

Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Μ. Δούμας
Α. Τσακίρης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναζήτηση νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου πηγάζει αφενός από την απουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου σε αρκετούς ασθενείς με καρδιαγγειακά επεισόδια και αφετέρου από την αναγνώριση του κεντρικού ρόλου της φλεγμονής και της θρόμβωσης στα οξεία στεφανιαία επεισόδια. Είναι βέβαια απαραίτητο να γίνει διαχωρισμός εάν μία προτεινόμενη ουσία είναι πραγματικός παράγοντας κινδύνου ή αποτελεί απλά ένα επιφανόμενο της αθηρωματικής διαδικασίας. Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (μία πρωτεΐνη οξείας φάσης) αποτελεί την πλέον διερευνημένη ουσία, αλλά υπάρχει αντιγνώμια στη διεθνή βιβλιογραφία εάν θα πρέπει να συμπεριληφθεί στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν μία τέτοια χρήση, αν και δεν είναι ακόμη επαρκή για να εξασφαλίσουν την καθολική αποδοχή της. Ακόμη, η ομοκυστεΐνη και το ινωδογόνο διαθέτουν πληθώρα μελετών συσχέτισης με τα καρδιαγγειακά επεισόδια, χωρίς όμως να αποσαφηνιστεί η θέση τους στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Πολλοί άλλοι δείκτες της φλεγμονής έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμη ανεπαρκή. Τέλος, αρκετές ουσίες που συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης και της ινωδολύσης έχουν συσχετισθεί με τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, χωρίς όμως να υπάρχει ακόμη γενική αποδοχή του ρόλου τους.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο, μετά το 1918 και την επιδημία γρίπης. Έχει υπολογισθεί ότι το 2000 τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν υπεύθυνα για το 39% όλων των θανάτων στις ΗΠΑ και αποτελούσαν έναν παράγοντα στο 60% των θανάτων. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ περισσότερα από 60 εκατομμύρια άτομα υποφέρουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, από τα οποία τα 35 εκατομμύρια είναι ηλικίας μικρότερης των 65 ετών¹. Στην Ευρώπη τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 49% όλων των θανάτων και το 30% των θανάτων πριν την ηλικία των 65 ετών². Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τον υπ' αριθμόν 1 δολοφόνο σε όλον τον κόσμο, ευθυνόμενα για το 30% των θανάτων παγκοσμίως³. Το 30% των καρδιαγγειακών θανάτων θεωρείται πρόωμης εμφάνισης, καθώς επι συμβαίνει πριν από τα 75 έτη που είναι το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης. Θεωρείται πως η εξάλειψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων θα αύξανε το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 7 έτη. Τα νοσήματα αυτά εμφανίζουν σημαντικό οικονομικό κόστος, το οποίο για το έτος 2003 υπολογίζεται στα 350 εκατομμύρια δολάρια. Η στεφανιαία νόσος είναι η συχνότερη αιτία αναπηρίας πριν από την

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Ελληνικού
Ερυθρού Σταυρού, Αθήνα

έξοδο στη σύνταξη με ποσοστό 19% στις ΗΠΑ.

Τέλος, επειδή ο σύγχρονος τρόπος διαβίωσης οδηγεί σε αυξημένη εμφάνιση των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) και ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού αυξάνεται, υπολογίζεται ότι η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων θα εμφανίσει αύξηση εάν δεν αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά. Η Ευρώπη έχει τους περισσότερους ηλικιωμένους και υπολογίζεται ότι το 2050 ο ένας στους τρεις Ευρωπαίους θα είναι πάνω από 65 ετών⁴.

Η αναζήτηση νεότερων καρδιακών παραγόντων κινδύνου πηγάζει από την πεποίθηση ότι οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου εξηγούν μόνο το 50% των καρδιαγγειακών επεισοδίων⁵⁻⁷. Στην καθημερινή κλινική πράξη, δεν είναι λίγοι οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς να μπορεί να αναγνωρισθεί κάποιος από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Φαίνεται λοιπόν ότι θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να ανευρεθούν νεότεροι παράγοντες, οι οποίοι θα μπορούν να μας δώσουν επιπλέον πληροφορίες για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα τελευταία έτη έχει αναγνωρισθεί ο κεντρικός ρόλος της φλεγμονής και της θρόμβωσης στην παθοφυσιολογία της αθηρωματώδους νόσου και την εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Πολλά λοιπόν από τα μόρια που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία και τη θρόμβωση έχουν εξετασθεί για την πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Η αθηρωματώδης νόσος είναι μία πολυπαράγοντική νόσος με πολλά στάδια κατά την εξέλιξή της. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει εδραιωθεί η άποψη ότι η φλεγμονή παίζει κυρίαρχο ρόλο σε όλα τα στάδια εξέλιξης της αθηρωμάτωσης, από την έναρξή της μέχρι την εμφάνιση των επιπλοκών της νόσου⁸. Από παθοφυσιολογικής άποψης, όλα τα στάδια εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας μπορούν να θεωρηθούν ως μία φλεγμονώδη απάντηση σε βλαπτικούς παράγοντες, όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, το κάπνισμα και η υπέρταση^{9,10}. Αυτοί οι βλαπτικοί παράγοντες προάγουν το σχηματισμό ουσιών που προκαλούν δυσλειτουργία στη φυσιολογική ομοιοστατική λειτουργία του ενδοθηλίου, προάγοντας

τη φλεγμονώδη διαδικασία. Συνοπτικά, φαίνεται ότι η έκφραση μορίων προσκόλλησης από το βεβλαμμένο ενδοθήλιο προάγει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων ευνοεί τη μετανάστευση των μονοκυττάρων υπενδοθηλιακά. Η μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και η επακόλουθη πρόσληψη λιποπρωτεϊνών από τη χοληστερόλη σηματοδοτούν την έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Η συνεχιζόμενη έκθεση στους βλαπτικούς παράγοντες διαιωνίζει την προσέλκυση και συνάθροιση μακροφάγων, μαστοκυττάρων και T λεμφοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν κυτταροκίνες που πολλαπλασιάζουν τη φλεγμονώδη διεργασία και προάγουν τη μετανάστευση και ανάπτυξη των λείων μυϊκών ινών του έσω χιτώνα. Με τη διαδικασία αυτή έχουμε την αύξηση της αθηρωματικής βλάβης, όπου η φλεγμονή φαίνεται ότι παίζει κυρίαρχο ρόλο, όπως επίσης και στη διαδικασία της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας. Πραγματικά, η φλεγμονώδης διαδικασία προκαλεί λέπτυνση της ινώδους κάψας που περιβάλλει την αθηρωματώδη πλάκα με αποτέλεσμα να την καθιστά ευένδοτη σε ρήξη της. Η διαδικασία αυτή προάγεται τόσο μέσω της απόπτωσης των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών της κάψας που προκαλείται από την οξειδωμένη LDL – χοληστερόλη, όσο και μέσω διάσπασης του κολλαγόνου από μεταλλοπρωτεϊνάσες που εκκρίνονται από τα μακροφάγα. Η διάσπαση της κάψας που επέρχεται οδηγεί σε έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης από τον υπενδοθηλιακό ιστό, ο οποίος ερχόμενος σε επαφή με την αιματική κυκλοφορία πυροδοτεί το μηχανισμό της πήξης και την παραγωγή θρόμβου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων¹¹⁻¹⁵.

Σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει η οξείδωση της LDL-χοληστερόλης από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών. Η οξειδωμένη LDL μπορεί να βλάψει περαιτέρω το ενδοθήλιο και επιπρόσθετα αυξάνει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων (μονοκύτταρα/μακροφάγα, T- λεμφοκύτταρα) στο αγγειακό τοίχωμα μέσω αύξησης του MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Επιπλέον προάγει την έκφραση αυξητικών παραγόντων, όπως ο M-CSF (macrophage colony stimulating factor). Το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO) είναι μία ισχυρή οξειδωτική ουσία που παράγεται από τα

ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα και συμβάλλει στην οξειδωση της LDL¹⁶. Είναι γνωστές οι ευνοϊκές δράσεις του NO στην αθηρωμάτωση μέσω αγγειοδιαστολής και ελάττωσης της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων. Οι δράσεις αυτές όμως εξασκούνται από το NO που παράγεται από το ενδοθήλιο μέσω της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS). Αντίθετα, το NO που παράγεται μέσω της επαγόμενης συνθετάσης του NO (iNOS) στα μακροφάγα εξασκεί αντιμικροβιακές δράσεις διαμέσου των ισχυρών οξειδωτικών ιδιοτήτων του. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το NO μέσω της iNOS συμβάλλει στην οξειδωση της LDL και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης¹⁷.

Ο παθογόνος μικροοργανισμός που συμβάλλει στην έναρξη της φλεγμονής παραμένει ακόμη ανεξακριβωτός. Τα χλαμύδια της πνευμονίας είναι ο πρώτος μικροοργανισμός που ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση της φλεγμονώδους αντίδρασης, ενώ κάποιες μελέτες υπάρχουν και για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, τον κυτταρομεγαλοϊό^{18,19}, και τον ιό του απλού έρπητα²⁰. Έχει παρατηρηθεί σε μεγάλο αριθμό ορο-επιδημιολογικών μελετών συσχέτιση μεταξύ της προηγηθείσας λοίμωξης από χλαμύδια της πνευμονίας και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου^{21,22}. Επιπλέον, τα χλαμύδια έχουν ανιχνευθεί στις αθηρωματικές βλάβες προσβεβλημένων στεφανιαίων αγγείων²³. Ακόμη, χλαμύδια έχουν ανιχνευθεί στα μονοκύτταρα ασθενών με ΣΝ με τη χρήση PCR²⁴. Τέλος, σε in vitro μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι τα χλαμύδια προάγουν την παραγωγή αφροκυττάρων, συμμετέχοντας έτσι άμεσα στη διαδικασία της αθηρογένεσης²⁵.

Η θεωρία της συμμετοχής της λοίμωξης στην εμφάνιση της αθηρωμάτωσης ενισχύεται από δύο ακόμη παρατηρήσεις. Η πρώτη (αν και αρκετά προκλητική και ίσως κάπως αυθαίρετη) συσχετίζει την ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά το 1970 στο Δυτικό κόσμο με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών στην κοινότητα²⁶. Η δεύτερη αφορά την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών επεισοδίων και χρήσης τετρακυκλικών στη Νορβηγία²⁷. Παρόλο που τα στοιχεία από τις πρώτες πιλοτικές μελέτες-χρήσεις μακρολιδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{28,29}, οι μεγαλύτερες μελέτες που ακολούθησαν δεν επιβεβαίωσαν τα ευνοϊκά αποτελέσματα της χρήσης των μακρολιδίων^{30,31}.

Η επικρατέστερη σήμερα θεωρία είναι ότι δεν υπάρχει ένας μόνο παθογόνος μικροοργανισμός υπεύθυνος για την πυροδότηση της φλεγμο-

νης, αλλά πολλαπλές λοιμώξεις από διαφορετικούς μικροοργανισμούς μπορούν να βλάψουν το ενδοθήλιο και να προκαλέσουν φλεγμονώδη απόπτωση του τοιχώματος των αγγείων^{32,33}.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι πολλοί δείκτες φλεγμονής έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συγκεκριμένα, έχουν μελετηθεί οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές ορού Α, ινωδογόνο), κυτταροκίνες (ιντερλευκίνη 1β, ιντερλευκίνη 6, ιντερλευκίνη 18, TNFα, CD40) και μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη). Τα περισσότερα στοιχεία υπάρχουν για την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το CD40, την ιντερλευκίνη 6 και την ιντερλευκίνη 18.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Ή ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Θα πρέπει να διευκρινισθεί εάν η υπό εξέταση ουσία είναι παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο ή είναι απλά δείκτης της νόσου. Δηλαδή, εάν ο παράγοντας αυτός συμμετέχει παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση της νόσου ή αποτελεί μόνο ένα δείκτη, ένα επιφανιόμενο, ένα αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου.

Ακόμη, θα πρέπει να ξεκαθαριστεί εάν ο παράγοντας αυτός μπορεί να τροποποιηθεί με συντηρητική ή φαρμακευτική αγωγή. Και εάν αυτό είναι δυνατό, εάν η μεταβολή του παράγοντα αυτού οδηγεί σε ελάττωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Τα χαρακτηριστικά ενός αποδεκτού παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο είναι:

1. να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα αυτού και της εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών,
- 2 να είναι ανεξάρτητος από τους άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου,
3. να βελτιώνει τη δυνατότητα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από τους παραδοσιακούς παράγοντες,
4. να υπάρχουν πληθυσμιακά νορμογράμματα ώστε να μπορούν να ερμηνευθούν τα ευρήματα,
5. να υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος υπολογισμού, χωρίς σημαντικές αποκλίσεις,
6. το κόστος υπολογισμού να είναι αποδεκτό.

C ANTIΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP)

Η CRP είναι μία μη γλυκοζυλιωμένη πενταμερής πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των πε-

ντραξινών. Έχει μοριακό βάρος 118.000 Da και το γονίδιο που την κωδικοποιεί εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1. Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι τα βασικά επίπεδα της CRP επηρεάζονται σημαντικά από κληρονομούμενους χαρακτήρες. Η ημιπερίοδος ζωής της είναι περίπου 19 ώρες τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις και συνεπώς τα επίπεδα της εξαρτώνται από το ρυθμό σύνθεσής της. Η παραγωγή της γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Πρόσφατα δεδομένα όμως δείχνουν ότι παράγεται επίσης στους νεφρούς, στα κυψελιδικά μακροφάγα, στους νευρώνες, καθώς και στις αθηρωματικές βλάβες (από τα μακροφάγα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών). Η παραγωγή της επηρεάζεται κυρίως από την ιντερλευκίνη-6, ενώ τόσο ο TNFα όσο και η IL-1 επάγουν την έκκρισή της. Ο λιπώδης ιστός (που έως πρόσφατα θεωρούνταν μία σχετικά αδρανής αποθήκη τριγλυκεριδίων) έχει δείξει ότι παράγει κυτταροκίνες, όπως η IL-6 και ο TNF-α, που συμβάλλουν στην παραγωγή CRP³⁴. Εξάλλου, και η φλεγμονώδης διαδικασία πυροδοτεί έναν καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών που προάγουν την παραγωγή CRP.

Η εισαγωγή μεθόδων υψηλής ευαισθησίας για τη μέτρηση της CRP (high sensitivity CRP) επέτρεψε την ευρεία μέτρηση των βασικών επιπέδων της CRP καθώς μπορούν αξιόπιστα να ανιχνευθούν επίπεδα έως 0,3 mg/L.

Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της CRP είναι συνήθως <10 mg/L, ενώ ανεύρεσή τους πάνω από την τιμή αυτή υποδηλώνει οξείες φλεγμονώδεις αντιδράσεις (λοιμώξη, τραύμα) ή συστηματικά νοσήματα. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας εξέδωσε πρόσφατα οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες τα άτομα με επίπεδα CRP κάτω από 1 mg/L θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ 1 και 3 mg/L ενδιάμεσου κινδύνου και πάνω από 3 mg/L υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η CRP είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσεως και συνεπώς τα επίπεδα της μεταβάλλονται σε οξείες καταστάσεις, όπως λοιμώξεις ή τραύματα. Συνεπώς, είναι δυνατό τέτοιες καταστάσεις να δώσουν ψευδώς υψηλές τιμές CRP και να κατατάξουν ένα άτομο σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πραγματικά, όταν τα επίπεδα της CRP προσδιορίστηκαν οκτώ φορές στη διάρκεια ενός εξαμήνου, σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν δύσκολο να τοποθετηθούν με σιγουριά σε μία από τις 3 ομάδες κινδύνου³⁵. Για το λόγο αυτό συνιστάται από την Αμερικανική Καρδιολογική Ε-

ταιρεία η διενέργεια δύο μετρήσεων της CRP με διαφορά δύο εβδομάδων και η χρήση του μέσου όρου των δύο τιμών για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου³⁶. Αντίθετα, αρκετοί ερευνητές προτείνουν τη χρησιμοποίηση της χαμηλότερης τιμής ως περισσότερο αντιπροσωπευτικής για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο³⁷. Θα πρέπει εδώ να τονισθεί η σημασία των φυσιολογικών τιμών της CRP. Η ανεύρεση τέτοιων τιμών έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και υποδεικνύει με σχετική βεβαιότητα την απουσία νόσου.

Στις καταστάσεις που έχουν συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα CRP συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, το μεταβολικό σύνδρομο και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας³⁸. Επιπλέον έχει φανεί ότι η CRP μπορεί να συμβάλλει αθροιστικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που έχουν εξορισμού αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν η CRP είναι >3 mg/L ο κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με επίπεδα CRP <3 mg/L.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις που ελαττώνουν την CRP, περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, τη διακοπή καπνίσματος και τη σωματική άσκηση. Η μέτρια χρήση αλκοόλ συνοδεύεται επίσης από χαμηλότερα επίπεδα CRP³⁹.

Αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακά νοσήματα ελαττώνουν τα επίπεδα της CRP. Πληθώρα δεδομένων δείχνει ότι οι στατίνες ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα της CRP ανεξάρτητα από τη μείωση των λιπιδίων⁴⁰⁻⁴². Άλλες φαρμακευτικές ουσίες με ανάλογη δράση είναι οι α-MEA, οι φιμπράτες, οι γλιταζόνες, οι υψηλές δόσεις α-τοκοφερόλης και η ασπιρίνη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο⁴³. Εξάλλου, η ασπιρίνη εμφανίζει τις ευνοϊκότερες επιδράσεις της στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στα άτομα που έχουν υψηλότερες τιμές CRP. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι β-αποκλειστές και οι αναστολές της Πβ-IIIα γλυκοπρωτεΐνης ελαττώνουν τα επίπεδα της CRP. Είναι όμως πιθανό και άλλες ουσίες να προκαλούν μείωση της CRP, καθώς πολλές μελέτες διεξάγονται γύρω από το θέμα αυτό.

CRP: ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ Ή ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Η CRP σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές που σχετίζονται με την αύξηση καρδιαγγειακού

κινδύνου εξασκεί μία πλειάδα δράσεων που προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης.

Πολλές *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν την αθηρωματώδη δράση της CRP. Επιπλέον, η εισαγωγή ανθρώπινου γονιδίου CRP σε διαγονιδιακά ποντίκια προάγει το σχηματισμό θρόμβου⁴⁴. Επιπρόσθετα, σε αθηρωματικές πλάκες έχει ανιχνευθεί η παρουσία τόσο CRP mRNA όσο και η ίδια η πρωτεΐνη⁴⁵⁻⁴⁷. Η επίδραση της CRP στην αθηρωματική διαδικασία μπορεί σχηματικά να διαιρεθεί σε τρία επίπεδα: α) στη δράση της στα ενδοθηλιακά κύτταρα, β) στη δράση της στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και γ) στη δράση της στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών. Συνοπτικά:

α) στα ενδοθηλιακά κύτταρα ελαττώνει την παραγωγή προστακυκλίνης και μονοξειδίου του αζώτου, δύο ουσιών που εμφανίζουν ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση και αναστέλλουν τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων^{48,49}. Από την άλλη πλευρά έχει φανεί ότι αυξάνει την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών (ενδοθηλίνη-1), προθρομβωτικών παραγόντων (PAI-1), κυτταροκινών (IL-6, IL-8), μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων (ICAM, VCAM, E-σελεκτίνη, MCP-1), εξασκώντας έτσι δράσεις που προάγουν την αθηρωμάτωση⁵⁰⁻⁵².

Πρόσφατα έχει δείχθει ότι η CRP προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει την αγγειογένεση, ενώ παράλληλα αυξάνει τη διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από τα CD14 κύτταρα⁵³.

Εξάλλου, η CRP επηρεάζει τη λειτουργία των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών, επηρεάζοντας την επιβίωση και τη διαφοροποίησή τους⁵⁴. Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην νεοαγγειογένεση και συνεπώς η ανασταλτική δράση της CRP στα κύτταρα αυτά μπορεί να ελαττώσει τη νεοαγγείωση στη χρόνια ισχαιμία των στεφανιαίων,

β) στα μονοκύτταρα/μακροφάγα αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, την παραγωγή κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α), την έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης, την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL, την προσκόλληση των κυττάρων αυτών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη χημειοταξία τους, καθώς και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1)^{55,56},

γ) στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών ρυθμίζει προς τα άνω τους AT1 υποδοχείς της αγγειο-

τενσίνης II, αυξάνει τη μετανάστευση και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, αυξάνει την παραγωγή NO μέσω της επαγόμενης συνθετάσης του NO και την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και τέλος αυξάνει την έκφραση πρωτεϊνικών παραγόντων που επάγουν τη φλεγμονή όπως η MAP-κινάση και ο NFκB⁵⁷.

CRP ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ένα σημαντικό θέμα για έναν υποψήφιο νέο παράγοντα κινδύνου είναι εάν ο παράγοντας αυτός προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ατόμου. Δεδομένα από την Physicians' Health Study έδειξαν ότι η CRP προσφέρει βελτιωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου (επιπρόσθετα στην ολική και την LDL χοληστερόλη) στην πρόγνωση των καρδιακών επεισοδίων. Η ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και CRP είχε σχετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο υψηλότερο από το γινόμενο των δύο μεμονωμένων σχετικών κινδύνων⁵⁸. Στην Womens' Health Study τα επίπεδα CRP αποτελούσαν ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με την LDL-χοληστερόλη⁵⁹. Τα επίπεδα της CRP είχαν προγνωστική αξία για όλες τις υποομάδες που σχηματίστηκαν ανάλογα με τα επίπεδα της LDL ή τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με την εξίσωση του Framingham. Μία χωριστή υπο-ανάλυση των γυναικών με μεταβολικό σύνδρομο επιβεβαίωσε τις επιπρόσθετες πληροφορίες της CRP σ' αυτήν την ομάδα ασθενών⁶⁰.

Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που δείχνει ότι η CRP συμβάλλει στην πρόγνωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων επιπρόσθετα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Σε προοπτικές μελέτες, έχει δείχθει ότι υγιείς άνδρες και γυναίκες με υψηλά επίπεδα CRP εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων⁶¹. Ακόμη, η CRP συσχετίζεται με υποκλινική επασβέσωση των επικάρδιων στεφανιαίων αγγείων τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες⁶², και είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με αιφνίδιο θάνατο καρδιακής αιτιολογίας⁶³. Υψηλά επίπεδα CRP συσχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent⁶⁴.

Εξάλλου, η CRP σχετίζεται με αθηρωμάτωση

και στα άλλα αγγεία. Συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα CRP είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες⁶⁵, ενώ συσχετίζονται και με πρόωμη εμφάνιση αθηρωμάτωσης στα αγγεία αυτά⁶⁶.

CRP ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Έχουν δημοσιευθεί έως τώρα περισσότερες από 25 προοπτικές μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της CRP και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχει παρατηρηθεί μία θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του μελλοντικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Στην Physicians' Health Study (μία προοπτική μελέτη 14.916 ανδρών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρκίνου ή χρόνιας νόσου) διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μία βαθμιαία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των καρδιαγγειακών επεισοδίων⁶⁷. Συγκεκριμένα, τα άτομα με επίπεδα CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο είχαν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος: 2,9) εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με τα άτομα με CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο.

Στην Womens' Health Study (μία προοπτική μελέτη 28.263 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρκίνου) διαπιστώθηκαν ανάλογα ευρήματα⁶⁸. Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου των ατόμων με CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο ήταν περίπου τετραπλάσιος (RR: 4,4) σε σχέση με τα άτομα με CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος διατηρούνταν και στην υποομάδα των ασθενών που είχαν χαμηλά επίπεδα λιπιδίων (LDL <130 mg/dl).

Στη Framingham Offspring Study (προοπτική μελέτη 3037 ατόμων, 1681 γυναίκες) ο κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε μία επταετία ήταν 2,2 φορές μεγαλύτερος στα άτομα με CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο⁶⁹.

Ενώ οι παλαιότερες μελέτες ανέφεραν τριπλασιασμό ή ακόμη και τετραπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικά μικρότερος. Σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις όλων των σχετικών μελετών φαίνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι 1,7-2,0 για τα

επίπεδα της CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τρίτημόριο^{70,71}.

Στην πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των δημοσιευμένων μελετών φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι 1,58 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τρίτημόριο⁷². Εάν μάλιστα ληφθούν υπ' όψιν μόνο οι μεγαλύτερες μελέτες (>500 συμβάματα) ο σχετικός κίνδυνος περιορίζεται στο 1,49. Εξάλλου, από τα ευρήματα της μελέτης του Reykjavik φαίνεται ότι η CRP είναι πολύ ασθενέστερος παράγοντας κινδύνου από την υπερλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα⁷².

Θα πρέπει να τονισθεί ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τις τιμές των λιπιδίων, το δείκτη μάζας σώματος, τη γλυκόζη, το διαβήτη τύπου II, τη φυσική δραστηριότητα και την ηλικία^{73,74}. Θα πρέπει συνεπώς να γίνεται στις μελέτες διόρθωση για όλους τους παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ CRP ΚΑΙ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

Δύο πολύ σημαντικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2005 ενισχύουν την άποψη ότι η ελάττωση της CRP έχει ευνοϊκά αποτελέσματα. Στη μελέτη REVERSAL (μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 502 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, οι οποίοι έλαβαν 40 mg πραβαστατίνης ή 80 mg ατορβαστατίνης) φάνηκε ότι η ελάττωση της CRP επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, και η συσχέτιση αυτή είναι σημαντική και ανεξάρτητη από την ελάττωση των λιπιδίων⁷⁵.

Στη μελέτη PROVE IT-TIMI 22 (μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 3745 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, οι οποίοι έλαβαν 40 mg πραβαστατίνης ή 80 mg ατορβαστατίνης) οι ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα CRP μετά τη χορήγηση στατίνης είχαν καλύτερη κλινική έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα CRP⁷⁶. Επιπρόσθετα, την καλύτερη κλινική έκβαση είχαν οι ασθενείς με χαμηλή LDL-χοληστερόλη (<70 mg/dl) και χαμηλή CRP (<1 mg/L) μετά τη χορήγηση στατίνης.

Η CRP ΩΣ ΝΕΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η προσθήκη της CRP στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πρόγνωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και να αποδειχθεί εξαιρετικά σημαντική κλινικά.

Οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας θεωρούν ότι η μέτρηση της CRP είναι προαιρετική με σκοπό να ανακαλύψουμε τα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο που εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από αυτήν και ιδιαίτερα τα άτομα ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου (10-20% την επόμενη δεκαετία)⁷⁷. Αυτή η επιπρόσθετη πληροφορία μπορεί να μας καθοδηγήσει στην περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

Πιστεύουμε ότι χρειάζονται ακόμη αρκετά στοιχεία σχετικά με την CRP, ώστε να συμπεριληφθεί στους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρώτα απ' όλα χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την ελάττωση της CRP. Επίσης, καθώς δεν υπάρχουν έως τώρα φαρμακευτικές ουσίες που να μειώνουν επιλεκτικά και μόνο την CRP, θα υπάρχουν δυσκολίες να εξακριβωθεί η ανεξάρτητη ευνοϊκή δράση της ελάττωσης της CRP. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα σε ποιους πληθυσμούς θα πρέπει να προσδιορίζεται η CRP. Για παράδειγμα, ποια είναι η σημασία της μέτρησης της CRP σε άτομα χωρίς κανένα άλλο παράγοντα κινδύνου ή σε άτομα που έχουν όλους τους παράγοντες κινδύνου; Θα πρέπει να διανυθεί αρκετός δρόμος πριν συμπεριληφθεί η CRP στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΑΛΛΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

CD40 / CD40L

Το CD40 είναι μία μεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF, ενώ το CD40L ανήκει στην οικογένεια του TNF. Τα μόρια αυτά συνεκφράζονται από όλα τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, όπως τα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων⁷⁸. Το σύστη-

μα CD40 / CD40L αναγνωρίστηκε αρχικά στα T και B λεμφοκύτταρα ως συμμετέχον στην ενεργοποίηση των B από τα T λεμφοκύτταρα^{79,80}. Και τα δύο μόρια έχουν ανευρεθεί στις αθηρωματικές πλάκες, τόσο στην πρόιμη όσο και στην όψιμη φάση της αθηρωματικής διαδικασίας^{81,82}. Σε πειραματόζωα, η αδρανοποίηση του συστήματος αυτού με εξουδετερωτικά αντι-CD40L αντισώματα είχε ως αποτέλεσμα τη δραστική ελάττωση τόσο του σχηματισμού όσο και της εξέλιξης αθηρωματικών βλαβών^{83,84}. Η διαλυτή μορφή του CD40L (soluble CD40L) προέρχεται κυρίως από τα αιμοπετάλια και αυξημένα επίπεδα του μορίου αυτού έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, ΣΔ τύπου I και II, καθώς και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη⁸⁵⁻⁸⁹. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα sCD40L έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα⁹⁰.

Το αρχικό ερέθισμα για την πυροδότηση της έκφρασης του συστήματος CD40 / CD40L παραμένει αδιευκρίνιστο, αλλά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η οξειδωμένη LDL μπορεί να διαδραματίζει αυτόν τον ρόλο⁹¹. Πραγματικά, η οξειδωμένη LDL προάγει την έκφραση των δύο μορίων στα μακροφάγα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων⁹¹. Η έκφραση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που ανταγωνίζονται την παραγωγή NO από το ενδοθηλίο⁹². Το σύστημα αυτό σε συνεργασία με τη διέγερση του ενδοθηλίου πυροδοτεί την έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Η πρόσδεση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών προάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) που ευοδώνουν τη συνάθροιση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης^{93,94}. Εξάλλου, παρόμοια δράση έχει και η παραγωγή IL-1, IL-6, TNF-α και MCP-1 που επάγεται από το CD40L^{94,95}.

Εξάλλου, το CD40L συμβάλλει και στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Η πρόσδεση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και τα μακροφάγα προάγει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1, MMP-8 και MMP-13) με αποτέλεσμα αποσταθεροποίηση της πλάκας⁹⁵. Αντίθετα, όταν διακόπτεται η οδός του CD40 η ποσότητα του κολαγόνου και επομένως η σταθερότητα της πλάκας αυξάνονται⁹⁶.

Εξάλλου, το CD40 προάγει την έκφραση του

ιστικού παράγοντα της πήξης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων^{97,98}, προάγοντας έτσι τη θρομβωτική διαδικασία και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Επιπλέον, η πρόσδεση του CD40 στα αιμοπετάλια προάγει την ενεργοποίησή τους και την περαιτέρω εξέλιξη του σχηματισμού θρόμβου⁹⁹. Τέλος, το CD40L αναστέλλει τη μεταμόσχευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, εμποδίζοντας έτσι την επανεπιθηλιοποίηση της ραγείσας αθηρωματικής πλάκας.

Ιντερλευκίνη-18

Η ιντερλευκίνη-18 η οποία ανήκει στην οικογένεια των ιντερλευκινών, παίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσιακό μηχανισμό μέσω επαγωγής της παραγωγής IFN- γ από τα T-κύτταρα¹⁰⁰. Η IL-18 μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα της στα T-βοηθητικά (Th)1 κύτταρα (ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα των λείων μυϊκών ινών, μακροφάγα) επάγει την έκκριση IL-1 β , TNF- α και IL-6 μέσω της IFN- γ , ενώ από την άλλη οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν τη γονιδιακή έκφραση της IL-18 δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που προάγει τη φλεγμονώδη διαδικασία¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

Η IL-18 εκφράζεται στις αθηρωματώδεις πλάκες, κυρίως στα μακροφάγα κύτταρα^{102,105}. Έχει βρεθεί σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση mRNA της IL-18 στις ασταθείς πλάκες, και επιπλέον έχουν παρατηρηθεί σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-18 σε ασθενείς με ΕΜ ή ασταθή στηθάγχη¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η IL-18 έχει φανεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια¹⁰⁶. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η IL προάγει την αθηρωματώδη διαδικασία. Συγκεκριμένα, η εξωγενής χορήγηση IL-18 σε πειραματόζωα αυξάνει το μέγεθος των αθηρωματικών βλαβών¹⁰⁸, ενώ ο αποκλεισμός της δράσης της προλαμβάνει το σχηματισμό νέων βλαβών και επιβραδύνει την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών που υπάρχουν¹⁰⁹.

Η IL-18 προάγει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1^{102,110}. Επιπρόσθετα, η IL-18 εμφανίζει έντονη χημειοτακτική δράση για τα T κύτταρα προάγοντας τη συνάθροιση τους στην αθηρωματική πλάκα¹¹¹. Τέλος, η IL-18 αυξάνει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1, MMP-9, MMP-13) εξασθενώντας έτσι την ινώδη κάψα των αθηρωματικών πλακών και συμβάλλοντας στη ρήξη τους¹⁰².

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 είναι μία κυτταροκίνη της κυκλοφορίας που έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αθηρωματικής φλεγμονώδους διαδικασίας. Η IL-6 προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης των LDL υποδοχέων στα μακροφάγα και αυξάνει τα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου. Η IL-6 ρυθμίζει επίσης την έκφραση και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1 και ο TNF α ¹¹². Καθώς οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή της CRP, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP αντανακλούν τη δράση της IL-6, αν και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την τεκμηρίωση αυτής της υπόθεσης.

Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα IL-6 συνδέονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και στα δύο φύλα, ενώ τα αυξημένα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων του TNF α συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μόνο στις γυναίκες¹¹³.

Η χρήση των δεικτών της φλεγμονής στον υπολογισμό του κινδύνου

Οι δείκτες της φλεγμονής, εκτός της CRP, δίνουν αρκετές υποσχέσεις ως προς τη χρησιμοποίησή τους στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρά ταύτα, η χρήση τους περιορίζεται από την αστάθεια που υπάρχει στον υπολογισμό τους, την έλλειψη αξιόπιστων μεθόδων για χρήση σε έλεγχο ρουτίνας, την έλλειψη σταθμισμένων μεθόδων και προπάντων την έλλειψη επαρκών δεδομένων για τον ακριβή ρόλο τους στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Άλλοι πιθανοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Πολλοί άλλοι παράγοντες έχουν εξετασθεί ως πιθανοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεδομένα υπάρχουν για την ομοκυστεΐνη, τον υποδοχέα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1), τη φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂, lipoprotein associated phospholipase A₂) και το διαλυτό τμήμα της (sPLA₂, soluble phospholipase A₂), τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για την ομοκυστεΐνη, τα οποία και θα αναλυθούν εκτενέστερα.

Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο παράγωγο του μεταβολισμού της μεθειονίνης, ενός απαραίτητου αμινοξέος που λαμβάνεται με την τροφή. Η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται είτε μέσω σουλφυλίωσης σε κυστεΐνη (μηχανισμός που εξαρτάται από τη βιταμίνη B₆) είτε μέσω επαναμεθυλίωσης σε μεθειονίνη (μηχανισμός που εξαρτάται από τη βιταμίνη B₁₂). Σε όλα τα στάδια μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, το φυλλικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είναι υψηλότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση (πιθανώς λόγω της δράσης των οιστρογόνων) και αυξάνουν με την ηλικία (πιθανώς λόγω της φυσιολογικής προοδευτικής ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας).

Η ανεπάρκεια βιταμινών (φυλλικό οξύ, βιταμίνη B₆ και βιταμίνη B₁₂) είναι η σημαντικότερη αιτία υπερομοκυστεϊναιμίας είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης (ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι), είτε λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης (φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου), είτε λόγω αυξημένης κατανάλωσης, είτε λόγω επίδρασης διαφόρων φαρμάκων (μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη, φιμπράτες, θεοφυλλίνη, μεθορμίνη, αντιεπιληπτικά, κυκλοσπορίνη, κ.α.). Ακόμη, αρκετές καταστάσεις συνοδεύονται από υπερομοκυστεϊναιμία (νεφρική ανεπάρκεια, κάπνισμα, ψωρίαση, υποθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καφέ, χρόνιος αλκοολισμός). Τέλος, μεταλλάξεις στα γονίδια MTHFR (μεθυλενοτετραϋδροφολική ρεδοουκτάση), CBS (βήτα συνθετάση της κυσταθειονίνης) και συνθετάση της μεθειονίνης, αποτελούν το γενετικό υπόστρωμα της υπερομοκυστεϊναιμίας.

Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζει ορισμένες ιδιαιτερότητες καθώς δε γίνεται καταβολισμός της σε κυστεΐνη και έτσι τα κύτταρα αυτά είναι περισσότερο επιρρεπή και ευαίσθητα στις δράσεις των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης¹¹⁴. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης επηρεάζουν την αρχιτεκτονική των αγγείων, προκαλούν βλάβη της δομής των κυττάρων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, επάγουν τη δράση μεταγραφικών παραγόντων της φλεγμονής, αυξάνουν το οξειδωτικό stress, τη χημειοταξία και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, ενεργοποιούν το μηχανισμό της πήξης και αναστέλλουν την ινωδολύση^{115,116}.

Περισσότερες από 80 μελέτες έως σήμερα

έχουν συνδέσει την υπερομοκυστεϊναιμία με τα καρδιαγγειακά νοσήματα¹¹⁷. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο είναι μικρότερη από αυτήν που είχε παλαιότερα περιγραφεί και ότι ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε άτομα με ομοκυστεΐνη >15μmol/L είναι 1,4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα άτομα με ομοκυστεΐνη <10μmol/L¹¹⁸⁻¹²¹.

Συσχετίσεις εκτός από τη στεφανιαία νόσο, έχουν περιγραφεί με τη στένωση των καρωτίδων, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την άνοια και τη νόσο Alzheimer¹²²⁻¹²⁵.

Από την άλλη, τα στοιχεία δείχνουν ότι η υπερομοκυστεϊναιμία δεν προσφέρει επιπλέον στοιχεία στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με την εξίσωση του Framingham και συνεπώς δεν μπορεί να αναδείξει πληθυσμούς υψηλού κινδύνου που θα ωφεληθούν από τη θεραπευτική παρέμβαση¹²⁶. Στα δεδομένα αυτά οφείλεται το ότι η μέτρηση της ομοκυστεΐνης δε συμπεριλήφθηκε στις πρόσφατες Αμερικανικές οδηγίες για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου. Εξάλλου, στις ΗΠΑ από το 1998 έχει καθιερωθεί ο εμπλουτισμός των έτοιμων τροφών με φυλλικό για την πρόληψη νευρολογικών διαταραχών και έχει ελαττωθεί το ποσοστό ατόμων με υπερομοκυστεϊναιμία από 20% σε 10%¹²⁷ και συνεπώς υπολογίζεται ότι η υπερομοκυστεϊναιμία δε συμβάλλει ουσιαστικά στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Εξάλλου δεν υπάρχουν ακόμη πειστικά δεδομένα ότι η μείωση της ομοκυστεΐνης ελαττώνει τη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς μεγάλες προοπτικές μελέτες είναι τώρα σε εξέλιξη και τα δεδομένα θα είναι διαθέσιμα σε 2-4 έτη. Πάντως, σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο η χορήγηση φυλλικού παρ' όλο που ελάττωσε τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης δεν επηρέασε την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹²⁸.

Αν και η μέτρηση της ομοκυστεΐνης δε συνιστάται για ευρεία χρήση, ο υπολογισμός της θα ήταν χρήσιμος : α) σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, β) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όπου έχει δείχθει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ομοκυστεΐνης και καρδιαγγειακών επιπλοκών, γ) σε ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και δ) σε ασθενείς με ήδη υπάρχουσα στεφανιαία νόσο και αυτούς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, όπου η ομοκυστεΐνη διαχωρίζει τους ασθενείς υψηλού και χαμηλού κινδύνου¹²⁹.

Θρομβοφιλία και αθηρωμάτωση

Η σχέση μεταξύ θρόμβωσης και αθηρωμάτωσης είναι γνωστή για περισσότερο από έναν αιώνα, αλλά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν αρχίσει να ξεκαθαρίζουν πρόσφατα. Αποτελεί πλέον καθιερωμένη γνώση ότι ο σχηματισμός του θρόμβου σε μία ραγείσα αθηροσκληρωτική πλάκα αποτελεί την υποκείμενη βλάβη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων¹³⁰. Η αθηροθρόμβωση αποτελεί μία εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται πολλά γονίδια με τα προϊόντα τους, καθώς και η αλληλεπίδραση του γενετικού υλικού με το περιβάλλον. Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι πολλές από τις βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην αθηρογένεση είναι οι ίδιες με αυτές που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Από την άλλη, οι αιμοστατικοί παράγοντες δεν επηρεάζουν μόνο το σχηματισμό του θρόμβου αλλά έχουν και άμεση αθηρογόνο δράση¹³¹.

Ο μηχανισμός της πήξης είναι ένας πολύπλοκος συνδυασμός βιοχημικών, μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών που αποσκοπούν στην αιμόσταση και την ακεραιότητα των αγγείων. Πολλές από τις πρωτεΐνες της πήξης καθώς και πολυμορφισμοί στα γονίδια του πηκτικού μηχανισμού έχουν μελετηθεί για τη συμμετοχή τους στην αθηρωμάτωση. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν το ινωδογόνο, τον παράγοντα V, την προθρομβίνη, τον παράγοντα von Willebrand και τον ιστικό παράγοντα της πήξης.

Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που θεωρείται ότι αντανάκλα τη φλεγμονώδη διαδικασία κατά την αθηρογένεση^{132,133}, κυρίως λόγω της διέγερσης της παραγωγής από την IL-6¹³⁴. Εκτός από τη συμμετοχή του στον σχηματισμό του θρόμβου μετά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, το ινωδογόνο εξασκεί μία σειρά από δράσεις που προάγουν την αθηρογένεση^{135,136}. Συγκεκριμένα: α) αυξάνει τη χημειοταξία των μονοκυττάρων, β) επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, γ) ευδοώνει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, δ) προάγει την έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών από το ενδοθήλιο και αυξάνει τη διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, ε) αυξάνει τη συνάθροιση της LDL-χοληστερόλης και στ) προάγει τη μεταφορά της χοληστερόλης από τα αιμοπετάλια στα μονοκύτταρα/μα-

κροφάγα διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό αφροκυττάρων.

Τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου έχουν συσχετισθεί με τις αθηροθρομβωτικές διαταραχές. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα άτομα με επίπεδα ινωδογόνου στο ανώτερο τεταρτημόριο είναι 2,0 έως 2,5 φορές μεγαλύτερος από ότι στα άτομα με ινωδογόνο στο χαμηλότερο τεταρτημόριο^{137,138}. Στην μελέτη PRIME, η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα, φάνηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με στεφανιαία επεισόδια, και μάλιστα ότι ήταν σημαντικά υψηλότερα στην Β. Ιρλανδία σε σχέση με την Γαλλία¹³⁹. Υπολογίστηκε ότι το ινωδογόνο ευθύνεται για το 30% του αυξημένου κινδύνου στεφανιαίας νόσου που παρατηρείται στην Β. Ιρλανδία σε σχέση με την Γαλλία, ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου μόνο για το 25% του αυξημένου κινδύνου.

Ο πολυμορφισμός 455G/A της β-αλύσου του ινωδογόνου έχει συσχετισθεί με την προοδευτική εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, καθώς και με την αυξημένη εμφάνιση κενотоπιωδών εμφράκτων στον εγκέφαλο ιδιαίτερα σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁴⁰. Παρ' όλα αυτά σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι ο πολυμορφισμός αυτός εμφανίζει προστατευτική δράση από το έμφραγμα του μυοκαρδίου¹⁴¹.

Υπάρχουν λοιπόν πολλά αντικρουόμενα δεδομένα, τα οποία εάν προστεθούν στις μεθοδολογικές δυσχέρειες που υπάρχουν για τον ακριβή και αξιόπιστο υπολογισμό των επιπέδων του ινωδογόνου, αποδυναμώνουν τη χρησιμοποίησή του ως προγνωστικού παράγοντα για τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Παράγοντας von Willebrand

Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σχετικά με τη συσχέτιση του παράγοντα von Willebrand με τα καρδιαγγειακά νοσήματα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,23 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα αυτού⁷². Ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος από το 1,5 που είχε περιγραφεί σε παλαιότερη μετα-ανάλυση¹⁴².

Ινωδόλυση

Διαταραχή της ινωδόλυσης μπορεί να προκύψει από ανατροπή της ισορροπίας μεταξύ των ινωδολυτικών ενζύμων (ιστικός ενεργοποιητής του

πλασμινογόνου - tPA, ουροκινάση) και των φυσικών ανασταλτών τους (αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου - PAI-1)¹⁴³. Ο PAI-1 παράγεται κυρίως από το ήπαρ, το αγγειακό ενδοθήλιο και το λιπώδη ιστό¹⁴⁴. Τα επίπεδα του PAI-1 ρυθμίζονται από γονιδιακούς παράγοντες (πολυμορφισμός 4G/5G), τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, την αντίδραση οξειδίας φάσεως και νευροορμονικούς παράγοντες^{145,146}. Πειραματικά δεδομένα σε διαγονιδιακά ποντίκια δείχνουν ότι η υπερέκφραση του PAI-1 συνοδεύεται από θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών¹⁴⁷.

Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τις διαταραχές της ινωδόλυσης με αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μεσήλικες άνδρες¹⁴⁸, καθώς και αυξημένο κίνδυνο νέου εμφράγματος σε νεαρούς άνδρες¹⁴⁹. Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι τα βασικά επίπεδα του t-PA συνδέονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια^{150,151}, ενώ τα δ-διμερή (d-dimer, ένας δείκτης του μεταβολισμού της ινικής) είναι αυξημένα στους ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων¹⁵².

Παρ' όλα ταύτα, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν καταδεικνύουν ότι ο προσδιορισμός των ινωδολυτικών παραγόντων προσφέρει επιπλέον πληροφορίες σε σχέση με τους καθιερωμένους παράγοντες, ως προς την πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί που περιορίζουν τη δυνατότητα ευρείας χρήσης των δεικτών αυτών στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Νεότεροι έναντι καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου

Από την άλλη πλευρά φαίνεται σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ότι οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να δικαιολογήσουν το 75% των στεφανιαίων επεισοδίων¹⁵³. Επιπρόσθετα, υπολογίζεται ότι εάν καταφέρουμε να τροποποιήσουμε τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου θα ελαττωθεί η θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 75-90%^{154,155}.

Τέλος, παίρνοντας υπ' όψιν την επίδραση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και τα οφέλη από την τροποποίηση των παραγόντων αυτών, θα πρέπει τόσο η δημόσια πολιτική υγείας όσο και η

εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών να επικεντρωθεί στους παράγοντες αυτούς. Είναι γνωστό ότι η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης υποδιαγιγνώσκονται και υποθεραπεύονται. Εάν λάβουμε υπ' όψιν τον περιορισμένο χρόνο και τις περιορισμένες δαπάνες που έχουν στη διάθεσή τους οι ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην αντιμετώπιση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου.

SUMMARY

Doumas M, Tsakiris A. Emerging cardiovascular risk factors. *Arterial Hypertension 2005; 14: 13-28.*

Emerging cardiovascular risk factors have been proposed due to the fact that many patients with cardiovascular disease have no classic risk factors, and inflammation and thrombosis have been found to play a crucial role in the pathophysiology of acute coronary syndromes. It is important for a proposed factor to clarify whether it represents a real risk factor or just a marker of atherosclerotic disease. C reactive protein (CRP), an acute phase protein, has been extensively studied for its relationship with cardiovascular disease; however, an open debate exists in the literature whether it should be included as a cardiovascular risk factor. Several data suggest such an inclusion, although it seems that they're not adequate for its general acceptance as a cardiovascular risk factor. Homocysteine and fibrinogen have been related to cardiovascular disease in several studies; however, existing data are far from conclusive. Several markers of inflammation have been proposed as coronary artery disease risk factors, and are now being further investigated. Finally, factors involved in coagulation and fibrinolysis have been related to cardiovascular disease but are not generally accepted.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2003 Update. Dallas, Texas. Available at <http://www.americanheart.org>.*
2. *WHO Regional Publications. The European Health Report 2002. Copenhagen: WHO Europe. European series; 2002.*
3. *Bonow R, Smaha LA, Smith SC, et al. World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation 2002; 106: 1602-5.*
4. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease*

- Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2003; 10(suppl 1): S1-S78.
5. *Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G.* How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1409-11.
 6. *Hennekens CH.* Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-102.
 7. *Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL.* Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109 (suppl IV): 6-19.
 8. *Libby P, Ridker PM, Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
 9. *Libby P, Ridker PM.* Novel inflammatory markers of coronary risk. *Circulation* 1999; 100: 1148-50.
 10. *Plutzky J.* Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 10K-15K.
 11. *Ross R.* Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
 12. *Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al.* Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 727-33.
 13. *Shah PK.* Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999; 17: 271-81.
 14. *Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP.* Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 109(suppl III): III20-III26.
 15. *Libby P.* Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
 16. *Heinecke JW.* Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized LDL hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141: 1-15.
 17. *Detmers PA, Hernandez M, Mudgett J, et al.* Deficiency in inducible nitric oxide synthase results in reduced atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 3430-5.
 18. *Ellis RW.* Infection and coronary heart disease. *J Microbiol* 1996; 46:535-9.
 19. *Fernandez-Ortiz A, Fuster V.* Pathophysiology of coronary heart disease. *Clin Geriatr Med* 1996; 12:1-20.
 20. *Benditt EP, Barrett T, McDougall JK.* Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386-9.
 21. *Gupta S, Camm J.* Chronic infection in the etiology of atherosclerosis-the case for Chlamydia pneumoniae. *Clin Cardiol* 1997; 20: 829-36.
 22. *Orfilla JJ.* Seroepidemiological evidence for an association between chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 140(suppl 1): S11-S15.
 23. *Kuo CC, Campbell LA.* Is infection with Chlamydia pneumoniae a causative agent in atherosclerosis? *Mol Med Today* 1998; 4: 426-30.
 24. *Boman J, Soderberg S, Forsberg J.* High prevalence of chlamydia pneumoniae in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. *J Infect Dis* 1998; 178: 274-7.
 25. *Kalayoglu MU, Byrne GL.* Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia Pneumoniae – coronary artery disease association. *Arterioscler Thromb* 1998; 177: 725-9.
 26. *Muhlenstein JB.* Bacterial infections and atherosclerosis. *J Invest Med* 1998; 46: 396-402.
 27. *Saikku P, Leinonen M, Marttila K.* Serological evidence of an association of a novel Chlamydia-TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 2: 983-6.
 28. *Gupta S, Camm AJ.* Chlamydia pneumoniae, antimicrobial therapy and coronary heart disease: a critical overview. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 339-43.
 29. *Gurfinkel E, Bozovitch G, Daroca A, Beck E, Mautner B.* Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
 30. *Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al.* Working Group of leading Hospital Cardiologists. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation* 2003; 107: 1253-9.
 31. *Neumann FJ.* Chlamydia pneumoniae-atherosclerosis link: a sound concept in search for clinical relevance. *Circulation* 2002; 106: 2414-6.
 32. *Prasad A, Zhu J, Halcox JP, et al.* Predisposition to atherosclerosis by infection: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 184-90.
 33. *Fahdi IE, Gaddam V, Garza L, Romeo F, Mehta JL.* Inflammation, infection and atherosclerosis. *Brain Behav Immun* 2003; 7: 238-44.
 34. *Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V.* Inflammation, obesity, stress, and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
 35. *Sakkinen PA, Macy EM, Callas PW, et al.* Analytical and biologic variability in measures of hemostasis, fibrinolysis and inflammation: assessment and implications for epidemiology. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 261-7.
 36. *Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al.* Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease – Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2004; 110: e545-9.
 37. *Rifai N, Ridker PM.* Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using hsCRP and lipid screening. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
 38. *Jialal I, Devaeaj S.* Role of CRP in the assessment of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2003; 91: 200-2.
 39. *Lehman DW.* Novel serum cardiac risk biomarkers: risk assessment for primary prevention. *Prim Care Case Rev* 2003; 6(3): 121-8.
 40. *Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al.* Measurement of CRP for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001; 344: 1959-65.
 41. *Ridker PM, Rifai N, Pfeiffer MA, et al.* Long-term effects

- of pravastatin on plasma concentration of CRP. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
42. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al., for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on CRP levels: the Pravastatin Inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
 43. Jialal I, Devaraj I, Venugopal SK. CRP: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
 44. Danenberg A. Increased thrombosis after arterial injury in human CRP transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512-5.
 45. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated CRP production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-2.
 46. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of CRP and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
 47. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of CRP. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1398-1404.
 48. Venupogal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that CRP decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-41.
 49. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: CRP attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
 50. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of CRP. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
 51. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of CRP on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
 52. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JL, et al. Modulation of CRP-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
 53. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation – Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917-23.
 54. Verma S, Kuliszewski MA, Mickle DAG, et al. CRP attenuates endothelial progenitor cell survival and differentiation. *Can J Cardiol* 2002; 18(suppl B): 325-9.
 55. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. CRP in the arterial intima: role of CRP receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094-9.
 56. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. CRP-mediated LDL uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-7.
 57. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. CRP upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783-90.
 58. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. CRP adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-11.
 59. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of CRP and LDL levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
 60. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. CRP, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events; an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
 61. van der Meer I, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 838-42.
 62. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. CRP is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 1189-91.
 63. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated CRP values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105: 2019-23.
 64. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of CRP, Lpa and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: the Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1375-82.
 65. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. Elevated CRP constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1962-8.
 66. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003; 34: 58-63.
 67. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
 68. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
 69. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. CRP, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380-5.
 70. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, CRP, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 27: 1477-82.
 71. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
 72. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, et al. CRP and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
 73. de Maat MP, Kluft C. Determinants of CRP concen-

- tration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2: 189-95.
74. *Wener MH, Daum PR, McQuillan GM.* The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum CRP concentration. *J Rheumatol* 2000; 27: 2351-9.
 75. *Nissen S, Tuzku M, Schoenhagen P, et al.* Statin therapy, LDL cholesterol, CRP, and coronary artery disease – the REVERSAL study. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
 76. *Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.* CRP levels and outcomes after statin therapy – the PROVE IT-TIMI 22 study. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
 77. *Pearson TA, Mensah GA, Alexander WR, et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease – Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
 78. *Schonbeck U, Lippy P.* CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-103.
 79. *Lutgens E, Daemen M.* CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 27-32.
 80. *Phillips RP.* Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40L ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6930-2.
 81. *Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al.* Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931-6.
 82. *Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J, et al.* Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 2001; 87: 21-7.
 83. *Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al.* Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature* 1998; 394: 200-3.
 84. *Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al.* Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7458-63.
 85. *Garlichs CD, John S, Schmeisser A, et al.* Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 104: 2395-400.
 86. *Varo N, Vicent D, Libby P, et al.* Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003; 107: 2664-9.
 87. *Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al.* Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 614-20.
 88. *Blake GJ, Ostfeld RJ, Yucel K, et al.* Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma: an in vivo study with high resolution MRI. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e11-e14.
 89. *Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al.* Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-8.
 90. *Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al.* Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11.
 91. *Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al.* Oxidized LDL augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002; 106: 2888-93.
 92. *Urbich C, Dernbach E, Aicher A, et al.* CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002; 106: 981-6.
 93. *Lutgens E, Daemen M.* CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 27-32.
 94. *Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al.* CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591-4.
 95. *Schonbeck U, Lippy P.* CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-103.
 96. *Lutgens E, Cleutjens KB, Neeneman S, et al.* Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7464-9.
 97. *Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, et al.* Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor κB, and Egr-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 25032-9.
 98. *Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al.* CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 7-14.
 99. *Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al.* CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003; 92: 1041-8.
 100. *Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T-cells. *Nature* 1995; 378: 88-91.
 101. *Xu D, Chan WL, Leung BP, et al.* Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med* 1998; 188: 1485-92.
 102. *Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, et al.* Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 195: 245-57.
 103. *Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al.* IL-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 423-74.
 104. *Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al.* Interleukin-18 (IFN γ-inducing factor) induces IL-8 and IL-1β via TNFα production from non CD14+ human blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 711-21.
 105. *Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al.* Expression of IL-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 1598-1603.

106. *Blankeberg S, Tiret L, Bickel C, et al.* IL-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24-30.
107. *Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al.* Concentrations of interleukins, interferon, and CRP in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
108. *Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A.* IL-18 enhances atherosclerosis in apo-E (-/-) mice through release of interferon- γ . *Circ Res* 2002; 90: E34-8.
109. *Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al.* IL-18/IL-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001; 89: E41-5.
110. *Morel JC, Park CC, Woods JM, et al.* A novel role for IL-18 in adhesion molecule induction through NF κ B and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001; 276: 37069-75.
111. *Komai-Koma M, Gracie JA, Wei XQ, et al.* Chemoattraction of human T cells by IL-18. *J Immunol* 2003; 170: 1084-90.
112. *Ikeda U, Ito T, Shimada K.* IL-6 and acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2001; 24: 701-4.
113. *Pai JK, Pischon T, Ma J, et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610.
114. *Chen P, Poddar R, Tipa EV, et al.* Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues : implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999; 39: 93-109.
115. *Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R.* Vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. Implications for atherothrombotic disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 725-33.
116. *Stanger O, Weger M.* Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1444-54.
117. *Hackam DG, Anand SS.* Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-40.
118. *Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH.* Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.
119. *Wilson PW.* Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA* 2002; 288: 2042-3.
120. *The homocysteine studies collaboration.* Homocysteine and risk of ischaemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
121. *Mangoni AA, Jackson SHD.* Homocysteine and cardiovascular disease : current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112: 556-565.
122. *Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg ICH, et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1077-80.
123. *Boston AG, Rosenberg ICH, Silbershatz H, et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-5.
124. *Selhub J, Jaques PF, Bostom AG, et al.* Association between plasma homocysteine and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-91.
125. *Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-83.
126. *Ridker PM, Shih J, Cook TJ, et al, for the AFCAPS/ TexCAPS Investigators.* Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002; 105: 1776-9.
127. *Jaques PF, Selhub J, Bostom AG, et al.* The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-54.
128. *Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al.* Lowering homocysteine in patients with ischaemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the VISP randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-75.
129. *Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al.* Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
130. *Bonetti P, Lerman LO, Lerman A.* Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
131. *Eisenberg MS, Rabbani LE, Loscalzo J.* The relationship between thrombosis and atherosclerosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2003; p628-47.
132. *Willerson JT.* Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 469-78.
133. *Tracy RP.* Epidemiological evidence for inflammation in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 826-31.
134. *Fuller GM, Zhang Z.* Transcriptional control mechanism of fibrinogen gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 469-79.
135. *Rabbani LE, Loscalzo J.* Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 1994; 105: 1-7.
136. *Koenig W.* Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-9.
137. *Lind L.* Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203-14.
138. *Endler G, Mannhalter C.* Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta* 2003; 330: 31-55.
139. *Scarabin PY, Arveiler D, Arveiler P, et al.* Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2003; 166: 103-9.
140. *Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, et al.* Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor

- for lacunar stroke. *Stroke* 2003; 34(4): 886-91.
141. *Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, et al.* Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001; 104: 3063-8.
 142. *Whincup PH, Danesh J, Walker M, et al.* von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1764-70.
 143. *Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ.* Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353: SII5-9.
 144. *Saksela O, Rifkin DB.* Cell-associated plasminogen activation/regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 93-126.
 145. *Healy AM, Gelehrter TD.* Induction of plasminogen activator inhibitor-1 in HepG2 human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem* 1994; 269: 19095-100.
 146. *Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al.* Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1 in humans. *Hypertens* 1998; 32: 965-71.
 147. *Eren M, Painter CA, Atkinson JB, et al.* Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human PAI-1. *Circulation* 2002; 106: 491-6.
 148. *Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al.* High PAI and tPA levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-7.
 149. *Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al.* PAI in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
 150. *Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al.* Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1165-8.
 151. *Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al.* Prospective study of endogenous tPA and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-3.
 152. *Danesh J, Whincup P, Walker M, et al.* Fibrin d-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001; 103: 2323-7.
 153. *Magnus P, Beaglehole R.* The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: Time to end the "only 50%" myth. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2657-60.
 154. *Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al.* Low risk factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: Findings from 5 large cohorts of young and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282: 2012-8.
 155. *Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.