

Kardiyovasküler Hastalıklarda Bir Risk Faktörü Olarak C-Reaktif Proteinden Yararlanım

USEFULNESS OF C-REACTIVE PROTEIN IN CARDIOVASCULAR DISEASE AS A RISK FACTOR

Dr.Emel ALTEKİN,^a Dr.Banu ÖNVURAL^a

^aBiyokimya AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde, ayrıca akut kardiyovasküler olayların patogeneğinde inflamasyonun önemi bilinmektedir. Başlıca akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP), normal karaciğer fonksiyonuna sahip kişilerde, vücuttaki inflamatuvar aktivitenin saptanması için oldukça duyarlıdır. Son çalışmalar CRP ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi işaret etmektedir. Sağlıklı erkek ve kadınlarda, gelecekte gelişecek koroner rahatsızlığın güçlü bir göstergesi olarak CRP düzeylerinin kullanılabilmesi prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. CRP'nin etkisinin diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu ileri sürülmektedir. CRP'nin LDL-kolesterole nazaran kardiyovasküler olayı belirlemede daha güçlü bir risk göstergesi olduğu, bununla birlikte en iyi prognostik bilgi için her iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı açıklanmıştır. Koroner hastalık tanısı alan kişilerde, CRP'nin gelişebilecek kötü klinik bulguların ön habercisi olabileceği bildirilmiştir. Angina pectorisli hastalarda, yüksek CRP düzeyinin, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gelişimi ile birlikteliği gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi için yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) ölçümleri gereklidir. Bu tür ölçüm yöntemleri günümüzde mevcuttur. Artmış hs-CRP konsantrasyonuna sahip kişilerde, koroner hastalık riskini azaltma amaçlı koruyucu tedavi yaklaşımları halen araştırılmaktadır. Biz bu yayında, CRP ve koroner arter hastalığı ilişkisini güncel literatür ışığında incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, ateroskleroz, koroner arter hastalığı

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:57-61

Abstract

Inflammation plays an important role in the initiation and progression of atherosclerosis and in the pathogenesis of acute cardiovascular events. C-reactive protein (CRP) is one of the major acute phase protein in humans. In subjects with normal liver function, plasma concentrations of CRP are a highly sensitive measure of overall inflammatory activity in the body. Recent studies have indicated a possible association between CRP and coronary artery disease (CAD). Prospective studies have consistently shown that CRP is strong predictor of future coronary events in apparently healthy men and women. The relative risk associated with CRP is suggested to be independent of other cardiovascular disease risks. The results of recent data suggest that the C-reactive protein level is a stronger predictor of cardiovascular events than LDL cholesterol levels and that, in addition, screening for both biologic markers provided better prognostic information than screening for either alone. In patients with established coronary disease, CRP has been shown to predict adverse clinical events. Elevated CRP levels have been shown in patients with angina pectoris to be associated with an increased risk of myocardial infarction and sudden death. High-sensitivity CRP (hs-CRP) assays are needed for risk assessment of cardiovascular disease. Such assays are currently available. Potential preventative therapeutic approaches to decrease coronary risk in those with increased hs-CRP concentrations are currently under investigation. In this review article, we aim to examine the association between CRP and CAD in the light of the current literature.

Key Words: C-reative protein, atherosclerosis, coronary artery disease

T Klin J Med Sci 2004, 24:57-61

Kardiyovasküler hastalıklar için risk belirleyici bir gösterge olarak CRP'nin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, son zamanlarda giderek önem kazanmaktadır.¹⁻⁴ Bir

akut faz reaktanı olan CRP seviyeleri inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren bir inflamasyon markeri olarak yaygın kullanımdadır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemi bir çok çalışmada vurgulanmıştır.^{5,6} İmmunolojik reaksiyonlar süresince proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak, karaciğerden CRP salınımı artar. Özellikle arterial duvardaki makrofajlar tarafından aktive edilen IL-6, CRP düzeylerini önemli ölçüde etkiler.^{7,8} Koroner arter plaklarındaki makrofaj akti-

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Emel ALTEKİN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, Inciraltı, İZMİR
emelaltekint@ttnet.net.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

T Klin J Med Sci 2004, 24

57

vasyonu arterial duvardaki kronik bir infeksiyonu yansıtabileceği gibi,⁹ aynı zamanda okside ve modifiye lipoproteinlerle, makrofajların etkileşimi sonucunda da ortaya çıkabilir.^{10,11} Ayrıca inflamasyon parametrelerinin aterogeneze doğrudan katkıda bulunduğu, CRP'nin lipid komplekslerin makro-fajlar tarafından opsonizasyon ve tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir.¹² Erken dönem plak formasyonunda dahi damar duvarında CRP'nin varlığı CRP'nin çeşitli vasküler, endotelial etkileri olduğunu düşündürmektedir.¹³ CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir. Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotelial fonksiyon arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur.¹⁴

Yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerin %90'ında CRP konsantrasyonu 3 mg/L'nin altında saptanmıştır.¹⁵ CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/L ile sınırlı iken, yeni geliştirilen yüksek duyarlıklı CRP ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L ye kadar olan CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır.¹⁶ Yüksek duyarlıklı CRP ölçümü, kronik, hafif inflamasyon varlığının saptanmasına olanak sağlamaktadır. 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif koroner arter hastalığı ile ilişkisi bilinmekle birlikte, kronik hafif inflamasyonun koroner arter hastalığı patogenezindeki rolü nedeniyle, referans aralığındaki (0,01-10 mg/L) CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur.¹⁷ Sağlıklı kişiler CRP düzeylerine göre gruplara ayrıldığında 2 mg/L'nin üzerinde CRP düzeyine sahip olanların, CRP düzeyi 0,5 mg/L olanlara nazaran 5 yıllık izlem sonucunda, myokard infarktüsü, iskemik şok ve periferik damar hastalığı riskinin 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Ridger ve ark'nın² yaptıkları çalışmada, 27 bin sağlıklı kadında CRP ve iyi bilinen bir koroner hastalık risk faktörü olan LDL kolesterol ölçümleri yapılmış, daha sonra bu popülasyon, myokard infarktüsü, iskemik şok, koroner revaskülarizasyon ve çeşitli kardiyovasküler sebeplerden ölüm açısından ortalama 8 yıl izlenmiştir. Daha sonra her iki pa-

iki parametrenin ileride oluşacak bir kardiyovasküler olayın ön belirleyicisi olarak değeri araştırılmıştır. Her iki parametrenin başlangıç değerleri ile kardiyovasküler bulguların insidansı arasında güçlü lineer ilişki saptanmıştır. Veriler, CRP'nin LDL'ye nazaran kardiyovasküler olayı belirlemede daha güçlü bir risk göstergesi olarak kullanılabilirliğini ortaya çıkarmıştır. LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyi yüksek olan grubun; LDL kolesterolü yüksek, CRP düzeyi düşük olan gruba göre daha fazla risk taşıdığı ileri sürülmüştür. Bununla birlikte CRP ve LDL-kolesterol ölçümlerinin, farklı risk grubundaki hastaları belirlemeye eğilimli oldukları, bu nedenle en iyi prognostik bilgi için her iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı ileri sürülmüştür. Framingham risk skorlamasında belirtilen diğer iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine göre CRP ayarlanması yapıldığında, CRP'nin risk belirlemede diğer faktörlerden bağımsız etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu veriler Framingham risk skoruna yeni prognostik bilgi aktarımını sağlamıştır.¹⁹

1051 dislipidemik kişide, karotid arter intima-media kalınlığı, karotid plak, CRP ilişkisi incelenmiştir. Tüm hastalar karotid arter ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde, serum hs-CRP konsantrasyonu ve karotid arter stenozunun derecesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. İlerlemiş plak formasyonunda, karotid arter aterosklerozunun derecesi ve CRP arasındaki ilişki aynı şekilde pozitif yöndedir. Vücut kitle indeksi ve diğer parametreler ile (HDL-kolesterol, trigliserid, diabetes, hipertansiyon) CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Diğer metabolik parametreler CRP düzeyini etkilemekle birlikte, yüksek CRP konsantrasyonunun karotid arter plak gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü, olduğu bildirilmiştir.²⁰

İlginç olan bir saptama da, kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan, total kolesterol/HDL kolesterol oranı ile CRP düzeylerinin korole oluşudur.²¹

Kardiyovasküler Hastalıklarda CRP'nin Prognostik Önemi

CRP, ateroskleroz patogenezindeki rolünün yanı sıra, koroner sendromlarda kötü prognoz krite-

ri olarak da değerlendirilmektedir. Bilindiği gibi inflamasyon ve akut faz reaksiyonu aterogenez patogenezinde olduğu kadar, akut koroner sendromların başlangıcında da rol almaktadır.²² Son zamanlarda CRP ölçümleri minör myokardial hasarlı kişilerde, risk değerlendirilmesinde kullanılan yeni bir marker olarak yerini almaktadır. Myokardiyal hasarın başlangıcından sonra CRP düzeylerinin izlenmesi, bu markerin bağımsız bir prognostik gösterge olarak kullanılabilceğini işaret etmektedir.²³

Akut myokard infarktüsü ve anstabil angina hastalarında yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Angina pektorisli hastalarda CRP konsantrasyonu ile myokard infarktüsü ve ani koroner ölüm arasında.^{24,25} ayrıca serum CRP düzeyleri ile koroner hastalığının derece ve büyüklüğü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle anstabil angina ve EKG'de Q dalgası içermeyen myokard infarktüsü (non-Q-MI) için CRP düzeylerinin prognostik gösterge olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.²⁶

Marrow ve arkadaşları,²⁷ akut koroner sendromlu hastalarda kardiyak troponin T düzeyi yüksekliği ile birlikte 15 mg/L üzerindeki CRP düzeylerinin 15 gün içinde mortalite ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Ayrıca normal troponin T, yüksek CRP düzeylerine sahip hastaların, normal CRP düzeyine sahip hastalara göre prognostik açıdan daha riskli olduğu gösterilmiştir.²⁸ CRP artışının intrakoroner trombus oluşumu ile ilişkili olup olmadığı veya plak rüptürü ve trombus formasyonunun patofizyolojik mekanizmasında bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı halen bir tartışma konusudur.²⁹ Termografi kateteri ile anstabil koroner arter plaklarında lokal ısı artışı saptanmış olup, bu da özellikle damar yüzeyinde hücre birikimi ile birlikte gözlenmiştir. Bu biriken hücrelerin çok büyük oranda makrofajlar olduğu gözlenmiş ve bu durumun CRP artışını açıklayan bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür.³⁰ Koroner arter hastalığından şüphelenilen 103 kişi kardiyak kateterizasyon ile incelendiğinde, CRP konsantrasyonu ile koroner lezyonun anjiyografik özellikleri arasında korelasyon saptanmıştır. Trombusun varlığı ve koroner lezyonun derecesi

ile CRP yüksekliğinin önemli birlikteliği ortaya konmuştur.^{31,32}

Akut myokard infarktüsü nedeniyle hastaneye kabul edilen 729 kişi, 3 yıl boyunca izlenmiştir. Daha sonra başlangıçtaki CRP düzeyleri, diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve hayatta kalma süreleri değerlendirilmiştir. 3 yıllık periyotta 118 hasta kardiyovasküler sebeplerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Hastaneye kabul anındaki CRP düzeylerine göre (<0,5, 0,5-<2, 2-<5, 5-10, >10 mg/dL) hastalar gruplandırıldığında, mortalite oranları sırasıyla %14, %19, %20, %39, %28 olarak tespit edilmiştir. Yaş, trombolitik tedavi, ağrının başlangıcından, hastaneye kabul anına kadar geçen süre, sigara, diabetes, hipertansiyon, başlangıçtaki CK düzeyleri, Cox regresyon modeliyle incelenmiştir. Artmış CRP düzeyleri ile ölüm arasında zayıf ve anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak yüksek CRP düzeyleri ile hastaneye kabul edilen akut myokard infarktüsü hastalarının ölüm risklerinin fazla olduğu, ancak diğer değişkenlerin başlangıç değerleri ve özellikle hastaneye geliş süresinin önemli ölçüde bu ilişkiyi etkilediği ortaya konmuştur. Yüksek duyarlılık CRP ölçümlerinin risk değerlendirmede kullanımı açısından, daha ileri araştırmaların yapılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır.³³

Diyabet ve CRP

Bilindiği gibi diyabet, ateroskleroz açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabetli hastalarda ateroskleroz ve CRP ilişkisini açıklayan bir çok çalışma bulunmaktadır.³⁴ Diyabet olgularında ateromatöz plakta inflamasyon oluşumu endotelial disfonksiyonla bir aradadır. İnsülin rezistansı varlığı ve hiperglisemi endotelial disfonksiyona zemin hazırlar ve bu durum lökosit ve bakterilerin plak içine girişini hızlandırır.³⁵

41-65 yaş arası, en az 15 yıldır diyabet hastası olan, koroner arter hastalığı tanısı konmamış 72 kişi, sessiz myokardial iskemi ve major klinik bulgular (myokard infarktüsü, iskemik kalp yetmezliği, anstabil angina ve ani ölüm) açısından, CRP konsantrasyonu ile birlikte değerlendirilmiştir. 21 tip I, 52 tip II olmak üzere toplam 72 diyabet hastası 3 yıl boyunca izlenmiştir. Major klinik bulgular tanım-

lanan hastaların tümünde CRP konsantrasyonunun başlangıçta oldukça yüksek düzeyde seyrettiği gözlenmiş olup, gizli myokard iskemisi bulgusu olanlarda CRP yüksekliği tespit edilmemiştir. CRP'nin diabet hastalarında, gizli myokardial iskemisinin varlığına bakılmaksızın, major klinik bulgular açısından iyi bir ön belirleyici olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.³⁶

Koroner Arter Hastalığında Antiinflatuar İlaçların Kullanımı

Koroner arter hastalığında bir risk belirleyici olarak CRP'nin öneminin kavranması aynı zamanda aspirin gibi antiinflatuar ilaçların, bu tür olgularda kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmüştür.³⁷ Son çalışmalar iyi bilinen lipid düşürücü ilaçlar olan statinlerin antiinflatuar, antitrombolitik özelliklerinin de olduğunu ortaya koymuştur. Statinlerin koroner arter hastalarında CRP, IL-6 düzeylerini önemli ölçüde düşürmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltma amaçlı bu ilaçların kullanımını gündeme getirmiştir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, inflamasyon ve trombus oluşumunu inhibe ederek klinik tedaviye büyük katkıların olduğu ileri sürülmüştür.^{38,39} Yüksek CRP, düşük LDL kolesterol seviyelerine sahip kişilerde, statin tedavisinin kardiyovasküler hastalığı önlemede klinik değeri olduğu,⁴⁰ LDL kolesterol seviyelerinin, statin tedavisinin etkinliğini tam olarak yansıtmadığı öne sürülmüştür.⁴¹ Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklarda, antiinflatuar etki mekanizmaları nedeniyle tercih edilen, aspirin ve statin grubu ilaçlara karşı cevabın belirlenmesinde ve izlenmesinde, CRP gibi inflamasyon markerlerinin ölçümünün anlamlı olduğu bildirilmiştir.⁴²

Diğer inflamatuvar markerlerden farklı olarak uzun süre kanda stabilitesini koruması, diürenal varyasyonunun bulunmaması, maliyeti düşük ölçüm yöntemlerinin bulunması, kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirleyebilmesi, CRP'ni önemli kılmaktadır. Bununla birlikte, Hs-CRP ölçüm yöntemlerinin standardizasyon çalışmaları yürütülmekte olup, çalışmalar sırasında kullanılan yöntemlerin dikkate alınması, test sonuçlarının değerlendirilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144(3):499-55.
2. Ridger PM, Pennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
3. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kekky-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham Study. *Stroke* 2001; 32:2575-9.
4. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-5.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-9.
6. Alexander RW. Inflammation and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 331:468-9.
7. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992; 35:982-4.
8. Reape T, Groot P. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147:213-25.
9. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997; 96:2144-8.
10. Aviram M. Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis and the atherogenicity of antioxidants. *Eur J Clin Biochem* 1996; 34:599-608.
11. Andalibi A, Liao F, Imes S, Fogelman AM. Oxidized lipoproteins influence gene expression by causing oxidative stress and activating the transcription factor NF- κ B. *Biochem Soc Trans* 1993; 21:651-5.
12. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerosis aortic lesions by a modified streptavidin-biotin staining method. *Pathol Int* 1995; 45:635-41.
13. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: Has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 2001; 47:9-10.
14. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:1000-6.
15. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GDO, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46:934-8.
16. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 12:136-2141.

17. Lente FV. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clinical Chemica Acta* 2000; 293:31-52.
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97:425-8.
19. Ridker PM, Rifai N, Rose I, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-65.
20. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 1,21(12):1962-8.
21. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001; 47:28-30.
22. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219-22.
23. Winter RJ. C-reactive protein and cardiac troponin for early risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2001; 311(1):53-6.
24. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89(2):145-9.
25. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349:462.
26. Erren M, Holger R, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2355.
27. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-5.
28. Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, et al. Independent prognostic value of C reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42:240-5.
29. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-42.
30. Stefanadis C, Diamandopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99:1965-71.
31. Katritsis D, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parississ J, Kalivas P. C-reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem* 2001; 47:882-6.
32. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, Assman G, Koehler E. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000; 21:958-60.
33. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247(3):341-5.
34. Barzilay J, Abraham L, Heckbert S, Cushman M, Kuller L. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly, The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50:2384-9.
35. Zebrack JS, Anderson JL. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17(4):174-85.
36. Torremocha F, Hadjadj S, Carrie F, Rosenberg T, Herpin D, Marechaud R. Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischemia: prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001; 27(1):49-57.
37. Rifai N. C-reactive protein and coronary heart disease: diagnostic and therapeutic implications for primary prevention. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1(2):153-7.
38. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab* 2002; 48(5-6):287-96.
39. Gotto AM Jr. Statins and C-reactive protein: considering a novel marker of cardiovascular risk. *Prev Cardiol* 2002; 5(4):200-3.
40. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-65.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHG Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
42. Kaplan RC, Frishman WH. Systemic inflammation as a cardiovascular disease risk factor and as a potential target for drug therapy. *Heart Dis* 2001; 3(5):326-32.