

Wartość predykcyjna białka C-reaktywnego jako czynnika ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych — perspektywa 2010 roku

Predictive value of C-reactive protein as a risk factor of cardiovascular events — 2010 perspective

Gabriela Parol-Baran, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Związek białka C-reaktywnego (CRP) z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jest przedmiotem badań od wielu lat. Dowiedziono, że podwyższone stężenie CRP wiąże się z występowaniem tak zwanych klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ocenianych w skali ryzyka *Framingham*. Białko C-reaktywne, jako marker stanu zapalnego, jest uważane za czynnik proaterogenny. Bierze udział w powstawaniu blaszki miażdżycowej, przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna, wzmacnia gotowość prozakrzepową oraz aktywuje układ dopełniacza. Pozostaje przedmiotem dyskusji, czy CRP jest kluczowym markerem chorób układu sercowo-naczyniowego, czy tylko biernym uczestnikiem aterogenezy. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań są niespójne. W niektórych wykazano ścisły związek podwyższonego stężenia CRP z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w innych związek ten był umiarkowany lub wcale go nie stwierdzono. Również w badaniach, w których do modeli oceny ryzyka sercowo-naczyniowego włączano panel złożony z wielu biomarkerów, nie wykazano istotnego wpływu na poprawę oceny ryzyka. Obecnie nie jest możliwa odpowiedź na pytanie, czy podwyższone stężenie CRP wiąże się bezpośrednio ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ko-

nieczne są dalsze dobrze zaprojektowane prospektywne badania.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 201–206

Słowa kluczowe: białko C-reaktywne, ryzyko sercowo-naczyniowe, zdarzenia wieńcowe

ABSTRACT

Associations of C-reactive protein (CRP) with cardiovascular risk has been a subject of multiple studies since many years. It had been proved, that elevated C-reactive protein concentration is contributed to so called traditional risk factors of cardiovascular diseases identified in the Framingham risk score. C-reactive protein — marker of inflammation — is a pro-atherogenic factor. It takes part in atherosclerotic plaque formation, contributes to endothelium dysfunction, induces prothrombotic state, activates complement system. There is an ongoing debate whether CRP is an active participant of atherogenesis or merely a bystander. Results of the studies remain inconsistent. Some of them revealed a continuous association of CRP with cardiovascular risk, in some of the studies the association was only moderate, some of them did not confirm it at all. Also studies that analyzed the role of adding a multimarker panel to risk prediction models did not reveal improvement of risk estimation. Taking into consideration some up-to-date studies it is not possible to answer the question if CRP is independently associated with increased risk of cardiovascular disease. Further large properly designed studies are needed.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 201–206

Key words: C-reactive protein, cardiovascular risk, cardiac events

Adres do korespondencji:
lek. Gabriela Parol-Baran
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
e-mail: gabriela.parol@wp.pl

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najważniejszą przyczyną zgonów i jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji zarówno w krajach wysoko uprzemysłowionych, jak i tych o średnim i niskim dochodzie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) choroba wieńcowa jest wiodącą przyczyną zgonów u mężczyzn i kobiet powyżej 60. roku życia [1]. Klasyczne czynniki ryzyka, uwzględniane w skali *Framingham* (płeć, wiek, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego lub frakcji LDL [*low-density lipoprotein*], obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*], palenie tytoniu, cukrzyca), wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [2], aczkolwiek około 40% zgonów z powodu tej choroby dotyczy pacjentów nieobciążonych konwencjonalnymi czynnikami ryzyka [3]. Głównym patofizjologicznym mechanizmem powstawania choroby wieńcowej jest rozwój blaszki miażdżycowej. Miażdżycę, pierwotnie uważaną za zaburzenie metabolizmu lipidów, obecnie uznaje się za chorobę zapalną. Wyniki licznych badań sugerują, że w procesie powstawania miażdżycy główną rolę mogą odgrywać białka odpowiedzi zapalnej, w tym białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [4, 5].

Produkowane w wątrobie CRP jest czułym, ale niespecyficznym markerem stanu zapalnego [6], a jego podwyższone stężenie wiąże się z występowaniem tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedmiotem dyskusji pozostaje kwestia, czy CRP jest aktywnym uczestnikiem aterogenezy, czy tylko niespecyficznym markerem chorób układu sercowo-naczyniowego. W licznych badaniach wykazano, że CRP przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna, indukuje gotowość prozakrzepową, wpływa na wydzielanie czynników destabilizujących blaszkę miażdżycową i aktywuje układ dopełniacza [7].

W aktualnych standardach zaleca się intensywną terapię tylko u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli takich, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia wieńcowego w skali *Framingham* wynosi ponad 20%. Potencjalne kliniczne korzyści z nowego markera, jakim jest CRP, w poprawie oceny globalnego ryzyka wydają się największe u osób zaliczanych do grupy umiarkowanego ryzyka, w przypadku których 10-letnie ryzyko zgonu wieńcowego lub zawału serca niezakończonych zgonem wynosi 10–20% według skali *Framingham*. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego może być przydatna również w ukierunkowywaniu terapii prewencyjnej u wybranych

pacjentów, którzy nie mają objawów choroby układu sercowo-naczyniowego, ale ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jest u nich wystarczająco wysokie [8]. Prawdopodobnie ocena ryzyka sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem CRP może się przyczynić do reklasyfikacji części osób z wyjściowo umiarkowanym ryzykiem do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka. Aktualnym pozostaje pytanie, czy oznaczanie CRP należy włączyć do obowiązujących standardów i czy powinno się leczyć pacjentów asymptomatycznych z podwyższonym stężeniem CRP.

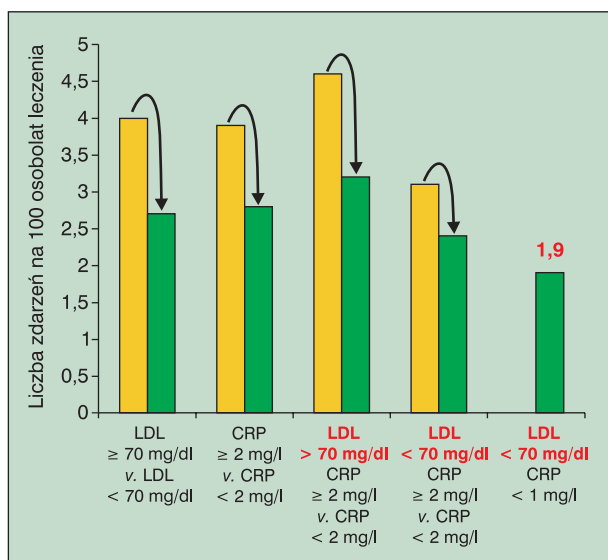
BIĄTKO C-REAKTYWNE — NIEZALEŻNY CZYNNIK RYZYKA CHOROBY WIEŃCOWEJ U PACJENTÓW Z GRUPY UMIARKOWANEGO RYZYKA?

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez badaczy z *Oregon Health & Science University* dowodzą, że CRP jest związane z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i sugerują, że dodanie tego markera do modeli oceny ryzyka u pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka poprawia jego stratyfikację [8]. Metaanalizie poddano 22 badania dobrej lub zadowalającej jakości, przeprowadzone w 23 kohortach pacjentów. Przyjęto następujące punkty odcięcia dla wartości stężenia CRP:

- niskie (< 1,0 mg/l);
- średnie (1,0–3,0 mg/l);
- wysokie (> 3,0 mg/l).

Ryzyko względne wyniosło 1,60 (przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,43 do 1,78) dla wysokich wartości CRP względem niskich i 1,26 (CI 1,17 do 1,35) dla średnich wartości CRP względem niskich. W metaanalizie ograniczonej do 10 badań bardzo dobrej jakości przeprowadzonych w 11 kohortach pacjentów ryzyko względne wyniosło 1,58 (CI 1,37 do 1,83) u osób z wysokimi wartościami CRP w porównaniu z niskimi i 1,22 (CI 1,11 do 1,33) u osób ze średnimi wartościami względem pacjentów z niskimi wartościami CRP. Wśród pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka podgrupy z wysokim stężeniem CRP cechowało wyższe ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niż te ze średnimi lub niskimi wartościami CRP, aczkolwiek wyniki tych badań są nieprecyzyjne. Powyższa metaanaliza dostarcza umiarkowanie silnych dowodów na to, że dodanie CRP do modelu klasycznych czynników ryzyka w ocenie pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka poprawia identyfikację osób bardziej zagrożonych wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych. Potrzebne są dodatkowe badania, by ocenić wpływ stęże-

nia CRP na reklasyfikację pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka. Ustanowienie niezależnej zdolności predykcyjnej nowego czynnika ryzyka jest konieczne, ale niewystarczające do oceny jego potencjalnej przydatności w przesiewowej ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy wziąć pod uwagę również takie kryteria, jak częstość występowania tego czynnika w docelowej populacji, niezawodność i koszt testu, potencjalne powikłania jego stosowania oraz wpływ, jaki postępowanie wobec danego czynnika wywiera na modyfikację ryzyka [9]. Białko C-reaktywne spełnia wszystkie powyższe kryteria. Dodatkowo modyfikacja klasycznych czynników ryzyka (zmniejszenie masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, zaprzestanie palenia tytoniu) może zredukować stężenie CRP w surowicy [10], a obniżenie tego stężenia poprzez terapię statyną u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym może zmniejszyć ryzyko kolejnego zawału serca czy zgonu wieńcowego [11]. Potwierdzają to między innymi wyniki badania *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE-IT TIMI 22) (ryc. 1).



Rycina 1. Wtórna analiza wyników badania PROVE-IT TIMI 22 wykonana w grupie 3745 pacjentów. Gdy analizuje się ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych na 100 osobolat leczenia, widać wyraźnie, że obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) poniżej 2 mg/l powodowało takie same korzyści, jak obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) poniżej 70 mg/dl (jeżeli analizować te zmienne osobno, chociaż są one ściśle powiązane). Najniższe ryzyko zdarzeń obserwowano w podgrupie uczestników badania, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL obniżono poniżej wartości 70 mg/dl i jednocześnie stężenie CRP poniżej 1 mg/l (zmodyfikowano na podstawie [11])

Kolejnym dużym badaniem, na podstawie którego można by ocenić między innymi znaczenie CRP w predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, jest *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER). Badano w nim wpływ leczenia rosuwastatyną na prewencję pierwotną zdarzeń sercowo-naczyniowych u mężczyzn i kobiet z podwyższonym stężeniem CRP (≥ 2 mg/l) i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (kryterium włączenia do badania — stężenie cholesterolu frakcji LDL < 130 mg/dl, w rzeczywistości średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL — ok. 100 mg/dl), bez innych wskazań do stosowania statyny [12]. W trakcie obserwacji trwającej średnio 1,9 roku spośród 8901 pacjentów otrzymujących rosuwastatynę w dawce 20 mg na dobę 83 badanych (0,9%) doświadczyło pierwszego w życiu incydentu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), w porównaniu ze 157 osobami spośród 8901 pacjentów otrzymujących placebo (1,8%) (współczynnik hazardu [HR, *hazard ratio*] 0,53 [CI 0,40–0,69]). Obserwowano 44-procentową redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej rosuwastatynę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. U osób bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, z prawidłowymi wartościami cholesterolu frakcji LDL, ale ze zwiększonym stężeniem CRP oznaczonym metodą wysokiej czułości stosowanie rosuwastatyny przez 2 lata zmniejszyło ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponieważ u około połowy pacjentów z badania JUPITER ryzyko w skali *Framingham* wynosiło powyżej 10%, wydaje się, że wyniki tego badania dostarczają dostatecznych dowodów na to, że jedna forma intensywnej redukcji ryzyka — w tym przypadku intensywna terapia statyną — przynosi korzyści w populacji osób cechujących się umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Bez względu na efekt interwencji, w związku z niskim ryzykiem wyjściowym w badanej populacji, jest mniejszy niż efekt spodziewany i obserwowany w prewencji wtórnej.

Implikacje badania JUPITER dla badań przesiewowych dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego są mniej jasne. Nie oceniano, czy pacjenci z grupy umiarkowanego ryzyka, którzy są zreklasyfikowani do grupy wysokiego ryzyka po włączeniu CRP do modelu oceny ryzyka, odniosą korzyści z leczenia w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli reklasyfikowani. W badaniu

nie oceniano również bezpośrednio, czy obniżanie stężenia CRP redukowało ryzyko sercowo-naczyniowe. Poza tym w wynikach badania JUPITER nie podano częstości zdarzeń wieńcowych oddzielnie dla grup niskiego i umiarkowanego ryzyka. Z jednej strony, podnosi się argument, że okres obserwacji był zbyt krótki, by w pełni ocenić potencjalne szkody intensywnej terapii statyną w obserwowanej grupie pacjentów. Z drugiej strony, wnioski z badania JUPITER pozwoliły ekspertom amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrować nowe wskazanie terapeutyczne dla rosuwastatyny oparte na pomiarze CRP. Warto przypomnieć, że wskazanie to, zarejestrowane w lutym 2010 roku, brzmi następująco: **prewencja zawału serca, udaru mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej u mężczyzn w wieku 50 lat lub więcej oraz kobiet 60-letnich lub starszych, bez choroby wieńcowej, z prawidłowym lipidogramem, ze stężeniem CRP 2 mg/l lub więcej, w przypadku obecności co najmniej jednego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, obciążający wywiad rodzinny)**. Przykładowy algorytm stosowania rosuwastatyny według rejestracji amerykańskiej w tak szerokiej populacji pacjentów w „prewencji pierwotnej” zaprezentowano na rycinie 2.

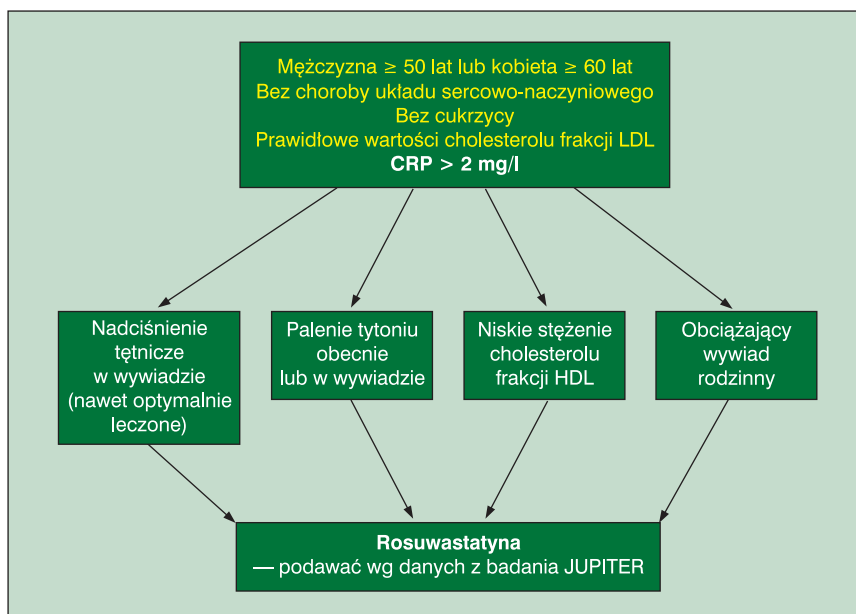
W innej metaanalizie przeprowadzonej przez *Emerging Risk Factors Collaborations* dowiedziono, że związek CRP z ryzykiem sercowo-naczyniowym jest istotny

zwłaszcza w połączeniu z konwencjonalnymi czynnikami ryzyka. Analizie poddano 54 długoterminowe prospektywne badania, w których oceniano związek CRP z ryzykiem sercowo-naczyniowym (choroby wieńcowej, udaru mózgu, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) i innych, w tym zgonów z powodu nowotworów i chorób płuc [13]. Przeanalizowano dane 160 309 pacjentów bez wcześniejszego wywiadu choroby układu sercowo-naczyniowego, spośród których w trakcie obserwacji 27 769 doświadczyło pierwszego w życiu incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem lub nie. Udowodniono, że stężenie CRP ma ścisły związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym w połączeniu z tradycyjnymi czynnikami ryzyka — zarówno w analizie zdarzeń wieńcowych (HR 1,37; CI 1,27–1,48), jak i w analizie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,55; CI 1,41–1,69).

CZY OZNACZANIE CRP W ZESTAWIE Z INNYMI BIOMARKERAMI POPRAWIA STRATYFIKACJĘ RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO?

Poniżej przedstawiono wyniki badań, w których oceniano, czy wielomarkerowy algorytm oceny ryzyka przyczynia się do lepszej predykcji choroby wieńcowej.

W ramach projektu MORGAM (*MONICA, Risk, Genetics, Archiving and Monograph*) [14], w 2 prospektywnych



Rycina 2. Algorytm stosowania rosuwastatyny jako prewencji zawału serca, udaru mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej, zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w lutym 2010 roku; LDL (*low-density lipoprotein*) — cholesterol frakcji LDL; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; HDL (*high-density lipoprotein*) — cholesterol frakcji HDL

badaniach przeprowadzonych w 2 kohortach pacjentów z populacji europejskiej, przeanalizowano 30 nowych biomarkerów z różnych szlaków patofizjologicznych. W badaniu FINRISK97 [15] przebadano 7915 pacjentów, spośród których 538 doświadczyło incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie 10-letniej obserwacji (zdarzenia wieńcowe albo mózgowie zakończone zgonem lub nie). Utworzono panel biomarkerów, który następnie zastosowano w ocenie ryzyka w kohorcie badania *Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations (PRIME)* [16], w którym przebadano 2551 mężczyzn, spośród których 260 doświadczyło zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że dodanie pojedynczego biomarkera do stosowanych algorytmów oceny ryzyka nie poprawiło istotnie jego stratyfikacji. Najsilniejszy związek z wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych stwierdzono dla panelu złożonego z trzech biomarkerów zawierającego:

- N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *NT-terminal pro-brain natriuretic peptide*) (HR 1,23; CI 1,14–1,34);
- CRP (HR 1,23; CI 1,13–1,35);
- troponinę I (HR 1,18; CI 1,09–1,28).

Zastosowanie tego panelu biomarkerów w połączeniu z klasycznymi czynnikami ryzyka przyczyniło się do znaczącej reklasyfikacji pacjentów do różnych grup ryzyka [17]. **Można zatem przyjąć, że w zakresie pogłębionej diagnostyki biochemicznej, zwłaszcza u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka, warto jednocześnie oznaczyć trzy biomarkery: NT-proBNP, CRP oraz troponinę I.**

W innej analizie, przeprowadzonej wśród uczestniczek badania *Women's Health Initiative Hormones Trials (WHI-HT)* [18], przeanalizowano zależność między tradycyjnymi czynnikami ryzyka a 18 nowymi biomarkerami u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Badana grupa składała się z 321 pacjentek, u których w trakcie obserwacji rozpoznano chorobę wieńcową, a kontrolna — z 743 pacjentek wolnych od incydentów sercowo-naczyniowych. Wykazano niezależny związek z wystąpieniem choroby wieńcowej w przypadku 5 (interleukina 6, D-dimer, czynnik VII, czynnik von Willenbranda i homocysteina) spośród 18 przebadanych markerów. W powyższej analizie CRP nie było w znaczącym stopniu związane z incydentami wieńcowymi ani jako niezależny marker, ani po dodaniu go do klasycznych czynników ryzyka. Najsilniejszy związek wykazano dla interleukiny 6, po dodaniu jej do

tradycyjnych czynników ryzyka i stosowanego leczenia. Wyniki badania potwierdzają, że większość czynników predykcyjnych choroby wieńcowej wiąże się z obecnością klasycznych czynników ryzyka i wszelkie dodatkowe biomarkery uwzględnione w tym badaniu poprawiają predykcję incydentów sercowo-naczyniowych tylko w umiarkowanym stopniu. **Warto jednak pamiętać, że CRP powstaje w wątrobie pod wpływem działania interleukiny 6, dlatego oba te markery są ze sobą dość często skorelowane.**

W kolejnej pracy, której wyniki opublikowano w 2010 roku, badano wartość predykcyjną biomarkerów stresu oksydacyjnego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych elektywnej angioplastyce wieńcowej [19]. W 13-letniej obserwacji przeprowadzonej w kohorcie 885 pacjentów oznaczano mieloperoksydazę (MPO), nitrotyrozynę, utlenowaną frakcję LDL. Wykazano związek podwyższonych stężeń tych biomarkerów ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jakkolwiek najsilniejszą predykcję ryzyka osiągnięto dla MPO oznaczanej razem z CRP. Te wyniki pozostały znaczące po dodaniu ich do tradycyjnych czynników ryzyka. Dowiedziono, że ocena CRP w panelu złożonym z MPO może poprawić długoterminową ocenę ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową. **Wydaje się zatem, że nadal będzie poszukiwana optymalna strategia polibiomarkerowa, w której CRP będzie istotnym składnikiem panelu oznaczeń.**

WNIOSKI

Na podstawie przytoczonych wyżej publikacji wydaje się, że CRP może być przydatnym markerem w predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie udało się jednoznacznie udowodnić jego związku z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych — ani jako czynnika niezależnego, ani w wielomarkerowym algorytmie oceny ryzyka. Jego przydatność może być większa zarówno w połączeniu z klasycznymi czynnikami ryzyka, jak i z innymi markerami w strategii polibiomarkerowej. Jednak na pytanie, jak będzie wyglądała ta strategia, będzie można odpowiedzieć dopiero na podstawie wyników kolejnych badań.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

PIŚMIENICTWO

1. WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Cardiovascular disease: prevention and control [<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>]
2. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
3. Smith S.C. Jr. Current and future directions of cardiovascular risk prediction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 28A–32A.
4. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
5. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
6. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812.
7. Bischoff R.J., Boekholdt M., Vergeer M., Stroes E., Kastelein J. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2087–2095.
8. Buckley D.I., Fu R., Freeman M., Rogers K., Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
10. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. i wsp. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 29–38.
11. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. i wsp. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
13. Emerging Risk Factors Collaboration. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G.D. i wsp. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–140.
14. Kulathinal S., Niemela M., Kuulasmaa K. i wsp. Description of MORGAM cohorts (2005). <http://www.ktl.fi/publications/morgam/cohorts/index.html>.
15. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M. i wsp. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39: 504–518.
16. Yarnell J.W. The PRIME study: classical risk factors do not explain the several-fold differences in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *QJM* 1998; 91: 667–676.
17. Blankenberg S., Zeller T., Saarela O. i wsp. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts. *Circulation* 2010; 121: 2388–2397.
18. Kim H.C., Greenland P., Rossouw J.E. i wsp. Multimarker prediction of coronary heart disease risk. The Women's Health Initiative. *JACC* 2010; 55: 2080–2091.
19. Heslop C., Frohlich J.J., Hill J.S. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1102–1109.