

* NO ức chế sự kết dính của bạch cầu vào nội mạc.

* NO ức chế sự tăng sinh và di chuyển của tế bào cơ trơn (TBCT).

* NO ức chế sự hoạt hoá và biểu lộ của những phân tử kết dính.

* NO ức chế sự ngưng tụ cục bộ của tiểu cầu.

* NO là một chất chống oxy hoá.

Về mặt sinh lý, dòng chảy là một kích thích của các quan trọng đối với nội mạc qua trung gian áp lực cắt (shear stress) do tăng dòng máu. Khi nội mạc bị kích thích bởi áp lực cắt do tăng dòng chảy, NO synthase của nội mạc (endothelial NO synthase - eNOS) được hoạt hoá thông qua một con đường không phụ thuộc thông qua cách phosphoryl hoá NO synthase, và sản xuất NO từ tiền chất của nó là L- arginine. Những cái, bradykinin hoặc serotonin có nguồn gốc từ tiểu cầu kích thích nội mạc qua những thụ thể để kích hoạt NO synthase qua trung gian protein G. Sau khi được ngừng, NO khuếch tán qua màng của TBMN và đi vào TBCT mạch máu, ở đó, nó hoạt hoá guanylate cyclase để tăng nồng độ của guanosine monophosphat vòng (cGMP). cGMP đóng vai trò trung gian cho nhiều tác động sinh học của NO, bao gồm sự kiểm soát trực tiếp của mạch máu và chức năng tiểu cầu. Nội mạc không chỉ có vai trò trong giãn mạch mà còn là nơi sản xuất các yếu tố co mạch, chủ yếu là endothelin-1.

Trước khi xuất hiện những vấn đề, chức năng giãn mạch của nội mạc đã sớm bị suy giảm.

II.2. Rối loạn chức năng nội mạc trong xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành

Rối loạn chức năng nội mạc (RLCNNM) là một thuật ngữ rộng bao hàm giảm sản xuất hoặc giảm hiệu quả sinh học của NO và / hoặc mất cân bằng giữa các yếu tố giãn mạch

và có mạch có nguy cơ mắc bệnh.

II.2.1. Giảm hoạt động sinh học của NO

Sự giãn mạch phụ thuộc vào mức độ của ĐMV bị suy giảm trong bệnh lý XVĐM đến đến sự có mặt của các thụ thể, có thể đến đến giảm tưới máu tim và tưới máu các cơ (TMCB) cũng tim. Tuy nhiên, RLCNNM có thể xảy ra trước khi có những biểu hiện của XVĐM, chứng minh, sự đáp ứng bất thường đối với acetylcholine được phát hiện ngay cả những ĐMV mà trên chấp nhận còn bình thường. Như vậy, RLCNNM có thể là một yếu tố dự đoán (YTDĐ) để lập những biểu hiện của mạch tưới lại.

Trong khi đáp ứng với những yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch kinh điển như tăng cholesterol máu, hút thuốc lá, THA, đái tháo đường (ĐTĐ)... , khả năng bảo vệ nội sinh của các mạch máu bị tổn thương suy giảm. Trong những giai đoạn sớm của XVĐM, tăng cholesterol máu kích thích các cơ chế để đánh vào các mạch, LDL cholesterol (LDL-C) tập trung trong thành mạch và được oxy hóa. Sự oxy hóa là cần thiết cho các sự kiện, tuy nhiên, nếu quá trình này vượt ra khỏi tầm kiểm soát nó sẽ trở nên có hại cho các mạch. LDL đã oxy hóa (oxLDL) gây hoạt hóa và làm thay đổi những đặc điểm sinh học của các mạch phần nào bằng cách làm giảm nồng độ NO nội bào. Những gốc tự do đến xuất từ oxy có khả năng bắt hoạt nhanh chóng NO thành peroxitrite (ONOO^-) không còn những chức năng giãn mạch và bảo vệ mạch máu của NO nữa. Nguy cơ của những anion superoxide là xanthine oxidase, và được biết là NADH/NADPH oxidase sản xuất những anion superoxide trong các tế bào (ĐTĐ) sau khi có sự kích thích của angiotensin II, đây là một chất trung gian chủ yếu của stress oxy hóa trong thành mạch. Trong những giai đoạn sớm của bệnh ĐMV, những gốc oxy phản ứng là do các mạch phóng thích; tuy nhiên, trong quá trình XVĐM sau này khi thành XVĐM dày lên, ĐTĐ sẽ phóng thích những anion superoxide tích tụ trong lớp áo trong, và tiến trình tiến oxy hóa lan rộng đến thành mạch.

Ngoài sự bảo vệ hoạt động do những gốc oxy phản ứng, hoạt động sinh học của NO có thể bị giảm thông qua những cơ chế khác như giảm sản xuất NO. Chứng minh, trong tăng cholesterol máu có một sự tác động qua lại giữa oxLDL và vài quá trình đến trực tiếp liên quan qua trung gian thụ thể đến đến giảm tưới máu hệ thống NO bởi eNOS. Thuyết nghiệm cho thấy trong XVĐM hoạt động của eNOS bị giảm. Tuy nhiên, tưới sản xuất NO có thể tăng bởi vì NO không chỉ sản xuất bởi eNOS mà còn bởi NO synthase của tế bào thần kinh (neuronal NO synthase, nNOS), và quan trọng hơn là bởi iNOS (inducible NO synthase) của ĐTĐ và những loại tế bào khác trong mạch máu.

II.2.2. Những cơ chế của bệnh xơ cứng động mạch

Sự biến đổi nội mô không chỉ gây nên rối loạn chức năng giãn mạch của mạch máu mà còn dẫn đến một số quá trình hoạt hóa nội mô có những ảnh hưởng quan trọng, đó là quá trình viêm, sự tăng sinh và hiện tượng chết theo chương trình của tế bào mạch máu.

* *Quá trình viêm*: Giảm hoạt động sinh học của NO hoặc tăng stress oxy hóa dẫn đến sự nitro hóa tyrosine của những protein trong thành mạch và hoạt hóa yếu tố nhân B (Nuclear Factor-B, NF-B). NF-B là một protein sao chép làm gia tăng sự tăng sinh của TBCT và những tế bào khác. Hơn nữa, giảm hoạt động sinh học của NO cùng với tăng stress oxy hóa sẽ kích thích sự sản xuất những cytokine như là những interleukin (IL), yếu tố hoại tử u-a (tumor necrosis factor-a, TNF-a), protein hóa hướng động tế bào đơn nhân-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) hoặc interferon (IFN), do vậy hấp dẫn tế bào đơn nhân (TĐN). Angiotensin II có thể kích thích sự sản xuất những gốc oxy phản ứng, gia tăng sự biểu lộ của những cytokin tiền viêm như IL-6, MCP-1, và diều hòa lên phân tử kết dính tế bào mạch máu-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1,) và TBNM. Những YTNC mới hình thành tăng nồng độ hs-CRP cũng có thể thúc đẩy RLCNNM bằng cách kích thích sự sản xuất và làm giảm hoạt tính sinh học của NO. Những biến đổi này của nội mô thúc đẩy hiện tượng viêm trong thành mạch, khởi đầu và tiến triển của một tổn thương xơ vữa.

* *Sự tăng sinh thành mạch*: Sự mất cân bằng oxy hóa - khử giữa NO và các gốc oxy phản ứng trực tiếp tạo ra tác động biểu lộ của các gen có liên quan đến quá trình tăng sinh thành mạch. Trong khi NO làm giảm sự tăng sinh của TBCT thành mạch và sự di chuyển của TĐN thì ET-1 và angiotensin II lại có những tác động tiến xa và ngược lại trên thành mạch. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy những con chuốt thiểu eNOS bằng giảm sự giãn mạch phụ thuộc nội mô và tăng quá mức sự tăng sinh lớp áo trong sau một kích thích bên ngoài thành mạch.

Một quá trình quan trọng đáp ứng với sự xuất hiện mảng xơ vữa là quá trình tái cấu trúc mạch máu (vascular remodelling). Đây là sự gia tăng kích thước mạch máu trong giai đoạn sớm của XVDM để bù trừ cho sự xâm lấn lòng mạch của mảng xơ đang phát triển. Quá trình này là hậu quả của tăng dòng máu và trí mạng xơ đang phát triển. Dòng máu bằng giảm mức liên quan với giảm đường kính mạch máu; trong khi đó, một sự gia tăng dòng máu, và tất nhiên cũng tăng áp lực xé trên thành mạch sẽ dẫn đến sự gia tăng kích thước mạch máu. Gần đây, dựa vào những nghiên cứu chuốt, người ta cho rằng NO có nguồn gốc từ iNOS chịu trách nhiệm cho sự tăng trưởng thành mạch khởi đầu quá trình tái cấu trúc, trong khi đó, eNOS liên quan với sự ức chế hiện tượng dày lên của thành mạch. Tuy nhiên, các chuốt tái cấu trúc mạch máu thích nghi bù trừ ban đầu này có thể trở nên có hại trong những giai đoạn tiến triển của bệnh với sự gia tăng tính kém đàn hồi của mảng xơ.

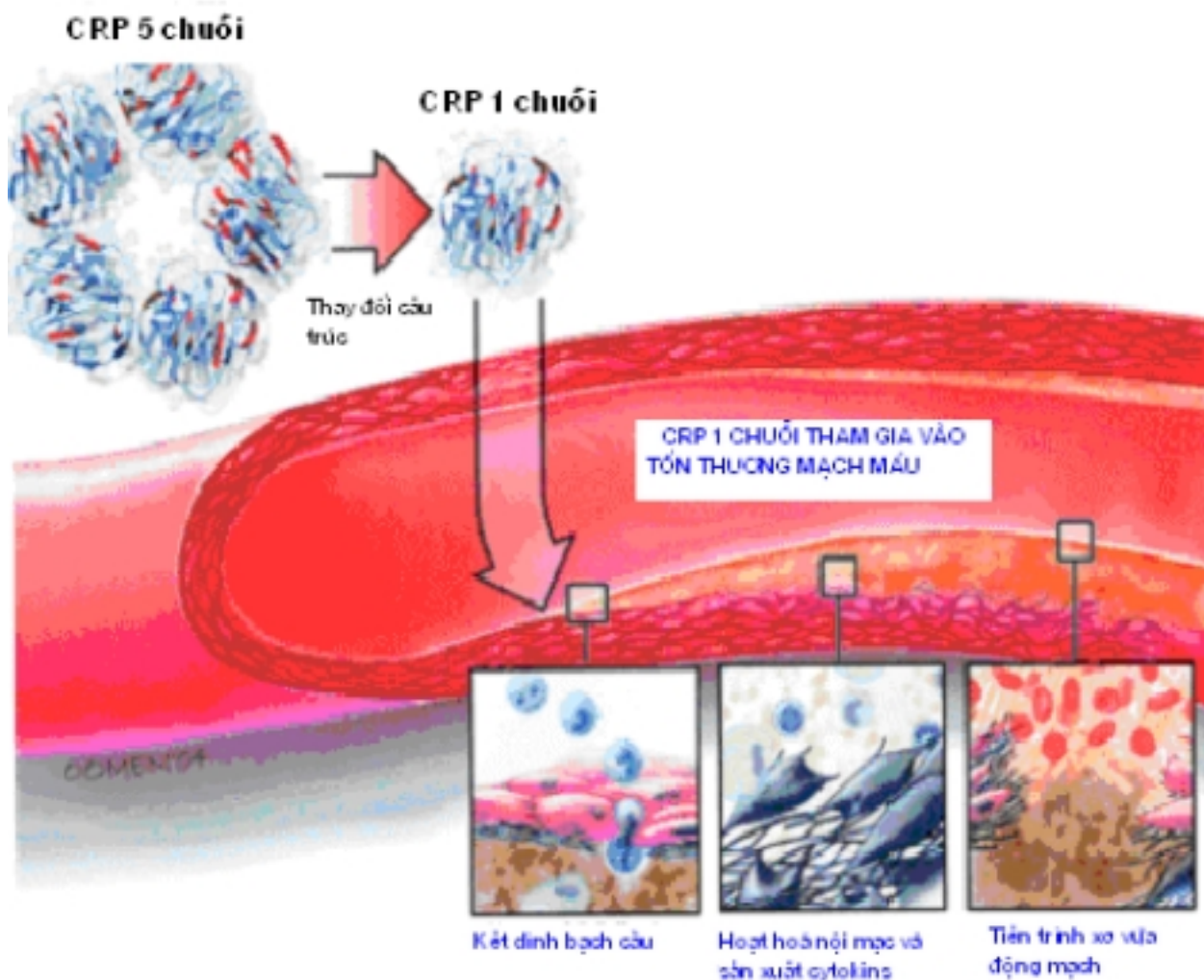
Vai trò của protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP) trong bệnh lý đường mạch vành

Vị trí bài Biên tập viên

Thứ bảy, 07 Tháng 7 2012 20:19 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 17 Tháng 8 2012 17:50

bệnh chết, trong đó, 73 BN chết do vỡ hoặc có xói lõm mạch xơ vữa, 73 BN có mạch xơ vữa ổn định, và nhóm chứng bao gồm 158 trường hợp khác không do nguyên nhân tim mạch. Kết quả cho thấy mức hs-CRP trung bình ở mạch xơ vữa ổn định là 3,2 mg/L, 2,9 mg/L ở mạch xơ vữa có xói lõm, 2,5 mg/L ở mạch ổn định, và chỉ 1,4 mg/L ở nhóm chứng.

CRP có trọng lượng phân tử là 120.000 kDa, được cấu tạo bởi 5 chuỗi polypeptid kết hợp không chặt chẽ, sắp xếp đối xứng chung quanh lõi trung tâm. Theo Khreiss và cs (2004), CRP phải đi qua một số thay đổi cấu trúc và trí gắn vào màng TBNM, từ dạng 5 chuỗi polypeptid chuyển thành dạng 1 chuỗi. Dạng CRP 1 chuỗi có thể gây hoạt hóa nội mạc trong vòng 4 giờ, trong khi đó, để có được tác động tổng hợp từ dạng CRP 5 chuỗi phải mất đến 24 giờ, bởi vì sự hoạt động của CRP 1 chuỗi dựa vào môi trường mô nên là môi trường huyết thanh (hình 1.1).



Hình 1.1. Mô hình cấu trúc và hoạt động của CRP.

(Nguồn: Subodh Verma et al (2004), "CRP: Structure affects function", *Circulation*, 109, pp. 1914-17).

Gen điều hành sự tổng hợp CRP nằm trên nhánh gen của nhiễm sắc thể số 1. Tính di truyền của bệnh đái tháo đường hs-CRP có liên quan tới nhiễm sắc thể số 40% những nghiên cứu gia đình. Hiện nay, người ta đã tìm thấy 3 dạng gen của CRP liên quan với những thay đổi của bệnh đái tháo đường hs-CRP. Có lẽ, những BN nguy cơ cao có một dạng gen gây giảm tính ổn định của cấu trúc CRP 5 chuỗi, do vậy thúc đẩy sự hình thành cấu trúc CRP 1 chuỗi, hay nói một cách khác, họ có một dạng gen làm gia tăng tính ổn định của cấu trúc 1 chuỗi gắn vào màng tế bào, từ đó dẫn đến tăng hoạt hoá TBNM.

Nồng độ hs-CRP không biến đổi hàng ngày, giảm, và thấp nhất vào ban đêm. Hơn nữa, CRP có tính ổn định cao cho phép đo lường nồng độ hàng ngày, chính xác, và cho những kết quả giống nhau từ những mẫu huyết thanh khác nhau, lưu trữ, hoặc đông lạnh. Điều này phần nào do CRP có thành phần pentraxin ổn định, và có thời gian nửa đời dài 18-20 giờ. Những người bình thường, nồng độ của CRP hoàn toàn ổn định và thường < 1 mg/L.

*** CRP và đáp ứng pha cấp:** Pha cấp liên quan đến những biến đổi sinh lý và chuyển hoá diễn ra ngay sau nhiễm trùng hay tổn thương mô, và có những hàng rào toàn thân gọi là đáp ứng pha cấp. Khác với tính đặc hiệu của miễn dịch thích ứng và miễn dịch tế bào, các thay đổi của pha cấp không đặc hiệu và xảy ra trong nhiều loại bệnh lý. Đáp ứng này tạo ra sự thay đổi về nồng độ của các protein huyết thanh. Một protein đặc biệt gọi là protein pha cấp chỉ khi nồng độ của nó trong huyết thanh tăng hoặc giảm đi ít nhất là 25% trong vòng 7 ngày kể từ khi có tổn thương mô hay viêm nhiễm.

CRP được xem là một trong hơn 50 protein pha cấp chính vì đạt được tiêu chuẩn trên, đồng thời có tính nhạy cảm cao và nồng độ huyết thanh của nó thay đổi rất sát với quá trình viêm; vì vậy, nó phần nào ảnh hưởng và đánh giá chính xác quá trình viêm. Sau khi khởi phát viêm hay tổn thương mô cấp, sự tổng hợp CRP tăng lên trong vòng 6 - 12 giờ và tăng gấp đôi mỗi 8 giờ, đạt đến đỉnh cao sau 36 - 50 giờ và trở về bình thường sau 5 - 7 ngày nếu không còn tác nhân kích thích.

Ở các nhiễm trùng do vi khuẩn, nồng độ CRP thường >100 mg/L. Với những trường hợp sốt

Vai trò của protein phản ứng C tăng cao (hs-CRP) trong bệnh lý đái tháo đường mellitus

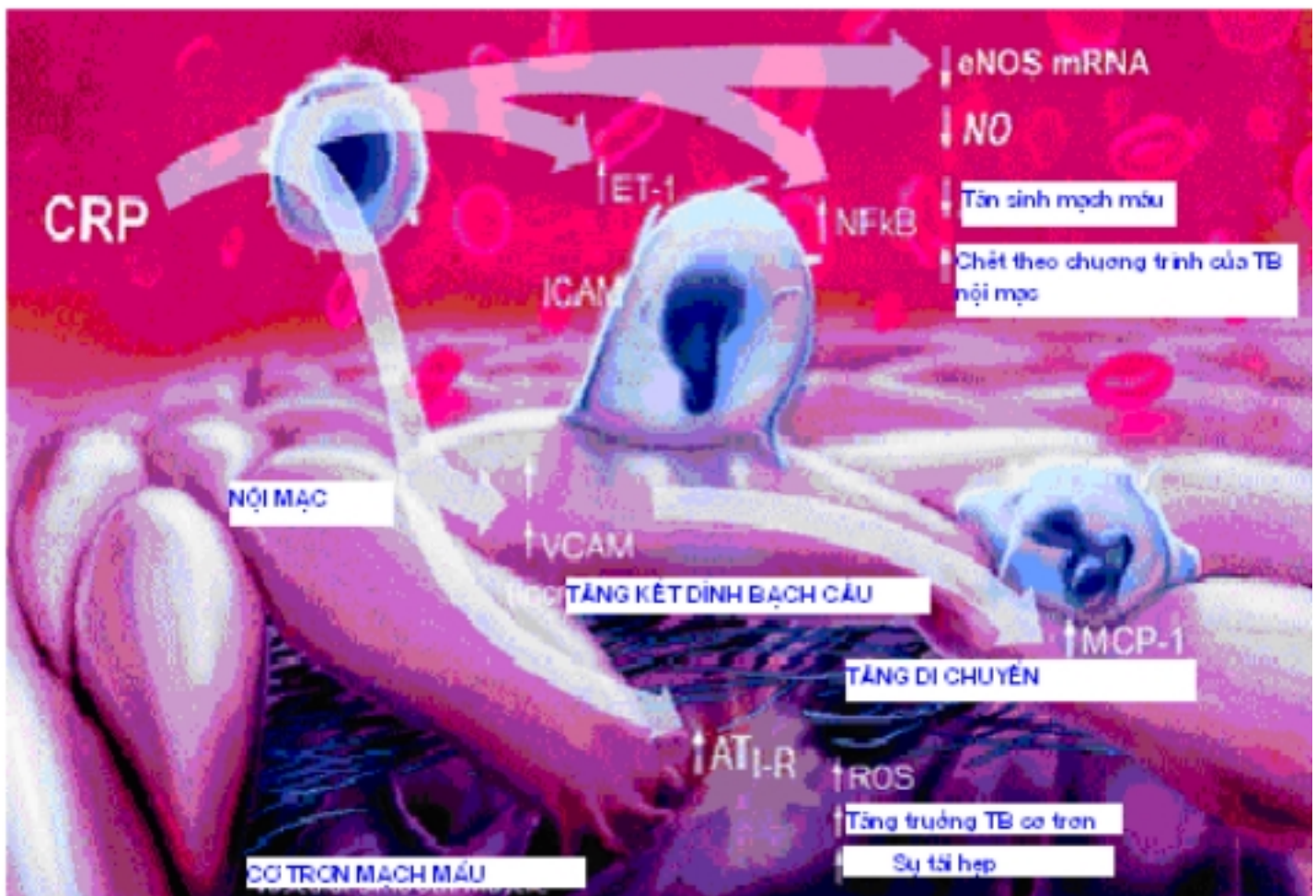
Vị trí bài biên tập viên

Thứ bảy, 07 Tháng 7 2012 20:19 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 17 Tháng 8 2012 17:50

không rõ nguyên nhân, CRP tăng cao là một chỉ điểm tốt cho nhiễm vi khuẩn. Mức tăng CRP trong nhiễm virus thường không vượt quá 40 mg/L. Trong các bệnh lý viêm không do nhiễm trùng CRP thường <50 mg/L nếu không có tổn thương mô trầm trọng. CRP cũng tăng trong các bệnh lý khác như béo phì, THA, ĐTĐ, hội chứng kháng insulin, XVĐM, bệnh ĐMV... Nó phản ánh tình trạng viêm mạn tính trong các bệnh lý này.

II.3.2. Cơ chế hoạt động của CRP

Viêm đái tháo đường là nguồn gốc của quá trình huyết khối xơ vữa. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy CRP có một vai trò bệnh sinh trực tiếp trong sự hoạt hóa nội mạc mạch máu, quá trình viêm và tổn thương XVĐM (hình 1.2).



Hình 1.2. Vai trò của CRP trong rối loạn chức năng nội mô, viêm và xơ vữa động mạch.

(Nguồn: Paul E. Szmitko et al (2003), "New markers of inflammation and endothelial cell activation", *Circulation*, 108, pp.1917-27)

* CRP có thể điều hòa xuống sao chép của eNOS ở TBNM và làm giảm biểu hiện eNOS mRNA với hiệu quả là làm giảm mức NO nội bào và kích thích. CRP liên quan với RLCNNM ở BN bệnh ĐMV là do làm tăng stress oxy hóa và làm giảm mức kháng dung sinh học của NO. CRP cũng làm giảm phóng thích prostacyclin từ TBNM, kích thích TBNM phóng thích ET-1.

Nghiên cứu cho thấy nồng độ hs-CRP tương quan nghịch với số tập hợp NO nội bào của nội mô. Hơn nữa, ở BN bệnh ĐMV, nồng độ CRP tăng liên quan với suy giảm tính phản ứng của nội mô đường mạch ngoại vi, và số bình thường hóa nồng độ hs-CRP liên quan với mức độ cải thiện có ý nghĩa chức năng nội mô.

CRP không chỉ là một chất điều hòa hoạt động nội mô mà còn chỉ động đóng vai trò bệnh sinh của viêm ngay từ giai đoạn đầu:

* CRP có thể hoạt động trực tiếp như một kích thích tố viêm đối với ĐTB bằng cách gắn vào thụ thể cho FcγRII trên ĐTB dẫn đến hiện tượng hoạt hóa của TBNM, giúp TBNM xâm nhập vào trong thành mạch.

* CRP kích thích TBNM phóng thích IL-1b, IL-6 và TNF-a.

* CRP điều hòa lên nhiều phân tử kết dính (ICAM-1 và VCAM-1), MCP-1 và E-selectin trên TBNM mạch vành, và opsonin hóa LDL-C tạo thuận lợi cho sự thu nhận LDL-C của ĐTB

* CRP có khả năng làm cho TBNM dễ bị huỷ hoại bởi tế bào T CD4⁺ đặc biệt.

* Nghiên cứu liên tục gần đây cho thấy mô đường mạch có thể sản xuất CRP và protein phản ứng. Nghiên cứu phân tử này và mRNA liên quan của chúng được điều hòa lên đáng kể trong mô xơ vữa. CRP hoạt hóa tế bào nội mô, kết hợp với phospholipid trong lòng mạch trong bệnh xơ vữa làm gia tăng hơn nữa quá trình viêm trong thành mạch.

* Gần đây hơn, S. Verma, R. P. Palusinski và cộng sự phát hiện CRP có thể thu hút tế bào cho TBNM chết theo chương trình, gia tăng sản xuất hoạt hóa TBNM gây nên bệnh CD14.

* Nghiên cứu quan sát bệnh nhân nghiên cứu của Paul E. Szmitko và cộng sự cho thấy CRP cũng có tiềm năng điều hòa lên NF- κ B, đây là yếu tố nhân chuyển yếu tố thu hút tế bào cho sản xuất sao chép của vài gen tiền xơ vữa. Nghiên cứu tác động tiền xơ vữa của CRP dường như cũng bị thay đổi bởi những YTNC khác và những chỉ số liên quan điều hòa. Ví dụ, tăng đường máu làm gia tăng những tác động của CRP trên sản xuất hoạt hóa của TBNM; trong khi đó, những can thiệp điều chỉnh lý bệnh statin, glitazone và bosentan (mức tác nhân điều chỉnh kháng thể nội mô endothelin) làm giảm những quá trình này.

* CRP dường như cũng kích thích sản xuất sản phẩm và biệt hóa của tế bào tiền sinh non mô có nguồn gốc từ tuỷ xương (bone marrow-derived Endothelial Progenitor Cell, EPC). Nghiên cứu cho rằng những tế bào EPC đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tân sinh mạch máu sau sinh, và khả năng kích thích tế bào EPC của CRP có thể là một cơ chế quan trọng nhằm kích thích tiền sinh mạch bù trừ trong TMCB mất tính.

Như vậy, CRP không chỉ là một chỉ điểm viêm của XVDM / bệnh của mạch vành mà còn là một chất trung gian của bệnh bởi vì nó tham gia vào các chất hình thành tiền thrombotic của bệnh, xơ mạch máu, và thúc đẩy bệnh mạch vành thông qua sự thúc đẩy tác và làm bệnh điều chỉnh hình của TBNM.

* Những tác động tiền sinh xơ vữa của CRP không những ảnh hưởng đến non mô mà còn lan đến TBCT mạch máu. Bệnh chuyển gần đây gợi ý rằng CRP, những điều kiện đoán bệnh tìm mạch, thúc đẩy điều hòa lên thụ thể AT1 của angiotensin II TBCT mạch máu in vitro và in vivo, kích thích sản xuất yếu tố mô (Tissue Factor, TF), kích thích sự di chuyển và tăng sinh của TBCT mạch máu, kích thích sự hình thành lớp áo trong mạch và sự sản xuất những gốc oxy phản ứng.

Tuy nhiên, Subodh Verma và cộng sự (2004) nhận thấy CRP cũng điều hòa lên những protein ức chế bệnh và bệnh xơ TBNM khi những bệnh tiền thrombotic qua trung gian bệnh. Như vậy, một số cân

bệnh glucose tác động tiêu sinh học và chuyển sinh học của CRP trên thành mạch có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của XĐM.

Tóm lại, XĐM không còn được xem là một rối loạn lipid đơn thuần nữa. Ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh viêm là nguyên gốc của XĐM và ngược lại chứng của nó. Một số cơ chế và chuyển trung gian của viêm đã được xác định, trong số đó, CRP là một chỉ điểm quan trọng nhất. Rõ ràng, sự hiện diện của các cơ chế và chuyển trung gian của RLCNM và viêm có thể cung cấp những cái nhìn mới để chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị bệnh tim mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACC/AHA (2000), "Inflammation, heart disease and stroke: The role of CRP", *Circulation*, pp. 1-3.
2. Allan R. Brasier et al (2002), "Vascular inflammation and the renin-angiotensin system", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), pp. 1257-70.
3. Antonio MG et al (2000), "Blood lipids and coronary heart disease", *The ILIB lipid handbook for clinical practice*, 2nd edition, pp. 7-18.
4. Baohua JI (2004), "CRP and cardiovascular disease", *Journal of Geriatric Cardiology*, 1(1), pp. 17-20.
5. Barclay L (2003), "CRP testing and CVD risk", *Circulation*, 107, pp. 499-511.
6. Blake GJ, Ridker PM (2001), "Novel clinical markers of vascular wall inflammation", *Circulation*, 103, pp. 763-80.
7. Deepak L. Bhatt, Eric J. Topol (2002), "Need to test the arterial inflammation hypothesis", *Circulation*, 106, pp. 136.
8. Derek P. Chew, Deepak L. Bhatt et al (2001), "Incremental prognostic value of elevated baseline CRP among established markers of risk in percutaneous coronary intervention", *Circulation*, 103, pp. 1200-1206.

, 104, pp. 992-98.

9. Emmanouil Zouridakis et al (2004), "Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris", *Circulation*, 110, pp.1757-53.

10. Frits Haverkate et al (1997), "Production of CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina", *The Lancet*, pp. 462-466.

11. Garcia X. Moll et al (2000), "CRP in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men", *Circulation*, 90, pp. 742-47.

12. Gavin J. Blake, Paul M. Sidker (2001), "Novel clinical markers of vascular wall inflammation", *Circulation*, 89, pp. 763-74.

13. Gersh BJ, Brauwald E (2001), "Chronic coronary artery disease", *Heart disease*, 6th ed, CD-ROM.

14. Goran K. Hansson (2005), "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease", *NEJM*, 352, pp. 1685-95.

15. Haidari M et al (2001), "Evaluation of CRP, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease", *Clinical Biochemistry*, 34(4), pp. 309-15.

16. Jeffrey L. Anderson (2005), "Infection, antibiotics, and atherothrombosis - End of the road or new beginning?", *NEJM*, 352 (16), pp. 1706-08.

17. John Danesh et al (2000), "Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses", *BMJ*, 321, pp. 199-204.

18. Judith Mackay, George A. Mensah (2004), "Risk factors", "Deaths from coronary heart disease", *The atlas of heart disease and stroke*, WHO, pp. 22-42, 48-49.

19. Matthew J. Sorrentino et al (2004), "Inflammation and vascular disease: the role of CRP", *Journal of Geriatric Cardiology*, 1(1), pp. 11-13.

20. Mike Mitka (2004), "Biomarkers for coronary heart disease: Predictive value or background noise", *JAMA*, 292 (23), pp. 2824-26.

21. Patrick Vallance, Norman Chan (2001), "Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance", *Heart*, 85, pp. 342-350.

22. Paul E. Szmitko, Chao-Hung Wang et al (2003), "New markers of inflammation and endothelial cell activation", "Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation", *Circulation*, 108, pp. 1917-27, 2041-51.

23. Peter Libby et al (2002), "Inflammation and atherosclerosis", *Circulation*, 105, pp. 1135-45.

24. Renu Virmani et al (2002), "Elevated CRP values and atherosclerosis in sudden coronary death", *Circulation*, 105, pp. 2019-29.

25. Ridker PM, Charles H. Hennekens et al (2000), "CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women", *NEJM*, 342 (12), pp. 836-843.

26. Ridker PM. (2003), "Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention", *Circulation*, 107, pp. 363-70.

27. Ridker PM. et al (2004), "Clinical usefulness of very high and very low levels of CRP across the full range of framingham risk scores", *Circulation*, 109, pp.1955-59.

28. Russel Ross (1999), "Atherosclerosis - An inflammation disease", *NEJM*, 340 (2), pp. 115-126.

29. Samir R Kapadia, David J Moliterno (2000), "Chronic ischemic syndromes", *Manual of cardiovascular medicine*, Lippincott William & Wilkins, pp. 71-95.
30. Sidney C. Smith, Richard V. Milani et al (2004), "Atherosclerotic vascular disease conference", *Circulation*, 109, pp. 2613-16.
31. Sidney C. Smith et al (2004), "CDC/AHA workshop on markers in inflammation and cardiovascular disease", *Circulation*, 110, pp. e550-e553.
32. Subodh Verma et al (2004), "CRP: Structure affects function", *Circulation*, 109, pp. 1914-17.
33. Tomai F (2004), "CRP and microvascular function", *Heart*, 90, pp. 727-728.
34. Umed A. Ajani et al (2004), "Prevalence of high CRP in persons with serum lipid concentrations within recommended values", *Clinical Chemistry*, 50, pp. 1618-22.
35. Volker Schachinger et al (2002), "Atherogenesis - recent insight into basic mechanisms and their clinical impact", *Nephrol Dial Transplant*, 17, pp. 2055-64.
36. Wim K. Lagrand et al (1999), "CRP as a cardiovascular risk factor more than an epiphenomenon", *Circulation*, 100, pp. 96-102.
37. Winter RJ et al (2004), "The prognostic value of pre-procedural plasma CRP in patients undergoing elective coronary angioplasty", *Circulation*, 109, pp. 126-132.
38. Zebrack JS et al (2002), "CRP and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina", *JACC*, 39 (4), pp. 632-37.