

Zaawansowanie procesu zapalnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz chorobą niedokrwienną serca

The advancement of inflammation in patients suffering from hypertension, diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease

Adam Iwaniuk¹,
Piotr J. Waciński²,
Bartosz Kondracki²,
Andrzej Wysokiński²

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Wstęp: Choroby sercowo-naczyniowe są dominującą przyczyną umieralności w Polsce i na świecie. U podłoża większości z nich leżą zmiany miażdżycowe. Koncepcja miażdżycy zmieniała się na przestrzeni lat. Najnowsze doniesienia podkreślają wpływ toczącego się procesu zapalnego na zapoczątkowanie i progresję tych zmian, rozpatrując miażdżycę jako chorobę zapalną. Celem omawianego badania była ocena częstości występowania podwyższonych wskaźników stanu zapalnego — charakteryzowanego przez białko C-reaktywne — oraz czynników prozakrzepowych — definiowanych przez poziom fibrynogenu — oraz zależności między wyżej wymienionymi czynnikami w surowicy pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 oraz chorobę niedokrwienną serca.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 157 pacjentów (41,15% kobiet; 58,85% mężczyzn), w średnim wieku 68,51 lat, chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 oraz chorobę niedokrwienną serca. Pacjentów wybrano spośród osób przyjętych na badanie koronarograficzne. Krew pobrano na badania laboratoryjne. Wyniki opracowano statystycznie.

Wyniki: Stwierdzono podwyższone poziomy CRP i fibrynogenu odpowiednio u 45,86% i 33,03% badanych. Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) zależność między poziomem białka C-reaktywnego a fibrynogenu. Przy wartościach fibrynogenu w zakresie normy średnia poziomu CRP wynosi 8,26 mg/l, natomiast w grupie z podwyższonym fibrynogenu — 20,46 mg/l. Średni wynik stężenia CRP i fibrynogenu to odpowiednio 12,54 mg/l oraz 4,62 g/l.

Wnioski: U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, częściej obserwuje się podwyższone poziomy markerów zapalnych. Biorąc pod uwagę wpływ stanu zapalnego na proces

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr J. Waciński
Klinika Kardiologii UM w Lublinie, SPSK4
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel./faks: 81 724 41 51
e-mail: piotr.wacinski@umlub.edu.pl;
iwaniuk.adam@gmail.com

miażdżycowy, sugeruje się zachowanie szczególnej ostrożności w sytuacji dalszego wzrostu tych parametrów (zakażenia, infekcje, urazy).

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 1, 13–19

słowa kluczowe: białko C-reaktywne, fibrynogen, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, niedokrwienie mięśnia sercowego

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality rate in Poland and throughout the world. The most common reason for them is atherosclerosis. The genesis of atherosclerotic lesions has been changed in the course of time. Latest data emphasize the role of inflammation in inception and progression of this lesions, considering atherosclerosis as an inflammatory disease. The aim of the study was to evaluate the incidence and association of increased markers of both pro-inflammatory and pro-thrombotic state in patients suffering from hypertension, diabetes mellitus type 2 (DM2) and ischemic heart disease (IHD).

Material and methods: The study population consisted of 157 patients (41.15% women, 58.85% men), mean age 68.51 years, with hypertension, DM2 and IHD. Patients were enrolled among the group admitted for routine coronary angiography. The blood were taken for laboratory tests. The results were statistically analysed.

Results: We have found increased volume of c-reactive protein and fibrinogen in 45.83% and 33.03% of patients, consecutively. There is statistically important correlation between CRP and fibrinogen ($p < 0.05$). In patients with normal fibrinogen volume the amount of CRP is 8.26 mg/l, in those with increased fibrinogen — 20,46 mg/l. Mean volume of CRP and fibrinogen is 12.54 mg/l and 4.62 g/l, consecutively.

Conclusions: Patients with CVD are likely to have increased amounts of inflammatory markers. Bearing in mind the influence of inflammation on atherosclerosis, it is suggested to be cautious in case of its further rise (infections, injuries).

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 1, 13–19

key words: C-reactive protein, fibrinogen, hypertension, diabetes mellitus type 2, myocardial ischemia

WPROWADZENIE

Z danych Światowej Organizacji Zdrowia wynika, że choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) są wiodącą przyczyną umieralności. Jest to 48% ogółu zgonów w naszym kraju [1] oraz 3 na 10 zgonów na całym świecie [2]. Najczęstszą wśród CVD jest choroba niedokrwienności serca, zajmująca pierwsze miejsce w globalnych statystykach umieralności [3]. Nadciśnienie tętnicze, dotyczące jednej na trzy dorosłe

osoby, jest bezpośrednim powodem prawie 13% przypadków śmiertelnych na całym świecie [4]. **Pomimo stale rozwijającej się wiedzy medycznej oraz rosnącej świadomości społeczeństwa na temat chorób sercowo-naczyniowych, szacuje się, że liczba zgonów przez nie wywołanych wzrośnie z 17,3 (2008 r.) do 23,3 miliona (2030 r.) [5].**

Cukrzyca jest jednym ze stanów przyczyniających się do wystąpienia CVD i stanowi ósmą w kolejności przyczynę umieralności [3].

Innymi czynnikami ryzyka są: starszy wiek, płeć, wysokie ciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, otyłość, mała aktywność fizyczna czy też stany prozakrzepowe [6]. Główną przyczyną rozwoju chorób sercowo-naczyniowych są zmiany miażdżycowe. Ocenia się, że zawał serca w 80% jest następstwem miażdżycy tętnic wieńcowych [7]. Czynniki ryzyka zmian miażdżycowych w dużej mierze pokrywają się z tymi, związanymi z CVD. Ostatnio coraz większą wagę przywiązuje się do roli stanu zapalnego w zapoczątkowaniu i progresji tych zmian, rozważając miażdżycę jako chorobę zapalną [8, 9]. Stan zapalny jest opisywany przez zmiany stężenia w surowicy cytokin prozapalnych, jak również tak zwanych białek ostrej fazy. Najbardziej charakterystycznymi spośród nich są białko C-reaktywne (*C-reactive protein*) oraz fibrynogen, ich rola w procesie miażdżycowym oraz rozwoju CVD wydaje się niezaprzeczalna [10–12].

Przez nadciśnienie tętnicze rozumie się wartości średniego ciśnienia skurczowego ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg według zaleceń *European Society of Hypertension* oraz *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) [13] lub przyjmowanie leków hipotensyjnych, lub udokumentowaną historię nadciśnienia tętniczego. Cukrzycę typu 2 oraz chorobę niedokrwienną serca definiowano zgodnie z obecnie panującymi wytycznymi odpowiednio Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego lub Polskiej Rady Resuscytacji bądź opierając się na historii choroby.

Celem badania była:

- ocena częstości występowania podwyższonych wskaźników stanu zapalnego charakteryzowanego przez białko C-reaktywne oraz wskaźników prozakrzepowych definiowanych przez poziom fibrynogenu w surowicy pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 oraz chorobę niedokrwienną serca;
- ocena zależności między poziomem białka C-reaktywnego oraz fibrynogenu u tych pacjentów.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięło udział 157 pacjentów (41,15% kobiet; 58,85% mężczyzn), średnia wieku wyniosła 68,51 lat, którzy byli kwalifikowani spośród osób przyjętych do Oddziału Kliniki Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie w 2012 roku.

Krew na badania laboratoryjne pobrano po 10 godzinach nieprzyjmowania pokarmu. Zmierzono poziom leukocytów (WBC, *white blood cells*), mocznika, kreatyniny, białka C-reaktywnego, cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*), lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), trójglicerydów (TG, *triacylglycerole*), hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz fibrynogenu.

Wyniki zostały opracowane przy użyciu programu Statistica. Wyciągnięto wartość średnią, minimum, maksimum oraz odchylenie standardowe. W celu potwierdzenia prawidłowości rozkładu zastosowano następujące testy: Kołmogorowa-Smirnowa, Lileforsa oraz Shapiro-Wilka. Zależność między danymi wyliczono przy użyciu testu U Manna-Whitneya, jak również chi-kwadrat w modyfikacji Pearsona z poziomem istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

U pacjentów stwierdzono podwyższone średnie wartości mocznika (50,53 mg/dl), białka C-reaktywnego (12,54 mg/l) oraz hemoglobiny glikowanej (7,33%). Pozostałe średnie wartości parametrów badanych mieściły się w granicach normy. Odnotowano wzrost liczby leukocytów u 17% badanych, wzrost mocznika u 43%, kreatyniny u 32%, TC u 24%, LDL u 24%, TG u 20% oraz HbA_{1c} u 86% (dane nieprzedstawione w tabeli). Zestawienie wyników badań laboratoryjnych znajduje się w tabeli 1.

Stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego i prozakrzepowe — CRP i fibryno-



Rola najbardziej charakterystycznych białek ostrej fazy — białka C-reaktywnego i fibrynogenu — w procesie miażdżycowym oraz rozwoju CVD wydaje się niezaprzeczalna

Tabela 1

Zestawienie wyników badań laboratoryjnych

Parametr	Średnia	Ufność 95%	Min.	Maks.	SD
WBC [$\times 10^9/l$]	7,86	7,5–8,22	2,12	15,06	2,29
Mocznik [mg/dl]	50,53	46,06–54,99	17,1	226,8	28,33
Kreatynina [mg/dl]	1,15	1,02–1,28	0,4	9,9	0,83
CRP [mg/l]	12,54	8,6–16,48	0	175,7	24,99
TC [mg/dl]	169,72	162,32–177,12	64,0	330,0	46,95
HDL [mg/dl]	44,07	41,86–46,28	4,0	103,0	13,99
LDL [mg/dl]	96,77	89,9–103,65	0	249,0	43,61
TG [mg/dl]	153,08	138,62–167,54	39,0	762,0	91,73
HbA _{1c} (%)	7,33	7,1–7,56	4,27	15,49	1,45
Fibrynogen [g/l]	4,62	4,42–4,82	2,52	8,87	1,27

Rozwinięcie skrótów: min. — wartość minimalna; maks. — wartość maksymalna; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; WBC (*white blood cells*) — liczba białych krwinek; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TG — trójglicerydy; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

Tabela 2

Zestawienie ilościowe pacjentów z różnymi wartościami białka C-reaktywnego i fibrynogenu

Białko C-reaktywne	Fibrynogen (norma)	Fibrynogen (powyżej normy)	Suma wiersza
Norma	64	21	85
% kolumny	62,75%	38,18%	54,14%
Powyżej normy	38	34	72
% kolumny	37,25%	61,82%	45,86%
Suma kolumny	102	55	157
% sumy kolumny do ogółu	64,97%	33,03%	

Tabela 3

Korelacja fibrynogenu z różnymi parametrami laboratoryjnymi badanej populacji (n = 157)

Parametr	Współczynnik korelacji r	p
WBC [$\times 10^9/l$]	0,153	0,056
Mocznik [mg/dl]	0,144	0,071
Kreatynina [mg/dl]	0,131	0,101
CRP [mg/l]	0,300	< 0,05
TC [mg/dl]	0,078	0,323
HDL [mg/dl]	0,020	0,805
LDL [mg/dl]	0,057	0,482
TG [mg/dl]	-0,120	0,135
HbA _{1c} (%)	0,012	0,880

Rozwinięcie skrótów: WBC (*white blood cells*) — liczba białych krwinek; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TG — trójglicerydy; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana



Wraz ze wzrostem poziomu CRP rośnie poziom fibrynogenu

geny — odpowiednio — u 45,86% i 33,03% badanych (tab. 2). Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) zależność między poziomem białka C-reaktywnego a fibrynogenu. Wraz ze wzrostem poziomu CRP rośnie poziom fibrynogenu. Podobnego zestawienia dokonano także w zakresie innych parametrów laboratoryjnych, jednak nie potwierdzono istotnego związku, a jedynie tendencję do zależności WBC-fibrynogen oraz mocznik-fibrynogen (tab. 3). Przy wartościach fibrynogenu w zakresie normy (≤ 5 g/l) średni poziom CRP wyniósł 8,26 mg/l, natomiast w grupie z podwyższonym fibrynogenu — 20,46 mg/l. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, średni wynik stężenia CRP i fibrynogenu to — odpowiednio — 12,54 mg/l oraz 4,62 g/l.

DYSKUSJA

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca powodują dysfunkcję komórek śródbłonna naczyń, a to z kolei pociąga za sobą zmianę właściwości homeostatycznych *endothelium*. Zwiększa się jego przepuszczalność, przyczepność w stosunku do leukocytów oraz produkcja cytokin i czynników wzrostu. Odpowiedź zapalna wywołuje migrację i proliferację komórek mięśni gładkich [8]. Jest to wczes-

ny etap procesu miażdżycowego. Reakcjom pośredniczą makrofagi oraz limfocyty T [14]. Utrzymujący się stan zapalny powoduje zwiększenie liczby wyżej wspomnianych komórek odpornościowych, które osiedlają się w miejscach uszkodzonego śródbłonka. Zaktwowane komórki jednojądrowe wydzielają enzymy hydrolityczne, cytokiny, czynniki wzrostu, prowadząc do progresji zmian [8], a nawet do miejscowej martwicy [15]. Procesy te wzmaga hipercholesterolemia, ponieważ LDL sam w sobie nasila odpowiedź zapalną i działa miażdżycorodnie [16]. Kiedy makrofag zinternalizuje cząstkę LDL, przekształca się w komórkę piankowatą; ta z kolei nasila ekspresję prozapalnych cząsteczek [17], które zwiększają przechodzenie LDL do makrofagów [8]. Opisany mechanizm błędnego koła reakcji zapalnych, skutkuje utworzeniem powiększającej się blaszki miażdżycowej [8].

Nadciśnienie tętnicze może uszkadzać ścianę naczynia w miejscach, gdzie przepływ krwi jest zaburzony, prowadząc do aktywacji komórek śródbłonka, która wspiera powstanie i rozwój płytek miażdżycowych [18]. Angiotensyna II, której poziom w nadciśnieniu tętniczym jest często zwiększony, obok stymulacji przerostu komórek mięśni gładkich [19] działa aktywująco na zawartą w nich lipooksygenazę, co wzmaga procesy zapalne i niekorzystne zmiany w LDL [8]. W przypadku cukrzycy typu 1, jak i 2 typu, kluczowa dla arteriosklerozy jest hiperglikemia. Zwiększony poziom glukozy indukuje nieenzymatyczną transformację białek i lipoprotein (w tym LDL), które gromadzą się w ścianie naczyń i inicjują tworzenie molekuł zapalnych (TNF- α , IL-1 β) oraz adhezyjnych [20].

Markerami stanu zapalnego szeroko dostępnymi w diagnostyce są białko C-reaktywne oraz fibrynogen, tak zwane dodatnie białka ostrej fazy. Ich poziom rośnie w stanach zapalnych. W badanej populacji zaobserwowano podniesione wartości CRP u 45,86% pacjentów oraz fibrynogenu u 33,03% badanych. Wykazano statystycznie istotny związek między stęże-

niem CRP i fibrynogenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca ($p < 0,05$). Średni wynik CRP różnił się pomiędzy grupami, w których stężenie **pierwszego czynnika krzepnięcia znajdowało się w granicach normy — 8,26 mg/l, natomiast w grupie z podwyższonym (> 5 g/l) fibrynogem — 20,46 mg/l.**

Wiele badań potwierdza rolę CRP, jako niezależnego predyktora częstości wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [21]. Niektóre z nich dowodzą tej roli nawet u pacjentów z prawidłowym profilem lipidowym [22]. Ostatnio badacze skłaniają się do łączenia tego parametru ze stopniem zmian w naczyniach serca. Hai-*Hang* i wsp. w badaniu angiograficznym 418 pacjentów z prawidłowym poziomem LDL wykazali, że średni poziom CRP rośnie wraz z liczbą zwężonych do 50% naczyń wieńcowych [23]. Wybrane prace dowodzą też wpływu CRP na ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, u pozornie zdrowych pacjentów z niskim poziomem LDL [24]. W wyżej wspomnianych pracach autorzy posługiwali się wynikami badań tak zwanego CRP o wysokiej czułości (*hs-CRP*, *high-sensitivity CRP*). Jest to ten sam parametr, który służy do określenia zaawansowania stanu zapalnego (na przykład w chorobach zapalnych tkanki łącznej, ale oznaczony bardziej czułą metodą). Jego zadaniem jest wykrycie podprogowego stanu zapalnego, toczącego się w blaszkach miażdżycowych, który może być odpowiedzialny za ich niestabilność [8]. Dlatego też przed badaniem należy wykluczyć infekcje, urazy i inne stany powodujące wzrost CRP.

Fibrynogen podobnie do CRP jest dodatnim białkiem ostrej fazy, jednak nie służy do rutynowej oceny stanu zapalnego. Jego zwiększony poziom prowadzi do: aktywacji krzepnięcia, agregacji płytek krwi oraz dysfunkcji śródbłonka naczyniowego [25, 26]. Fibrynogen ma dużą, w porównaniu do innych białek, masę cząsteczkową (340 kDa), co powoduje, że wzrost jego stężenia odbija się na zwiększonej lepkości krwi, co z kolei



Wykazano statystycznie istotny związek między stężeniem CRP i fibrynogenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca



Coraz większą wagę przywiązuje się do roli stanu zapalnego w zapoczątkowaniu i progresji zmian miażdżycowych



U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, częściej obserwuje się podwyższone stężenia markerów zapalnych. Sugeruje to zachowanie szczególnej ostrożności w sytuacji dalszego wzrostu tych parametrów

upośledza przepływ w zwężonych chorobowo naczyniach. Uważa się, że fibrynogen razem z innymi parametrami zapalnymi ma swój wkład w patogenezę arteriosklerozy [27]. Jego stężenie dodatnio koreluje z wczesnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych, nawet u młodych osób z niskim ogólnym ryzykiem sercowo-naczyniowym [28]. Wiele badań potwierdziło też jego udział w chorobie niedokrwiennej serca [29, 30].

WNIOSKI

Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II oraz choroba niedokrwienności serca są jednostkami predysponującymi do stanów zapalnych.

W badanej populacji niemal co drugi pacjent miał zwiększony poziom białka C-reaktywnego, a co trzeci zwiększony poziom fibrynogenu. Wykazano dodatnią korelację między poziomami obu parametrów. Jednak dopiero 2,5-krotny wzrost poziomu CRP pociągał za sobą podniesienie poziomu pierwszego czynnika krzepnięcia, co sugeruje udział fibrynogenu w bardziej zaawansowanych etapach reakcji zapalnej. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, częściej obserwuje się podwyższone stężenia markerów zapalnych. Sugeruje to zachowanie szczególnej ostrożności w sytuacji dalszego wzrostu tych parametrów (zakażenia, infekcje, urazy).

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization — NCD Country Profiles, 2011 [online] [dostęp 8 marca 2014] Dostępny w World Wide Web: http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1.
2. The top 10 causes of death Major causes of death [online] [dostęp 8 marca 2014] Dostępny w World Wide Web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
3. The top 10 causes of death, July 2013 The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011 [online] [dostęp 8 marca 2014] Dostępny w World Wide Web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. Q&As on hypertension March 2013 [online] [dostęp 8 marca 2014] Dostępny w World Wide Web: <http://www.who.int/features/qa/82/en/>.
5. Controlling high blood pressure [online] [dostęp 8 marca 2014] Dostępny w World Wide Web: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
6. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003; 10: S1–S10.
7. Dobrowolska E., Trzos E., Plewka M. Czynniki ryzyka zawału serca u młodych osób. *Forum Kardiologów* 2002; 7: 79–81.
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
9. Patel S., Celermajer DS., Bao S. Atherosclerosis—underlying inflammatory mechanisms and clinical implications. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2008; 40: 576e–580.
10. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. i wsp. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993–997.
11. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. i wsp. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–4210.
12. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: An update on what is going on in cardiology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1039–1041.
13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
14. Jonasson L., Holm J., Skalli O. i wsp. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131–138.
15. Falk E., Shah PK., Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. W: Fuster V., Ross R., Topol E.J. (red.). *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 492–510.
16. Hansson GK., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 204–212.
17. Mallat Z., Tedgui A. Cytokines as regulators of atherosclerosis in murine models. *Curr. Drug. Targets* 2007; 8: 1264–1272.
18. Wolf D., Stachon P., Bode C. i wsp. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2014; 34: 63–71.
19. Gibbons G.H., Pratt R.E., Dzau V.J. Vascular smooth muscle cell hyper-trophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression de-

- termines growth response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 456–61.
20. Aronson D., Rayfield E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc. Diabetol.* 2002; 1:1. Epub 2002/07/18.
 21. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. i wsp. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
 22. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
 23. Liu H.H., Zhao D., Ma C.S. i wsp. C-reactive protein predicts the severity of coronary artery disease beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Angiology* 2012; 63: 218–222.
 24. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
 25. Kronenberg F. Homocysteine, lipoprotein (a) and fibrinogen: Metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7: 271–278.
 26. Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K. i wsp. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 501–505.
 27. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: An update on what is going on in cardiology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1039–1041.
 28. Grebe M.T., Luu B., Sedding D. i wsp. Fibrinogen promotes early atherosclerotic changes of the carotid artery in young, healthy adults. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17: 1003–1008.
 29. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G. i wsp. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic. J. Cardiol.* 2010; 51: 1–9.
 30. Danesh J., Collins R., Appleby P. i wsp. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–1482.