

Klinik Araştırma

Koroner Arter Hastalarında Plazma Endotelial Lipaz ve İnflamasyon Belirteçleri Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Solmaz SUSAM^{1,a}, Necip İLHAN¹, Nevin İLHAN¹, Mehmet AKBULUT²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada koroner kalp hastalarının endotelial lipaz ve seçili diğer inflamatuvar belirteçlerin plazma düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grupları; Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalına başvuran yaşları 18-80 arasında değişen anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş 88 hasta ile yine anjiyografi sonucu koroner arter hastalığı olmadığı tespit edilmiş 88 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Bireylerin plazma örneklerinde, endotelial lipaz (EL), interlökin 10 (IL-10), IL-6 ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri enzimle-linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemiyle kit prosedürüne uygun olarak tayin edildi.

Bulgular: Plazma EL, IL-10, IL-6 ve hsCRP düzeyleri kontrol ve koroner arter hasta grubunda karşılaştırıldığında; IL-6 ve hsCRP düzeyleri koroner arter hastalarında istatistiksel olarak artmış ($p<0,01$), IL-10 düzeyleri ise azalmıştır ($p<0,05$). Her iki grubun EL düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmadan elde edilen bulgulara göre plazma inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin KAH'ın ilerlemesinde ve gelişmesinde rolü olabileceği kanaatine varılabilir.

Anahtar Sözcükler: Koroner Arter Hastalığı, Endotelial Lipaz, İnterlökin-10, İnterlökin-6, Yüksek Hassasiyetli C-reaktif Protein.

ABSTRACT

Evaluation of Plasma Levels of Endothelial Lipase and Inflammatory Markers in Patients with Coronary Artery

Objective: It was aimed to evaluate levels of plasma endothelial lipase (EL) and selected inflammatory markers in coronary artery disease (CAD) in this study.

Material and Method: The study groups consisted of 88 patients between the ages of 18 and 80 who referred to the Department of Cardiology, Faculty of Medicine at Fırat University with the diagnosis of coronary artery disease, and 88 healthy individuals reported to have no coronary artery disease after angiography. Plasma endothelial lipase (EL), interleukin 10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels were determined by Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) according to the kit procedure.

Results: When compared to plasma EL, IL-10, IL-6 and hsCRP levels between control and coronary artery disease group; the levels of IL-6 and hsCRP were increased ($p<0.01$) however, IL-10 levels decreased statistically significant ($p<0.05$). In terms of EL levels, there was no statistically significant relationship found between both groups ($p>0.05$).

Conclusion: According to the findings obtained from the study, it was suggested that changes in plasma inflammatory markers levels may play a role in development and progression of CAD.

Keywords: Coronary Artery Disease, Endothelial Lipase, Interleukin-10, Interleukin-6, High Sensitivity C-reactive Protein.

Koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleroz ile ilişkili en sık görülen kalp hastalığıdır ve hastalığın gelişimi genetik ve çevresel faktörler de dâhil olmak üzere karmaşık, çok aşamalı ve çok faktörlü bir süreci içermektedir (1).

Tedavilerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) azaltılmasına rağmen, aterosklerotik kalp hastalığı morbidite ve mortalitenin başlıca bir sebebidir. Plazma HDL kolesterol düzeyleri güçlü, ters ve bağımsız bir şekilde kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski ile ilişkilidirler (2). HDL'nin ateroprotektif potansiyeli muhtemelen ters kolesterol taşınmasında önemli rolünün olmasından ileri gelir (3). HDL metabolizmasını modüle eden faktörler arasında, hepatik lipaz (HL) ve endotelial lipaz (EL) gibi lipazlar birinci derecede öneme sahiptirler. HL ve EL, lipoprotein lipazı (LPL) da içeren triaçilgliserol lipaz ailesine aittir ancak bu

aile üyelerinin hidrolitik aktiviteleri birbirinden farklıdır. LPL neredeyse sadece bir trigliseridaz aktivitesi gösterirken, HL fosfolipidleri ve trigliseridleri substrat olarak kullanır, buna karşılık EL ise ağırlıklı olarak fosfolipaz ve çok az da trigliseridaz aktivitesine sahiptir (3). HDL'nin trigliserid ve fosfolipid içeriğinin azaltılması suretiyle HL ve EL, plazma HDL düzeylerinin anlamlı negatif regülatörleri olarak görev görürler (2). Bu nedenle, bu lipazların farmakolojik inhibisyonu HDL kolesterolünü artırmaya yönelik geçerli bir yaklaşımı temsil edebilir.

Aterosklerozun sadece bir lipid bozukluğu değil aynı zamanda kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (4). İnflamatuvar hücreler ve pro-inflamatuvar sitokinler, hem erken ve gelişmiş lezyonlarda hem de plak yırtılmasının ardından trombüs oluşumu aşamasında tespit edil-

^aYazışma Adresi: Solmaz SUSAM, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0536 212 5493

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2016

e-mail: solmaz_susam@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2016

mişlerdir. Bununla birlikte anti-inflamatuvar sitokinler pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına uyum göstermez, bu nedenle anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinlerin dengesizliği aterosklerozun ilerlemesine, plak instabilitesine ve bunları takiben akut koroner sendrom başlangıcına yol açar (5).

IL-6, hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliği olan pleiyotropik bir sitokindir. Monositler ve makrofajlar dâhil olmak üzere bağışıklık hücreleri ve immün yardımcı hücreleri tarafından hem de endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve iskemik kardiyomyositleri gibi adipositler ve kardiyovasküler sistem bileşenleri tarafından üretilir (6).

Kritik anti-inflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1)'in yüksek konsantrasyonlarının koroner kalp hastalarının prognozunu iyileştirebildiğine, düşük konsantrasyonlarının ise akut koroner sendromu başlangıcına eşlik ettiğine dair kanıtlar mevcuttur (7, 8).

Koroner arter hastalığına yakalanma riskini azaltmak amacıyla birçok yeni inflamatuvar belirteç araştırılmıştır (9). Yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinin (hsCRP), özellikle stabil olması, düşük günlük değişimi ve ölçüm kolaylığı nedeniyle mevcut risk tahmin modellerine eklenmesi, hsCRP'ye yeni bir aday biyobelirteç olma özelliği kazandırmıştır (10).

Bu çalışmada koroner kalp hastalığında EL, IL-6, IL-10 ve hsCRP plazma düzeylerindeki değişikliklerin araştırılması ve elde edilen verilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grupları için Örnek Seçimi

Çalışmada hasta ve kontrol grubu; Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalına başvuran hastaların; Koroner Arter Hastalıkları riski açısından değerlendirilmesine bağlı olarak oluşturuldu. Çalışma grupları, yaşları 18-80 arasında değişen anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş 88 hasta ile yine anjiyografi sonucu koroner arter hastalığı olmadığı tespit edilmiş; herhangi bir iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik bozukluk (diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği v.b) ve iskemik kalp hastalığı aile öyküsü olmayan 88 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. 18 yaşın altında olan bireyler, malignitesi ve ileri derecede sistemik hastalık varlığı olan kişiler (endokrin ve metabolik hastalıklar, kan hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, sistemik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar vb.) çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışma için; Fırat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına başvuru yapılmıştır. İlgili etik kurulun 12.07.2012 tarih ve 12/04 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair izin alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen her birey, çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formu düzenlenmiştir. Çalışma için gerekli maddi destek Fırat Üniversitesi

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimince desteklenen TF 12.85 no'lu proje aracılığı sağlanmıştır

Biyokimyasal Analizler için Örnek Seçimi

Çalışmaya dahil edilen bireylerden K₃-EDTA içeren tüpe 2 mililitre kan örneği alınıp 1500xg'de, +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. İzole edilen plazma örneklerinde EL düzeyleri Eastbiopharm (Human EL, CK-E108, Hangzhou, China), IL-10 düzeyi BOSTER (Human IL10, EK0416, Pleasanton, CA), IL-6 düzeyi Boster (Human IL6, EK0410, Pleasanton, CA) ve hsCRP düzeyi ise DRG (EIA-3954, Inc., USA) ELISA kiti kullanılarak, kit prosedürüne uygun olarak tayin edildi. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki istatistiksel değerlendirme; Fırat Üniversitesi Lisanslı (193.255.124.131) IBM SPSS 21,0 paket program kullanılarak yapılmıştır. Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılmasında Student's t testi uygulanmıştır. Sürekli veriler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik veriler ise sayı ve yüzde cinsinden verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol grubu ve koroner arter hasta grubu EL plazma düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamazken, IL-10 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında ise KAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (p<0,05). IL-6 ve hsCRP düzeyleri ise KAH grubunda kontrollere göre önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir (p< 0,001, her iki parametre için) (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve Koroner Arter Hasta Gruplarına ait Plazma EL, hsCRP, IL-6, IL-10 Düzeyleri

	KONTROL GRUBU	KAH	p
Endotelial Lipaz (ng/mL)	2,05±1,209	1,156±1,104	0,137
hsCRP (mg/mL)	2,814±1,154	5,056±2,452	0,001*
IL-6 (pg/mL)	34,185±4,633	57,164±7,550	0,001*
IL-10 (pg/mL)	137,630±22,376	88,395±20,652	0,019*

* : p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

** : p<0,001; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılmasında Student's t testi uygulanmıştır.

Çalışma grupları demografik açıdan değerlendirildiğinde; yaş, total kolesterol ve LDL kolesterol parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunurken, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol ve koroner arter hasta gruplarındaki bireylerin demografik özelliklerinin karşılaştırması

Demografik Özellikler	KONTROL (n:88)	KAH (n:88)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	43 (%48,9)/45 (%51,1)	34 (%38,6)/54 (%61,4)	0,224
Yaş (Yıl)	50,215±11,412	62,670±11,818	0,001**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	119,848±15,435	126,842±23,841	0,032*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,848±11,489	79,473±10,423	0,332
Hipertansiyon Var/Yok (%)	18 (%21)/60 (%79)	27 (%31)/61 (%69)	0,290
Total Kolesterol (mg/dL)	175,443±51,174	206,545±51,013	0,001**
HDL Kolesterol (mg/dL)	45,243±9,101	42,417±14,847	0,130
LDL Kolesterol (mg/dL)	114,837±44,160	132,442±40,649	0,007*
VLDL Kolesterol (mg/dL)	32,409±27,647	31,759±22,763	0,529
Trigliserid (mg/dL)	150,056±97,378	160,170±114,772	0,529

* : p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

** : p<0,001; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Sürekli veriler ortalama± standart sapma şeklinde, kategorik veriler ise sayı ve yüzde cinsinden verilmiştir.

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm sebebidir ve tüm ölüm nedenlerinin %40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte hastalığın görülme sıklığı sosyo-ekonomik koşulların iyileşmesine ve yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak da giderek artmaktadır (11).

İnflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve EL ile inflamasyon arasında bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Endotelial hücre kültürlerinde pro-inflamatuvar sitokinlere karşı cevapta ve akut deneysel inflamasyon boyunca insanlarda EL ekspresyonu upregüledir (12). EL'nin damar duvarına monosit adezyonunu artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen (13), HDL fosfolipidlerinden peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-alpha (PPAR)-alpha üreterek endotelial adezyon molekül ekspresyonunu azalttığı da öne sürülmüştür (12). Bu yüzden, EL ekspresyonu inflamatuvar uyaranlarla upregüle edilmesine rağmen, EL'nin aktivitesi ile HDL düzeyleri ters orantılı olduğundan, EL'nin HDL metabolizmasında kendisine ait önemli anti-veya pro-inflamatuvar aktivitesinin olup olmadığı açık değildir (14). Plazma EL aktivitesi ile HDL düzeyleri ters orantılı olduğundan, EL'nin HDL metabolizmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (15). Deneysel aterogenezde EL'nin rolünü araştıran çalışmalardan kesin sonuçlar elde edilememiş olmasına rağmen EL aktivitesi bozuk, apoE nakavt farelerde yapılan bir çalışmada aterosklerotik lezyon oluşumunun normal diyetle yaklaşık %70 oranında ve batı tarzı diyetle ise daha düşük oranda azaldığı rapor edilmiştir (13). Yine EL eksikliğinde, proaterojenik çok düşük

yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve LDL kolesterolün yanı sıra antiaterojenik HDL'nin de plazma seviyelerinin arttığı gözlenmesi de ilginçtir (13). Araştırmacılar, apoE / EL nakavt farelerde ateroskleroz gelişimindeki azalmanın temel mekanizması olarak heparin sülfat proteoglikan aracılığıyla vasküler duvara monosit adezyondaki düşüşün sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Buna karşılık, başka bir çalışmada, apoE veya LDL-reseptör nakavt EL eksprese eden veya EL eksikliği olan fareler arasında aterosklerotik lezyon büyüklüğü ve lezyon makrofağ içeriğinde herhangi bir fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da KAH ve kontrol gruplarının EL düzeylerinde istatistiksel olarak bir farkın bulunmayışı bu varsayımı doğrular niteliktedir.

IL-10, aterosklerotik plaklarda erken ve ileri evrelerde eksprese edilmekte ve plak progresyonu, rüptür ve tromboz ile ilişkili pek çok hücreyel olayı inhibe etmektedir (17). Hem ateroskleroz hem de akut komplikasyonlardaki koruyucu yeri nedeniyle miyokard infarktüsü ile ilgili çalışmalarda IL-10'a olan ilgi artmıştır. Bununla birlikte IL-10, insan immün yanıtında bulunan en önemli anti-inflamatuvar sitokindir ve immünoregülatör sitokinler arasındaki dengede çok önemli bir göreve sahiptir. T helper 1 (Th 1) ve makrofağlar gibi hücreler tarafından üretilen İnterferon gama (IFN- γ), IL-2, IL-3, TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder, negatif feedback için mükemmel bir örnek sunar. Bununla birlikte, bazı T lenfositleri, mast hücreleri ve B hücrelerini sitümüle eder, IgG sekresyonunu sağlar (18). Yapılan bir çalışmada transgenik farelere uygulanan aterojenik diyetle karşı aterosklerotik plak gelişiminde IL-10'un koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (19). Mallat ve ark. (20) yaptıkları bir çalışmada aterojenik diyetle beslenmiş IL-10 eksikliği olan C57BL/6J tipi farelerde vahşi tip farelere kıyasla lipid birikiminin üç kat arttığını bildirmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada ise erken ve ileri evre aterosklerotik plakta IL-10 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (21). Aterosklerozda anti-inflamatuvar olan IL-10 ve TGF- β 'nin rolünün de incelendiği fare modellerinden pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin aterosklerozun gelişiminde etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır (22, 23). Başka bir çalışmada da IL-10 aterom plağında gösterilmiş olup inflamatuvar mediyatörlerin azlığı ile aralarında bir işbirliği olduğu da saptanmıştır (23). Çalışmamızda ise IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre KAH grubunda anlamlı derecede düşük bulunuşu IL-10'un koruyucu etkisinin olduğunu destekler niteliktedir.

IL-6 inflamasyon, konak savunması ve de doku hasarı ile ilişkili geniş bir humoral ve hücreyel immün etkiye sahip pleiotropik bir sitokindir (24). Bazı kronik inflamatuvar durumlarda IL-6 düzeyleri değerlendirmiş olsa da, erken aterogenezdeki potansiyel rolüyle ilgili epidemiyolojik veriler azdır (24). Normal ve anevrizmal arterlerdeki vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinin IL-6 ürettikleri, insan aterosklerotik lezyonlarında IL-

6'nın ekprese edildiği deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (9, 25). Hem sağlıklı hem de kardiyak hasta popülasyonda IL-6'nın KAH gelişimindeki prognostik rolü bir çok çalışmada incelenmiş ve rapor edilmiştir (9, 26). Aterosklerotik damarlarda IL-6 mRNA'sının aterosklerotik olmayan damarlara göre 10-40 kat fazla oluşu, artmış IL-6 düzeyleri ile KAH'a yakalanma riskinin artması arasındaki ilişkinin bir göstergesidir (27). Biz de çalışmamızda KAH grubunda IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Bu veriler baz alındığında aterosklerozun kronik inflamatuvar bir bozukluk olduğu, IL-6 düzeylerinin inflamatuvar cevap oluşturmak üzere artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Ateroskerozu olan deneklerin kanında çok sayıda faktör ölçülmüş olmasına rağmen, sadece hsCRP, Framingham risk skoru tarafından kabul edilen ve KAH risk değerlendirmesine katkıda bulunan bir akut faz proteindir (28). Hâlihazırda koroner risk oluşumunu tahmin etmeye yönelik plazma CRP'nin değerlendirilmesiyle ilgili mevcut raporlar çelişkili olup tartışmalar da devam etmektedir. (28-30). Zebrack ve ark. (31) CRP ve KAH arasında zayıf bir ilişki bulunduğunu

Niccoli ve ark.'ı (32) da unstabil anjinalı hastalarda serum CRP ve koroner ateroskleroz arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. CRP'nin en üst çeyreğinde olan bireylerin, en alttaki çeyrekte olanlara kıyasla gelecekte koroner hastalığa yakalanma riskinin iki-üç kat daha fazla olmasına ilişkin genel bir fikir birliği de vardır (33). Memon ve ark. (34) yaptıkları çalışmada aterosklerotik inflamatuvar markerlardan olan hsCRP ve fibrinojen düzeylerinin KAH'lı hastalarda yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada hsCRP'nin sadece hastalığın varlığını gösteren bir marker olmayıp aynı zamanda hastalığın kantitatif bir indikatörü olduğu sonucuna da varmışlardır. Bizim çalışmamız ise plazma hsCRP düzeylerinin yüksek olduğu çalışmalar ile uyumluluk göstermiş olup yapılan çalışmalarda farklı sonuçların bulunmasından inflamatuvar sistemin genetik değişkenlik göstermesi ve de hsCRP'nin düşük stabiliteye sahip olması sorumlu tutulabilir.

Özetle; yapılan çalışmada elde edilen bulgular, plazma inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin koroner kalp hastalığının seyrinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 28-292.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-32.
- Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74: 2263-70.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-81.
- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; 45: 183-93.
- Ji QW, Guo M, Zheng JS, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res* 2009; 40: 285-93.
- Kilic T, Ural D, Ural E, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006; 92: 1041-6.
- 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: 1767-2.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *J Med* 2004; 116: 9-16.
- Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148: 7-15.
- Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74: 2263-70.
- Ishida T, Choi SY, Kundu RK, et al. Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 45085-92.
- van der Giet M, Tolle M, Pratico D, et al. Increased type IIA secretory phospholipase A(2) expression contributes to oxidative stress in end-stage renal disease. *J Mol Med* 2010; 88: 75-83.
- Zhang J, Yu Y, Nakamura K et al. Endothelial lipase mediates HDL levels in normal and hyperlipidemic rabbits. *J Atheroscler Thrombos.* 2012; 19: 213-26.
- Ko KW, Paul A, Ma K, Li L, Chan L. Endothelial lipase modulates HDL but has no effect on atherosclerosis development in apoE^{-/-} and LDLR^{-/-} mice. *J Lipid Res* 2005; 46: 2586-94.

17. Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, Nakajima Y, Yamamoto Y, Mor A. Interleukin-10 concentration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1127–8.
18. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1288-96.
19. Hansson G, Robertson AL, Soderberg-Naucler C. Inflammation and Atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 297–329.
20. Mallat Z, Besnard S, Duriez M et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: 17–24.
21. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 611– 16.
22. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 165-97.
23. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews* 2006; 86: 515-81.
24. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127–37.
25. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis* 1996; 127: 263–71.
26. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
27. Liu Y, S.Y. Berthier-Schaad MD, Fallin, NE, et al. IL-6 Haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 863–70.
28. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005; 112: 25–31.
29. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113: 38–43.
30. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis* 2006; 187; 415–22.
31. Zebrack JS, Muhlestein JB, Home BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632-7.
32. Niccoli G, Biasucci LM, Biscione C, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and coronary artery disease extent in patients affected by unstable angina. *Atherosclerosis* 2008;196:779-85.
33. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336: 973–9.
34. Memon L, Spasojevic Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et al. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 197-206.