

A gyulladás szerepe az ateroszklerózis kialakulásában

Harangi Mariann dr.¹, Karádi István dr.², Paragh György dr.¹

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az ateroszklerózis kialakulása és progressziója egyértelműen összekapcsolódik a krónikus gyulladásos folyamatokkal. A gyulladás kialakulásáért a lipoproteinek lipidfrakciójában bekövetkező oxidatív módosulások és egyes patogén ágensek okozta fertőzések felelősek, amelyeknek hatása jól követhető a gyulladásos markerek szintjén keresztül. Ilyen markerek az akutfázis-fehérjék, például a C-reaktív fehérje és a fibrinogén, egyes citokinek, mint az interleukin-6, interleukin-18 és tumor nekrosis faktor-alfa, egyes adhéziós molekulák, mint az intercelluláris sejtadhéziós molekula és a vaszkuláris sejtadhéziós molekula, a homocisztein, a szolubilis CD40, a szöveti faktor, a szérum amiloid-A, stb. Bizonyos infektív ágensekkel szembeni ellenanyagok szérumszintjét szintén emelkedettnek találták ateroszklerózisban szenvedő betegekben. Jelen munkánkban áttekintjük a gyulladás szerepét az érlemezés folyamatában és a gyulladásos markerek gyakorlati alkalmazhatóságát a kockázatbecslésben és a terápia megválasztásában.

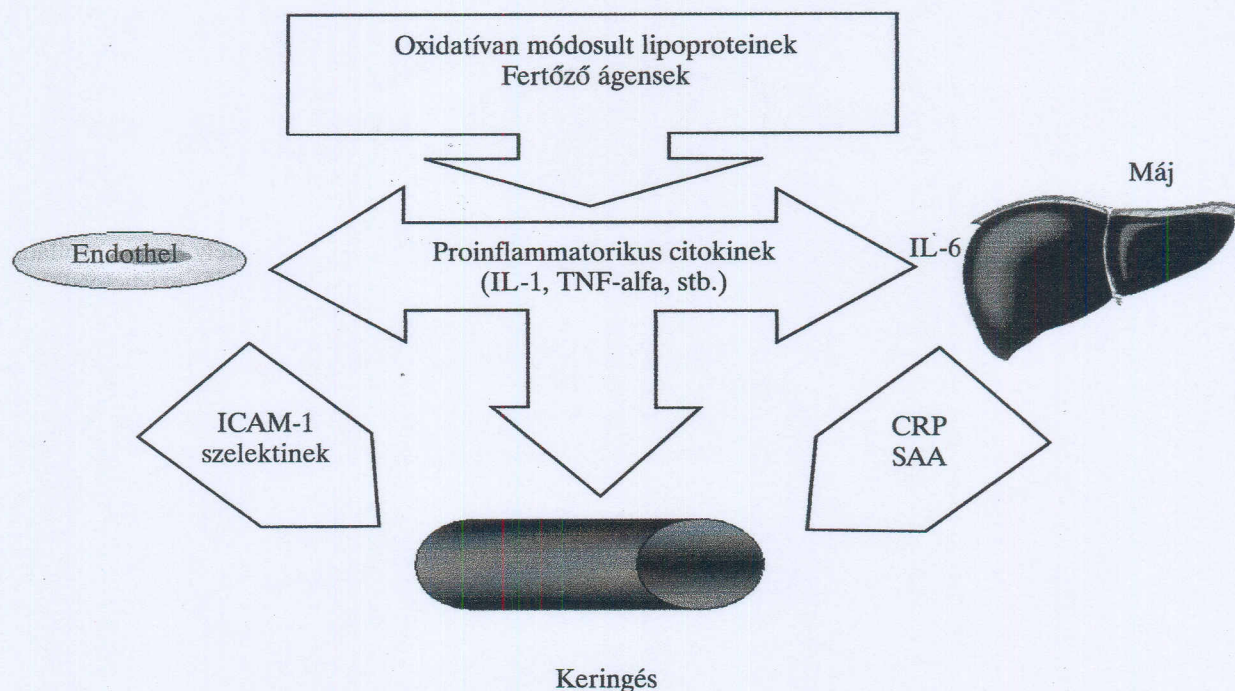
Az ateroszklerózis egy multifaktoriális, fokozatosan előrehaladó, többlépcsős folyamat, amelyben számos egyéb tényező mellett a krónikus gyulladás is központi szerepet játszik. A gyulladásos folyamatok és az ateroszklerózis kialakulása, valamint progressziója közötti összefüggést alátámasztják azok a vizsgálatok, amelyek emelkedett gyulladásos marker szinteket igazoltak érlemezésben szenvedő betegekben. Ezen markerek között kiemelkedő szerepe van a C-reaktív fehérjének (CRP), amely ismert akutfázis-protein. A gyulladásos folyamatok nem csupán az atherogenezis egyik leglényegesebb komponensét jelentik, hanem az érlemezéssel járó kórképek diagnosztikai eszközt és lehetséges terápiás támadáspontokat is.

Gyulladásos folyamatok az ateroszklerózis különböző stádiumaiban

Az érlemezés kialakulásának első, patológiai szempontból azonosítható jele a zsíros csík kialakulása, amelyet gyulladásos sejtek: az endothel által expresszált adhéziós molekulák, elsősorban a vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 (VCAM-1), monocita kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1) hatására az érfalban vándorló monocita eredetű makrofágok és T-limfociták megjelenése jellemez (1). Ezek citokinek termelésén keresztül aktiválják a simaizomsejteket, lokális érfali gyulladást okozva. Az aktivált gyulladásos és simaizomsejtek gyulladásos mediátorok: citoki-

nek, kemokinek, növekedési faktorok és további adhéziós molekulák felszabadulásához vezetnek, amelyek a keringésbe jutva az addig lokálisan zajló folyamatot szisztémássá terjesztik ki, fokozva például a máj CRP termelését, amely további fehérvérsejtek érfalhoz történő adhézióját indukálja, részben önfenntartó krónikus folyamattá téve az érfali gyulladást (2) (1. ábra).

A meszes plakkok kialakulásának jellegzetes helye az erek osztlásánál található, ahol az érpályára egyébként jellemző lamináris keringés turbulenssé válik, és a nyírófeszültség megnő. Ez adhéziós molekulák és növekedési faktorok expresszióját fokozza az endotel-sejtekben, amelyek ezekre a területekre vonzzák a gyulladásos sejteket (3). Emellett a megváltozott áramlási viszonyok csökkentik az endothelsejtek nitrogén-monoxid (NO) termelését. Az NO részben vazodilatátor, részben antiinflammatorikus hatású, és csökkenti az endothel VCAM expresszióját (4). Szintjének lokális csökkenése teret ad a gyulladásos folyamatok terjedésének. A folyamat előrehaladtával a gyulladásos folyamat részeként a makrofágok által termelt metalloproteinázok az érlemezéses plakk kötőszövetes sapkáját meggyengítve annak megrepedéséhez, érfali thrombus kialakulásához és ezzel az ér szűkületéhez vagy elzáródásához vezetnek (5). A plakk szerkezetének gyengülését okozza a T-limfociták termelte gamma-interferon hatására csökkenő kollagéntermelés is a simaizomsejtekben. A thrombus kialakulásához hozzájárul az aktivált mak-



1. ábra: A gyulladós citokinek szerepe a gyulladás folyamatának kiterjedésében. LDL: low-density lipoprotein. IL-1: interleukin-1, TNF-alfa: tumor nekrosis faktor-alfa, IL-6: interleukin-6, CRP: C-reaktív fehérje, ICAM-1: intercelluláris sejtadhéziós molekula-1, SAA: szérum amidoid-A (Libby és mtsai. nyomán) (56)

rofágok termelte prokoaguláns hatású szöveti faktor szintjének emelkedése (6) (2. ábra). A fentiek is azt bizonyítják, hogy a gyulladós folyamatoknak jelentős szerepe lehet az érlemezés kialakulásában és progressiójában. A kérdés az, hogy a gyulladásban résztvevő egyes komponensek milyen szereppel bírnak, amelyet a következőkben részletezünk.

C-reaktív fehérje (CRP)

A humán CRP egy filogenetikailag igen konzervatív, a pentraxin molekulacsaládba tartozó protein, génje az 1. kromoszómán kódolt, molekulásúlya 118 kDa. Szerkezetileg öt, egymáshoz szimmetrikus elrendezésben, nem kovalensen kapcsolódó fehérjeegység alkotja gyűrűt képezve (7). Termelését a májban alapvetően az interleukin-6 (IL-6) szabályozza, kisebb mértékben az interleukin-1 (IL-1) és tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- α) is befolyásolja szintézisét (8). Kisebb mennyiségben az ateroszklerotikus plakkok simaizomsejtjei és makrofágjai, a vese, az idegsejtek és az alveoláris makrofágok is képesek CRP-termelésre (9, 10, 11, 12). A CRP-termelés elsődleges stimulusa a fertőzés (13) és a lipidperoxidáció (14), amely folyamatok az ún. akutfázis-reakció kialakulásához vezetnek, amelynek részeként egy citokinaszkadót hoznak létre, amely végül kb. 40 másodpercnyi fehérje szintjének gyors emelkedése mellett a CRP-termelés akár 1000-szeres fokozódásához vezet (15). A CRP a foszfolipidhoz kapcsolódva az azt tartalmazó mikroorganizmusok membránjához kötődve elősegíti az immunrendszer válaszát az infekciónak. Képes emellett a károsodott sejtek foszfolipid-tartal-

mú membránjához kötődni, elősegíti az apoptotikus sejtek eltávolítását, továbbá nukleáris antigénekhez kapcsolódik és bizonyos autoantigénekhez kötődve elfedi azokat az immunrendszer elől, így preventív hatású egyes autoimmun kórképekben (16).

A CRP szerepe az atherogenezisben

A CRP nem csupán markere a gyulladós folyamatoknak, hanem valószínűleg közvetlenül is szerepet játszik az atherogenezisben. A CRP a klasszikus komplement útvonalat aktiválja, fokozva az apoptotikus és nekrotikus sejtek fagocitózisát, valamint képes kötni az Fc- γ -receptor I-et és II-t. Egyrészt lera-kódik az erek fibromuszkuláris és fibroelasztikus rétegében, ahol a komplement terminális komplexuma mellett helyezkedik el, így klasszikus úton aktiválva a komplement-rendszert hozza létre az immunológiai eltéréseket (17). Másrészt a CRP a lipoproteinekhez kötődik, megváltoztatva azok szerkezetét, fokozva az atheroszklerózis hajlamot. Bár a vizsgálatok egy része a CRP antiinflammatorikus szerepét hangsúlyozza, vannak ezzel ellentétes eredmények is. Míg a natív, pentamer CRP növelte, addig az ún. módosult vagy monomer CRP csökkentette az atheroszklerózis kialakulásának kockázatát apolipoprotein-E-knockout egerekben (18). Ez a vizsgálat részben magyarázza a CRP szerepét vizsgáló korábbi vizsgálatok eredményeinek eltéréseit.

A CRP és a kardiovaszkuláris kockázat

Számos tanulmány számolt be a CRP szintjének és a kardiovaszkuláris események gyakorisága közötti

összefüggésről. *Ridker és mtsai.* igazolták, hogy a high sensitivity CRP (hsCRP) emelkedése 26, illetve 33%-kal fokozta a férfiak és nők kardiovaszkuláris kockázatát, függetlenül a hagyományos rizikófaktorok jelenlététől (19). A Women's Health Studyban a vizsgált gyulladásos markerek közül hsCRP mellett a szérum amiloid-A (SAA), IL-6 és az intercelluláris sejtadhéziós molekula (sICAM) bizonyult szignifikáns prediktornak a kardiovaszkuláris események szempontjából, amelyek közül egyértelműen a CRP-nek volt a legnagyobb prognosztikus értéke (20) (3. ábra). Az Edinburgh Artery Studyban a CRP mellett az IL-6, sICAM-1, sVCAM-1 és az E-szelektin prediktív szerepét vizsgálták összesen 1592 betegen 5 és 12 éves követési periódusokkal. A fenti markerek közül a CRP, IL-6 és az ICAM-1 az ateroszklerózis kialakulásának és progressziójának molekuláris markerének bizonyult (21). *Válinas és mtsai.* 387 betegnél vizsgálta a hsCRP és a perifériás verőérbetegség közötti összefüggést, és a CRP-szintje eredményeik alapján az érbetegség progressziójával szignifikáns összefüggést mutatott (22). *Makita és mtsai.* a CRP-szintek és a carotis intima-media vastagság között igazoltak szignifikáns összefüggést 2056 betegen, bár figyelembe véve az egyéb rizikó tényezők jelenlétét az eredmények már nem voltak egyértelműek, különösen nők esetében (23). *Dupuis és mtsai.* a CRP, IL-6, MCP-1 és sICAM-1 genom scan vizsgálatát végezték el a Framingham Heart Study részeként, igazolva az 1. kromoszóma számos génjének kapcsolatát az ateroszklerotikus kórképekkel (24).

Egyéb gyulladásos markerek

ICAM-1

Ridker és mtsai. mintegy 15.000 egészséges egyént követték 9 évig és nézték az ICAM-1-szint kapcsolatát a fibrinogén, HDL, homocisztein, triglicerid, tPA,

CRP-szinttel. A 9 év alatt 474 betegen alakult ki akut miokardiális infarktus és kiválasztottak 474 olyan beteget, akinek nem volt infarktusa és rizikó tényezője. Azt találták, hogy az ICAM-1-szint emelkedése 80%-kal növelte a lipidértéktől és a dohányzástól függetlenül az AMI kockázatát (25).

INTERLEUKIN-6

Az IL-6 egy keringő citokin, amely fontos gyulladásos markernek bizonyult iszkémiás szívbetegekben. Az IL-6 fokozza a trombocitaaggregációt, a CRP, szöveti faktor és a fibrinogéntermelést és szabályozza egyéb citokinek, például az interleukin-1 (IL-1) és a TNF-alfa expresszióját, valamint fokozza a simaizomsejt-proliferációt (26). Más citokinek mellett emelkedett IL-6-szinteket találtak stabil és instabil anginában szenvedő betegekben (27). *Lubrano és mtsai.* iszkémiás szívbetegknél az IL-6 szintjének mérését gyakorlati szempontból is alkalmasnak találták a kardiovaszkuláris rizikóbecslésre annak magas szenzitivitása miatt (28).

TUMOR NEKRÓZIS FAKTOR-ALFA (TNF-ALFA)

Az aktivált makrofágok által termelt TNF-alfa egy proinflammatorikus citokin, amely több ponton képes fokozni a gyulladást. Növekedési faktorok termelésének fokozásán keresztül indukálja a simaizom- és fibroblaszt-proliferációt. Fokozza az oxidált-LDL-receptor expresszióját az érfa makrofágokban, destabilizálja az ateroszklerotikus plakkot metalloproteinázok termelésének fokozásán keresztül. Instabil anginas betegekben az emelkedett TNF-alfa-szint kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult (29).

SZÉRUM AMILOID-A (SAA)

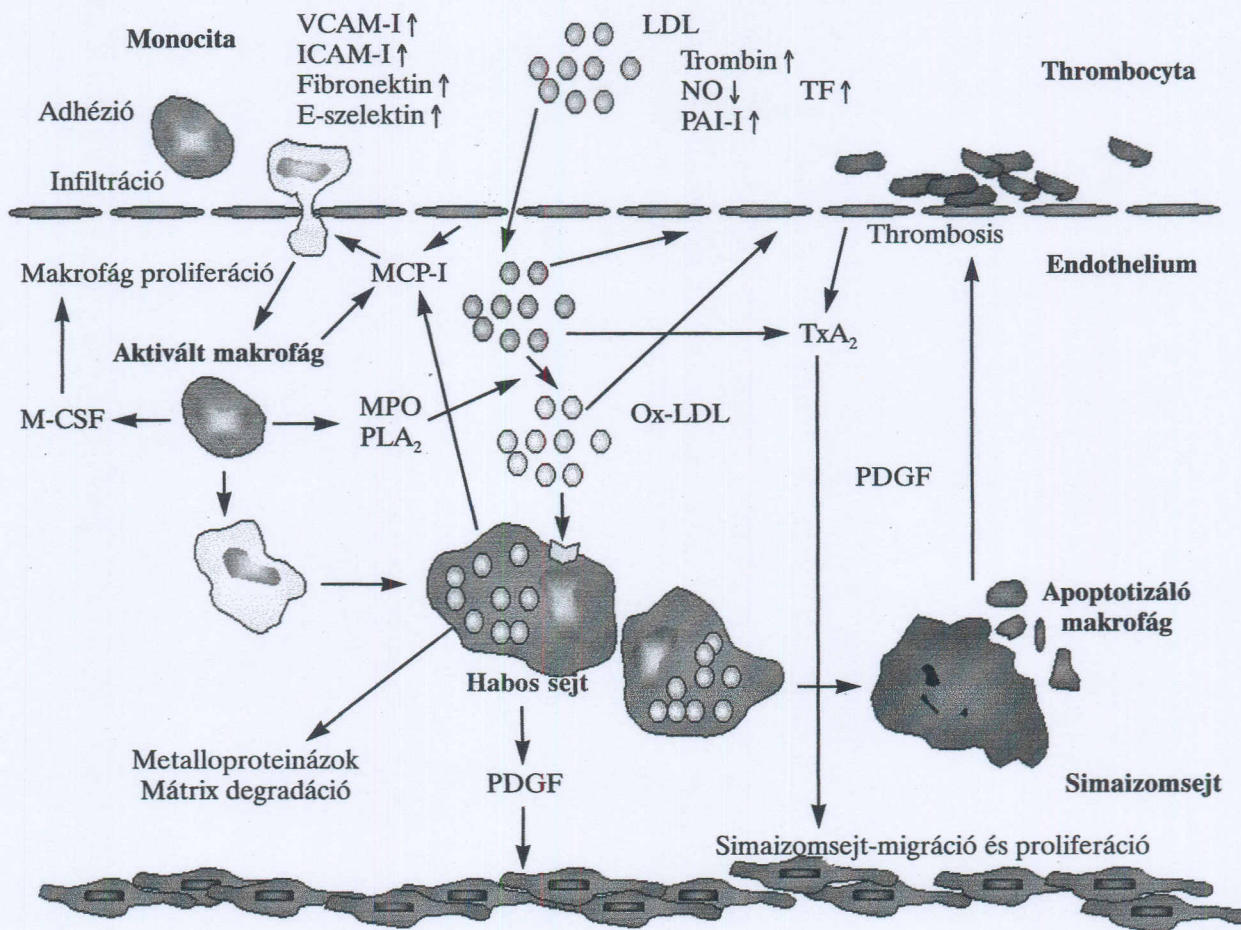
A szérum amiloid-A az apolipoproteinek családjába tartozik, a CRP-hez hasonlóan akutfázis-fehérje, főként a máj termeli, de az aktivált monocita-makrofágok citokinek, elsősorban IL-1 és IL-6 hatására szín-

Már az első Movalis® injekció szignifikánsan csökkenti a reumatikus fájdalmat. (Temesvári P. és mtsai.: HTSZ 2004. szeptember, 589-592. o.)

meloxicam
Movalis
székély
COX-2
injekció • tablettá • kúp

Folytassa...

Movalis® rövidített alkalmazási előírás: 15 mg meloxicam tablettánként, kúponként, ampullánként. **Terápiás javallatok:** Fájdalmas osteoarthritis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica. **Adagolás:** Osteoarthritis: 7,5-15 mg/nap. Rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica: 15 mg/nap; kezdőadag: 7,5 mg/nap; maximális adag: 15 mg/nap. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység; aktív peptikus fekély; súlyos máj- vagy veseelégtelenség; 15 év alatti életkor; terhesség vagy szoptatás. Nem adható Movalis azoknak a betegeknek, akiknél acetilszalicilsav vagy egyéb NSAID-ok hatására asthmás panaszok jelentkeztek, angiooedema, urticaria vagy orrpólip alakult ki. **Mellékhatások:** dyspepsia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, flatulencia, hasmenés, anaemia, bőrkíütés, szédülékenység, fejfájás, oedema, vérnyomás-emelkedés, szívdobogás-érzés, kipirulás. **További információért kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást!**



2. ábra: A gyulladós folyamatok szerepe a habos sejtek képződésében és a trombotikus szövődmény kialakulásában
 LDL: low-density lipoprotein, TF: szöveti faktor, MCP-1: monocita kemoattraktáns fehérje-1, M-CSF: makrofág kolónia stimuláló faktor, Ox-LDL: oxidatív módon módosult LDL, PDGF: vérlemezke dervált növekedési faktor, TxA₂: tromboxán-A₂, ICAM-1: intercelluláris sejtadhéziós molekula-1, VCAM-1: vaszkuláris adhéziós molekula-1, MPO: mieloperoxidáz, PLA₂: foszfolipáz A₂, NO: nitrogén-monoxid, PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1

tén képesek termelni. Az oxidált LDL az ateroszklerotikus lézióban fokozza a termelését és az érlemezés szempontjából védőhatású magas denzitású lipoproteinfrakcióhoz kapcsolódva módosítja a lipoproteinek strukturáját, ezzel befolyásolja a koleszterintranszportot, így is elősegítve az ateroszklerózis folyamatát (30). Szintje többnyire jól korrelál a CRP-szinttel. Biomarkerként való gyakorlati alkalmazhatóságát korlátozza, hogy meghatározása jelenleg még nem terjedt el széles körben.

CD₄₀ ÉS CD₄₀-LIGAND

A CD₄₀-et a simaizomsejtek, endothelsejtek, makrofágok és limfociták folyamatosan expresszálják. A CD₄₀-ligandot (CD₄₀L) T-limfociták és aktivált trombociták expresszálják. A CD₄₀L transzmembrán glikoproteinként és szolubilis formában egyaránt előfordul. Mindkét forma szintjét magasabbnak találták érlemezéses plakkokban. A CD₄₀L fokozza a makrofágok mátrix metalloproteináz termelését, destabilizálva a plakk szerkezetét. Emellett fokozza a szöveti faktor expressziót az endothelsejtekben, monocitákban és simaizomsejtekben (31). Instabil anginás betegekben emelkedett sCD₄₀L-szintet mértek (32).

Termogenitás

Az érfali gyulladás a sejtes infiltráció mellett az érfalban lokálisan a hőmérséklet emelkedéséhez vezet. Egyrészt hőmérséklet emelkedésének mértéke korrelál a gyulladós sejtek sűrűségével. Másrészt a hőmérséklet heterogenitását tapasztalták az ateroszklerotikus plakkon belül percután koronária-intervenció betegekben és primer angioplasztikán átesett akut miokardiális infarktusból szenvedő betegekben. A hőmérséklet heterogenitásának mértéke jól korrelált az iszkémás szindróma súlyosságával és a későbbi kardiális események gyakoriságával (33). A termogenitás funkcionális adatként jól kiegészíti a képalkotókkal kapott strukturális adatokat, hátránya a molekuláris markerek mérésével szemben, hogy invazív technikát és speciális eszközöket igényel.

Fertőző ágensek szerepe

Számos krónikus fertőző betegséggel kapcsolatban felvetődött a fertőző ágensek szerepe az aterogenezisben. Az erre vonatkozó irodalomból a *Chlamydia pneumoniae* és a *Helicobacter pylori* emelhető ki. A *Chlamydia pneumoniae* egy intracelluláris Gram-ne-

zásától sem, alátámasztva a statinok lipidcsökkentő hatásától független gyulladáscsökkentő hatását (52). Az Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS-TexCAPS) eredményei alapján a lovastatin az 5 éves követés után 14,8%-kal csökkentette a CRP-szintet a lipidszintek változásától függetlenül. Ráadásul a kardiovaszkuláris események megelőzése hatékonyabbnak bizonyult a magasabb kiindulási CRP-szinttel rendelkező betegek esetében (53). A még nem lezárt Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) 15.000 egészséges egyénen vizsgálják a rosuvastatin CRP-szintre való hatását az első koronáriaeseményig (40). Az angiotenzin konvertáz (ACE) gátlók csökkentik egyes gyulladáshoz vezető molekulák és citokinek expresszióját, gátolva ezzel az atheroszklerózis kialakulását (54). A gyógyszeres terápia mellett szerepet kaphat a kezelésben az omega-3-zsírsavak hosszú távú adása is. In vitro az omega-3-zsírsavak humán endothelsejteken gátolták a citokinek általi aktivációt és az adhéziós molekulák expresszióját (55).

Következtetések

A gyulladás az érlemezés kialakulásában és progressiójában játszott szerepét számos adat igazolja. A folyamatok részleteinek tisztázása azonban további vizsgálatokat igényel a pontosabb diagnosztikai alkalmazhatóság érdekében. A gyulladáshoz vezető tényezők a jövőben várhatóan beépülnek a kardiovaszkuláris kockázatbecslés rendszerébe, emellett alkalmazhatók lehetnek a követésre, vagyis az alkalmazott terápia hatásosságának megítélésére is. Az antiinflammatorikus szerekek alkalmazása számottevő klinikai haszonnal járhat mind a primer, mind a szekunder megelőzés területén, javítva a mortalitási és morbiditási mutatókat a népbetegségek számát csökkentve a kardiovaszkuláris betegségekben.

Irodalom: 1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–126. – 2. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Molecular events in acute inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 727–733. – 3. Topper JN, Cai J, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 10417–22. – 4. De Caterina R, Libby P, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. J Clin Invest 1995; 96: 60–68. – 5. Libby P, Geng YJ, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 330–335. – 6. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation 2001; 103: 1718–20. – 7. Thompson D, Pepys MB, et al. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phospho-

coline. Structure 1999; 7: 169–177. – 8. Jialal I, Devaraj S, et al. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? Hypertension 2004; 44: 6–11. – 9. Yasojima K, Schwab C, et al. Generation of C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Am J Pathol 2001; 158: 1039–51. – 10. Yasojima K, Schwab C, et al. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. Brain Res 2000; 887: 80–9. – 11. Jabs WJ, Logering BA, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. Eur J Immunol 2003; 33: 152–161. – 12. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. J Immunol 1996; 156: 4815–4822. – 13. Prasad A, Zhu J, et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106: 184–190. – 14. Navab M, Berliner JA, et al. The inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 481–8. – 15. Black S, Kushner I, et al. C-reactive protein. J Biol Chem 2004; 279: 48487–90. – 16. Marnett L, Mold C, et al. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol 2005; 117: 104–111. – 17. Sun H, Koike T, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. Am J Pathol 2005; 167: 1139–48. – 18. Schwedler SB, Amann K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. J Circulation 2005; 112: 1016–23. – 19. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. Lancet 2001; 358: 946–7. – 20. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10 (Suppl 1): S9–12. – 21. Tzoulaki I, Murray GD, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. Circulation 2005; 112: 976–983. – 22. Vainas T, Stassen FR, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. J Vasc Med Biol 2005; 17: 243–251. – 23. Makita S, Nakamura M, et al. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. Stroke 2005; 36: 2138–2142. – 24. Dupuis J, Larson MG, et al. Genome scan of systemic biomarkers of vascular inflammation in the Framingham Heart Study: Evidence for susceptibility loci on 1q. Atherosclerosis 2005; 182: 307–314. – 25. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103: 1813–8. – 26. Ikeda U, Ito T, et al. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. Clin Cardiol 2001; 24: 163–176. – 27. Yamashita H, Shimada K, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2003; 91: 133–6. – 28. Lubrano V, Cocci F, et al. Usefulness of high-sensitivity IL-6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease. J Clin Lab Anal 2005; 19: 110–114. – 29. Far-

- mer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 92-8. - 30. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35. - 31. Geisler T, Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. *Med Sci Monit* 2004; 10: 308-16. - 32. Heesch C, Dimmieler S, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11. - 33. Stefanadis C, Toutouzas K, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques, an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1277-83. - 34. Ridker PM, Hennekens CH, et al. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 2796-799. - 35. Schlussheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs* 1999; 57: 283-91. - 36. Gurfinkel E, Bozovich G, et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121-7. - 37. Andraws R, Berger JS, et al. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2641-7. - 38. Pakodi F, Abdel-Salam OM, et al. *Helicobacter pylori*. Oe bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol Paris* 2000; 94: 139-152. - 39. Francheschi F, Sepulveda AR, et al. Cross reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens. Possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 430-4. - 40. Adiloglu AK, Can R, et al. Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and inflammatory markers. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 21-7. - 41. Nilsson J, Kovanen PT. Will autoantibodies help to determine severity and progression of atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 499-503. - 42. Salonen JT, Yla-Herttuala S, et al. Autoantibody against oxidized scler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 108-114. - 43. Wick G, Xu Q. Atherosclerosis - an autoimmune disease. *Exp Gerontol* 1999; 34: 559-566. - 44. Fredrickson GN, Hedblad B, et al. Identification of immune responses against aldehyde-modified peptide sequences in apoB associated with cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 872-8. - 45. Horvath A, Füst G, et al. Anti-cholesterol antibodies (ACHA) in patients with different atherosclerotic vascular diseases and healthy individuals. Characterisation of human ACHA. *Atherosclerosis* 2001; 156: 185-192. - 46. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109 (Suppl II): 2-10. - 47. Pitt B, Pepine C, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation* 2002; 106: 167-9. - 48. Pasceri V, Wu HD, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation* 2000; 101: 235-8. - 49. Ridker PM, Cushman M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336: 973-9. - 50. Molavi B, Rasouli N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands as antiatherogenic agents: panacea or another Pandora's box? *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2002; 7: 1-8. - 51. Lefler DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041-2. - 52. Albert MA, Danielson E, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70. - 53. Ridker PM, Rifai N, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001; 344: 1959-1965. - 54. Halkin A, Keren G. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002; 112: 126-134. - 55. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 213-23. - 56. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.