

# Angiogenina i nowe markery wielonaczyniowej choroby wieńcowej

Piotr Szcześniak, Łukasz Michalak, Aleksandra Durasik, Daria Orszulak-Michalak

Katedra i Zakład Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Poszukiwania nowych czynników ryzyka mają na celu ocenę ich rzeczywistego udziału w rozwoju chorób serca, a także udoskonalenie metod diagnostycznych i znalezienie nowych metod leczenia pacjentów z chorobą wieńcową (CVD – *cardiovascular disease*). Znaczenie klasycznych czynników ryzyka, do których należą otyłość, nadciśnienie czy cukrzyca, zostało już potwierdzone przez wiele badań. Ciągłe jednak trwają poszukiwania nowych markerów, które umożliwiłyby lepsze poznanie mechanizmu powstawania miażdżycy oraz mogłyby być pomocne w diagnostyce chorób serca.

## Cytokiny angiogenne

Obecnie duże nadzieje wiąże się z nowo odkrytymi markerami, do których należą czynniki biorące udział we wczesnym etapie angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń. W fazie badań jest angiogenina (ANG) – białko o masie 14 kDa, złożone ze 183 aminokwasów. Należy ono do rodziny rybonukleaz i w warunkach fizjologicznych jest produkowane przez komórki wątroby. Jej obecność stwierdzono w komórkach nowotworowych. Wykazano, że ANG przez aktywację komórek śródbłonka naczyń oraz zwiększenie ich proliferacji i migracji odgrywa istotną rolę we wczesnej fazie angiogenezy.

Potencjalna rola angiogeniny w chorobach zapalnych wiąże się z jej aktywnością proangiogenną. Wykazano, że ANG hamuje degranulację neutrofilii i wykazuje działanie immunosupresyjne. Ponadto prawdopodobnie wiążąc się z receptorami na powierzchni śródbłonka indukuje proliferację komórek i w efekcie przyczynia się do nasilenia ich migracji.

Pozytywny efekt leczenia choroby wieńcowej można uzyskać przez redukcję czynników ryzyka, odpowiednio dobraną farmakoterapię lub metodami inwazyjnymi – na drodze przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub przez pomostowanie aortalno-wieńcowe. Jednak u niektórych pacjentów mimo optymalnego leczenia nie odnotowuje się poprawy, choć

## Angiogenin and novel markers in multivessel coronary heart disease

The currently investigated markers are e.g. acute phase proteins (CRP-C-reactive protein, fibrinogen), angiogenin and new discovered products of adipose tissue – adipocytokines (adiponectin, resistin). There is a correlation between plasma levels of these proteins and the prevalence of cardiovascular disease but the results of the studies are still ambiguous. Moreover, the assay methods are not simple enough and they cannot be used in clinical practice.

wykorzystane zostały wszystkie możliwości rewaskularyzacji. Z myślą o tych właśnie chorych, prowadzi się badania nad alternatywną metodą przywracania unaczynienia wieńcowego.

Rola krążenia obocznego w zmniejszaniu niedokrwienia i ryzyka zawału jest ogromna. Zmniejsza ono zarówno samo niedokrwienie mięśnia sercowego, jak i ryzyko zawału śródoperacyjnego i zgonu podczas pomostowania tętnic wieńcowych. Dlatego tak ważne jest wprowadzenie do praktyki lekarskiej skutecznej angiogenezy terapeutycznej, która otworzy nowe możliwości leczenia pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i miażdżycą tętnic wieńcowych.

Wiedza o angiogeninie jest niezwykle cenna z klinicznego punktu widzenia. Prowadzone obecnie badania jej poziomu u chorych niedokrwinną chorobą serca mogą być źródłem informacji o tworzącym się, bardzo pożądanym krążeniu obocznym w niedokrwionym mięśniu sercowym. Ponadto terapia anty-angiogeninowa może w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu nowotworów, zapalenia stawów, tuszczycy i retinopatii cukrzycowej [1, 2].

Ze względu na działanie pleiotropowe, m.in. zdolność do indukowania proliferacji komórek oraz nasilenia ich migracji, angiogenina została uznana

Potencjalna rola angiogeniny w chorobach zapalnych wiąże się z jej aktywnością proangiogenną. Wykazano, że ANG hamuje degranulację neutrofilii i wykazuje działanie immunosupresyjne. Ponadto prawdopodobnie wiążąc się z receptorami na powierzchni śródbłonka indukuje proliferację komórek i w efekcie przyczynia się do nasilenia ich migracji.

za nowy czynnik ryzyka miażdżycy. Niezbędne jest jednak prowadzenie dalszych badań umożliwiających ocenę wpływu ANG na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

### Markery stanu zapalnego

Proces zapalny został uznany za podstawowy element prowadzący do powstania blaszki miażdżycowej. Dlatego właśnie wśród markerów stanu zapalnego poszukuje się nowych czynników ryzyka miażdżycy.

Jednym z najlepiej poznanych białek ostrej fazy jest białko C-reaktywne (CRP – *C Reactive Protein*). Ma ono kształt pierścienia, na który składa się pięć jednakowych podjednostek peptydowych. Jest syntetyzowane głównie w wątrobie pod wpływem cytokin wydzielanych podczas procesu zapalnego. CRP jest gromadzone w retikulum endoplazmatycznym i stamtąd ostatecznie wydzielane do krwiobiegu. Hepatocyty nie są jednak jedynym źródłem tego białka. CRP jest również produkowane przez adipocyty i makrofagi obecne w zmianie miażdżycowej [3, 4].

W warunkach fizjologicznych stężenie CRP w osoczu jest niskie i rzadko przekracza 3 mg/ml. Nie stwierdzono wpływu płci na jego poziom. Analogiczne wartości stężeń CRP stwierdzono u kobiet i mężczyzn. W badaniach nie wykazano wpływu wieku badanych osób na stężenie tego białka. Indywidualny fizjologiczny poziom CRP nie wykazuje zmian okołodobowych ani sezonowych. Wielokrotny wzrost stężenia tego białka następuje pod wpływem działania czynników stymulujących. Zalicza się do nich np. zakażenia lub silne uszkodzenie tkanek. Ze względu na szybkość i wielkość zmian stężenia CRP stymulowanych przez czynniki patologiczne, białko to uznano za główny biochemiczny wskaźnik procesu stanu zapalnego.

Reaktywne białko C aktywuje układ dopełniacza, będący mechanizmem obrony przeciwbakteryjnej. Łączy się selektywnie z cząsteczkami lipoprotein o małej gęstości (LDL), migrujących do miejsc tworzenia blaszki miażdżycowej. Białko C-reaktywne przez stymulowanie makrofagów do zwiększonej produkcji IX

czynnika układu krzepnięcia może także inicjować proces krzepnięcia krwi. Według niektórych hipotez, właściwy mechanizm działania białka CRP w tworzeniu blaszki miażdżycowej polega na nasilaniu produkcji cytokin zwiększających napływ monocytów do miejsc uszkodzenia śródbłonka oraz na pobudzaniu ekspresji białek adhezyjnych [4–6].

W badaniach klinicznych wykazano istnienie zależności między stężeniem białka C-reaktywnego a stopniem

rozwoju choroby wieńcowej. Stężenie to jest znacznie podwyższone u osób chorych. Szczególnie wysokie jego wartości obserwuje się w ostrych zespołach wieńcowych. Z przeprowadzonych badań wynika, że istnieje wysoka korelacja między poziomem CRP a innymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość czy nadciśnienie. Stwierdzenie takiej zależności doprowadziło do powstania hipotezy, że białko C-reaktywne może się bezpośrednio przyczyniać do rozwoju miażdżycy. Dowodzi tego jego obecność w zmienionych chorobowo naczyniach oraz w mięśniu sercowym objętym zawałem – w obszarach martwicy pozawałowej stwierdza się jednocześnie obecność dopełniacza i CRP. Można wnioskować, że wysoki poziom białka C-reaktywnego u osób ze stabilną dusznicą bolesną zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. W dusznicy niestabilnej oznacza większe ryzyko powikłań ewentualnej rewaskularyzacji. Jednak nawet po uwzględnieniu związku z klasycznymi czynnikami ryzyka, CRP pozostaje niezależnym i udokumentowanym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej.

Obecnie białko C-reaktywne można oznaczać za pomocą łatwo dostępnej, prostej i dokładnej metody, która mogłaby być stosowana w szerokim zakresie. Nie zaleca się oznaczania jego stężenia u wszystkich chorych na chorobę wieńcową. W badaniach wykazano, że jest ono uzasadnione tylko w wąskiej grupie pacjentów, u których inne metody szacowania ryzyka wieńcowego nie dają satysfakcjonujących rezultatów [5–8].

Kolejnym białkiem ostrej fazy, które odgrywa istotną rolę w przebiegu choroby wieńcowej jest fibrynogen (tzw. czynnik I). Jest to rozpuszczalna glikoproteina osoczowa o masie 340 kDa, która składa się z łańcuchów polipeptydowych połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi. Białko to jest produkowane w wątrobie w dużych ilościach, gdyż odgrywa istotną rolę w procesach krzepnięcia. Pod wpływem trombiny przekształca się w fibrynę i tworzy skrzep. Ponadto zwiększa lepkość osocza i nasila agregację płytek krwi.

W badaniach wykazano, że wysokie stężenie fibrynogenu wiąże się z występowaniem CVD. Istnieje korelacja między poziomem tego białka a innymi klasycznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, takimi jak poziom cholesterolu, otyłość czy nadciśnienie. Stężenie fibrynogenu wykazuje korelację ze stopniem zaawansowania zmian w naczyniach, ryzykiem wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych oraz ogólną śmiertelnością pacjentów. Poza udziałem w procesach krzepnięcia, fibrynogen wykazuje także działanie prozapalne. Mechanizm nasilania uwalniania mediatorów zapalenia z komórek śródbłonka zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej.

Obecnie nie ma odpowiednio dokładnej, standaryzowanej metody oznaczania stężenia fibrynogenu

Proces zapalny został uznany za podstawowy element prowadzący do powstania blaszki miażdżycowej. Dlatego właśnie wśród markerów stanu zapalnego poszukuje się nowych czynników ryzyka miażdżycy.

w osoczu. Wykorzystanie badania poziomu fibrynogenu jako czynnika przydatnego w ocenie ryzyka choroby wieńcowej jest ograniczone. Nie uzyskano również dowodów, że oznaczenie poziomu fibrynogenu stanowiłoby postęp w stosunku do obecnie stosowanej metody. Wykazano że obniżenie jego poziomu nie ma wpływu na rokowanie. Ponadto, skuteczniejsze w zmniejszaniu ryzyka występowania choroby wieńcowej okazały się statyny, które w przeciwieństwie do fibratów nie zmniejszają poziomu fibrynogenu [9–10].

Innym niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej jest interleukina 8 (IL-8), należąca do rodziny chemokin (cytokin oddziałujących chemotaktycznie na różne populacje leukocytów). Jest białkiem o masie 8 kDa, produkowanym głównie przez neutrofile, eozynofile, fibroblasty, keratynocyty, a także melanocyty, komórki wątroby oraz komórki śródbłonna. Wydzielanie interleukiny 8 podlega regulacji wielu cytokin. Najsilniejszy, pobudzający wpływ mają IL-1 i TNF- $\beta$ . Innym czynnikiem indukującym jej wytwarzanie jest obecność bakterii i wirusów. Gen kodujący IL-8 znajduje się na chromosomie 4.

Główną funkcją interleukiny 8 jest stymulowanie migracji leukocytów z krwi do miejsca reakcji zapalnej oraz pobudzanie ich właściwości bakterio-bójczych. IL-8 aktywuje także degranulację w neutrofilach, zwiększając uwalnianie wolnych rodników tlenowych oraz czynnika aktywującego płytki krwi. Pobudza chemotaksję bazofilów, limfocytów B i T oraz keratynocytów, co może odgrywać istotną rolę w procesie gojenia się ran. Ponadto jest czynnikiem pobudzającym angiogenezę [11, 12].

IL-8 jest chemokiną prozapalną, uczestniczącą w wielu procesach patologicznych zachodzących w organizmie. Zdolność do przyciągania do naskórka różnych populacji leukocytów sprawia, że ma ona duże znaczenie w patogenezie chorób skóry, np. łuszczycy lub alergicznego zapalenia skóry. Jest także odpowiedzialna za powstawanie niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów. Aktywacja angiogenezy IL-8 może być istotnym czynnikiem pobudzającym rozwój nowotworów, np. glejaka [11].

Monocyty i makrofagi znajdujące się w blaszce miażdżycowej uwalniają IL-8 pod wpływem nagromadzonych w nich utlenionych frakcji LDL lub panującej wewnątrz blaszki hipoksji [38, 39]. IL-8 działa chemotaktycznie na neutrofile i limfocyty T, stymuluje adhezję monocytów do komórek śródbłonna, a także pobudza migrację i proliferację komórek mięśniówki gładkiej. Na drodze hamowania ekspresji tkankowego inhibitora metaloproteineaz nasila ich działanie, w czego wyniku prowadzi do destabilizacji blaszki miażdżycowej [12].

Z przeprowadzonych badań wynika, że u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową występuje

wyższy poziom IL-8 w porównaniu do osób z postacią stabilną. Może to dowodzić, iż interleukina 8 jest istotnym wskaźnikiem wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych [13].

### Adipocytokiny

Cytokinami nazywamy substancje białkowe, które wpływają na wzrost i proliferację komórek. Adipocytokiny to substancje aktywne biologicznie, wytwarzane przez białą tkankę tłuszczową. Do niedawna tkanka ta była uznawana za bierny magazyn zapasów energetycznych, zabezpieczający organizm przed utratą ciepła. Obecnie określa się ją jako aktywny metabolicznie, największy narząd endokryny organizmu.

Do grupy cytokin zaliczono adiponektynę, rezystynę, leptynę, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , adipynę, angiotensynogen i inhibitor aktywatora plazminogenu. Białka te mają znaczenie w metabolizmie węglowodanów i lipidów, regulacji procesu odżywiania i utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu, a także w rozwoju otyłości, procesów zapalnych, patogenezie insulinooporności i chorób układu sercowo-naczyniowego [14, 15].

Adiponektyna (AMP<sub>1</sub>) jest hormonem peptydowym specyficznym dla tkanki tłuszczowej. Białko jest zbudowane z 244 aminokwasów. Gen dla adiponektyny – apM1 – składa się z 3 eksonów oraz 2 intronów, a jego ekspresja odbywa się niemal wyłącznie w tkance tłuszczowej. Proces ten jest stymulowany przede wszystkim przez insulinę oraz insulinopodobny czynnik wzrostu [14–16].

Ta adipocytokina w warunkach fizjologicznych występuje we krwi w najwyższym stężeniu, stanowiąc ok. 0,05% białek surowicy. Stwierdzono, że nie krąży w postaci monomerów. Jej cząsteczki tworzą kompleksy połączone mostkami siarczkowymi. Mogą to być heksamery o niskiej masie cząsteczkowej (LMW – *low molecular weight*) i multimery o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW – *high molecular weight*) [17].

Stężenie adiponektyny we krwi mieści się w zakresie 5–30  $\mu\text{g/ml}$  i jest niższe u mężczyzn niż u kobiet. Wpływ płci na poziom adiponektyny może zależeć od hamującego wpływu testosteronu na jej wydzielanie. U osób ze schorzeniami układu krążenia, u których dodatkowo występuje otyłość i/lub cukrzyca, jej stężenie jest zmniejszone. Zmniejszenie masy ciała powoduje wzrost stężenia adiponektyny zarówno u diabetyków, jak i u osób z prawidłową gospodarką węglowodanową [16, 18, 19].

Stężenie AMP<sub>1</sub> wykazuje ujemną korelację z masą tłuszczową ciała, poziomem insuliny we krwi oraz

Niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej jest interleukina 8 (IL-8), należąca do rodziny chemokin (cytokin oddziałujących chemotaktycznie na różne populacje leukocytów).

CRP. Stwierdzono natomiast korelację dodatnią ze stężeniem frakcji HDL cholesterolu [20].

Adiponektyna wpływa na metabolizm glukozy i lipidów, rozwój procesów zapalnych oraz czynność śródbłonka. Jej głównym działaniem jest nasilenie oksydacji lipidów i zwiększanie wrażliwości na insulinę [18]. Działa przeciwmiażdżycowo przez hamowanie reakcji zapalnej w komórkach śródbłonka, hamowanie proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich naczyń oraz zmniejszanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych w śródbłonku. Jej działanie przeciwzapalne wynika z wpływu na czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B (*nuclear factor*). Efektem jego zahamowania jest zmniejszenie migracji monocytów do miejsca uszkodzenia śródbłonka [14, 16, 20].

Z przeprowadzonych badań wynika, że stężenie adiponektyny u pacjentów z chorobą wieńcową jest niższe niż u osób zdrowych. Rola adiponektyny jako czynnika ryzyka CVD nie została jeszcze ostatecznie udowodniona. Być może obecnie stosowane metody oznaczeń stężenia adiponektyny nie pozwalają na rozróżnienie form trimerów od kompleksów wielocząsteczkowych, które różnią się od siebie działaniem biologicznym [19, 21].

Obiecującym czynnikiem w chorobie wieńcowej jest także inna adipocytokina – rezystyna. Nazwa tego białka pochodzi od angielskiego zwrotu *for resistance to insulin*. Jest to białko niskocząsteczkowe, zbudowane ze 108 aminokwasów. Zawiera duże ilości cysteiny. Gen rezystyny (RSTN) jest zlokalizowany na 19 chromosomie, a jego ekspresja u zwierząt zachodzi tylko w komórkach tkanki tłuszczowej. Ekspresja w tkance tłuszczowej brzusznej może być około 400% wyższa niż w tkankach innych partii ciała. U ludzi natomiast przeważająca ilość rezystyny jest produkowana w monocytach i makrofagach. Z tego względu niektórzy badacze sugerują, że powinno się ją uznać za marker stanu zapalnego [22].

Receptor dla rezystyny nie jest jeszcze znany. Nie wiadomo również, jakie tkanki i narządy można uznać dla niej za docelowe.

Rezystyna oddziałuje na komórki, które są również docelowym miejscem działania insuliny, np. mięśnie szkieletowe, hepatocyty czy komórki tkanki tłuszczowej. Dlatego może przyczyniać się do rozwoju insulinoporności. Badania na zwierzętach wykazały korelację z masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem insulinowrażliwości. Badania na ludziach nie dostarczają tak jednoznacznych wyników. Stwierdzono istnienie korelacji z BMI i zawartością tkanki tłuszczowej, ale nie potwierdzono zależności między stężeniem rezystyny a stopniem insulinoporności [22, 23].

Rezystyna wykazuje działanie prozapalne i może brać udział w rozwoju miażdżycy. Działa aktywująco na komórki śródbłonka oraz nasila chemotaksję monocytów do miejsca uszkodzenia. Pobudza także proliferację komórek mięśniówki gładkiej. Rezystyna wpływa na inne adipocytokiny – nasila wydzielanie TNF- $\alpha$  oraz hamuje uwalnianie adiponektyny. Wykazano, że występuje w wyższych stężeniach we krwi chorych z chorobą wieńcową, w porównaniu do osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych.

Stwierdzono istnienie korelacji między stężeniem rezystyny a stężeniami markerów stanu zapalnego takimi jak: TNF- $\alpha$  i IL-6. Z przeprowadzonych badań wynika, że odgrywa ona istotną rolę w rozwoju choroby wieńcowej i stała się jej istotnym klinicznie markerem. Badania mające na celu sprawdzenie przydatności danego markera w ocenie ryzyka choroby wieńcowej, prowadzone są również nad czynnikiem martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*; inaczej kachektyna). Jest on jedną z głównych cytokin biorących udział w odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Ta glikoproteina składa się ze 182 aminokwasów, jest kodowana przez geny leżące w obrębie grupy genów głównego układu zgodności tkankowej. TNF- $\alpha$  występuje w organizmie w dwóch postaciach – jako prekursorowy polipeptyd o masie 26 kDa, związany z błoną komórkową, oraz w formie rozpuszczalnej (wolnej) o masie cząsteczkowej 17 kDa. Przejście jednej postaci w drugą następuje na drodze proteolizy i uwolnienia prekursora do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Forma rozpuszczalna odpowiada za większość funkcji biologicznych TNF- $\alpha$ , jednak to forma błonowa bierze udział w takich procesach, jak apoptoza, proliferacja komórek czy reakcja zapalna i to ona uznawana jest za postać aktywną białka. W obu formach TNF- $\alpha$  przyjmuje postać homotrimerów (trzech identycznych łańcuchów).

Kachektyna jest produkowana pod wpływem różnych czynników, głównie przez komórki żerne (makrofagi, monocyty). Silnym bodźcem do jej wytwarzania jest obecność lipopolisacharydu (LPS, endotoksyna) ścian bakterii. Ponadto TNF- $\alpha$  produkują także neutrofile, keratynocyty, fibroblasty i komórki tuczne. Produkcja i uwalnianie TNF- $\alpha$  może być regulowane autokrynowo lub przez IFN- $\gamma$  (interferon gamma) czy IL-1 (interleukina 1).

TNF- $\alpha$  uczestniczy w patomechanizmie wstrząsu septycznego, odrzucania przeszczepów oraz chorób autoimmunologicznych. W niektórych przypadkach może przyspieszać różnicowanie się komórek nowotworowych lub sprzyjać tworzeniu przerzutów. Odgrywa też istotną rolę w patofizjologii niewydolności serca oraz chorób zapalnych trzustki i wątroby. Jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Przez nasilenie ekspresji receptorów na powierzchni uszkodzonego śródbłonka powoduje zwiększenie napływu monocytów, które po przejściu do przestrzeni

Adipocytokiny to substancje aktywne biologicznie, wytwarzane przez białą tkankę tłuszczową. Do niedawna tkanka ta była uznawana za bierny magazyn zapasów energetycznych, zabezpieczający organizm przed utratą ciepła. Obecnie określa się ją jako aktywny metabolicznie, największy narząd endokryny organizmu.

podródbłonkowej ulegają przekształceniu w makrofagi.

Przypuszcza się, że TNF- $\alpha$  może przyczynić się do powstawania restenoz po zabiegu angioplastyki. Jego zwiększone stężenie jest czynnikiem ryzyka restenozy oraz powikłań sercowych po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) [25–27].

### Podsumowanie

Wszystkie z wymienionych czynników ryzyka choroby wieńcowej odgrywają pewną rolę w powstawaniu blaszki miażdżycowej. Badania prowadzone nad tymi i wieloma innymi markerami są przydatne w lepszym zrozumieniu skomplikowanych procesów, jakie prowadzą do rozwoju miażdżycy. Jednak zazwyczaj niemożliwe jest ich wykorzystanie w diagnostyce i leczeniu tego schorzenia. Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających statystycznie istotny związek tych markerów z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej oraz dokładnych i prostych metod ich oznaczania. Z pewnością niezbędne jest prowadzenie dalszych badań, które pozwoliłyby na jednoznaczną ocenę udziału tych czynników w powstawaniu płytki miażdżycowej oraz lepsze zrozumienie samego mechanizmu rozwoju miażdżycy. Wiedza na temat metod oznaczania tych markerów stale wzrasta. Być może w przyszłości niektóre z nich znajdą zastosowanie w diagnostyce i terapii choroby wieńcowej.

### Piśmiennictwo

- Robak E., Kulczycka L., Tomczak J.: Rola cytokin angiogennych w patogenezie układowego tocznia rumieniowatego. UM w Łodzi. Acta Haematologica Polonica 2006, 37, 47-59.
- Siebert J., Reiber-Gostomska M.: Angiogenina – nowy kierunek badań w chorobie niedokrwiennej serca. Kardiologia Pol 2006, 64, 899-900.
- Guzek J.: Patofizjologia człowieka w zarysie. 2005, 5, 10.2; 146-148.
- Nowicka G.: Praktyczne możliwości wykorzystania markerów stanu zapalnego w ocenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Przew. Lek. 2/2005.
- Pepys M.B.: The renaissance of C reactive protein. BMJ 2001, 322, 4-5.
- Timpson N., Smith G.D.: C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? Ann Intern Med 2006, 145, 70-72.
- Morka J., Drożdż J.: CRP – wskaźnik podwyższonego ryzyka i nowy cel terapii. Forum Kardiologów 2006, 11, 27-31.
- Lloyd-Johns D.M., Liu K., Tian L.: Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. Ann Intern Med 2006, 145, 35-42.
- Rifai N., Mora S., Buring J. i wsp.: Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. Circulation 2006, 114, 381-387.
- Reinhart W.: Fibrinogen – Marker or mediator of vascular disease? Vasc Med 2003.
- Śpiewak R., Curzytek K.: Interleukina 8. Leksykon Immunologii 2004.
- Węglarz L., Wawrzyszczak J.: Funkcja biologiczna i patofizjologiczna interleukiny 8. Ann. Acad. Med. Siles. 2006.
- Romuk E., Skrzep-Poloczek B., Wojciechowska C., i wsp.: Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. Eur J Clin Invest 2002.
- Miczke A., Bryl W., Pupek-Musiałik D.: Adiponektyna – nowy element w patogenezie insulinooporności i miażdżycy. Nadciśnienie tętnicze 2002, 6, 229-234.
- Maahs D., Ogden L.G., Kinney G.L., i wsp.: Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. Circulation 2005, 111, 747-753.
- Simońska E., Gumprecht J., Skubala A., i wsp.: Adiponektyna – znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2. Diab. Dośw. i Klin. 2004, 4, 249-254.
- Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., i wsp.: Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. Diabetes 2006, 55, 249-259.
- Szulińska M., Pupek-Musiałik D., Bogdański P.: Udział produktów adipocytów w rozwoju insulinooporności u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze 2004, 8, 33-40.
- Shimomura I., Nishizawa H., Kishida K., i wsp.: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes 2002, 51, 2734-2741.
- Kihara S., Arita Y., Ouchi N., i wsp.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999, 100, 2473-2476.
- Wannamethee G., Sarwar N., Sattar N. i wsp.: Adiponectin and coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. Circulation 2006, 114, 623-629.
- Pupek-Musiałik D., Szulińska M.: Rezystyna – rola w rozwoju insulinooporności – fakty i kontrowersje. Nadciśnienie tętnicze 2006, 10, 301-306.
- Burnett M.S., Devaney J.M., Aderika R.J. i wsp.: Cross-sectional association of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91, 64-68.
- Li S.H., Subodh V., Wang C.H., i wsp.: Resistin promotes endothelial cell activation. Circulation 2003, 108, 736-740.
- Śpiewak R., Curzytek K.: Czynniki martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ). Leksykon Immunologii 2004.
- Bogdański P., Pupek-Musiałik D., Łuczak M., i wsp.: Znaczenie czynnika martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. Nadciśnienie tętnicze 2002, 6, 133-141.
- Lisikiewicz B., Nowak R., Rogulski L., i wsp.: Stężenie TNF $\alpha$  w osoczu otyłych pacjentów z zespołem metabolicznym. Diab. Dośw. i Klin. 2005, 5, 381-385.