

# Úloha C-reaktívneho proteínu v procese aterosklerózy

P. Borecký, A. Dukát

## Súhrn

Koncept chronicky subklinicky prebiehajúceho zápalu ako hybnej sily aterogenézy a aterotrombózy je dnes vo všeobecnosti akceptovaný. Aterogenézu sprevádzajú zmeny na celulárnej i humorálnej úrovni, odzrkadľujúce sa v kvalitatívnych a kvantitatívnych zmenách jednotlivých komponentov. V prehľade sú uvedené niektoré poznatky o fyziológii, patofyziológii a klinických súvislostiach C-reaktívneho proteínu (CRP) z posledného obdobia.

Regulácia koncentrácie CRP podlieha mnohým genetickým i environmentálnym vplyvom a je zaťažená interindividuálnou a intraindividuálnou variabilitou. V experimentálnych podmienkach vykazuje CRP vysoký proaterogénny potenciál a svojimi biologickými účinkami môže potencionálne priamo destabilizovať aterosklerotický plát. V poslednej dekáde sa v klinických štúdiách nahromadili bohaté poznatky o takmer lineárnej závislosti jeho plazmatickej koncentrácie a stupňa, resp. prítomnosti, aterotrombotických komplikácií v koronárnom, cerebrálnom a periférnom arteriálnom riečisku. Tie posunuli chápanie významu CRP na úroveň „novších“ rizikových faktorov. Súčasne sa však prehĺbili poznatky aj o regulácii jeho koncentrácie a reaktivity, a preto aj napriek skutočnosti, že monitorovanie hladín CRP je dnes odporúčané v mnohých smerniciach a skórovacích systémoch, otázka, či je samotný CRP rizikový faktor alebo len indikátor, je stále otvorená. Význam CRP je preto potrebné naďalej chápať v širšom kontexte individuality pacienta.

## Kľúčové slová

ateroskleróza – C-reaktívny proteín – koronárna choroba srdca – cieвна mozgová príhoda – genetika

## Summary

**The role of C-reactive protein in the process of atherosclerosis.** The concept of chronic subclinical inflammation as the motive force of atherogenesis and atherothrombosis is generally recognised today. Atherogenesis is accompanied by changes on cellular and humoral level which are mirrored in the qualitative and quantitative changes of the different components. The overview article refers to some new knowledge on physiology, pathophysiology and the clinical context of C-reactive protein (CRP).

The control of CRP's concentration is influenced by many genetic and environmental factors and is burdened by interindividual and intraindividual variability. CRP has shown a major proatherogenic potential and its biological effects may have a direct destabilising impact on atherosclerotic plaque. In the last decade, much new knowledge has been acquired through clinical studies showing an almost linear proportion between its plasmatic concentration and degree and the presence of atherothrombotic complications in the coronary, cerebral and peripheral arterial system. Thanks to this new knowledge, CRP is now attributed greater significance as one of the "newer" risk factors. At the same time, however, deeper knowledge has been acquired on the regulation of its concentration and reactivity, the reason why, even in spite of CRP levels monitoring being recommended today in many guidelines and scoring systems, the question remains open as to whether CRP alone is a risk factor or just a risk indicator. The importance of CRP should therefore be still seen in a wider context of the specific nature of each individual patient.

## Keywords

atherosclerosis – C-reactive protein – coronary heart disease – cerebral stroke, genetics

Keď W.S. Tillett v roku 1930 vôbec prvýkrát publikoval svoju experimentálnu prácu o reakcii séra s C-polysacharidom pneumokoka, netušil, že „C-reaktívny proteín“ (CRP) o viac ako polstoročie prinesie nový – komplexnejší pohľad na aterosklerózu ako na systémové ochorenie [1]. Dlhú dobu sa CRP ako „reaktant akútnej fázy zápalovej odpovede“, ktorého úloha bola predovšetkým „odpoveď na poranenie“, resp. infekciu,

používal ako marker prebiehajúceho zápalu na monitorovanie jeho aktivity, prípadne na sledovanie odpovede na farmakoterapiu (antimikrobiálna, antiflogistická liečba...) [2, 3].

Možný podiel CRP na aterogenéze začal byť diskutovaný s rozvojom diagnostických možností v 80-tych rokoch, kedy sa datuje aj jeho prvá identifikácia v **intime aterosklerotickej lézie** v hľúzke aorte v roku 1985 [4].

C-reaktívny proteín (**CRP**) patrí do starobylej a vysoko konzervovanej rodiny **pentaxínov** (aj pentaxínov) s krátkym reťazcom (25kDa), ktoré charakteristicky pozostávajú z 5 identických globulárnych protomérov [5 – 8]. Elektroforeticky patrí do skupiny gamaglobulínov funkčne analogických s IgG, ale antigénovo nešpecifických [2, 5]. **Každá protoméra CRP viaže jednu podjednotku zložky komplementu C1q** a obsahu-

je miesto, ktorým sa viaže na biomembrány, resp. polysacharidy mikroorganizmov. Svojím účinkom patria do systému prirodzenej (vrodenej) imunity organizmu. CRP môže **disociovať na jednotlivé protoméry**. Tie môžu podliehať konformačným zmenám, výsledkom ktorých môže byť ich nižšia rozpustnosť a náchylnosť k samozhlukovaniu za tvorby **modifikovaného CRP** (mCRP).

**CRP sa tvorí dominantne v pečeni**, jeho syntéza stúpa 4 – 6 hodín po inzulte [3] a plazmatická koncentrácia dosahuje 500- až 1000-násobok (až 10 000-násobok) oproti východzej hladine, resp. hladine u „zdravého“ jedinca (9 – 13). Hlavnými regulátormi sú IL-1, IL-6, IL-13 a TNF. Biologický polčas CRP je približne 19 – 24 hodín a existuje istá intraindividuálna variabilita jeho hladín, čo môže spôsobiť isté nepresnosti pri interpretácii [2]. **CRP tvoria aj monocyty, makrofágy, lymfocyty, NK bunky** [13]. Gén, ktorý kóduje CRP, sa nachádza na 1. chromozóme (1q21 – q23). Genetické vplyvy sa podieľajú na variabilite plazmatických koncentrácií CRP [14].

Jeho význam z hľadiska priamej účasti narastá v svetle poznatkov nasledovne:

- **CRP aktivuje komplement** klasickou cestou a terminálne proteíny aktívnej kaskády tohto systému – **C5b-9** – sa nachádzajú v léziách koronárnych artérií. Pravdepodobne sa podieľajú na **indukcii aterosklerotických zmien enzýmovou modifikáciou LDL** [4,15].
- **Prítomnosť CRP predchádza infiltráciou miesta budúcej lézie monocytárnymi bunkami** [9].
- **CRP sa nachádza takmer vo všetkých bunkách** (predovšetkým fagocytujúcich) z **endarterektomického materiálu** a jeho prítomnosť sa zvyšuje u tzv. „nestabilného plaku“ [16].
- **Koncentrácie CRP korelujú s výskytom včasných štádií lézií už u 10-ročných detí** [17].

Tieto poznatky zmenili pôvodnú paradigmu o úlohe CRP len ako „udržiavača ohňa“ v prospech jeho aktívnej úlohy

už pri **včasných fázach** aterogenézy, t. j. úlohy „agresora“ (nezávislého rizikového faktora). Samotný CRP totiž závažným spôsobom vstupuje do procesov ovplyvňujúcich stabilitu/vulnerabilitu rozvinutej aterosklerotickej lézie, a tým sa dostáva aj do úlohy **prediktora/rizikového faktora aterotrombotických príhod**.

Podľa súčasných poznatkov **CRP**:

- ovplyvňuje **endotelovú expresiu monocytového chemotaktického proteínu-1 (MCP-1) a adhezívnych molekúl** [17,18];
- cestou receptora pre CRP (CRP-R) a receptorov CD32 a CD64 sa viaže na bunky monocytárneho radu a pôsobí **chemotakticky na monocyty** [9,19], zvyšuje expresiu adhezívnych molekúl (ICAM-1) a adhezívnymi molekulami aktivovaného membránového komplexu-1 (Mac-1) [20];
- **zvyšuje vychytávanie** natívnych – **nemodifikovaných LDL makrofágmi**, čím urýchľuje vznik penových buniek [21], pravdepodobne procesom závislým od ET-1 [22];
- **opsonizuje** priamo **lipidové častice** (LDL, VLDL), **apoptózne telieska, imunokomplexy, mikroorganizmy** – uľahčuje ich fagocytózu [23]. Možná je predchádzajúca **enzýmová modifikácia lipoproteínov** komplementovým systémom po jeho priamej aktivácii CRP [15];
- pôsobí **antichemotakticky na neutrofile** a znižuje ich adhezívnosť na endotélie [24];
- stimuluje produkciu **IL-1, IL-6 a TNF monocytmi/makrofágmi** [2], čím spät-noväzobne udržiava jeho tvorbu v pečeni. **Stimulácia tvorby týchto cytokínov je mediovaná aktiváciou systému NF-κB** [25]. Je membránovým proteínom NK buniek – **podporuje apoptózu endotelových buniek** [22] mechanizmom aktivácie NF-κB;
- **stimuluje migráciu buniek hladkého svalstva ciev**, pravdepodobne stimuláciou tvorby PDGFβ, resp. up-reguláciou receptora pre PDGFβ [26];
- **indukuje tvorbu tkanivového faktora (TF) monocytárnymi bunkami**, čím priamo **zasahuje do hemostázy** [23,

27]. Možné je aj spolupôsobenie MCP-1, ktorý je sám schopný tvorbu TF indukovať [28]. Stimuluje tvorbu **faktora aktivujúceho trombocyty (PAF)** a ovplyvňuje agregovateľnosť trombocytov ovplyvnením tvorby prostaglandínov [4];

- **simuluje tvorbu metaloproteáz** [29];
- **indukuje oxidatívny stres (ROS)** [30];
- **zvyšuje uvoľňovanie endotelínu-1 (ET-1)** z endotélií, čo spôsobuje okrem vazokonstrikcie zvýšenú produkciu MCP-1 a adhezívnych molekúl. To uľahčuje interakcie a transmigráciu monocytov do subendotelového priestoru. Súčasne CRP priamo **inhibuje tvorbu NO** (inhibíciou eNOS [31,32]), čím taktiež prispieva k vazokonstrikcii v dôsledku porušenia rovnováhy týchto kontraregulačne pôsobiacich substancií [22]. In vitro zvyšuje produkciu NO endotéliami nezávisle od iNOS a znižuje odpoveď na fenylefrín [10].

Zvýšená koncentrácia CRP je spojená s **endotelovou dysfunkciou**, ktorá sa prejavuje okrem iného **zmenou cievnej reaktivity** (vazokonstrikciou), zvýšeným **oxidačným stresom**, zvýšenou schopnosťou **priťahovať a viazať monocyty** (v dôsledku zvýšenej expresie adhezívnych molekúl), zvýšenou **agregabilitou trombocytov, mitogénou, poruchou koagulácie a sklonom k trombotickým príhodám**. „*In vitro*“ teda CRP pôsobí viac **prozápalovo, prokoagulačne, proagregačne a proproliferácie** – teda **pro-aterogénne a destabilizačne** na aterosklerotický plak. Tieto experimentálne poznatky zodpovedajú aj klinickej korelácii zvýšených koncentrácií CRP ako markera chronicky subklinického prebiehajúceho zápalu s **incidenciou cievnych príhod, resp. porúch metabolizmu**. Druhý menovaný možný dôsledok zvýšených koncentrácií CRP zasa otvára otázku **metabolického syndrómu a diabetu 2. typu**, ktoré sú považované za kľúčové predisponujúce faktory v aterogenéze.

Zvýšené koncentrácie CRP *in vivo* u pacientov s normálnym koronárnym angiogramom sú sprevádzané **abnor-**

**málnou vazoreaktivitou epikardiálneho riečiska i rezistenčných arteriol** na adrenergny podnet [33]. U pacientov vyššieho veku ( $\geq 55$  rokov) zvýšené koncentrácie CRP sprevádza zvýšená pulzová rýchlosť v oblasti karotického riečiska, hoci sa nezistila závislosť distenzibility tepien a hladín CRP v oblasti artérií elastického (nie muskulárneho) typu [34].

CRP **negatívne** ovplyvňuje **neoangiogenézu** v mieste poškodenia jednak nepriamo v dôsledku blokády eNOS, ale aj priamo – inhibíciou migrácie endotelových buniek a cirkulujúcich **endotelových progenitorových buniek** (endothelial progenitor cell – **EPC**, ktorých podiel na angiogenéze je taktiež modulovaný hladinami NO), ako aj znížením adhezivnosti EPC v mieste poškodenia – možno znížením expresie ICAM [32], hoci tvorba adhezívnych molekúl v prácach väčšiny autorov bola zvýšená [17,18,22,35].

Modifikácia CRP spôsobuje aj jeho odlišné pôsobenie na tvorbu agregátov neutrofil-trombocyt, resp. agregáciu trombocytov. Kým natívny CRP pôsobí (*in vitro*) anti-agregačne na trombocyty a inhibične na tvorbu agregátov neutrofil-trombocyt, **modifikovaná forma CRP (mCRP) má silné protrombotické účinky** [36].

Modifikovaný CRP pôsobí proagregačne aj stimuláciou tvorby **faktora aktivujúceho trombocyty** (PAF) a ovplyvnením tvorby **prostaglandínov** [4].

CRP **interferuje s koagulačným systémom indukciou tvorby tkanivového faktora** (TF) monocytmi [20,24]. CRP taktiež úmerne koncentracii a dobe expozície **indukuje tvorbu inhibítora aktivátora plazminogénu-1** (PAI-1) endotéliami [22,37].

CRP **zvyšuje expresiu receptora pre angiotenzín II - AT1 receptora** (resp. mRNA pre AT1-R) na bunkách hladkej svaloviny ciev [38]. Nakoľko je známe, že angiotenzín II má priamy vzťah k vazoreaktivite (vazokonstrikcia), zvýšenej tvorbe kyslíkových radikálov, k indukcii migrácie a proliferácie hladkých svalových buniek a k tvorbe kolagénu a elastínu pri remodelácii cievnej

steny, možno predpokladať, že nielen samotným CRP indukovaná zvýšená expresia AT1-R má proaterogénny účinok, ale že tieto dve substancie môžu pôsobiť synergicky proaterogénne [22]. V *in vitro* podmienkach (na rozdiel od natívnej formy CRP) **mCRP potencuje peroxidačné deje v neutrofiloch** [18]. V *in vivo* podmienkach u 126 pacientov bez zjavnej koronárnej choroby srdca bola **produkcia voľných kyslíkových radikálov štatisticky významne viazaná na koncentráciu mCRP**, a to dokonca nezávisle od indexu telesnej hmotnosti a iných faktorov, o ktorých je známe, že ovplyvňujú plazmatickú koncentráciu samotného CRP [39].

V poslednej dekáde bol vykonaný veľký počet klinických štúdií podľa kritérií medicíny dôkazov (EBM), ktoré na súboroch desiatok tisícov pacientov potvrdili asociáciu zvýšených koncentrácií CRP (stanovovaného ultrasenzitívnou metódou ako „hsCRP“) a zvýšeného rizika cievnych príhod v koronárnom, cerebrálnom i periférnom arteriálnom riečisku. Preto je dnes **CRP akceptovaným markerom vaskulárneho rizika**. Podľa niektorých autorov je dokonca klasifikovaný ako **nezávislý rizikový faktor**, a teda mal by byť, resp. mohol by byť, cieľom terapeutickú intervencie. CRP sa zdá byť dobrým prediktorom budúceho kardiovaskulárneho **rizika aj u detí a mladistvých** s nadhmotnosťou a obezitou. CRP by taktiež mohol byť používaný ako **marker k monitorovaniu účinnosti použitej terapie**, kde napr. účinná liečba statínmi už po roku vykazuje signifikantný pokles jeho koncentrácie [40 – 43] (tab.1).

Napriek známym výsledkom a všeobecnej akceptácii významu jeho stanovenia existujú aj isté **klinické limitácie významu CRP**, resp. interpretačné problémy.

Istým problémom je **nešpecifickosť**, nedoriešená otázka **intraindividuálnej variability**, nejednotná **metodológia** (vrátane celkového počtu odporučených odberov) [2, 44]. Taktiež existujú práce, v ktorých sa nenašla jednoznačná korelácia medzi CRP a sledovanými ukazovateľmi.

Pravdepodobne kľúčovým momentom je však **genetická výbava jedinca**. Výsledná hladina CRP podlieha klinickým i genetickým vplyvom. Z klinických (a environmentálnych) sa uplatňujú predovšetkým **vek, pohlavie, fajčenie, BMI, hormonálna substitučná liečba** (HRT) a vplyvy niektorých **liekov** (statíny).

Genetické vplyvy sa podieľajú na variabilite plazmatickej koncentrácie CRP. Predpokladá sa približne **11 miliónov polymorfizmov** spôsobených bodovou mutáciou jednotlivých nukleotidov (single-nucleotide polymorphism, SNP), ale klinický význam majú pravdepodobne len niektoré.

Gén pre CRP sa nachádza na prvom chromozóme a skladá sa z dvoch exonov, oddelených intrónom kódujúcim dinukleotidové sekvencie (GT repeaty). Exon 1 kóduje peptid pozostávajúci z 18 aminokyselín (kóduje signálny peptid a prvé dve aminokyseliny zrelého proteínu). Druhý exón kóduje zostávajúcich 204 aminokyselín. Dĺžka intrónu je polymorfná. V súčasnosti je predmetom intenzívneho výskumu, ktorý chce zodpovedať dve otázky: 1) či génový polymorfizmus CRP ovplyvňuje bazálne hladiny CRP a veľkosť odpovede na stimuly; 2) aké je spojenie génového polymorfizmu s kardiovaskulárnym rizikom.

Existuje dosť priamych dôkazov o tom, že niektoré génové polymorfizmy CRP ovplyvňujú množstvo produkovaného CRP a existujú nepriame dôkazy, že naopak – tieto polymorfizmy

**Tab. 1. Stratifikácia pacientov s kardiovaskulárnym rizikom podľa hodnôt CRP.**

Riziko	Nízke	Stredné	Vysoké
CRP (mg/L)	< 1,1	1,1 – 3,0	> 3,0

Upravené podľa Ridker PM, 2003 [42].

môžu mať vplyv aj na kardiovaskulárne ochorenia. V CRP géne sú intrónové variácie v GT repeatoch viazané na zmeny v koncentrácii CRP a zvyšujú riziko vaskulárnych príhod. Napríklad SNP polymorfizmus + 29 A/T je síce združený s vyššími koncentraciami CRP, nemá však vplyv na restenózu. V exone 2 často študovaný + 159 G/C SNP veľmi dobre koreluje s koncentraciami CRP a s rýchlosťou pulzovej vlny, ale nekoreluje s arteriálnou trombózou, restenózou alebo krvným tlakom. Polymorfizmus v promótorovej oblasti – 390 C/T/A – trojaleťový SNP – je jediný funkčný CRP polymorfizmus a celkom nedávno bolo dokázané, že je spätý s kardiovaskulárnym rizikom. Dôležité je, že len približne 10 % celkovej variácie koncentrácií CRP by mohlo ísť na účet génového CRP polymorfizmu. Tento poznatok je pozoruhodný najmä v súvislosti so zisteniami v štúdiách u ľudských dvojčiat, že koncentrácia CRP má viac ako 40 % heritabilitu. Ďalším faktorom, ktorý ovplyvňuje klinické hodnotenie týchto polymorfizmov je i skutočnosť, že vplyv SNP na CRP môže byť niekedy celkom subtilný. Asociácia spomínaných polymorfizmov s kardiovaskulárnym rizikom musí byť potvrdená ďalšími výskumami na ďaleko väčšom počte probandov.

Napriek týmto poznatkom sa dá predpokladať, že identifikácia osôb s CRP SNP polymorfizmom môže byť užitočná pri predpovedi kardiovaskulárnych príhod.

Aj **plazmatické koncentrácie CRP sú pravdepodobne podmienené zakódovaným typom prepisu odpovede** na stimulácie: genotyp I – hyperergná/rýchla odpoveď vs genotyp II – pozvoľná odpoveď. Tá istá hladina môže byť teda výsledkom rýchlej odpovede (infekcia, trauma), ako i dlhodobej stimulácie (obezita). Za zmeny hladín CRP však môžu byť zodpovedné aj geneticky podmienené **aberácie na úrovni všetkých komponentov aktivácie syntézy CRP medzi perifériou a pečeňou** [45].

Otvorenou otázkou zostáva aj kauzálny vzťah CRP k samotnej atherotrom-

bóze a metabolickým ochoreniam. V detailne koncipovanej práci Timpsona et al v British Women's Health study (3 218 žien) sa pri zohľadnení genetických mendelovských kritérií nepotvrdil vzťah genetických variant bodových mutácií v promótorovej oblasti a komponent metabolického syndrómu (BMI, systolický TK, pomer obvodu pás/boky, HDL, TAG, HOMA-R), hoci pri obrátenom hodnotení všetky uvedené komponenty významne korelovali s hodnotami CRP [46].

Napriek existencii niekoľkých aplikovateľných algoritmov na určenie budúceho kardiovaskulárneho rizika existujú stále isté pochybnosti o ich univerzálnosti, resp. validite ich predikčnosti. Len pri použití Framinghamského rizikového skóre Brindle et al [47] zistili v metaanalýze 27 primárne preventívnych štúdií s celkovo viac ako 71 700 probandami 43% podhodnotenie rizika v populácii s vysokým 10-ročným rizikom a 287% nadhodnotenie u pacientov s nízkym 10-ročným rizikom. Podobne skeptický názor k „novším“ laboratórnym parametrom majú Hamirani et al [48], ktorí v metaanalýze 12 klinických štúdií (celkovo viac ako 14 000 probandov) sledovali vzťah kalcifikátov v koronárnom riečisku so zápalovými markermi (CRP, fibrinogén, metaloproteázy, MCP-1, rezistín, Lp-LPA2, IL-6, TNF, bFGF) v kohortách pacientov s asymptomatickou i symptomatickou koronárnou chorobou srdca. Autori konštatujú, že napriek zistenej korelácii jednotlivých parametrov sa tento vzťah stráca pri adjustácii na tradičné rizikové faktory. Neodporúčajú preto používať „novšie“ rizikové faktory/markery izolovane, ale len na dokreslenie obrazu o aktivite procesu u konkrétneho jedinca.

Tento problém má aj **ekonomický aspekt**. Kým na jednej strane zavádzanie novších diagnostických laboratórných vyšetrení umožňuje klinikovi lepšie „rozumieť pacientovi“, zvyšuje sa na druhej strane ekonomická záťaž celého diagnostického a terapeutického procesu. Jedno stanovenie hsCRP má dnes podľa sadzovníka účtovnú hodnotu

360 bodov a fibrinogénu imunochemicky 500 bodov. Indikácia k týmto vyšetreniam by preto nemala patriť k základnému skriningovému algoritmu u neselektovanej populácie, ale len u tých pacientov, kde sa predpokladá zvýšené kardiovaskulárne riziko.

hsCRP predstavuje veľmi cenný laboratórny parameter reflektujúci zápalovú aktivitu súvisiacu s atherogenezou. Pomáha nám nielen rozumieť pacientovi, ale aj samotnému ochoreniu. Predstavuje však len jeden „kamenok“ z celej mozaiky mechanizmov a vzťahov zúčastňujúcich sa na tomto procese. Precenenie jeho výpovednej hodnoty môže byť zavádzajúce. Preto aj napriek skutočnosti, že vyšetrenie CRP bolo zaradené do základných algoritmov pri stanovení profilu pacienta s kardiometabolickým rizikom, jeho význam je potrebné chápať v širšom kontexte individuality pacienta spolu s ostatnými klasickými indikátormi rizika, z ktorých sú mnohé zjavné už pri prvom kontakte s pacientom na ambulancii.

## Literatúra

1. Tillet WS, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561 – 571.
2. Špirková Z et al. *Kardiomarkery*. Bratislava: Phoenec agency spol. sro 2005.
3. Pepys MB. C-reactive protein. Fifty years on. *The Lancet* 1981; 8221(317): 653 – 657.
4. Vlaicu R, Rus HG, Nicolescu F, Cristea A. Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. *Atherosclerosis* 1985; 55: 35 – 50.
5. Meško D, Pullmann R, Nosáľová G. *Vademékum klinickej biochémie/Vademecum of Clinical Biochemistry*. Martin: Osveta 1998.
6. Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. NUCLEUS H K® 2004.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*. Fourth edition, 2000. WB Saunders Company. A Harcourt Health Science Company. The Curtis Center. Independence Square West. Philadelphia.
8. Buc M. Imunitný systém človeka. In: Rovenský J. et al. *Reumatológia v teórii a praxi*. In: Martin: Osveta 1998.
9. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE et al. C-reactive protein frequently colocalize with the terminal Complement Complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 1998; 18: 1386 – 1392.

10. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF et al. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein Receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094 – 2099.
11. Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C et al. Inflammation and endothelial function. Direct vascular effects of human C-reactive protein on Nitric Oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111: 1530 – 1536.
12. Heuertz RM, Schneider GP, Potempa LA, Webster RO. Native and modified C-reactive protein bind different receptors on human neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(2): 320 – 335.
13. Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R et al. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokines&Growth Factors Rev*, 1996; 2(7):191 – 202.
14. Brull DJ, Serrano N, Zito F et al. Human CRP gene polymorphism influence CRP levels. Implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 2003; 23: 2063 – 2069.
15. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhance complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2348 – 2354.
16. Kobayashi S, Inoue N, Oashi Y et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability. Important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1398 – 1404.
17. Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1323 – 1328.
18. Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR et al. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *The Lancet* 2002; 360: 1462 – 1467.
19. Han KH, Hong KH, Park JH et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation* 2004; 109(21): 2566 – 2661.
20. Montecucco F, Steffens S, Burger F et al. C-reactive protein induces chemokine secretion via CD11b/ICAM-1 interaction in human adherent monocytes. *J Leukoc Biol* 30; 2008 as DOI:10.1189/jlb.0208123.
21. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194 – 1197.
22. Verma S, Yeh ETH. C-reactive protein and atherothrombosis- Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285, R1253 – R1256.
23. Paffen E, Vos HL, Bertina RM. C-reactive protein does not directly induce Tissue Factor in human Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 975 – 981.
24. Zouki C, Beauchamp M, Baron C et al. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522 – 529.
25. Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci LM et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *JACC* 2007; 49(2): 195 – 197.
26. Ho KJ, Owens CD, Longo T et al. C-reactive protein and vein graft disease: Evidence for a direct effect on smooth muscle cell phenotype via modulation of PDGF receptor  $\beta$ . *Am J Heart Circ Physiol* 2008 June 11; doi:10.1152/ajpheart.00079.2008.
27. Song CJ, Nakagomi A, Chandar S et al. C-reactive protein contributes to hypercoagulable state in coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4(1): 98 – 106.
28. Ernoffon M, Siegbahn A. Platelet-derived growth factor-BB and monocyte chemotactic protein-1 induce human peripheral blood monocytes to express tissue factor. *Thromb Res* 1996; 83: 307 – 320
29. Williams TN, Zhang CX, Game BA et al. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc $\gamma$ RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 2004; 24: 61 – 66Y.
30. Devaraj S, Dasu MR, Singh U et al. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. *Atherosclerosis* 2008; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.060 .
31. Sternik L, Samee S, Schaff HV et al. C-reactive protein relaxes human vessels in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1865 – 1868.
32. van den Berg CW, Taylor KE, Lang D. C-reactive protein in vitro vasorelaxation is an artefact caused by the presence of sodium azide in commercial preparations. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 2004; 24: e168 – e171.
33. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M et al. Chronic inflammation and impaired vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2004; 110: 1069 – 1075.
34. Mattace-Raso FUS, van den Cammen TJM, van der Meer I et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004; 176: 111 – 116.
35. Pesceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165 – 2168.
36. Kheiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation* 2004; 110: 2713 – 2720.
37. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increase plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implication for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398 – 404.
38. Wang CH, Li SH, Weisel RD. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783 – 1790.
39. Abramson JL, Hooper WC, Jones DP et al. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2005; 178(1): 115 – 121.
40. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005; 98: 199 – 206.
41. Devaraj S, O'Keefe G, Jialal I. Defining the proinflammatory phenotype using high sensitive C-reactive protein levels as biomarker. *J Clin Endocrin Metab* 2005; 90(4). 549 – 554.
42. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363 – 369.
43. Biasucci LM. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases. A background paper. *Circulation* 2004; 110: e560 – e567.
44. Fodor G. Ústne zdelenie, nepublikované. Sympózium: Nové trendy v prevencii aterosklerózy, SÚZA, Bratislava 16.2.2006.
45. Klufft C, de Maat MPM. Genetics of C-reactive protein. New possibilities and complications. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 2003; 23: 1956 – 1959.
46. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2005; vol.366, December 3: 1954 – 1959.
47. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 1752 – 1759.
48. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. *Atherosclerosis* 2008; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.045

MUDr. Pavol Borecký,  
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.

II. Interná klinika, FNŠP a LF UK  
Bratislava