

Entzündung: ein koronarer Risikofaktor

Die Entzündung stellt bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) einen pathogenetischen Schlüsselprozess dar. In diesem Review diskutieren wir die Bedeutung diverser Entzündungsmarker sowie ihre Fähigkeit zur Vorhersage von schweren Koronarereignissen.

**FABRIZIO MONTECUCCO, SABINE STEFFENS
UND FRANÇOIS MACH***

Einführung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die führende Todesursache bei Personen über 60 Jahren dar (1). Ungefähr 30 Prozent der gesamten Bevölkerung erleiden im Laufe ihres Lebens eine KHK (2, 3). Bei einer KHK kommt es infolge der Ruptur einer atheromatösen Plaque und der resultierenden Thrombose zu einem partiellen oder kompletten Verschluss von Koronararterien (4). Dies kann zu kardialen Ischämiesyndromen – sogenannten akuten Koronarsyndromen – führen, insbesondere zu instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod. Obwohl inzwischen bekannt ist, dass atheromatöse Plaques verschiedene Entwicklungsphasen durchlaufen (Bildung, Reifung, Verkalkung und Ruptur) (5), sind die Ursachen einer Atherosklerose nach wie vor unbekannt. Vor mehr als 50 Jahren wurden mit der Framingham Heart Study das Konzept der Risikobeurteilung eingeführt und die wesentlichen Risikofaktoren einer KHK identifiziert (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Alter sowie männliches Geschlecht) (6). Es zeigte sich, dass diese klassischen Risikofaktoren zwar hochempfindlich waren, jedoch eine nur sehr niedrige Spezifität hatten (2, 3, 7). Daher sind Entzündungszellen und lösliche

* Service de Cardiologie, Fondation Recherches Médicales, Hôpitaux Universitaires de Genève

Merksätze

- Immunzellen wie Monozyten/Makrophagen, T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Schaumzellen und Mastzellen führen zusammen mit den Gefäßzellen der Arterienwand zur Initiierung, Entwicklung und Ruptur von atherosklerotischen Plaques.
- Diverse lösliche proinflammatorische Mediatoren sind derzeit Gegenstand von Studien, in denen ihre mögliche Rolle als Risikofaktoren oder als Biomarker der KHK erforscht wird.
- Als besonders aussichtsreicher KHK-Risikofaktor könnte sich das C-reaktive Protein (CRP) erweisen, da CRP sowohl in der Blutbahn als auch in den atherosklerotischen Läsionen nachweisbar ist. Derzeit stellen allerdings die hohen Kosten und die geringe Spezifität der Nachweismethoden erhebliche Nachteile dar.

Mediatoren, die in allen Phasen der atherosklerotischen Entzündung eine zentrale Rolle spielen, Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Das Ziel dieser Forschung besteht darin, neue Risikofaktoren und Biomarker für die KHK zu identifizieren (5, 8, 9). Der Unterschied zwischen einem Risikofaktor und einem Biomarker ist keineswegs nur akademischer Natur: Ein Risikofaktor hat eine kausale Bedeutung und stellt somit ein potenzielles Target für medikamentöse Interventionen dar; diese haben zum Ziel, die Auswirkungen des jeweiligen Risikofaktors zu verringern. Demgegenüber dient ein Biomarker des kardiovaskulären Risikos der Diagnose von akuten Koronarsyndromen, der Vorhersage künftiger Ereignisse sowie dem Monitoring therapeutischer Interventionen und der Krankheitsaktivität (10). Sowohl Risikofaktoren als auch Biomarker müssen Kosteneffizienzkriterien erfüllen: Den durch die Nachweistests entstehenden Mehrkosten muss eine Verringerung der übrigen Kosten gegenüberstehen (11).

CRP – ein Risikofaktor und Biomarker für die KHK

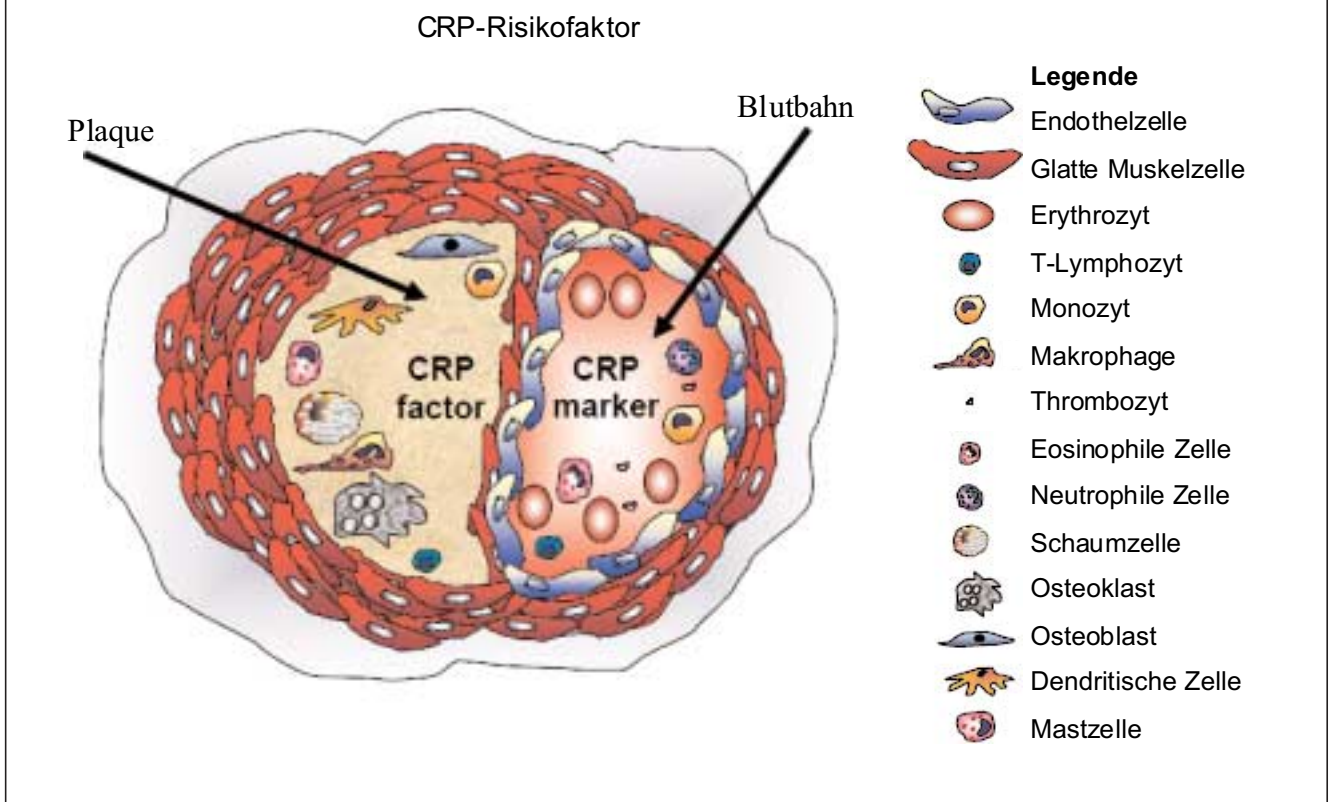


Abbildung 1: Rolle des C-reaktiven Proteins (CRP) bei der koronaren Herzkrankung (KHK). Angesichts seiner proatherosklerotischen Wirkungen auf Zellen, die im Inneren der Plaques vorhanden sind, muss CRP in erster Linie als KHK-Risikofaktor und weniger als spezifischer serologischer Biomarker für das KHK-Risiko betrachtet werden.

KHK-Risiko und Biomarker für das KHK-Risiko Leukozytenzahl

Leukozyten spielen bei der Initiierung und Progression einer Koronarerkrankung eine wichtige Rolle (9). Wie in der *Abbildung 1* dargestellt, enthalten atheromatöse Plaques Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten, dendritische Zellen und Mastzellen. Diese Zellen produzieren lösliche proinflammatorische Faktoren, die in der Lage sind, die Rekrutierung weiterer zirkulierender Immunzellen aus der Blutbahn zu verstärken. Sie halten den Entzündungsprozess aufrecht und induzieren die Vulnerabilität der Plaques (9). Angesichts der Tatsache, dass Immunzellen bei Plaque-assoziierten Komplikationen eine wichtige Rolle spielen, wurde untersucht, ob die Leukozytenzahl als Entzündungsmarker bei KHK-Patienten dienen kann. Metaanalysen von prospektiven Langzeitstudien haben ergeben, dass das KHK-Risiko bei Personen mit erhöhter Gesamt-Leukozytenzahl um zirka 40 Prozent erhöht ist (12, 13). Ausserdem zeigte sich, dass die Leukozytenzahl mit der Ausdehnung der angiografisch nachweisbaren KHK und der Thrombolyse-

Resistenz korreliert. Darüber hinaus wurde die prädiktive Aussagekraft unterschiedlicher Leukozyten-Subpopulationen evaluiert: Es fanden sich starke Hinweise darauf, dass die Neutrophilen- und Monozytenzahl sowie das Verhältnis Neutrophile/Lymphozyten Prädiktoren für akute Koronarsyndrome darstellen (16,17). Es ist jedoch zu bedenken, dass die Validität der Leukozytenzahl als Risikofaktor und Biomarker für die KHK durch die geringe Spezifität des Parameters Leukozytenzahl begrenzt wird, auch wenn die niedrigen Bestimmungskosten für eine künftige klinische Anwendung sprechen: Erhöhte Leukozytenzahlen werden auch bei Infektionen, Krebserkrankungen und zahlreichen anderen entzündlichen Krankheiten beobachtet (12). Der Vorhersagewert von Leukozyten-Subpopulationen sollte in weiteren Studien erforscht werden.

Zytokine

Zytokine sind lösliche Mediatoren, die im Laufe des atherosklerotischen Prozesses die komplexe Kommunikation zwischen Immun- und Gefässzellen regulieren (18). Die Familie der

Zytokine wird in verschiedene Klassen unterteilt: Interleukine (IL), Tumornekrosefaktoren (TNF), Interferone (IFN), Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF = Colony-Stimulating Factor), Transformierende Wachstumsfaktoren (TGF = Transforming Growth Factor) sowie Chemokine. Im Folgenden diskutieren wir die Zytokine, die als mögliche Risikofaktoren und Biomarker für die KHK in Frage kommen.

IL-6, das wichtigste prokoagulatorische Zytokin, hat einen direkten Einfluss auf Fibrinogen, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Typ 1 und die CRP-Sekretion (19). Interessanterweise sind hohe IL-6-Konzentrationen bei gesunden Personen mit einem erhöhten Risiko für künftige Myokardinfarkte assoziiert (20). Ferner hat sich IL-6 in der FRISC-II (fast revascularization during instability in coronary heart disease)-Studie als unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen erwiesen (21). Die proatherosklerotische Bedeutung von IL-6 wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert; möglicherweise hat IL-6 sowohl einen proinflammatorischen als auch einen antiinflammatorischen Effekt. Die Empfehlung, die IL-6-Konzentration weltweit zu bestimmen, wäre ausserdem mit hohen Kosten verbunden. Aus diesen Gründen erscheint es nicht sinnvoll, IL-6 als KHK-Risikofaktor in Betracht zu ziehen. Überdies handelt es sich um vorläufige Studienergebnisse, die bestätigt werden müssen.

IL-1 ist der Prototyp eines proinflammatorischen Zytokins. Bei In-vivo-Studien mit Mäusen fanden sich eindeutige Hinweise auf eine signifikante IL-1-Aktivität bei Atherosklerose. Bei Patienten mit KHK werden deutlich erhöhte IL-1-Konzentrationen im Serum nachgewiesen (24).

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) wird von verschiedenen Zelltypen sezerniert, die in atheromatösen Plaques vorkommen. In mehreren experimentellen Studien fanden sich bei Mäusen mit kombinierter TNF- α - und ApoE-Defizienz kleinere atherosklerotische Läsionen im Vergleich zu Knockout-Kontrollmäusen mit ausschliesslicher ApoE-Defizienz. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für rezidivierende Koronareignisse sind die TNF- α -Konzentrationen im Plasma dauerhaft erhöht. Gegen eine künftige klinische Anwendung von TNF- α als Risikofaktor und Biomarker für die KHK sprechen jedoch die hohen Kosten und die geringe Spezifität des Nachweisverfahrens von TNF- α im Serum.

Monocyte-chemoattractant-protein-1 (MCP-1) wird innerhalb von atherosklerotischen Plaques von Immunzellen produziert und stellt das wichtigste Chemokin dar, das an der Rekrutierung von Monozyten beteiligt ist (18). Klinische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit instabiler Angina pectoris die MCP-1-Konzentrationen im Serum signifikant stärker erhöht sind als bei Kontrollpersonen mit stabiler Angina pectoris oder bei gesunden Kontrollpersonen (26). Die kausale Bedeutung von MCP-1 bei der Atherosklerose sowie die erhöhten MCP-1-Konzentrationen im Serum bei KHK-Patienten stellen starke Argumente dafür dar, MCP-1 künftig als Risikofaktor und Biomarker für die KHK zu verwenden.

CD40L wird an der Oberfläche verschiedener Zelltypen exprimiert, insbesondere bei Leukozyten, Thrombozyten und Ge-

fässzellen (18, 27). Patienten mit stabiler Angina pectoris haben höhere Konzentrationen der löslichen Isoform (sCD40L) als Patienten mit stabiler Angina pectoris oder gesunde freiwillige Personen (28). Ferner können mit Hilfe von erhöhten plasmatischen sCD40L-Konzentrationen Patienten mit akuten Koronarsyndromen identifiziert werden, bei denen das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für rezidivierende Myokardinfarkte erhöht sind (29). Diese klinischen Studienergebnisse sprechen dafür, dass das mit erhöhten sCD40L-Spiegeln assoziierte Risiko auch das prokoagulatorische Risiko bei KHK-Patienten widerspiegeln könnte. Aus diesem Grunde stellt sCD40L möglicherweise einen selektiveren und aussichtsreicheren Risikofaktor und Biomarker für die KHK dar als die anderen oben beschriebenen Parameter.

Lösliche Zelladhäsionsmoleküle (CAMs)

Lösliche CAMs erleichtern die Rekrutierung zirkulierender Leukozyten für entzündliche Prozesse (30). Das transiente «Rolling» von Leukozyten entlang dem Endothel wird durch Selektine vermittelt (30). Eine stärkere Bindung von Leukozyten an das Endothel wird ferner durch das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM1) und das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) vermittelt. Die Bedeutung dieser Zelladhäsionsmoleküle für den atherosklerotischen Prozess wird durch die Ergebnisse experimenteller Studien untermauert, in denen ein Rückgang von atherosklerotischen Läsionen bei Knockout-Mäusen mit E-Selektin-, P-Selektin- oder ICAM-1-Defizienz nachgewiesen wurde (32–34). Daher wurden lösliche CAMs als mögliche Risikofaktoren und Biomarker für die KHK in Betracht gezogen. Dies wird jedoch noch kontrovers diskutiert (35, 36); weitere Studien müssen auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das von den Leberzellen als Reaktion auf einen entzündlichen Prozess gebildet wird (37). Seit seiner Entdeckung im Jahr 1930 haben mehr als 20 prospektive epidemiologische Studien gezeigt, dass der Serumspiegel des hochsensitiven CRP (hs-CRP) einen unabhängigen Prädiktor für das Risiko eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und eines plötzlichen Herztodes darstellt (38). In den vergangenen Jahren ist man dazu übergegangen, CRP nicht mehr als Biomarker für das KHK-Risiko, sondern als kausalen Faktor zu betrachten. Diese Vorstellung basiert auf verschiedenen In-vivo-Studien, die gezeigt haben, dass CRP zu endothelialer Dysfunktion, Rekrutierung von Monozyten, Komplementaktivierung, Lipidoxidation, Thrombose, Angiogenese und Apoptose führt (39). Darüber hinaus sprechen Untersuchungen mit CRP-transgenen Mäusen dafür, dass CRP einen kausalen Beitrag zur Atherogenese leistet. Neuere Daten weisen darauf hin, dass sich CRP in atherosklerotischen Plaques ablagern und dass lokal angehäuften CRP gefährlicher sein könnte als zirkulierendes (Abbildung 1). Weitere Studien sind erforderlich, um hier mehr Klarheit zu bringen.

Klinische und therapeutische Konsequenzen

Validierte Risikofaktoren und Biomarker für eine KHK könnten zum Monitoring einer medikamentösen Therapie verwendet werden. Inzwischen ist wohlbekannt, dass eine mediterrane Ernährungsweise einen günstigen Einfluss auf Entzündungsmarker und KHK-Risikofaktoren ausübt (42). Randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass Statine, Acetylsalicylsäure, ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmer und Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptorblocker sowohl entzündliche kardiovaskuläre Faktoren als ischämische kardiovaskuläre Ereignisse verringern. Durch Kombination von Wirkstoffen könnten diese therapeutischen Wirkungen theoretisch verstärkt werden. Dieser Schluss kann aus den Ergebnissen der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studie gezogen werden, nicht jedoch aus den Daten der Prevention of Events with Angiotensin converting enzyme Inhibition (PEACE)-Studie (44). Eine Metaanalyse dieser Studien sowie des European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) zeigten einen signifikanten Rückgang der Mortalität sowie der Reinfarkt- und Hirnschlaghäufigkeit: Dies spricht eindeutig dafür, dyslipidämische Patienten ohne linksventrikuläre Dysfunktion mit ACE-Hemmern und Statinen zu behandeln (45). Angesichts der umstrittenen Ergebnisse aus neueren klinischen Studien müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die therapeutische Anwendung von Liganden der PPARs (Peroxisome-Proliferator-Activated Receptors) zu evaluieren (46).

Schlussfolgerungen

Die Entzündung stellt einen wesentlichen pathogenetischen Faktor bei der Entstehung einer KHK dar. In weiteren Studien muss untersucht werden, ob lösliche Moleküle, die im Rahmen eines entzündlichen Prozesses entstehen, künftig als Risikofaktoren und Biomarker für die KHK dienen könnten, um die Diagnose, Therapie und Prognose einer KHK zu verfeinern. Das grösste Hindernis sind derzeit die hohen Kosten und die geringe Sensitivität der Labormethoden, mit denen diese Moleküle nachgewiesen werden. Das CRP könnte sich vor allem deshalb als aussichtsreicher KHK-Risikofaktor erweisen, weil CRP sowohl im Blut als auch innerhalb der Plaques nachweisbar ist. Angesichts dieser Erkenntnisse ist es nach Auffassung der American Heart Association (AHA/CDC) nicht empfehlenswert, ein hs-CRP-Screening bei der gesamten erwachsenen Population als Public-Health-Massnahme durchzuführen. Kliniker und Public-Health-Experten müssen Folgendes bedenken: Obwohl Personen mit hohem Risiko mit Hilfe von erhöhten hs-CRP-Werten identifiziert werden können, existieren bislang keine Beweise, dass hs-CRP-basierte Behandlungsstrategien dazu beitragen können, die Überlebensdauer dieser Personen zu verlängern oder die Häufigkeit von kardiovaskulären Komplikationen zu verringern. Auch wenn die AHA writing group eine Untergruppe von Patienten definiert hat, bei denen eine hs-CRP-Bestimmung sinnvoll sein könnte, gilt für die meisten Patienten, dass Nachweis, Behandlung und Kontrolle der wichtigsten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholeste-

rolämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus weiterhin im Vordergrund stehen müssen. Eine CRP-Bestimmung könnte bestenfalls dann hilfreich sein, wenn ein Arzt unentschlossen ist, wie er einen Patienten mit intermediärem Risiko behandeln soll. In einem solchen Fall kann eine CRP-Analyse dem Arzt bei der Entscheidung helfen, entweder eine moderate oder eine intensivere Therapie zu verabreichen. ■

Danksagung

Diese Untersuchung wurde durch die Zuwendung finanzieller Mittel der Schweizerischen Stiftung für Medizinische Forschung (Fondation Recherches Médicales) an Dr. F. Mach (# 320080-105836) und Dr. S. Steffens (# 310000-116324) gefördert. Die Autoren gehören dem European Vascular Genomics Network (<http://www.evgn.org>) an, einem Exzellenz-Netzwerk, das von der Europäischen Union finanziert wird. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. François Mach, MD, PhD

Service de Cardiologie

Département de Médecine Interne

Hôpitaux Universitaires de Genève

Fondation Recherches Médicales

Avenue de la Roseraie 64

1211 Genève

Tel. 022-382 72 38

Fax 022-382 72 45

E-Mail: Francois.Mach@medecine.unige.ch

Interessenlage: Dieser Beitrag entstand mit Unterstützung der Firma Pfizer AG.

Literatur

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Cardiovascular disease (CVD). Available at: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_cvd.pdf. Accessed July 24, 2006.
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
3. Root M, Cobb F. Traditional risk factors for coronary heart disease (letter) *JAMA* 2004; 291: 299.
4. Worthley SG, Osende JJ, Helft G, Badimon JJ, Fuster V. Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 167-181.
5. Carter AM. Inflammation, thrombosis and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 113-121.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
7. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and non fatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-897.
8. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 508-519.
9. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-291.
10. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.

11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
12. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
13. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; 267: 1253-1256.
14. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabeCH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1761-1768.
15. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000; 102: 2329-2334.
16. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Baker IA, Elwood PC. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 416-421.
17. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-1643.
18. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-581.
19. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl 1): 112-120.
20. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
21. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-2113.
22. Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, Chadjiachristos C, Berti M, Pelli G, James RW, Mach F, Gabay C. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 583-593.
23. Devlin CM, Kuriakose G, Hirsch E, Tabas I. Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6280-6285.
24. Waehre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, Froland SS, Semb AG, Aukrust P, Damas JK. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004; 109: 1966-1972.
25. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-2153.
26. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damas JK, Wikeby L, Brunsvig A, Muller F, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenetic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 485-491.
27. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-1103.
28. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, Solum NO, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 614-620.
29. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-1052.
30. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301-314.
31. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995; 9: 866-873.
32. Johnson RC, Chapman SM, Dong ZM, Ordovas JM, Mayadas TN, Herz J, Hynes RO, Scafer EJ, Wagner DD. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 1037-1043.
33. Nageh MF, Sandberg ET, Marotti KR, Lin AH, Melchior EP, Bullard DC, Beaudet AL. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1517-1520.
34. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intracellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000; 191: 189-194.
35. Haught WH, Mansour M, Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB, Hendricks C, Mehta JL. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1996; 132 (1 Pt 1): 1-8.
36. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-976.
37. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
38. Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high-sensitive C-reactive protein for prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 471-478.
39. de Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 651-657.
40. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibazaki M, Imoto Y, Saito M, Hashimoto S, Hikichi Y, Node K. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 239-245.
41. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HWM, Koch KT, de Winter RJ, van der Loos CM, Rittersma SZH, Chamuleau SAJ, Tijssen JGP, Becker AE, Piek JJ. Colocalization of intra-plaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *J Clin Pathol* 2006; 59: 196-201.
42. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiendo M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction, inflammation and coronary risk and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.
43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
44. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
45. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 937-939.
46. Psaty BM, Furberg CD. The Record on Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; 357: 67-69.