 Q3	3.061659	2.943059	3.002359
3	3.07409	0.030375 Q4	3.133626	3.014555	3.07409
4	3.330056	0.031274 Q5	3.391354	3.268758	3.330056
fibrinogen			high	low	close
0	127.4914	2.72887 Q1	132.84	122.1428	127.4914
1	126.9608	2.653625 Q2	132.1619	121.7597	126.9608
2	123.7215	2.655048 Q3	128.9254	118.5176	123.7215
3	126.1842	2.665636 Q4	131.4088	120.9596	126.1842
4	130.6679	2.743377 Q5	136.0449	125.2909	130.6679
fibrinogen			high	low	close
0	96.081	0.90426 Q1	97.85334	94.30865	96.081
1	97.13557	0.880627 Q2	98.8616	95.40954	97.13557
2	96.96338	0.879523 Q3	98.68724	95.23951	96.96338
3	97.52221	0.883016 Q4	99.25292	95.7915	97.52221
4	100.2448	0.909157 Q5	102.0267	98.46284	100.2448
fibrinogen			high	low	close
0	1.238253	0.005781 Q1	1.249585	1.226922	1.238253
1	1.234224	0.005634 Q2	1.245266	1.223181	1.234224
2	1.240183	0.005672 Q3	1.2513	1.229067	1.240183
3	1.243157	0.005687 Q4	1.254304	1.23201	1.243157
4	1.234688	0.005871 Q5	1.246195	1.223181	1.234688

Figure 2. Women and Quintiles of BMI

women unadj			fibrinogen		high	low	close
0	351	281.2165	51.04048	Q1	286.5562	275.8768	281.2165
1	351	298.3647	52.31578	Q2	303.8378	292.8915	298.3647
2	349	307.7307	55.84818	Q3	313.59	301.8713	307.7307
3	351	315.3276	52.95025	Q4	320.8671	309.7881	315.3276
4	352	343.7244	60.91759	Q5	350.0884	337.3605	343.7244
ln(tpa)					high	low	close
0	350	1.698046	0.469267	Q1	1.74721	1.648883	1.698046
1	346	1.839279	0.443541	Q2	1.886015	1.792543	1.839279
2	349	2.021499	0.464528	Q3	2.070235	1.972762	2.021499
3	349	2.135482	0.448225	Q4	2.182508	2.088455	2.135482
4	350	2.32301	0.350648	Q5	2.359746	2.286274	2.32301
ln(pai)					high	low	close
0	351	2.285834	0.593182	Q1	2.347891	2.223777	2.285834
1	348	2.496836	0.575935	Q2	2.557347	2.436324	2.496836
2	350	2.783228	0.604986	Q3	2.846611	2.719846	2.783228
3	349	3.016552	0.661441	Q4	3.085948	2.947156	3.016552
4	350	3.312982	0.585218	Q5	3.374293	3.251671	3.312982
von willebrand					high	low	close
0	351	122.6895	44.2066	Q1	127.3142	118.0647	122.6895
1	351	119.3217	43.65681	Q2	123.8889	114.7544	119.3217
2	351	123.6151	41.63601	Q3	127.9709	119.2593	123.6151
3	350	126.366	42.2893	Q4	130.7965	121.9355	126.366
4	351	140.0795	49.10435	Q5	145.2166	134.9423	140.0795
Factor VII					high	low	close
0	351	96.67607	15.1788	Q1	98.26403	95.08811	96.67607
1	348	99.77644	15.95093	Q2	101.4524	98.10052	99.77644
2	350	103.0757	16.29144	Q3	104.7825	101.3689	103.0757
3	350	104.9843	16.71427	Q4	106.7354	103.2332	104.9843
4	351	107.4191	17.23523	Q5	109.2222	105.616	107.4191
plasma viscosity					high	low	close
0	338	1.231716	0.088837	Q1	1.241187	1.222245	1.231716
1	331	1.23713	0.092824	Q2	1.24713	1.22713	1.23713
2	340	1.245529	0.088003	Q3	1.254884	1.236175	1.245529
3	343	1.256589	0.095494	Q4	1.266695	1.246483	1.256589
4	334	1.272515	0.095673	Q5	1.282776	1.262254	1.272515

Figure 2. Women and Quintiles of BMI

adju				high	low	close
0	288.0894	2.91958	Q1	293.8118	282.367	288.0894
1	301.1542	2.847001	Q2	306.7343	295.5741	301.1542
2	308.1116	2.801335	Q3	313.6022	302.621	308.1116
3	311.2834	2.837094	Q4	316.8441	305.7227	311.2834
4	337.8133	3.002976	Q5	343.6991	331.9275	337.8133
				high	low	close
0	1.817973	0.021651	Q1	1.86041	1.775537	1.817973
1	1.908841	0.021231	Q2	1.950454	1.867228	1.908841
2	2.025072	0.02074	Q3	2.065721	1.984422	2.025072
3	2.062309	0.021079	Q4	2.103624	2.020995	2.062309
4	2.201404	0.022286	Q5	2.245083	2.157724	2.201404
				high	low	close
0	2.42059	0.031335	Q1	2.482006	2.359173	2.42059
1	2.585961	0.030686	Q2	2.646107	2.525816	2.585961
2	2.795127	0.030019	Q3	2.853964	2.736289	2.795127
3	2.932607	0.030544	Q4	2.992473	2.872741	2.932607
4	3.15692	0.032286	Q5	3.220201	3.093639	3.15692
				high	low	close
0	125.3611	2.402126	Q1	130.0693	120.653	125.3611
1	120.5186	2.341802	Q2	125.1085	115.9286	120.5186
2	123.9576	2.297519	Q3	128.4607	119.4545	123.9576
3	125.1403	2.337186	Q4	129.7212	120.5594	125.1403
4	137.2283	2.472883	Q5	142.0752	132.3815	137.2283
				high	low	close
0	98.93375	0.85433	Q1	100.6082	97.25926	98.93375
1	101.5254	0.836622	Q2	103.1652	99.88562	101.5254
2	102.8549	0.818407	Q3	104.459	101.2509	102.8549
3	103.2085	0.831473	Q4	104.8382	101.5788	103.2085
4	105.2376	0.879646	Q5	106.9617	103.5135	105.2376
				high	low	close
0	1.244149	0.005124	Q1	1.254192	1.234106	1.244149
1	1.244993	0.005033	Q2	1.254858	1.235128	1.244993
2	1.24533	0.004873	Q3	1.254881	1.235779	1.24533
3	1.248635	0.004936	Q4	1.25831	1.238961	1.248635
4	1.258789	0.005317	Q5	1.269211	1.248367	1.258789

Figure 1. Men and Waist/hip Ratio Quintiles

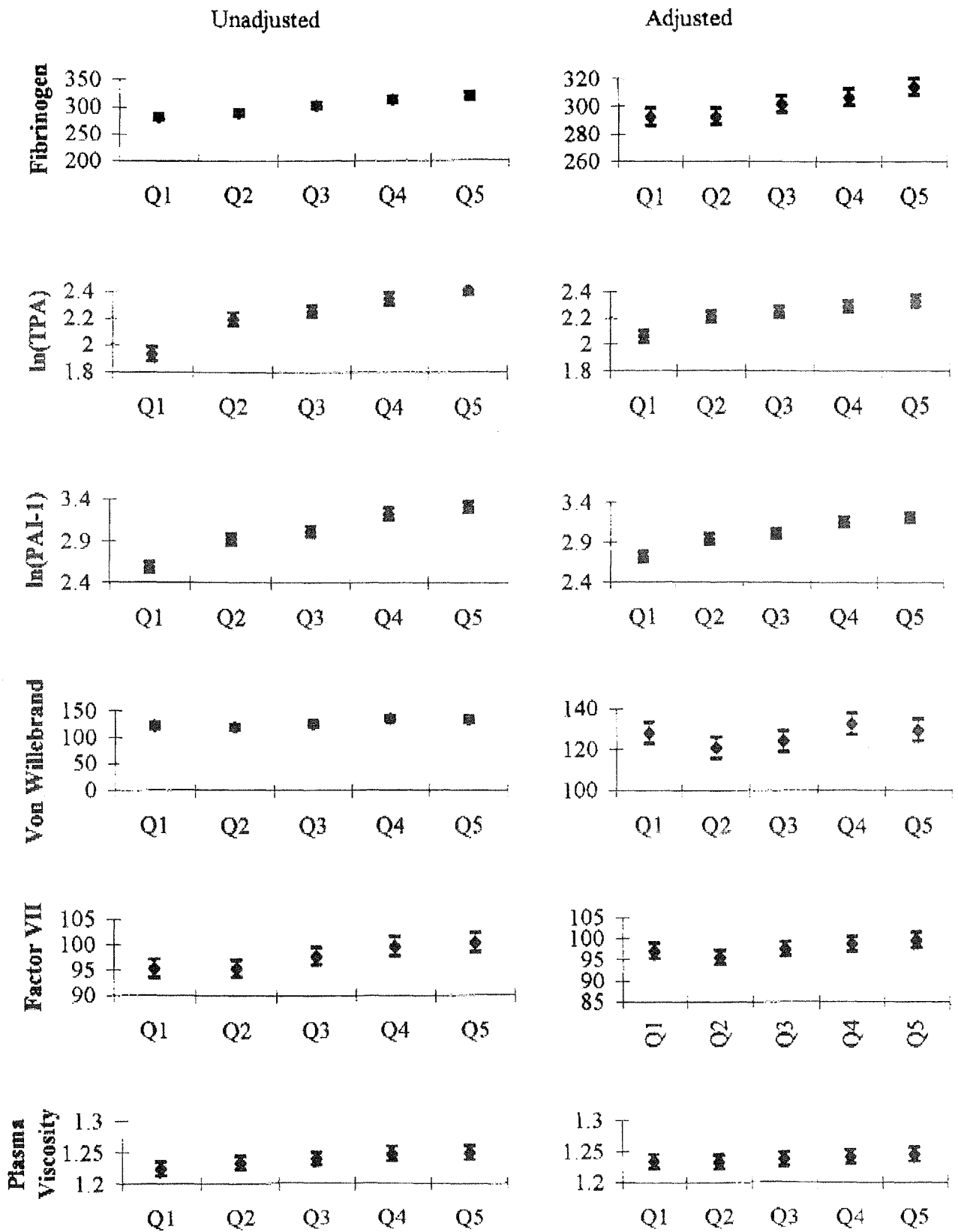


Figure 1. Men and Waist/hip Ratio Quintiles

men unadj					high	low	close
0	291	280.9313	55.26459	Q1	287.281	274.5815	280.9313
1	291	289.3574	50.58843	Q2	295.1699	283.5449	289.3574
2	290	302.6724	50.64381	Q3	308.5013	296.8436	302.6724
3	292	313.2877	61.66637	Q4	320.3608	306.2145	313.2877
4	292	319.6438	56.00997	Q5	326.0682	313.2195	319.6438
ln(tpa)					high	low	close
0	290	1.927469	0.460503	Q1	1.98047	1.874467	1.927469
1	289	2.189913	0.423896	Q2	2.238785	2.14104	2.189913
2	290	2.246698	0.362596	Q3	2.288432	2.204965	2.246698
3	286	2.343712	0.384588	Q4	2.388284	2.299139	2.343712
4	289	2.409466	0.365018	Q5	2.45155	2.367381	2.409466
ln(pai)					high	low	close
0	291	2.585631	0.598044	Q1	2.654344	2.516917	2.585631
1	291	2.926689	0.54564	Q2	2.989382	2.863997	2.926689
2	290	3.01553	0.552638	Q3	3.079136	2.951924	3.01553
3	291	3.224827	0.613527	Q4	3.295319	3.154334	3.224827
4	290	3.306059	0.536655	Q5	3.367825	3.244292	3.306059
Von willebrand					high	low	close
0	291	121.479	46.88871	Q1	126.8664	116.0917	121.479
1	290	119.8159	44.19569	Q2	124.9026	114.7292	119.8159
2	290	125.3993	45.70318	Q3	130.6595	120.1391	125.3993
3	292	135.6175	45.05674	Q4	140.7855	130.4494	135.6175
4	291	133.2206	49.27475	Q5	138.8822	127.5591	133.2206
Factor VII					high	low	close
0	291	95.28385	15.2055	Q1	97.03092	93.53678	95.28385
1	291	95.30275	14.77942	Q2	97.00086	93.60463	95.30275
2	290	97.65966	14.22375	Q3	99.29674	96.02257	97.65966
3	291	99.5455	16.78597	Q4	101.4742	97.61684	99.5455
4	290	100.301	15.94877	Q5	102.1367	98.46541	100.301
plasma viscosity					high	low	close
0	273	1.223407	0.096206	Q1	1.234819	1.211994	1.223407
1	277	1.232491	0.089264	Q2	1.243003	1.221979	1.232491
2	274	1.240146	0.090703	Q3	1.250886	1.229406	1.240146
3	276	1.24808	0.100154	Q4	1.259896	1.236264	1.24808
4	274	1.249234	0.096407	Q5	1.260649	1.237818	1.249234

Figure 1. Men and Waist/hip Ratio Quintiles

<i>uadj</i> fibrinogen			high	low	close
0	292.0557	3.13464 Q1	298.1996	285.9118	292.0557
1	292.4876	2.977575 Q2	298.3236	286.6515	292.4876
2	301.1106	2.977721 Q3	306.9469	295.2742	301.1106
3	305.9093	3.017074 Q4	311.8228	299.9958	305.9093
4	313.5486	3.054211 Q5	319.5348	307.5623	313.5486
			high	low	close
0	2.056481	0.022476 Q1	2.100534	2.012429	2.056481
1	2.206413	0.021366 Q2	2.248291	2.164536	2.206413
2	2.237427	0.021296 Q3	2.279168	2.195687	2.237427
3	2.281326	0.021789 Q4	2.324033	2.238619	2.281326
4	2.325708	0.021978 Q5	2.368785	2.282632	2.325708
			high	low	close
0	2.716127	0.032299 Q1	2.779434	2.65282	2.716127
1	2.944115	0.030668 Q2	3.004225	2.884005	2.944115
2	3.013558	0.030669 Q3	3.07367	2.953447	3.013558
3	3.157636	0.031128 Q4	3.218646	3.096625	3.157636
4	3.215013	0.031594 Q5	3.276938	3.153089	3.215013
			high	low	close
0	127.8275	2.788306 Q1	133.2926	122.3624	127.8275
1	120.728	2.652447 Q2	125.9268	115.5292	120.728
2	124.2366	2.648275 Q3	129.4273	119.046	124.2366
3	132.7145	2.683541 Q4	137.9742	127.4547	132.7145
4	129.5602	2.72151 Q5	134.8943	124.226	129.5602
			high	low	close
0	96.91973	0.926159 Q1	98.735	95.10445	96.91973
1	95.40117	0.879392 Q2	97.12478	93.67756	95.40117
2	97.48448	0.879408 Q3	99.20812	95.76084	97.48448
3	98.63938	0.892562 Q4	100.3888	96.88995	98.63938
4	99.45038	0.905933 Q5	101.226	97.67475	99.45038
			high	low	close
0	1.233836	0.005972 Q1	1.245542	1.222131	1.233836
1	1.232392	0.005631 Q2	1.243428	1.221356	1.232392
2	1.238463	0.005656 Q3	1.249548	1.227377	1.238463
3	1.241993	0.005717 Q4	1.253199	1.230786	1.241993
4	1.244422	0.005823 Q5	1.255835	1.23301	1.244422

Figure 2. Women and Quintiles of Waist/hip ratio

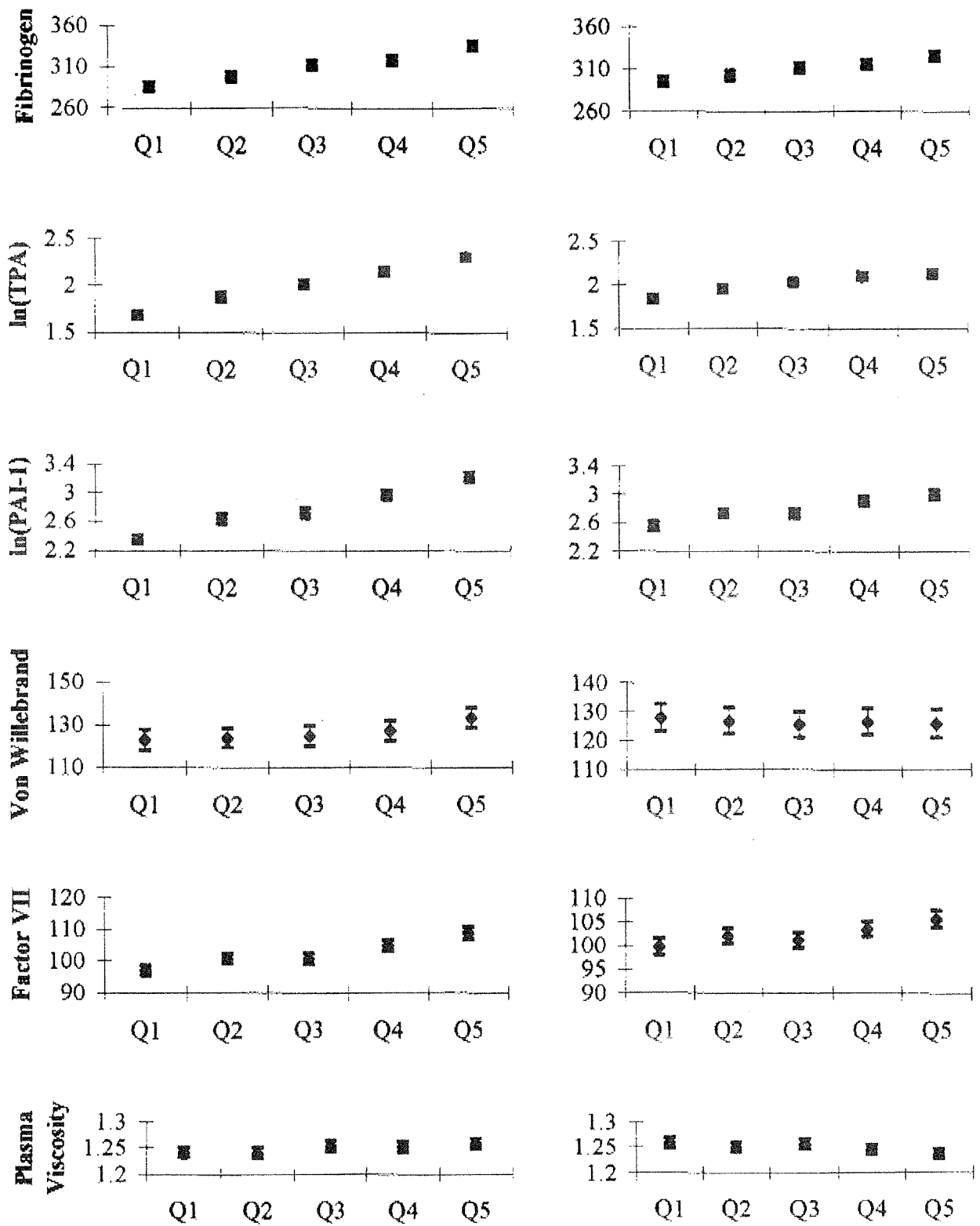


Figure 2. Women and Quintiles of Waist/hip ratio

women unadj			fibrinogen		high	low	close
0	351	285.0199	51.50165	Q1	290.4079	279.632	285.0199
1	351	297.2564	55.28888	Q2	303.0406	291.4723	297.2564
2	352	310.2784	55.98735	Q3	316.1273	304.4295	310.2784
3	351	317.3704	57.13052	Q4	323.3472	311.3935	317.3704
4	353	335.2238	57.0944	Q5	341.1799	329.2677	335.2238
ln(tpa)					high	low	close
0	349	1.680429	0.448644	Q1	1.727499	1.633359	1.680429
1	349	1.877764	0.485217	Q2	1.928671	1.826856	1.877764
2	349	2.008532	0.428018	Q3	2.053438	1.963626	2.008532
3	350	2.14411	0.433716	Q4	2.189549	2.098671	2.14411
4	350	2.301969	0.396552	Q5	2.343514	2.260424	2.301969
ln(pai)					high	low	close
0	350	2.350186	0.566108	Q1	2.409495	2.290877	2.350186
1	349	2.642219	0.69912	Q2	2.715568	2.56887	2.642219
2	351	2.708352	0.642419	Q3	2.77556	2.641144	2.708352
3	350	2.968794	0.623304	Q4	3.034096	2.903493	2.968794
4	351	3.217293	0.663567	Q5	3.286713	3.147872	3.217293
von willebrand					high	low	close
0	350	122.7903	45.24253	Q1	127.5302	118.0504	122.7903
1	349	123.8258	43.63028	Q2	128.4033	119.2483	123.8258
2	354	124.7412	43.84454	Q3	129.3087	120.1738	124.7412
3	351	127.2447	45.19211	Q4	131.9726	122.5169	127.2447
4	353	133.2533	45.34165	Q5	137.9833	128.5232	133.2533
Factor VII					high	low	close
0	350	96.89486	14.79172	Q1	98.44453	95.34518	96.89486
1	349	100.6017	14.81504	Q2	102.1561	99.04738	100.6017
2	351	100.651	16.29961	Q3	102.3562	98.94578	100.651
3	350	104.8806	16.21014	Q4	106.5788	103.1823	104.8806
4	353	108.7034	18.52543	Q5	110.636	106.7708	108.7034
plasma viscosity					high	low	close
0	328	1.240976	0.09173	Q1	1.250903	1.231048	1.240976
1	337	1.240267	0.097652	Q2	1.250693	1.229841	1.240267
2	341	1.252815	0.096215	Q3	1.263028	1.242603	1.252815
3	338	1.25145	0.087785	Q4	1.260808	1.242091	1.25145
4	344	1.256541	0.091899	Q5	1.266252	1.246829	1.256541

Figure 2. Women and Quintiles of Waist/hip ratio

adju				high	low	close
0	294.5587	2.991391	Q1	300.4218	288.6955	294.5587
1	301.5453	2.868026	Q2	307.1666	295.924	301.5453
2	310.3144	2.829327	Q3	315.8599	304.7689	310.3144
3	314.4812	2.872402	Q4	320.1111	308.8512	314.4812
4	324.3129	3.04645	Q5	330.2839	318.3418	324.3129
				high	low	close
0	1.82668	0.022139	Q1	1.870072	1.783288	1.82668
1	1.944593	0.021221	Q2	1.986186	1.903	1.944593
2	2.020965	0.020975	Q3	2.062076	1.979855	2.020965
3	2.089544	0.021229	Q4	2.131154	2.047934	2.089544
4	2.128791	0.022589	Q5	2.173065	2.084518	2.128791
				high	low	close
0	2.539792	0.033156	Q1	2.604778	2.474806	2.539792
1	2.723971	0.031819	Q2	2.786336	2.661606	2.723971
2	2.724165	0.031364	Q3	2.785639	2.66269	2.724165
3	2.90042	0.031839	Q4	2.962824	2.838015	2.90042
4	2.993859	0.033783	Q5	3.060073	2.927645	2.993859
				high	low	close
0	127.6874	2.437956	Q1	132.4657	122.909	127.6874
1	126.5945	2.338074	Q2	131.1771	122.0119	126.5945
2	125.5413	2.294931	Q3	130.0394	121.0432	125.5413
3	126.3948	2.33614	Q4	130.9736	121.816	126.3948
4	125.7813	2.47773	Q5	130.6376	120.9249	125.7813
				high	low	close
0	99.63983	0.860936	Q1	101.3273	97.9524	99.63983
1	101.8448	0.826206	Q2	103.4641	100.2254	101.8448
2	101.1012	0.814337	Q3	102.6973	99.5051	101.1012
3	103.4698	0.82655	Q4	105.0898	101.8497	103.4698
4	105.5287	0.875511	Q5	107.2447	103.8127	105.5287
				high	low	close
0	1.258172	0.005216	Q1	1.268395	1.247948	1.258172
1	1.247303	0.004929	Q2	1.256963	1.237642	1.247303
2	1.254967	0.004848	Q3	1.264469	1.245466	1.254967
3	1.245038	0.004934	Q4	1.254708	1.235368	1.245038
4	1.23557	0.005204	Q5	1.245771	1.225369	1.23557



Supplement to Circulation

Volume 94, Number 8 October 15, 1996

Abstracts From the 69th Scientific Sessions
New Orleans Convention Center
New Orleans, Louisiana
November 10-13, 1996

Named and Invited Lectures

Lewis A. Conner Memorial Lecture • Sol Sherry Lecture in Thrombosis •
Thrombosis Distinguished Lecture • Paul Dudley White International Lecture •
George Lyman Duff Memorial Lecture • Lewis K. Dahl Memorial Lecture •
William W.L. Glenn Lecture • Ancel Keys Lecture • Dickinson W. Richards
Memorial Lecture • Laennec Society Invited Lecture • Charles T. Dotter
Memorial Lecture • Alexander S. Nadas Lecture • George E. Brown Memorial
Lecture

Young Investigator Award/Prize Abstracts

The Council on Cardiovascular Nursing New Investigator Awards • Melvin L.
Marcus Young Investigator Awards in Cardiovascular Integrated Physiology •
Samuel A. Levine Young Clinical Investigator Awards • Louis N. and Arnold M.
Katz Basic Science Research Prizes for Young Investigators • The Cournand
and Comroe Young Investigator Prizes in Cardiopulmonary and Critical Care •
Irvine H. Page Arteriosclerosis Research Awards for Young Investigators •
Young Investigator Prizes in Thrombosis • Elizabeth Barrett-Connor Research
Award in Epidemiology and Prevention for Investigators in Training • Melvin
Judkins Young Investigator Award in Cardiovascular Radiology • Vivien Thomas
Young Investigator Awards

Abstracts From the 69th Scientific Sessions

Associations of BMI with all cause and CVD mortality in nonsmoking, elderly African American Women

Stevens, Katalin G Losonczy, Michael J Thun. *University of North Carolina, Chapel Hill NC, American Cancer Society, Atlanta GA*

The BMI-mortality relationship was examined in African American Women who were 65 years of age or older. Participants were recruited from 26 states between the years of 1959 and 1960 as participants in the American Cancer Society first Cancer Prevention Study (CPS-I). Vital status was ascertained for 92.8% of participants through 1972. Exclusion criteria included current or former cigarette smoking, unintentional weight loss of 10 pounds or more within 2 years of baseline, death within one year of baseline, data by proxy, or missing pertinent variables (initial n=1,914; final n=694). There were 429 deaths from all causes and 160 CVD deaths over the study period. There was a significant interaction between BMI and education (< high school vs. >= high school, p<0.05). Physical activity and alcohol consumption did not impact the BMI-mortality relationship. Similarly, history of diabetes, hypertension and CVD did not change the risk estimates substantially. The final models were stratified by education and adjusted for age. There was a positive association between BMI and both all-cause (p<0.05) and CVD (p=0.06) mortality in high school graduates. Over the inter-quartile range of BMI (6.9 units) this represented a 48.3% (95% CI: 13-76) difference in risk of all-cause death and a 27.6% (95% CI: 0 to 69) difference for death from CVD. In less well educated women there was no significant association between BMI and mortality, and estimates of the hazard ratios were slightly below 1.0 (0.96 all cause, 0.98 CVD). In women from both educational strata there was a tendency for risk to be elevated in thin women (BMI <=20), but this effect was not statistically significant. To our knowledge this is the first work to examine the BMI-mortality relationship in elderly African American women.

1237

Cigarette Smoking, Weight Gain, and Coronary Mortality: Results from the Chicago Western Electric Study

Janet E Fulton. *UT School of Public Health, Houston TX USA*

This study tested the hypothesis that cigarette smoking modifies the association between change in body fatness during young adulthood and coronary mortality in a cohort of 1,934 middle-aged, employed men. Information collected at the initial examination in 1958-59 included recalled weight at age 20, present weight, height, smoking status, and other CHD risk factors. Vital status was known for all men on the 25th anniversary: 705 deaths (319 CHD deaths) occurred over 40,136 person-years of experience. Cox regression analysis was used to investigate risk of coronary mortality associated with change in BMI and its modification by smoking status after adjustment for age, major organ system disease, family history of CHD, number of cigarettes smoked per day, and BMI at age 20. Adjustment was not performed for blood pressure or serum total cholesterol as these are intervening variables. Change in BMI was positively associated with risk of coronary mortality in never-smokers but not in ever-smokers (p for interaction=0.067). For never-smokers with change in BMI classified as stable, low gain, moderate gain, or high gain, adjusted relative risks were 1.00, 1.62, 1.61, and 2.78, respectively (p for trend=0.010). For ever-smokers, with change in BMI of stable, low gain, moderate gain, and high gain, adjusted relative risks were 1.00, 0.74, 1.07, and 1.06, respectively (p for trend=0.422). These results support the research hypothesis that cigarette smoking modifies the association between weight gain and CHD mortality. Current estimates of the magnitude of effect of obesity and physical inactivity on risk of coronary mortality may have been seriously underestimated due to inadequate handling of cigarette smoking.

1238

Obesity is Associated with a Prothrombotic State: The Framingham Offspring Study

Guido A. Rosito, Halit Silbershatz, Ralph D'Agostino, Izabella Lipinska, Patrice Sutherland, Peter W.F. Wilson, Daniel Levy, James E. Muller, Goefrey H. Toller. *IPCD, Deaconess, Harvard Med, Boston MA USA, Boston University, Boston MA USA, Framingham Heart Study, Boston MA USA*

The link between obesity and cardiovascular disease is not fully explained by traditional risk factors. Since thrombosis plays an important role in onset of myocardial infarction and stroke, we examined the associations between body mass index (BMI) and hemostatic factors in 2418 subjects (54 percent females) enrolled in cycle 5 of the Framingham Offspring Study who were free of cardiovascular disease. The mean age of the subjects was 55 years. In both men and women, BMI was correlated with plasminogen activator inhibitor (PAI-1) antigen, fibrinogen and factor VII antigen (p<0.0001). Von Willebrand factor was associated with BMI in women (p<0.0001) but not in men (p=0.17). These associations persisted for both men and women in a multiple linear regression analysis controlling for age, total and HDL cholesterol, triglycerides, glucose level, systolic blood pressure and smoking. Since BMI differed between men and women, the table presents quintiles for women alone. The mean values were adjusted for the covariates. These data indicate that BMI is associated with hemostatic factors and suggest that the increased cardiovascular risk observed with obesity may be mediated, in part, by a prothrombotic state.

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p-value
BMI (kg/m ²)	14-22	22-25	25-27	27-30	30-54	-
PAI-1 (ng/ml)	15.6	16.9	20.9	23.5	29.3	<0.0001
fibrinogen (mg/dl)	285	301	307	309	334	<0.0001
vW factor (%)	125	212	126	126	141	<0.0001
factor VII (%)	98	100	101	102	103	<0.0001

The inverse relationship between birth weight and adult blood pressure may be mediated by common genes influencing both birth and adult weight: evidence from the San Antonio Family Heart Study.

Cashell E. Jaquish, Braxton D. Mitchell, Candace M. Kammerer, Larry D. Atwood, Benjamin S. Bradshaw, Jean W. MacCluer. *Southwest Fnd. Biomedical Res., San Antonio TX USA, Univ. TX Health Science Cntr., San Antonio TX USA*

Several studies have indicated that low birth weight adults are at higher risk for ischemic heart disease. It has been hypothesized that the effects of poor uterine environment and restricted growth during critical periods of fetal development manifest themselves later in life as degenerative disease (a process referred to as programming). However, there have been no investigations of possible genetic links between birth weight and adult degenerative disease. The objective of this study is to ascertain the extent to which the inverse relationship between birth weight and adult blood pressure is determined by shared genes. Using data on 450 individuals from 35 families we conducted a quantitative genetic analysis of birth weight (BWT) and adult diastolic blood pressure (DBP) using maximum likelihood techniques to simultaneously estimate heritabilities (h²) and genetic correlations. The phenotypic and environmental correlations between BWT and adult DBP (-0.15 and 0.23 respectively) were not significantly different from zero. The genetic correlation (-0.42, p=0.04) between BWT (h²=0.46) and adult DBP (h²=0.48; adjusted for adult body weight) was significant and negative indicating genes that decrease BWT also increase DBP. However, when we accounted for the genetic relationship between birth and adult weight the genetic correlation between BWT and DBP dropped to -0.31 and was no longer significantly different from zero (p=0.14). The phenotypic correlation also decreased (-0.03) and the environmental did not change (0.25); neither were significantly different from zero. Thus, the relationship between birth weight and adult blood pressure may be mediated by the genes that influence adult weight in this population.

1240

Anorexic Drugs and the Development of Primary Pulmonary Hypertension: Results of the International Primary Pulmonary Hypertension Study

Lucien Abenham, Stuart Rich, Yola Moride, Francois Brenot, For the IPPHS Study Group. *Jewish General Hospital of McGill University, Montreal Canada, University of Illinois at Chicago, Chicago IL, Hospital Antoine-Becelere, Paris France*

Background: In 1967 an epidemic of primary pulmonary hypertension (PPH) occurred in Europe after the introduction of the anorexigen aminorex fumarate. The International Primary Pulmonary Hypertension Study was recently initiated after the observation in France of a cluster of pts with PPH who had been exposed to fenfluramine derivatives. The aim of the study was to investigate the etiologic role of anorexic agents and other suspected risk factors for the disease. **Methods:** A prospective case-control design was employed with 95 cases of PPH from 35 centers in four countries (France, Belgium, the U.K. and The Netherlands) and 355 controls matched for gender and age studied over a 2 yr period. **Results:** Among the cases, the mean age was 44.7 years, with a female to male ratio of 2.3:1, 66% of the cases were NYHA class III or IV at the time of diagnosis. The mean PA pressure was 57±13 mmHg. The demographic and hemodynamic characteristics of the cases were identical to the NIH Registry on PPH. Use of anorexigens (mainly fenfluramine derivatives) was associated with an increased risk of PPH (odds ratio 6.3; 95% confidence interval: 3.0-13.2). The risk was higher for recent use in the last year (odds ratio: 10.1, 95% confidence interval: 3.4-29.9), and higher yet for duration of use >3 months (ratio odds: 23.1, 95% confidence interval: 6.9-77.7). The study also confirmed positive family history, infection with HIV and cirrhosis as risk factors for PPH, whereas oral contraceptives and recent pregnancy were not. **Conclusion:** Anorexigens were shown conclusively to be associated with the development of PPH. Active surveillance for PPH should be considered in light of the expected lifelong treatment of obesity, and particularly since the use of anorexigens is increasing in the United States and worldwide.

1241

Hyperinsulinemia as Predictor of Coronary Heart Disease Risk: 22-Year Follow-Up Results of the Helsinki Policemen Study

Marja Pyörälä, Kalevi Pyörälä, Markku Laakso. *University of Kuopio, Kuopio Finland*

The predictive value of hyperinsulinemia with regard to the risk of a major coronary heart disease (CHD) event (CHD death or non-fatal myocardial infarction) was examined in a cohort of 974 Helsinki policemen aged 34-64 years who were free of CHD and diabetes at baseline examination in 1971-72 which included an oral glucose tolerance test (OGTT) with blood glucose and plasma insulin measurements at 0, 1 and 2 hours, as well as measurements of a number of other CHD risk factors. The area under the plasma insulin response curve (AUC_{ins}) during OGTT was used as a composite variable reflecting plasma insulin levels. During the 22-year follow-up period 165 men had a major CHD event. Age-adjusted and multiple-adjusted hazard ratios for a major CHD event were calculated using the Cox proportional hazards model for men in the highest AUC_{ins} quintile vs those in the combined four lower quintiles. Multiple adjustment included age, body mass index, subscapular skinfold, plasma cholesterol and triglycerides, systolic blood pressure, smoking, and the degree of physical activity. Hazard ratios for different follow-up periods are shown in the table. In conclusion, in the Helsinki Policemen Study cohort hyperinsulinemia predicted an increased risk of a major CHD event over a long period of follow-up and to a large extent independently of other CHD risk factors. The predictive value of hyperinsulinemia, however, diminished with lengthening follow-up time.

	5 yr	10 yr	15 yr	22 yr
Age-adjusted	3.26*	2.70*	2.09*	1.57*
Multiple-adjusted	2.43*	2.29*	1.71*	1.30

*95% CI confidence interval does not include 1.0.