

Dislipidemia e Coagulação

Carlos V Serrano Jr, José Antônio F. Ramires
São Paulo, SP

As doenças vasculares ateroscleróticas são condições progressivas de origem multifatorial. Os distúrbios do metabolismo lipídico são de grande importância entre os fatores de risco cardiovasculares. Entretanto, os mecanismos hemostáticos também participam na patogênese da aterosclerose.

Desde os primeiros resultados do *Northwick Park Heart Study*¹ lançados em 1980, muitos trabalhos sobre a associação entre os fatores hemostáticos e doenças cardiovasculares têm sido publicados. Por exemplo, observou-se que componentes hemostáticos como o fator VII e o fibrinogênio estão envolvidos na progressão da aterosclerose assim como nas complicações trombóticas da aterosclerose.

O perfil hemostático é considerado um fator de risco cardiovascular independente e exige medidas diagnósticas eficazes para se identificar e tratar adequadamente pacientes de alto risco. As principais alterações hemostáticas associadas à doença arterial coronária (DAC) estão citadas no quadro I.

Nesta revisão descrevem-se os novos aspectos da associação entre os mecanismos de coagulação, metabolismo lipoprotéico, e o desenvolvimento do ateroma e subsequente trombose.

Metabolismo lipoprotéico e trombose

Os mecanismos pelos quais a placa aterosclerótica evolui para o quadro de infarto do miocárdio (IM) ou infarto cerebral envolvem a formação de um trombo na superfície da placa fissurada. Estudos recentes descrevem uma seqüência de eventos a qual se inicia com a rotura da íntima arterial que está sobre a placa². Isto geralmente ocorre na junção entre a placa e a parede arterial normal adjacente^{2,3}. O conteúdo da placa é liberado e a cicatrização da parede arterial pode ocorrer sem a evolução para um evento isquêmico, a não ser que haja trombose sobre a superfície lesada. Os fatores de coagulação que promovem a trombose são o fibrinogênio e o fator VII, cujos níveis séricos estão relacionados com o risco de IM⁴⁻⁶. A rotura artificial da placa ocorre durante a angioplastia coronária, por isso a anticoagulação se torna essencial durante e imediatamente após o procedimento⁶. A importância da trombose no IM é comprovada não apenas nos

Quadro I - Anormalidades hemostáticas associadas à doença arterial coronária

<p>I - Avaliação prospectiva</p> <ul style="list-style-type: none"> A - Fibrinogênio aumentado B - Atividade elevada do fator VII C - Hiperagregação plaquetária D - Inibidor do ativador de plasminogênio aumentado
<p>II - Avaliação retrospectiva</p> <ul style="list-style-type: none"> A - Aumento de fator VIII/von Willebrand B - Antitrombina III reduzida C - Diminuição da produção de ativador de plasminogênio D - Aumento do inibidor de ativação do plasminogênio

estudos *post-mortem* mas também pelas evidências benéficas da terapia trombolítica em pacientes com oclusão coronária aguda⁷.

Atividade coagulante do fator VII e hipercoagulabilidade - O *Northwick Park Heart Study I*, um estudo prospectivo, demonstrou que em homens de média idade a atividade coagulante do fator VII (VIIc) é um preditor melhor para eventos coronários do que a concentração plasmática de colesterol. Embora ambas as variáveis sejam independentes, demonstrou-se uma associação fonemente positiva entre a VIIc e as concentrações plasmáticas de colesterol e a de triglicerídios^{1,5,6}. Estes achados sugerem que o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita podem ser precedidas por um estado de coagulação que predispõe a formação de trombo.

A relação entre coagulabilidade e concentração plasmática de colesterol foi investigada em coelhos⁵, que alimentados com dieta rica em colesterol obtiveram aumentos significativos tanto da concentração plasmática de partículas lipoprotéicas como da VIIc. O aumento da VIIc em coelhos hipercolesterolêmicos também se associou ao aumento da velocidade de formação de trombo (hipercoagulabilidade). Segundo outros estudos⁸, a VIIc pode oferecer uma idéia dos níveis de fator VII ativado (VIIa).

O fator VII é uma proteína vitamina K-dependente que circula no sangue humano em concentrações aproximadas de 450ng/ml, sendo que aproximadamente 4ng/ml se encontra em estado ativado⁹. A atividade coagulante se expressa quando o fator VIIa forma um complexo com o seu cofator, o fator tecidual (FT), uma proteína de membrana de células subendoteliais presentes na placa aterosclerótica^{10,11}. O complexo VIIa-FT cliva os fatores IX e X para formar suas respectivas enzimas ativadas¹², iniciando desta maneira a via comum de coagulação. O fator X ativado (Xa), na presença do FT, ativa o fator VII e promove a formação de trombose.

Sistema de contato e a via extrínseca de coagulação - A atividade coagulante do fator VII encontra-se aumentada em pacientes hipertrigliceridêmicos^{11,13} - associação positiva entre VIIc e a concentração de triglicerídeos no quilomícron e na fração VLDL das lipoproteínas circulantes¹⁴. A VIIc plasmática também aumenta após uma refeição rica em gordura, resposta que é acompanhada por pequena ou nenhuma alteração do fator VII antígeno e se deve à geração do fator VIIa¹⁵. Exceção a esta relação VIIc e hipertrigliceridemia, ocorre em pacientes deficientes de lipase lipoprotéica funcional. Apesar da hipertrigliceridemia severa, nem a VIIc e nem o antígeno VII estão elevados¹¹, sugerindo que a lipólise de partículas lipoprotéicas grandes possui uma influência importante na ativação *in vivo* do fator VII¹⁵.

A observação de que cadeias longas de ácidos graxos saturados (GS) podem oferecer uma superfície de contato potente para a ativação do fator XII sugere uma relação entre hipercoagulabilidade e hiperlipidemia. Ainda mais, a ativação imediata e substancial do fator plasmático XII foi observada no plasma citratado de pacientes com deficiência da lipase lipoprotéica funcional e que foi incubado na presença da lipase lipoprotéica¹⁶.

A adição de ácidos araquidônicos (C20:0), behênicos (C22:0) ou lignocéricos (C24:0) no plasma citratado também induz um aumento GS-dependente da VIIc¹⁷. Como o ácido oléico e outras gorduras cis-insaturadas não induziram aumento da VIIc, sugeriu-se que um potente contato de superfície necessita de grupos imóveis negativamente carregados associada a uma carga de densidade importante. É o que acontece nas micelas compostas de GS na fase cristalina ou nas membranas vesiculares constituídas de sulfatídeos¹⁷. As micelas de GS cis-insaturadas estão na fase líquida-cristalina enquanto as vesículas de estearato, de behenato e de sulfatídeos estão na fase cristalina a 0°C e 37°C. Estas superfícies teriam distribuição estática de cargas semelhantes ao do vidro, do dextran e dakaolina, superfícies de contato potentes em sistemas purificados ou em plasma. Esta característica ocorre na interface de remnantes lipoprotéicas. A adição de remnantes lipoprotéicas em plasma citratado diluído, produzido pela preincubação de plasma d<1,006g/ml com lipase lipoprotéica, resultou num aumento da VIIc plasmática. A diminuição progressiva da VIIc pelo aumento da concentração albumina sérica humana foi atribuída à hidrólise sustentada e, subseqüente, à diminuição da concentração de partículas lipoprotéicas grandes¹⁷.

As observações mencionadas acima sugerem que os efeitos de dieta gordurosa na VIIc são decorrentes da liberação de GS insaturadas de cadeia longa por quilomícrons ou de partículas de VLDL durante a lipólise pós-prandial. Baseando-se neste achado, a VIIc foi examinada em relação às concentrações de GS em cinco indivíduos saudáveis durante o consumo de dieta hipergordurosa altamente saturada e isocalórica, dieta

Quadro II - Principais proteínas associadas à superfície de membrana celular envolvidas na hemostasia

- | |
|---|
| <p>I - Proteínas pró-coagulantes
A - Fator tecidual (presente em várias células, incluindo as células endoteliais ativadas por citotoxinas)</p> |
| <p>II - Proteínas associadas à membrana plaquetária
A - Glicoproteína Ib (receptor de fator de von Willebrand)
B - Glicoproteína IX (receptor de trombina)
C - Glicoproteína IIb/IIIa (receptor de fibrinogênio)
D - Glicoproteína V (receptor de colágeno)
E - Proteínas envolvidas em sinal de transdução (fosfolipase A₂ e C, proteoquinase C, adenilciclase e proteína G)</p> |
| <p>III - Proteínas associadas à membranas endotelial
A - Trombomodulina
B - Receptores de fatores de pró-coagulantes e fibrinolíticos
C - Receptores de citotoxinas, eicosanóides e trombina</p> |

hipergordurosa altamente insaturada ou dieta hipogordurosa - cada dieta tomada aleatoriamente durante 4 semanas separadas por um intervalo de 12 semanas¹⁸. O suporte de gordura era em média 62% de energia nas duas primeiras dietas e menos que 20% na terceira dieta. No último dia de cada dieta, as concentrações de GS livre e de VIIc foram medidas antes do desjejum e em intervalos de 150min a seguir. As médias da VIIc plasmática foram 6,5% e 13,1% maiores para as dietas hipergordurosas insaturadas e saturadas, respectivamente, em relação à dieta hipogordurosa. Ainda mais, a concentração plasmática de ácido esterárico estava fortemente associada à VIIc.

Durante a lipólise, os GS são transferidas do núcleo da lipoproteína rica em triglicerídios para a interface. Desta maneira instala-se uma carga negativa numa forma ionizada¹⁷ que, por sua vez, é necessária para a ativação do sistema de contato de coagulação.

Velocidade basal da formação de trombina e a resposta à injúria - Com a ativação do sistema de contato de coagulação na interface de remnantes de lipoproteínas negativamente carregadas e subseqüente ativação do fator VII espera-se aumentar os níveis circulantes de fator VIIa e a velocidade basal de formação de trombina. A presença dos níveis elevados de fator VIIa na circulação provavelmente possui pouca consequência em indivíduos sadios onde há expressão mínima de FT na vasculatura. Entretanto, na placa aterosclerótica fissurada ou na injúria vascular, onde existe FT elevado, os aumentos do fator VIIa promovem a formação de trombina numa velocidade maior. Ainda mais, a propagação do trombo pode ser facilitada com aumento da expressão de FT. As proteínas associadas a superfície de membranas e envolvidas na hemostasia estão no quadro II e as atividades hemostáticas da interação plaquetaendotélio no quadro III.

Lipoproteína (a): possível envolvimento no aterogênese e trombugênese

Elevações das concentrações plasmáticas de lipoproteína (a) (Lp(a)) estão associadas a prevalências aumentadas tanto da aterosclerose coronária como da doença cerebrovascular¹⁹. Ainda mais, estudos retrospectivos e prospectivos têm demonstrado que a Lp(a) consiste num fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular¹⁹. O nível de Lp(a) sérico é um marcador discriminante de placa aterosclerótica precoce e assintomática na artéria carotídea e na aorta em homens hipercolesterolêmicos.

Não está claro o papel fisiológico para a Lp(a) na coagulação, embora há evidências de que, em estados patológicos, concentrações elevadas no plasma de Lp(a) favorecem a trombose. Também há estudos que sugerem uma participação direta da Lp(a) na formação da placa aterosclerótica¹⁹.

Ação pró-aterogênica da Lp(a) - O acúmulo de Lp(a) nas placas ateroscleróticas humanas está bem documentada²⁰. Após a infiltração para dentro da parede arterial, as partículas de Lp(a) podem ligar-se a componentes da matriz extracelular de uma lesão aterosclerótica prematura, principalmente o fibrinogênio, as glicosaminoglicanas sulfatadas e a fibronectina²⁰. Deste modo, as partículas são imobilizadas, contribuindo assim para o acúmulo extracelular de ésteres de colesterol na parede. Por outro lado, a Lp(a) imobilizada pode sofrer oxidação *in situ*. Como a LDL, a composição química da Lp(a) é o principal determinante para a sua suscetibilidade para oxidação²¹. Realmente, tanto a natureza e a proporção de ácidos graxos dos ésteres de colesterol, fosfolípidos e triglicéridos da Lp(a), associada ao conteúdo antioxidante, são fatores importantes na determinação da oxidação. Apesar da similaridade marcante na composição lipídica e de ácidos graxos do LDL e da Lp(a), a Lp(a) é distinta por conter 25% menos vitamina E e 40% menos b-caroteno que o LDL^{21,22}. Por outro lado, existe discrepância entre as resistências oxidativas de Lp(a) de

LDL a se oxidarem. Há estudos que mostram que a Lp(a) possui maior facilidade a se oxidar²² e outros estudos mostram o oposto²¹. Ainda mais, achados imunohistoquímicos mostram que a Lp(a) está mais fixa à placa aterosclerótica do que a LDL-colesterol, sugerindo uma maior aterogenicidade do que o LDL^{23,24}.

A Lp(a) é modificada (na porção apo B-100) por produtos da degradação da peroxidação lipídica da membrana celular, como a malondialdeído. Em seguida, é ativamente fagocitada por monócitos/macrófagos e faz parte do acúmulo intracelular de colesterol e na formação de *foam cells*²⁵. Tais *foam cells* são componentes essenciais das várias formas de placas ateroscleróticas humanas, incluindo as estrias gordurosas.

Uma dificuldade em aceitar a associação dependente da Lp(a) com a aterogênese é o fato que grupos como os negros americanos, que possuem menor incidência de aterosclerose que os caucasianos, possuem maiores níveis de Lp(a). Os negros americanos possuem níveis de LDL-colesterol menores e, deste modo, geralmente não desenvolvem ateromas suficientes para promover trombose. Por outro lado, concentrações elevadas de Lp(a) podem promover a trombose sobre placas ateroscleróticas e assim ser considerada como um fator de risco para IM nesta população, independente dos níveis de LDL-colesterol. Alguns estados hiperlipidêmicos sem níveis elevados de Lp(a) podem não estar associados ao risco aumentado de IM. Por sua vez, condições como a hipercolesterolemia familiar, que possuem tanto a Lp(a) e o LDL-colesterol elevados, são de alto risco para eventos isquêmicos agudos²⁴.

Ação pró-trombótica da Lp(a) - O envolvimento da Lp(a) na formação do trombo junto ao ateroma coronário roto, em particular nas roturas espontâneas da placa, demonstra a sua participação no IM.

A Lp(a) pode exercer efeitos pró-trombóticos como consequência da sua implicação no sistema fibrinolítico^{19,26-29}. É pouco provável que a Lp(a) participe ativamente no sistema fibrinolítico, entretanto pode ter um efeito inibitório e, deste modo, facilitar a trombose^{24,30}. A fibrinólise possui papel central na prevenção de acidentes trombóticos, já que facilita a eliminação de coágulos de fibrina. A plasmina, a enzima chave neste processo, pode clivar fibrina insolúvel em fragmentos solúveis. No plasma, a plasmina encontra-se como um zimógeno inativo, o plasminogênio; o plasminogênio tem que ser clivado pelos ativadores de plasminogênio ligados à fibrina para se tornar na plasmina ativada. Como a Lp(a) possui uma semelhança marcante com o plasminogênio, ela pode interagir tanto com os componentes celulares como com os cofatores protéicos da fibrinólise. Deste modo, a ligação de Lp(a) com fibrinogênio imobilizado e fibrina resulta na inibição da ligação do plasminogênio a estes substratos²⁹. Níveis plasmáticos de Lp(a) >60mg/dl inibem significativamente a ativação do plasminogênio na superfície da fibrina³⁰. A

Quadro III - Atividade hemostática da interação plaqueta-endotélio

I - Plaqueta

- A - Adesão e colágeno, a fator de von Willebrand e fibronectina
- B - Síntese de endoperóxidos e tromboxane A
- C - Secreção de fatores pró-coagulantes e fibrinolíticos, serotonina, ADP e fatores mitogênicos
- D - Agregação
- E - Ativação de fator 3 plaquetário

II - Endotélio

- A - Síntese de prostaciclina
- B - Expressão de trombosmodulina
- C - Expressão de moléculas tipo heparina de superfície
- D - Síntese inibidor de via extrínseca
- E - Síntese de proteína S
- F - Síntese de ativador de plasminogênio tecidual
- G - Síntese do inibidor de plasminogênio tecidual
- H - Expressão de fator tecidual (quando ativada por citotóxina)
- I - Expressão de receptores para fator pró-coagulante e fibrinolítico

Lp(a) também compete com o plasminogênio na superfície das células endoteliais^{27,28}.

Assim, a fibrinólise pode ser afetada como resultado da menor formação de plasmina e, conseqüentemente, atrasar a lise de coágulos e favorecer a trombose. Ainda mais, a alta afinidade de Lp(a) por fibrina favorece o desenvolvimento da placa aterosclerótica^{20,31}.

Hipercolesterolemia e plaquetas

Nos últimos anos tem sido reconhecido que o colesterol possui um papel causal na aterosclerose e na DAC, e que a redução dos níveis plasmáticos de colesterol auxilia na prevenção da DAC³².

Recentemente, um grande número de estudos tem relacionado a hiperreatividade plaquetária com a hipercolesterolemia, indicando que o colesterol pode diretamente afetar a função plaquetária. Estudos em humanos indicam que na hipercolesterolemia ocorrem alterações na função plaquetária (hiperagregabilidade³³ e liberação aumentada de serotonina³⁴ e de nucleotídeos³⁵), sugerindo que um estado trombótico em potencial existe na hipercolesterolemia. Um padrão similar nas anormalidades plaquetárias foram induzidas experimentalmente em coelhos alimentados com quantidades relativamente grandes de colesterol³⁶, sugerindo que as alterações na função plaquetária podem ser conseqüência das mudanças do conteúdo de colesterol e de fosfolípídeo nas membranas plaquetárias.

Entretanto, estudos sobre as outras células componentes do trombo, como os leucócitos e as hemácias, são necessários para se entender melhor o estado pró-trombótico na hipercolesterolemia. Também preconiza-se melhor avaliação das interações plaqueta-leucócito-célula endotelial, principalmente no que concerne às glicoproteínas expressas nas membranas destas células quando ativadas. De fato, já se demonstrou que há alterações leucocitárias na hipercolesterolemia^{37,38}.

Fibrinogênio plasmático e hiperlipidemia

Coagulação e função endotelial - O fibrinogênio, glicoproteína de alto peso molecular (340.000 daltons), é um componente essencial na cascata da coagulação. Os níveis plasmáticos de 1,5 a 4,5g/l excedem a concentração necessária de 0,5g/l para uma hemostasia adequada.

A conversão de fibrinogênio para fibrina pela trombina é o passo final no processo de coagulação. A coagulação pode ser considerada como uma seqüência de reações em cascata, onde a maioria dos fatores (fatores XII, X, IX, VII e II) possui uma função enzimática na sua forma ativa. O fibrinogênio serve como substrato neste processo.

O processo de coagulação é iniciado sempre por uma lesão, que consiste de danos funcionais ou mecânicos do endotélio vascular, assim como inflamação endotelial.

Aspectos epidemiológicos - Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado associações entre as concentrações plasmáticas dos fatores hemostáticos, como o fibrinogênio e o fator VII e a DAC^{1,4,6}.

Os resultados são baseados em estudos prospectivos, longitudinais e de larga escala aos quais os pacientes foram selecionados por randomização - *Northwick Park Heart Study*¹, *Goteborg Study*³⁹, *Leigh Study*⁴⁰, *PROCAM Study*⁴¹ e *Framingham Study*⁴².

Nestes estudos, o fibrinogênio possui um valor prospectivo para a incidência de IM não-fatais e fatais e para eventos cerebrovasculares. Estas associações são independentes de outros fatores de risco cardiovascular como o colesterol total, hipertensão arterial, tabagismo, idade, diabetes e obesidade.

Hiperlipidemia - No *Procama Study*, correlações entre fibrinogênio plasmático e valores de colesterol ou triglicerídeos para homens e mulheres têm sido observados - a correlação mais nítida foi observada entre triglicerídeos em mulheres. Ainda mais, Thompson e col⁶ notaram que concentrações baixas de fibrinogênio caracterizam pacientes de baixo risco para eventos coronários apesar de níveis de colesterol elevados.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar possuem níveis elevados de fibrinogênio e hiperagregabilidade plaquetária quando comparados com pacientes normolipidêmicos⁴³.

Simpson e col⁴⁴ estudaram os fatores de coagulação VIIa, VIIIa e Xa e os níveis de fibrinogênio em pacientes com hipertrigliceridemia severa (triglicerídeos acima de 500mg/dl). Estes pacientes possuem uma tendência maior para coagulação devido a atividade aumentada dos fatores de coagulação e a hiperfibrinogemia. A atividade fibrinolítica estava reduzida significativamente nestes pacientes com hipertrigliceridemia. Após 6 meses de dieta adequada e tratamento com clofibrato, os níveis de fibrinogênio e a atividade de fator VII diminuíram. A atividade fibrinolítica aumentou significativamente.

Estes estudos admitem que as hiperlipidemias exercem ações aterogênicas não apenas diretamente, mas também indiretamente via interação com o sistema de coagulação^{45,46}. A adição ou até a potencialização de ambos os efeitos leva a um aumento do risco de complicações cardiovasculares.

*O Leigh Study*⁴⁰ também identificou claramente uma influência do fibrinogênio no risco coronário.

Referências

1. Meade TW, MeDows S, Brozovic M et al - Haemostatic function and ischemic heart disease: principle results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 1986; 2: 533-7.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chosebro JH - Mechanisms of disease, I: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992; 326: 242-50.
3. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR - Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaque. *Lancet*, 1989; 2: 941-4.
4. Yamell JWG, Baker IA, Sweetnam PM - Fibrinogen, viscosity, and white blood

- cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83:836-40.
5. Esnouf MP - Hyperlipidemia and its effect on blood coagulation. *Cardiovasc Risk Factors*, 1993; 3: 397-403
 6. 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. *N Eng J Med*. 1995; 332: 635-41.
 7. Webster MWI, Chesobro JH, Mruk IS - Antithrombotic therapy during and after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*, 1990; 1: 190-4.
 8. Miller GJ, Stirling Y, Esnouf MP et al - Factor VB-deficient substrate plasmas depleted of protein C raise the sensitivity of the factor VII bio-assay to activated factor VII: an international study. *Thromb Haemost*, 1994; 71: 38-48.
 9. Morusey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC - Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood*, 1993; 81: 734-44.
 10. Almus FE, Rao LVM, Rapaport SI - Regulation of factor VIIa/tissue factor functional activity in an umbilical vein model. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 105-11.
 11. Mitropoulos KA - Lipoprotein metabolism and thrombosis. *Curr Opin Lipidol*, 1994; 5: 227-35.
 12. Lawson JH, Mann KG - Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. *J Biol Chem*, 1991; 266: 11317-27.
 13. Donders SHJ, Lustermaans FAT, Van Wersch JWJ - Coagulation factors and lipid composition of blood in treated and untreated hypertensive patients. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993; 53:179-86.
 14. Mitropoulos KA, Miller GJ, Reeves BEA, Wilkes HC, Cruickshank JK - Factor VII coagulant activity is strongly associated with the plasma concentration of large lipoprotein particles in middle-aged men. *Atherosclerosis*, 1989; 76: 2038.
 15. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA et al - Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, Irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis*, 1991; 86:163-71.
 16. Mitropoulos KA, Miller GJ, Watts GF, Durrington PN - Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins activates coagulant factor XII: a study in familial lipoprotein-lipase deficiency. *Atherosclerosis*, 1992; 94: 119-25.
 17. Mitropoulos KA, Reeves BEA, Miller GJ - The activation of factor VII in citrated plasma by charged long-chain saturated fatty acids at the interface of large triglyceride-rich lipoproteins. *Blood Coag Fibrinol*, 1993; 4: 943-51.
 18. Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BEA, Cooper J - Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma Dees stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14: 214-22.
 19. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a): heterogeneity and biological relevance - *J Clin Invest*, 1990; 85: 1709-13.
 20. Beisiegel U - Lipoprotein (a) in the arterial wall. *Curr Opin Lipidol*, 1991; 2: 317-21.
 21. Sattler W, Kostner GM, Waeg G, Esterbauer H - Oxidation of lipoprotein (a): a comparison with low density lipoprotein. *Biochem Biophys Acta*, 1991; 1081: 65-9.
 22. Naruszewicz N, Selinger E, Davignon J - Oxidative modification of lipoprotein (a) and the effect of b-carotene. *Metabolism*, 1992; 41: 1215-9.
 23. Fless GM, Pfaffinger DJ, Eisenbart JO, Scanu AM - Solubility, immunochemical and lipoprotein binding properties of apo-B100-apo(a), the protein moiety of lipoprotein (a). *J Lipid Res*, 1990; 31: 909-13.
 24. Chapman MJ, Huby T, Fabienne N, Thillet J - Lipoprotein(a): implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis*, 1994;110: S69-S75.
 25. Haberland ME, Fless GM, Scanu, Fogelman AM - Malondialdehyde modification of Lp(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem*, 1992; 267: 4143-8.
 26. Loscalzo J - Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*, 1990;10: 672-7.
 27. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF - A potential basis for the thrombotic risks associated with Lp(a). *Nature*, 1989; 339: 301-5.
 28. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL - Lipoprotein (a) modification of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, 1989; 339: 303-5.
 29. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless FM, Scanu AM - Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*, 1990;10: 240-6.
 30. Rouy D, Graihle P, Nigon F, Chapman MJ, Angles-Cano E - Lipoprotein (a) impairs the generation of plasmin by fibrin bound t-PA in vitro studies in a plasma milieu. *Arterioscler Thromb*, 1991;11: 629-32.
 31. Smith EB, Cochran S - Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from LDL, II: preferential immobilization of Lp(a). *Atherosclerosis*, 1990; 84: 173-6.
 32. Secondary prevention of coronary disease with lipid-lowering drugs. *Lancet*, 1989; 1: 473-6.
 33. Carvalho ACA, Colman RW, Lees RS - Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Eng J Med*. 1974; 290: 434-6.
 34. Brook G, Winterstein G, Aviram M - Platelet function and lipoprotein levels after plasma-exchange in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Sci*, 1983; 64:637-40.
 35. Carvalho ACA, Lees RS - Platelet, intravascular coagulation and fibrinolysis in hyperlipidemias: relationship to thrombo-embolic complications. *Acta Med Scand*, 1980; 642:101-5.
 36. Gross PL, Rand ML, Barrow DV, Packham MA - Platelet hypersensitivity in cholesterol fed rabbits: enhancement of thromboxane A2-dependent and thrombin-induced, thromboxane A2-independent platelet responses. *Atherosclerosis*, 1989; 88: 77-82.
 37. Tremoli E, Camera M, Stragliotto E - Functional and biochemical parameters of monocytes from patients with type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*, 1989; 62: 132-5.
 38. Dresel HA, Via DP, Stöhr M et al - Observations on leukocytes from patients with severe familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 1986; 6: 259-63.
 39. Wilhelmsen L, Svärdsudd 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.
 40. Stone MC, Thorp JM - Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J Roy Coll Gen Pract*, 1985; 35: 565-9.
 41. Heinrich J, Schulte H, Balleisen L, Assmann G, Van de Loo J - Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM Study. *Thromb Haemostas*, 1991; 65: 815-9.
 42. Kannel WB, Wofb PA, Castelli WP, D'Agostino RB - Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 1987; 258: 1183-7.
 43. Lowe GDO, Drummond MM, Third JLHC et al - Increased plasma fibrinogen and platelet-aggregates in type II hyperlipoproteinemia. *Thromb Haemostas*, 1979; 42: 1503-6.
 44. Simpson HCR, Mann JI, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, Woolf L - Hypertriglyceridemia and hypercoagulability. *Lancet*, 1983; 2: 786-9.
 45. Broze Jr GJ - Endothelial injury, coagulation, and atherosclerosis. *Coronary Artery Disease*, 1991; 2:131-5.
 46. Hunt BJ - The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Curr Op Cardiol*, 1990; 5: 758-64.