



Αντίδραση οξείας φάσης: Κλινική σημασία και βιολογικοί δείκτες

Acute phase response: Clinical significance and biomarkers

Γιώργος Μπαλτάς¹, Κωνσταντίνος Μαρκάκης²,
Ελένη Κοτσιφάκη³

¹Περιοδοντολόγος, ²Παθολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Κέντρο Διαβήτη, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Ελλάδα, ³Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ελλάδα

George Baltas¹, Konstantinos Markakis²,
Helen Kotsifaki³

¹Periodontist, ²Internist, 2nd Propedeutic Clinic of Internal Medicine, Research Institute and Diabetes Centre, University of Athens Medical School, "Attikon" University Hospital, Greece, ³Associate Professor, Department of Experimental Physiology, University of Athens Medical School, Greece

Περίληψη

Η αντίδραση οξείας φάσης (APR) αποτελεί έμφυτο μηχανισμό άμυνας του σώματος σε λοιμώξεις ή φυσικό τραύμα, η οποία στοχεύει στην αποκατάσταση της ομοιοστασίας των ιστών. Οι πρωτεΐνες της οξείας φάσης (APPs) όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το αμυλοειδές Α του ορού και το ινωδογόνο είναι ηπατικά βιομόρια που παίζουν κυρίαρχο ρόλο και αποτελούν σημαντικό τμήμα της APR. Η παραγωγή APPs ουσιαστικά επάγεται και ελέγχεται από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ συστηματικών νόσων, και ειδικότερα των καρδιαγγειακών νόσων (KAN) και αύξησης των APPs και των φλεγμονωδών κυτοκινών στην κυκλοφορία. Αν και οι παραδοσιακοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου είναι καλά εδραιωμένοι, η παθογένεση της αθηροσκλήρωσης χαρακτηρίζεται από ένα σημαντικό χρόνιο φλεγμονώδες στοιχείο.

Η περιοδοντική νόσος είναι μια χρόνια και μικρής έντασης λοίμωξη με βραχείες περιόδους έντονης ενεργότητας. Η καταστρεπτική περιοδοντίτιδα και η εξέλιξη της νόσου συσχετίζονται με αλλαγές των συστατικών του ορού που είναι συμβατές με την APR. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την περιοδοντική φλεγμονή και τον αυξημένο κίνδυνο για KAN, σακχαρώδη διαβήτη και πρόωρο τοκετό. Η APR ως επακόλουθο προχωρημένης ή εξελισσόμενης περιοδοντίτιδας μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο δείκτη συμμετοχής της περιοδοντικής λοίμωξης σε διάφορες συστηματικές νόσους. Παρεμβατικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου μπορεί να ελαττώσει τους φλεγμονώδεις δείκτες του ορού και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Ακόμη και αν οι συστηματικές επιπτώσεις της περιοδοντικής θεραπείας απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, οι κλινικοί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τη συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας και KAN καθώς και για το ενδεχόμενο συστηματικό όφελος της περιοδοντικής υγείας.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:19-54

Λέξεις κλειδιά: αντίδραση οξείας φάσης, πρωτεΐνες οξείας φάσης, δείκτες φλεγμονής, περιοδοντική νόσος, συστηματικά νοσήματα

Abstract

Acute phase response (APR) is an innate body defense mechanism against infections or physical trauma, organized to restore tissue homeostasis. Acute phase proteins (APPs) such as C-reactive protein, serum amyloid A, and fibrinogen, are hepatic biomolecules which play a pivotal role in and represent a significant component of APR. APP production is essentially induced and regulated by inflammatory cytokines. Accumulated evidence indicates an association between systemic conditions, particularly cardiovascular diseases (CVD), and the increase in circulating levels of APPs and inflammatory cytokines. Although traditional cardiovascular risk factors are well established, the pathogenesis of atherosclerosis is characterized by a significant chronic inflammatory component.

Periodontal disease is a chronic and low grade infection with short periods of acute activity. Destructive periodontitis and disease progression are associated with changes in serum components consistent with the APR. Epidemiological studies have associated periodontal inflammation with an increased risk of CVD, diabetes mellitus, and preterm birth. APR precipitated by severe or progressing periodontitis could be useful as a biomarker for the contribution of periodontal infection to various systemic diseases. Intervention studies have demonstrated that treatment of periodontitis can reduce the levels of serum inflammatory biomarkers and improve endothelial function. Although the systemic impact of periodontal therapy needs further investigation, clinicians should inform patients for the association between periodontitis and CVD, and the potential systemic benefit of periodontal health.

Analecta Periodontologica 2009; 20:19-54

Keywords: acute phase response, acute phase proteins, inflammatory biomarkers, periodontal disease, systemic diseases

Αντίδραση οξείας φάσης (APR)

Ο οργανισμός αποκρίνεται σε διάφορα βλαπτικά αίτια όπως οι λοιμώξεις, το τραύμα, ή η κακοήθεια με μια σειρά ειδικών φυσιολογικών αντιδράσεων προσπαθώντας να αδρανοποιήσει το φλεγμονώδες αίτιο, να ενεργοποιήσει τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και να προάγει την ιστική επουλώση. Η πρόωμη, άμεση, αλλά μη ειδική απόκριση του οργανισμού είναι γνωστή ως αντίδραση οξείας φάσης (APR) (Baumann και Gauldie 1994).

Στο σημείο της βλάβης πυροδοτείται μια σειρά από διεργασίες οι οποίες οδηγούν στην απελευθέρωση διαλυτών φλεγμονωδών μεσολαβητών που επάγουν τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις. Οι τοπικές αντιδράσεις εκδηλώνονται ως οξεία φλεγμονή και χαρακτηρίζονται από ερύθημα, αύξηση θερμοκρασίας, πόνο και οίδημα. Η συστηματική APR διακρίνεται από πυρετό, λευκοκυττάρωση, ενεργοποίηση του συμπληρώματος, της πήξης και του συστήματος των κινινών, αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αυξημένο καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών και μεταφορά αμινοξέων από τους μύες στο ήπαρ, αυξημένη γλυκονεογένεση, υποσιδηραιμία, ορμονικές μεταβολές και σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης (APPs) στο ήπαρ (Koj 1996, Moshage 1997). Οι διεργασίες αυτές έχουν στόχο την αδρανοποίηση του μικροβιακού εισβολέα και την ελαχιστοποίηση της ιστικής βλάβης, εμπλέκονται στις τοπικές ανοσολογικές αποκρίσεις και στην ιστική αποκατάσταση και συμβάλλουν στην αναπλήρωση των πρωτεϊνών που χρησιμοποιήθηκαν στις φλεγμονώδεις διεργασίες.

Τα κύτταρα που συνήθως θεωρείται ότι πυροδοτούν την APR είναι τα ιστικά μακροφάγα. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν πλήθος μορίων που περιλαμβάνουν τις ρίζες οξυγόνου (O_2^- , HO \cdot), το μονοξείδιο του αζώτου (NO), τους λιπιδικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2), το λευκοτριένιο B_4 , τη θρομβοξάνη A_2 , τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και σημαντικές κυτοκίνες που φαίνεται ότι ρυθμίζουν την έμφυτη και επίκτητη ανοσία.

Οι κυτοκίνες που σχετίζονται με την APR περιλαμβάνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που διεγείρουν ή ενισχύουν την APR όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η IL-6, ο ογκοκρωτικός παράγοντας- α (TNF- α) και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες που μειορρυθμίζουν την APR όπως η IL-4, η IL-10 και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας- β (TGF- β). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επάγουν στη φλεγμαίνουσα περιοχή την έκφραση χημειοτακτικών και προσκολλητικών μορίων της έμφυτης ανοσιακής απάντησης όπως η P-σελεκτίνη, η E-σελεκτίνη, το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης-1 (ELAM-1), το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1), η χημειοτακτική πρωτεΐνη για τα μονοκύτταρα-1 (MCP-1) και η IL-8, που προσελκύουν τα λευκοκύτταρα στην περιοχή της βλάβης και αυξάνουν την απελευθέρωση NO, αραχιδονικού οξέος και προστανοειδών (Dinarello 1996, 2000). Σχετικά με τις συστηματικές δράσεις, μία σημαντική λειτουργία των προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι η επαγωγή της ηπατικής σύνθεσης και απέκκρισης ενός σημαντικού αριθμού πρωτεϊνών του πλάσματος με ποικίλες δράσεις στη φλεγμονώδη απάντηση (Baumann και Gauldie 1994). Σε λοιμώξεις, η συγκέντρωση ορού αυτών των πρωτεϊνών αυξάνεται από 2 έως 1.000 φορές και παραμένει αυξημένη στη διάρκεια της λοίμωξης (Ebersole και Cappelli 2000). Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τα μονοκύτταρα που έλκονται στην περιοχή της βλάβης αλλά και

Acute phase response (APR)

The body responds to a variety of harmful events such as infections, trauma, or malignancy with a series of specific physiological reactions in its attempt to neutralize the inflammatory agent, recruit host defense mechanisms, and promote wound healing. The early and immediate, but nonspecific, sets of reactions that are induced are known as the acute phase response (APR) (Baumann and Gauldie 1994).

At the site of injury, a sequence of processes is initiated that leads to the release of soluble inflammatory mediators that trigger local and systemic responses. The local reactions manifested as acute inflammation are characterized by redness, heat, pain, and swelling. Systemic APR includes fever; leukocytosis; activation of the complement, coagulation, and kinin-forming pathways; changes in lipid metabolism; increased muscle protein catabolism and transfer of amino acids from muscles to the liver; increased gluconeogenesis; hypoferrremia; hormonal changes; and production of several acute phase proteins (APPs) in the liver (Koj 1996, Moshage 1997). All of these processes aim to neutralize the invading microorganisms, minimize the extent of tissue damage, participate in the local immune response and tissue regeneration, and replenish proteins used in the inflammatory process.

The cells most commonly regarded as initiating the APR are tissue macrophages. Activated macrophages release a variety of molecules, including oxygen radicals (O_2^- , HO \cdot), nitric oxide (NO), lipid mediators of inflammation such as prostaglandin E_2 (PGE_2), leukotriene B_4 , thromboxane A_2 , platelet activating factor (PAF), and crucial cytokines that seem to be key players in innate and adaptive immune responses.

Cytokines related to the APR include proinflammatory cytokines that initiate or enhance the APR such as interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and anti-inflammatory cytokines that downregulate the APR such as IL-4, IL-10, and transforming growth factor beta (TGF- β). In the area of inflammation, proinflammatory cytokines induce the expression of chemoattractant and adhesion molecules of the innate immune response such as P-selectin, E-selectin, endothelial cell adhesion molecule-1 (ELAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 that recruit leukocytes to the area of injury and increase the release of NO, arachidonic acid, and prostanoids (Dinarello 1996, 2000). Regarding systemic effects, a crucial function of proinflammatory cytokines is the induction of hepatic synthesis and intravascular secretion of a number of plasma proteins with diverse effects on the inflammatory response (Baumann and Gauldie 1994). The serum concentration of these proteins increases rapidly during infection, as much as 2- to 1,000-fold, and remains elevated throughout the infection (Ebersole and Cappelli 2000). Polymorphonuclear leukocytes and monocytes that are elicited in areas of injury and other cells

άλλα κύτταρα όπως οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ακόμη μεγαλύτερες ποσότητες προφλεγμονωδών μορίων, συμβάλλοντας στην έναρξη αλλά και στην ενίσχυση της APR. Η υπέρμετρη παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων μπορεί να έχει αρνητική ή και θανατηφόρα επίπτωση στον ξενιστή (Baumann και Gauldie 1994, Koj 1996, Ebersole και Cappelli 2000).

Μεταγωγή σήματος

Η οξεία φλεγμονή που εκδηλώνεται σε περιπτώσεις μικροβιακής λοίμωξης ή ιστικής βλάβης οφείλεται κυρίως στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα (Akira και συν. 2006, Beutler και συν. 2006). Τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζουν εξελικτικά συντηρημένες μικροβιακές δομές που χαρακτηρίζονται ως μοριακά πρότυπα παθογόνων (PAMPs), αλλά και ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα κύτταρα και χαρακτηρίζονται ως μοριακά πρότυπα ιστικής βλάβης (DAMPs) (Matzinger 2002, Meylan και συν. 2006).

Οι υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων των παθογόνων (PRRs) είναι υπεύθυνοι για την ανίχνευση των PAMPs σε μικροοργανισμούς και των DAMPs σε κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Τα περισσότερα αμυντικά κύτταρα του σώματος όπως τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα κοκκιοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα αλλά και ορισμένα μη ανοσιακά κύτταρα που εντοπίζονται σε πιθανές θέσεις εισόδου μικροοργανισμών έχουν υποδοχείς PRRs (Takeuchi και Akira 2010). Μεταξύ των τεσσάρων διαφορετικών κατηγοριών PRRs που έχουν αναφερθεί, οι σπουδαιότεροι και εκτενέστερα μελετημένοι είναι οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) (Takeuchi και Akira 2010).

Οι TLRs είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση μικροβίων στον εξωκυττάριο χώρο αλλά και στα ενδοκυτταρικά ενδοσωμάτια και λυσοσωμάτια (Akira και συν. 2006). Επιπλέον, οι TLRs αναγνωρίζουν ενδογενείς συνδέτες όπως οι πρωτεΐνες του θερμικού σοκ, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (oxLDLs), τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια, η φιβρονεκτίνη και το ινωδογόνο (Kumagai και συν. 2006). Οι υποδοχείς TLRs μπορεί να εκφράζονται εγγενώς ή με επαγωγή κατά την διάρκεια μιας λοίμωξης (Mogensen 2009). Η ενεργοποίηση των TLRs πυροδοτεί φλεγμονώδη σήματα που συντονίζουν την έμφυτη και ρυθμίζουν την επίκτητη ανοσολογική απόκριση (Xiang και Fan 2010).

Σε γενικές γραμμές, τα Gram-θετικά βακτήρια αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς TLR-2 και τα Gram-αρνητικά βακτήρια από τους υποδοχείς TLR-4. Ωστόσο, επιπλέον τύποι TLRs μπορεί να ενεργοποιηθούν από τα Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια (Takeuchi και Akira 2010). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων TLRs οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων όπως η IL-1, η IL-12, ο TNF- α και οι ιντερφερόνες (IFNs), τα οποία καθορίζουν τη φύση της φλεγμονώδους απόκρισης (Miggin και O'Neill 2006).

Υπάρχουν δύο μονοπάτια μετάδοσης σήματος μέσω των TLRs: το εξαρτώμενο από την πρωτεΐνη 88 των διαφοροποιημένων μυελικών κυττάρων (MyD88) και το εξαρτώμενο από τον Toll/IL-1 υποδοχέα που ενεργοποιεί το ρυθμιστικό παράγοντα των ιντερφερονών (TRIF) (Yamamoto και συν. 2003, Creagh και O'Neill 2006, Kumar και συν. 2009). Το MyD88-εξαρτώμενο μονοπάτι ενεργοποιεί το μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα κ B (NF- κ B). Στη συνέχεια, ο NF- κ B επάγει τη μεταγραφή προφλεγ-

such as fibroblasts, endothelial cells, and platelets are responsible for APR initiation and amplification by releasing higher levels of proinflammatory molecules. Excessive production of inflammatory mediators may have a negative or even lethal effect on the host (Baumann and Gauldie 1994, Koj 1996, Ebersole and Cappelli 2000).

Cell signaling

The innate immune system is the major contributor to acute inflammation induced by microbial infection or tissue damage (Akira et al. 2006, Beutler et al. 2006). The cells of the innate immune system recognize a few highly conserved structures characterized as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are present in various microorganisms, as well as endogenous molecules released from damaged cells characterized as damage-associated molecular patterns (DAMPs) (Matzinger 2002, Meylan et al. 2006).

Pattern recognition receptors (PRRs) are responsible for sensing the presence of PAMPs in microorganisms and DAMPs in damaged cells. Most body defense cells, such as monocytes/macrophages, granulocytes, and dendritic cells, as well as certain nonimmune cells that lie at potential entry sites of pathogens, have PRR receptors (Takeuchi and Akira 2010). Among the four different classes of PRR families that have been reported, the Toll-like receptors (TLRs) are the major and most extensively studied category (Takeuchi and Akira 2010).

TLRs are responsible for sensing invading pathogens outside the cells and in intracellular endosomes and lysosomes (Akira et al. 2006). Furthermore, TLRs recognize endogenous ligands such as heat shock proteins, oxidized low-density lipoproteins (oxLDLs), oxidized phospholipids, fibronectin, and fibrinogen (Kumagai et al. 2006). TLRs can be expressed either constitutively or inducibly in the course of infection (Mogensen 2009). TLR activation generates inflammatory signals to coordinate innate immune responses and modulate adaptive immunity (Xiang and Fan 2010).

In general, Gram-positive bacteria are recognized by TLR-2 and Gram-negative bacteria by TLR-4 receptors. However, additional TLRs types can be activated by Gram-positive and Gram-negative bacteria (Takeuchi and Akira 2010). TLR activation leads to the production of proinflammatory molecules such as IL-1, IL-12, TNF α , and interferons (IFNs) that determine the nature of the inflammatory response (Miggin and O'Neill 2006).

Two pathways initiate downstream TLR signaling: the myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88)-dependent pathway and the Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing interferon (TRIF)-dependent pathway (Yamamoto et al. 2003, Creagh and O'Neill 2006, Kumar et al. 2009). The MyD88-dependent pathway activates the transcription nuclear factor κ B (NF- κ B). NF- κ B subsequently induces the transcription of proinflammatory

μονωδών γονιδίων που οδηγεί στην παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών όπως ο TNF- α , η IL-1, η IL-6 και η IL-8. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού TRIF οδηγεί στην ενεργοποίηση του ρυθμιστικού παράγοντα-3 των IFN (IRF3) και επάγει την έκφραση γονιδίων των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των IFN τύπου I (Akira και Takeda 2004, Akira και συν. 2006).

Δείκτες φλεγμονής και παράγοντες της APR

Κυτοκίνες

IL-1

Η οικογένεια της IL-1 περιλαμβάνει δύο αγωνιστές, την IL-1 α και την IL-1 β και ένα δομικά ανάλογο ανταγωνιστή του υποδοχέα τους (IL-1Ra). Υπάρχουν δύο σχετικοί υποδοχείς: ο υποδοχέας τύπου-I που είναι υπεύθυνος για τη μεταγωγή σήματος και ο υποδοχέας τύπου-II που λειτουργεί ως «παραπλανητικός» υποδοχέας (Colotta και συν. 1994). Ο IL-1Ra εμποδίζει την σύνδεση της IL-1 στους μεμβρανικούς υποδοχείς λειτουργώντας έτσι ως φυσικός αναστολέας της IL-1 (Dinarello 2000).

Τα μικροβιακά προϊόντα όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) αποτελούν πιθανά τα πιο ισχυρά ερεθίσματα για την παραγωγή IL-1. Άλλοι παράγοντες που επάγουν τη σύνθεση IL-1 είναι τα κλάσματα του συμπληρώματος, οι παράγοντες διέγερσης αιμοκυττάρων, ο TNF- α , ο TGF- β και η ίδια η IL-1. Η IL-1 α εντοπίζεται στο κυτόπλασμα και απελευθερώνεται μόνο κάτω από ασυνήθεις συνθήκες, πιθανά λόγω κυτταρικού θανάτου (Wakabayashi και συν. 1991, Watanabe και Kobayashi 1994). Η IL-1 β παράγεται κυρίως από ανθρώπινα μονοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά και από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα (Dinarello 1996, Ebersole και Cappelli 2000).

Η IL-1 έχει ρυθμιστικό ρόλο στις τοπικές και συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις επάγοντας τη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Τα ένζυμα επαγωγή συνθετάση του NO, κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και φωσφολιπάση A₂ (PLA₂) αυξορυθμίζονται, ενώ τα παράγωγα τους όπως το NO, οι PGs, τα λευκοτριένια και ο PAF, είναι ισχυροί μεσολαβητές της φλεγμονής. Πολλές από τις βιολογικές δράσεις της IL-1 όπως ο πυρετός και ο σχηματισμός οστεοκλαστών οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή PGE₂ (Dinarello 2005, Pizarro και Cominelli 2007).

Έχει επίσης προταθεί ότι η ενίσχυση των φλεγμονωδών αντιδράσεων από την IL-1 ρυθμίζεται μέσω της επαγωγής άλλων κυτοκινών, ειδικά του TNF- α και της IL-6 (Luheshi και συν. 2009). Επιπλέον, η IL-1 εμπλέκεται στην εξαγγείωση λευκοκυττάρων στους φλεγμαινόντες ιστούς διεγείροντας τη σύνθεση χημειοκινών όπως της IL-8 και της MCP-1 οι οποίες προσελκύουν τα ανοσοποιητικά κύτταρα στην φλεγμαινούσα περιοχή, και επάγοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα το οποίο συμβάλλει στην προσκόλληση και διενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Η IL-1 ενισχύει τις συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις όπως ο πυρετός και η παραγωγή APPs μέσω της επαγωγής της IL-6 (Stashenko και συν. 1987).

Η IL-1 και άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- α , IL-6, IL-17) κινητοποιούν το συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του NF- κ B (RANKL) και ελαττώνουν την οστεοπροτεγερίνη (OPG). Ο RANKL είναι μια ρυθμιστική κυτοκίνη που προάγει την οστεοκλαστική διαφοροποίηση, ενώ η OPG είναι ο διαλυτός

genes, which results in the production of cytokines and chemokines such as TNF- α , IL-1, IL-6, and IL-8. Initiation of the TRIF-dependent pathway leads to the activation of IFN regulatory factor 3 (IRF3) and the induction of proinflammatory cytokine genes and type I IFNs (Akira and Takeda 2004, Akira et al. 2006).

Inflammatory markers and APR reactants

Cytokines

IL-1

IL-1 family cytokines include two agonists, IL-1 α and IL-1 β , and a structurally related specific receptor antagonist, IL-1Ra. There are two related receptors, type I, responsible for signal transduction, and type II, acting as a decoy receptor (Colotta et al. 1994). IL-1Ra prevents the binding of IL-1 to its membrane-bound receptors and thus acts as a natural cytokine inhibitor (Dinarello 2000).

Bacterial products such as lipopolysaccharide (LPS) are probably the most potent inducers of IL-1 production. Complement components, colony-stimulating factors, TNF- α , TGF β , and IL-1 itself are also IL-1 inducers. IL-1 α is primarily cytosolic and is released only under unusual conditions, probably because of cell death (Wakabayashi et al. 1991, Watanabe and Kobayashi 1994). IL-1 β is mainly produced by human monocytes and macrophages, but also by various other cells such as smooth muscle cells, endothelial cells, and activated platelets (Dinarello 1996, Ebersole and Cappelli 2000).

IL-1 plays a key role in local and systemic inflammatory reactions by inducing the transcription of genes associated with inflammation. Inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 (COX-2), and phospholipase A₂ (PLA₂) are upregulated, and their products, NO, PGs, leukotrienes, and PAF, are potent inflammatory mediators. Many of the biological activities of IL-1 such as fever and osteoclast formation are due to increased PGE₂ production (Dinarello 2005, Pizarro and Cominelli 2007).

Amplification of the inflammatory responses by IL-1 has also been suggested to be mediated by the induction of other cytokines, especially TNF α and IL-6 (Luheshi et al. 2009). In addition, IL-1 is implicated in leukocyte extravasation in inflamed tissues by inducing the production of chemokines such as IL-8 and MCP-1, which attract immune cells to the inflammation site, and by inducing the expression of cellular adhesion molecule expression such as ICAM-1 by endothelial cells, which serve in the attachment and transendothelial migration of leukocytes. IL-1 amplifies systemic inflammatory reactions such as fever and APP production through the induction of IL-6 (Stashenko et al. 1987).

IL-1 and other proinflammatory cytokines (TNF α , IL-6, IL-17) stimulate the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and decrease osteoprotegerin (OPG). RANKL is a key cytokine that promotes osteoclast differentiation, whereas OPG is the soluble receptor

υποδοχέας του RANKL που λειτουργεί ως αναστολέας (Quinn και Gillespie 2005). Η απορρύθμιση της σύνθεσης RANKL/OPG οδηγεί σε οστεοκλαστική ενεργοποίηση και οστική απορρόφηση (Lerner 2006). Επιπλέον, η αυξορύθμιση του TNF- α συνδέεται με απόπτωση των οστεοβλαστών (Jilka και συν. 2007).

TNF- α

Ο TNF- α είναι μία φλεγμονώδης κυτοκίνη που απελευθερώνεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι μικροβιακές ενδοτοξίνες, ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), αλλά και ο ίδιος ο TNF- α διεγείρουν τη σύνθεση του TNF- α (Mukhopadhyay και συν. 2006). Η επίδραση του TNF- α στα κύτταρα στόχους επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση των επιφανειακών υποδοχέων TNFR-1 και TNFR-2. Ο TNFR-1 εκφράζεται στα περισσότερα εμπύρνα κύτταρα. Η σύνδεση του TNF- α στον TNFR-1 ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF- κ B και τη c-jun N-τελική κινάση (JNK) (Wajant και συν. 2003).

Ο TNF- α επάγει την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών που περιλαμβάνουν άλλες κυτοκίνες, χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης όπως η E-σελεκτίνη και το ICAM-1 που προάγουν τη λευκοκυτταρική εξαγγείωση και την ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης. Σε συνεργασία με τις IL-1 και IL-6, ο TNF- α αυξορυθμίζει την έκφραση των APPs (Atsuta και συν. 1997, Graves 2008, Bosani και συν. 2009). Επιπλέον, ο TNF- α διεγείρει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) που προκαλούν ιστικές βλάβες και προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών που οδηγούν σε οστική απορρόφηση (Graves 2008).

Οι υψηλές συγκεντρώσεις του TNF- α θεωρούνται κρίσιμες για την ανάπτυξη σηπτικής καταπληξίας (Männel και Echtenacher 2000), ενώ η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις TNF- α μπορεί να οδηγήσει σε καχεξία (Beutler και συν. 1985). Επιπλέον, ο TNF- α διεγείρει την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) (Ferro και συν. 1993) και ελαττώνει τη ρεδοκτάση της γλουταθειόνης, ενός αντιοξειδωτικού που εντοπίζεται σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα και ουδετερόφιλα (Witkamp και Monshouwer 2000), οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες. Λόγω των προφλεγμονωδών και προοξειδωτικών δράσεων του, ο TNF- α προκαλεί επιπλοκές σε πολλά νοσήματα με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Sack 2002).

IL-6

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη με κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή, στην ανοσιακή ρύθμιση και στην αιμοποίηση. Η IL-6 ενισχύει την οξεία φλεγμονώδη απάντηση και προάγει την εξέλιξή της σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Η IL-6 παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, T και B κύτταρα και ινοβλάστες. Οι LPS αποτελούν ένα ισχυρό ερέθισμα για την παραγωγή IL-6 από μονοκύτταρα και ινοβλάστες. Η IL-1, ο TNF- α , ο PDGF και η IFN- β αποτελούν επίσης παράγοντες που επάγουν την παραγωγή IL-6 (Kishimoto 1989).

Η IL-6 διεγείρει τα κύτταρα στόχους τόσο μετά από σύνδεση σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης όσο και μέσω της εναλλακτικής οδού με σύνδεση σε διαλυτούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R) (Rose-John 2003). Η IL-6 έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων σε διάφορα κύτταρα στόχους, με αποτέλεσμα να εμπλέκεται στην παθολογία αρκετών φλεγμονωδών νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) και η νόσος του Crohn

of RANKL that acts as a RANKL inhibitor (Quinn and Gillespie 2005). Imbalance in RANKL/OPG synthesis leads to osteoclast activation and bone resorption (Lerner 2006). In addition, TNF- α upregulation has been linked to osteoblast apoptosis (Jilka et al. 2007).

TNF- α

TNF- α is an inflammatory cytokine that is released mainly by activated monocytes, fibroblasts, and endothelial cells. Bacterial endotoxins, platelet-derived growth factor (PDGF), and TNF- α itself are stimuli for TNF- α synthesis (Mukhopadhyay et al. 2006). The effects of TNF- α on target cells result from activation of the specific surface receptors TNFR1 and TNFR2. TNF-R1 is expressed on most nuclear cells. TNF- α binding on TNF-R1 results in activation of the transcriptional factors NF- κ B and c-jun N-terminal kinase (JNK) (Wajant et al. 2003).

TNF- α induces the production of other mediators of inflammation, including other cytokines, chemokines, adhesion molecules such as E-selectin, and ICAM-1, which promote leukocyte extravasation and propagation of the inflammatory response. In association with IL-1 and IL-6, TNF- α upregulates the expression of APPs (Atsuta et al. 1997, Graves 2008, Bosani et al. 2009). Moreover, TNF- α stimulates the production of matrix metalloproteinases (MMPs), leading to tissue injury, and also promotes osteoclast differentiation and subsequent bone resorption (Graves 2008).

High concentrations of TNF- α are considered to be crucial in the development of septic shock (Männel and Echtenacher 2000), whereas prolonged exposure to low concentrations can result in cachexia (Beutler et al. 1985). In addition, TNF- α stimulates the generation of reactive oxygen species (ROS) (Ferro et al. 1993) and depletes cellular glutathione reductase, a cellular antioxidant, in human endothelial cells and neutrophils (Witkamp and Monshouwer 2000), leading to oxidative stress. Because of its proinflammatory and prooxidative actions, TNF- α complicates many diseases with the development of atherosclerosis (Sack 2002).

IL-6

IL-6 is a pleiotropic cytokine with a central role in inflammation, immune regulation, and hematopoiesis. IL-6 amplifies the acute inflammatory response and promotes its evolution into a chronic inflammatory state. IL-6 is produced mainly by activated monocytes, endothelial cells, T cells, B cells, and fibroblasts. LPS is a potent stimulus for IL-6 production by monocytes and fibroblasts. IL-1, TNF- α , PDGF, and IFN- β are also stimuli for IL-6 production (Kishimoto 1989).

The activation of target cells by IL-6 involves both receptor-bound signaling and trans-signaling by binding to soluble IL-6 receptors (IL-6R) (Rose-John 2003). IL-6 has a wide range of biological activities in various target cells and has been suggested to be involved in the pathology of several inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA) and Crohn's

(Gabay 2006).

Η IL-6 ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα για παραγωγή χημειοτακτικών μορίων όπως η IL-8 και η MCP-1 και έκφραση μορίων προσκόλλησης (Fonseca και συν. 2009). Σε αντίθεση με την IL-1 και τον TNF- α , η IL-6 δεν αυξορρυθμίζει την παραγωγή PGs και NO. Επιπλέον, η IL-6 μειορρυθμίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1 και ο TNF- α (Wong και συν. 2003).

Η IL-6 αποτελεί το ισχυρότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση APPs. Διεγείρει την παραγωγή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ινωδογόνου και αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και καταστέλλει την παραγωγή αλβουμίνης από τα ηπατοκύτταρα (Heinrich και συν. 1990). Η IL-6 διεγείρει επίσης την παραγωγή MMPs, αλλά και των αναστολέων τους (Cronstein 2007).

Η εναλλακτική οδός μετάδοσης του σήματος που ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6R εμπλέκεται στη στρατολόγηση μονοκυττάρων, ένα βήμα κλειδί για τη μετάπτωση της οξείας σε χρόνια φλεγμονή. Η εξέλιξη στη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση ενισχύεται ακόμη περισσότερο με τη διέγερση των αντιαποπτωτικών λειτουργιών των T κυττάρων και την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, ενός καθοριστικού παράγοντα νεοαγγείωσης (Nakahara και συν. 2003, Gabay 2006).

Επιπλέον, η IL-6 διεγείρει το σχηματισμό οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση και έχει προταθεί ότι παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από οστεοκλαστογένεση, όπως η RA και η περιοδοντική νόσος (Baker και συν. 1999, Cronstein 2007). Υψηλά επίπεδα IL-6 παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, ενώ έχει αποδειχτεί ότι σε ασθενείς με RA τα επίπεδα ορού της IL-6 συσχετίζονται στενά με την ενεργότητα της νόσου (Madhok και συν. 1993). Η απορρυθμισμένη έκφραση της IL-6 σε χρόνια νοσήματα αποδίδεται στους πολυμορφισμούς του υποκινητή του γονιδίου της IL-6 (Pascual και συν. 2000).

Η αναιμία και η ανορεξία που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα IL-6. Η IL-6 συμβάλλει στην ανάπτυξη αναιμίας σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα διεγείροντας την παραγωγή της εψιδίνης, ενός μειορρυθμιστικού πεπτιδίου του σιδήρου που παράγεται στο ήπαρ (Lee και συν. 2005). Η ανορεκτική δράση της IL-6 αποδίδεται στην ενίσχυση των δράσεων της λεπτίνης, μιας ορμόνης με ανορεκτική δράση (Ohsugi 2007). Η IL-6 προκαλεί επίσης πυρετό μέσω της επαγωγής της COX-2 και της σύνθεσης PGs (Adibhatla και συν. 2008).

Σχετικά με την εμπλοκή της IL-6 στην ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης, πιστεύεται ότι η IL-6 είναι αναγκαία τόσο για την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα όσο και για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων (Okada και συν. 1988). Επίσης, έχει προταθεί η ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και η παραγωγή της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και της προλακτίνης (Fonseca και συν. 2009).

APPs

Ένα από τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά της APR είναι η γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης των APPs που έχουν λειτουργικό στόχο τη διατήρηση της ομοιόστασης μετά από λοίμωξη ή φλεγμονή. Στην APR, τα επίπεδα μερικών πρωτεϊνών ελαττώνονται

disease (Gabay 2006).

IL-6 stimulates endothelial cells to produce chemotactic molecules such as IL-8 and MCP-1 and to express adhesion molecules (Fonseca et al. 2009). Unlike IL-1 and TNF- α , IL-6 does not upregulate the production of PGs or NO (Barton and Mayer 1990); furthermore, it downregulates the production of proinflammatory cytokines such as IL-1 and TNF- α (Wong et al. 2003).

IL-6 is the most potent APP inducer. It stimulates the production of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and serum amyloid A (SAA) and suppresses albumin production by hepatocytes (Heinrich et al. 1990). IL-6 also induces the production of MMPs and MMP inhibitors (Cronstein 2007).

Trans-signaling mediated by the IL-6/sIL-6R complex is implicated in monocyte recruitment, a key step in the shift from acute to chronic inflammation. The evolution into establishment of a chronic inflammatory state is advanced further by the stimulation of the antiapoptotic functions of T cells and by the expression of vascular endothelial growth factor, which is an essential factor for neovascularization (Nakahara et al. 2003, Gabay 2006).

Moreover, IL-6 stimulates osteoclast formation and bone resorption and has been suggested to play a pathogenetic role in diseases characterized by osteoclastogenesis, such as RA and periodontal disease (Baker et al. 1999, Cronstein 2007). High IL-6 levels are frequently observed in patients with chronic inflammatory diseases and it has been demonstrated in RA patients that IL-6 serum levels are closely related to disease activity (Madhok et al. 1993). The dysregulated expression of IL-6 in chronic diseases has been attributed to promoter polymorphisms in the IL-6 gene (Pascual et al. 2000).

Anemia and anorexia, which are commonly seen in patients with chronic inflammatory diseases, have been correlated with increased IL-6 levels. IL-6 contributes to the development of anemia in chronic inflammatory diseases by stimulating the production of hepcidin, an iron downregulatory peptide produced in the liver (Lee et al. 2005), and of anorexia by promoting the function of leptin, an antiappetite hormone (Ohsugi 2007). IL-6 also causes fever via the induction of COX-2 and PG synthesis (Adibhatla et al. 2008).

Concerning its involvement in the regulation of immune responses, IL-6 is thought to be an essential factor for antibody production by B-cell and T-cell activation and proliferation (Okada et al. 1988). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and production of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone, and prolactin have also been suggested (Fonseca et al. 2009).

APPs

One of the most prominent features of APR is the rapid increase in concentration of APPs, the function of which is to restore homeostasis after infections or inflammation. In the APR, the level of some proteins

και οι πρωτεΐνες αυτές χαρακτηρίζονται ως αρνητικές APPs. Οι APPs συντίθενται κυρίως στα ηπατοκύτταρα ενώ άλλα κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα λιποκύτταρα μπορούν να συνθέσουν μικρές ποσότητες. Η IL-6, η IL-1 και ο TNF- α είναι οι κυριότεροι μεσολαβητές της φλεγμονής που επάγουν τη σύνθεση των APPs από τα ηπατοκύτταρα. Σχετικά με την ευαισθησία τους και την συγκέντρωσή τους στον ορό οι APPs χωρίζονται σε ισχυρές, όπως η CRP και το SAA με συγκεντρώσεις που αυξάνουν γρήγορα πολλές εκατοντάδες φορές, μέτριες APPs, όπως η α 1-αντιθρυψίνη και το ινωδογόνο με συγκεντρώσεις που μπορεί να αυξηθούν μέχρι και 10 φορές και ασθενείς APPs όπως η σερουλοπλασμίνη με συγκεντρώσεις που μπορεί να αυξηθούν μέχρι 2 φορές (Ebersole και Cappelli 2000).

CRP

Η CRP είναι ο εκτενέστερα μελετημένος δείκτης της συστηματικής φλεγμονής. Συντίθεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα, ενώ άλλα κύτταρα όπως τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν επίσης να παράγουν μικρές ποσότητες (Calabro και συν. 2003, Lombardo και συν. 2004). Ο οξύς τραυματισμός των ιστών, η λοίμωξη και η φλεγμονή μπορούν να προκαλέσουν >1.000 φορές αύξηση των επιπέδων ορού της CRP, που όμως ελαττώνονται γρήγορα με την αποδρομή της φλεγμονής και του τραύματος (Young και συν. 1991, Ross 1999a).

Τα αυξημένα επίπεδα ορού της CRP θεωρούνται γενικώς ως μη ειδικός αλλά ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης της φλεγμονώδους απάντησης. Σε αντίθεση με πρώιμες παρατηρήσεις, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι η CRP παρουσιάζει διάφορες άμεσες προφλεγμονώδεις δράσεις, και μεσολαβεί στην έναρξη και στην επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η CRP εμπλέκεται στην οψωνοποίηση, στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, στην στρατολόγηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων, στην έκκριση κυτοκινών και στην απόπτωση (Paffen και DeMaat 2006). Η σύνδεση της CRP με τη φωσφορυλοχολίνη των βακτηριακών ή μυκητιασικών LPS αλλά και με νεκρά ή σε προχωρημένη απόπτωση κύτταρα, προκαλεί οψωνοποίηση και αναγνώριση από τα φαγοκύτταρα (Casas και συν. 2008). Το σύμπλεγμα CRP-φωσφορυλοχολίνη συνδέεται με το C1q, το πρώτο στοιχείο της κλασικής οδού του συμπληρώματος, ενεργοποιώντας την αλληλουχία του συμπληρώματος. Η γένεση του C5a δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων ενώ το C3b αυξάνει τη φαγοκυττάρωση (Reifenberg και συν. 2005).

Επιπλέον, κλάσματα του συμπληρώματος όπως το C9, προάγουν την παλινδρομική αναπήδηση στις μεμβράνες, που ιδιαίτερα παρουσία της εκκριτικής φωσφολιπάσης A₂ (sPLA₂), ενός άλλου παράγοντα της APR (Koropouli και συν. 2005, 2006), δημιουργεί επιπλέον θέσεις σύνδεσης της CRP (Hack και συν. 1997). Αφετέρου, υπάρχουν ενδείξεις ότι η CRP ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση αντιδρώντας με τον παράγοντα H, που βρίσκεται στην τραυματισμένη περιοχή. Το σύμπλεγμα CRP-παράγοντας H ανταγωνίζεται τη δράση του C3b και εμποδίζει το σχηματισμό του μεμβρανοεπιθητικού συμπλέγματος C5-C9 (Giannakis και συν. 2001). Έτσι, η CRP διατηρεί μια ισορροπία στην περιοχή της φλεγμονής. Τα κύτταρα του ξενιστή προστατεύονται από τη σύνδεση με την CRP αφού η φωσφορυλοχολίνη έχει διαφορετική μορφή στις μεμβράνες των θηλαστικών (Volanakis 2001).

Η παρουσία ειδικών υποδοχέων της CRP τόσο σε ουδετε-

is decreased and so they are designated as negative APPs. APPs are synthesized mainly by hepatocytes but other cells such as monocytes, endothelial cells, fibroblasts, and adipocytes can synthesize a small amount. IL-6, IL-1, and TNF- α are the major inflammatory mediators in the induction of APPs by hepatocytes. Regarding their responsiveness and serum concentration, APPs are subdivided into strong APPs such as CRP and SAA, whose concentration increases rapidly up to several hundred fold; moderate APPs such as α 1-antitrypsin and fibrinogen, which may increase up to 10-fold; and weak APPs such as ceruloplasmin, which may increase up to 2-fold (Ebersole and Cappelli 2000).

CRP

CRP is the most extensively studied marker of systemic inflammation. It is synthesized mainly by the hepatocytes, but other cells such as lymphocytes, monocytes, and smooth muscle cells can also produce a small amount of CRP (Calabro et al. 2003, Lombardo et al. 2004). Acute tissue injury, inflammation, or infection can cause a >1,000-fold rise in the serum level of CRP, which falls rapidly when injury or inflammation is resolved (Young et al. 1991, Ross 1999a).

Elevated serum levels of CRP have been widely considered to be a nonspecific but particularly sensitive marker of inflammatory response. A number of studies support the conclusion, contrary to initial considerations, that CRP also exhibits several direct proinflammatory actions and mediates the initiation and propagation of the inflammatory process.

CRP seems to be implicated in opsonization, complement activation, leukocyte recruitment and adhesion, cytokine release, and apoptosis (Paffen and DeMaat 2006). CRP binding to the phosphorylcholine portion of bacterial and fungal LPS and to dead or late apoptotic cells causes opsonization and recognition by phagocytic cells (Casas et al. 2008). The CRP-phosphorylcholine complex binds to C1q, the first component of the classical complement pathway, thus activating the complement cascade. The generation of C5a acts as a chemotactic factor for neutrophils and C3b enhances phagocytosis (Reifenberg et al. 2005).

In addition, complement fractions such as C9 propagate membrane flip-flop, which, particularly in the presence of secretory phospholipase A₂ (sPLA₂), also an acute phase reactant (Koropouli et al. 2005, 2006), creates additional binding sites for CRP (Hack et al. 1997). On the other hand, data indicate that CRP exerts anti-inflammatory activity by interacting with factor H, which is also present in injured areas. CRP-factor H interferes with the activity of C3b and prevents the formation of the C5-C9 complex (membrane attack complex) (Giannakis et al. 2001). Thus, CRP is capable of maintaining a certain balance in the inflammatory process. The host cells are protected by CRP binding because phosphorylcholine exists in a different form in mammalian cell membranes (Volanakis 2001).

The presence of specific receptors for CRP on both

ρόφιλα όσο και σε μονοκύτταρα έχει ήδη τεκμηριωθεί (Li και Chen 2003). Η CRP συνδέεται στα μονοκύτταρα σε υποδοχείς υψηλής (CD32) και χαμηλής συγγένειας (CD64) προκαλώντας έκκριση κυτοκινών και αύξηση της φαγοκυττάρωσης (Ballou και Cleveland 1991). Επίσης, έχει προταθεί ότι η CRP διεγείρει την έκκριση της IL-1, της IL-2, της IL-6, της IL-8, του TNF- α , του PAF, και της MCP-1. Ακόμη, η CRP επάγει την παραγωγή ROS (Li και Chen 2003, Prasad και συν. 2006), του αναστολέα του πλασμινογόνου (PAI-1) και του ιστικού παράγοντα (TF) και την έκφραση των ICAM-1, VCAM-1 και ELAM-1 (Liuzzo και συν. 2007). Η δυνατότητα της CRP να διεγείρει την έκκριση κυτοκινών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Γνωρίζοντας ότι οι κυτοκίνες, κυρίως η IL-6, αλλά και η IL-1 με τον TNF- α , διεγείρουν την παραγωγή της CRP, μπορούμε να συμπεράνουμε την ύπαρξη ενός μηχανισμού θετικής ανάδρασης μεταξύ επαγωγής της CRP και ενίσχυσης της φλεγμονώδους αντίδρασης. Σχετικά με τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως του VCAM-1, του ICAM-1, της E-σελεκτίνης και η παραγωγή της IL-8 και της MCP-1 προάγουν τη στρατολόγηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο (Pasceri και συν. 2000). Η συνολική εκτίμηση αυτών των παρατηρήσεων δείχνει ότι η CRP φαίνεται να ασκεί ένα ευρύ φάσμα δράσεων στη φλεγμονώδη απόκριση.

SAA

Το SAA είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της οξείας φλεγμονώδους απάντησης καθώς η συγκέντρωσή του μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 1.000 φορές σε φλεγμονή. Η οικογένεια των πρωτεϊνών του SAA περιλαμβάνει τη βασική ισομορφή SAA4 και τις ισομορφές της οξείας φάσης (A-SAA) SAA1, SAA2 και SAA3 (Jensen και Whitehead 1998). Η IL-1, η IL-6 και ο TNF- α αποτελούν ισχυρά ερεθίσματα για την αυξορύθμιση των A-SAA ισομορφών από τα ηπατοκύτταρα. Ωστόσο, έχει αναφερθεί και εξωηπατική σύνθεση του SAA από μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, αρθρικές ινοβλάστες και λιποκύτταρα (Upragarin και συν. 2005).

Το SAA εκτός του ότι αποτελεί ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής, εμπλέκεται στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις αυξορυθμίζοντας τόσο την έκκριση της προφλεγμονώδους και προαθηρογόνου sPLA₂ (sPLA₂-IIA) (Koropouli και συν. 2005, 2006), όσο και την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων όπως της IL-6, της IL-8, του TNF- α , της MCP-1 και του PAI-1 από τα φλεγμονώδη κύτταρα (Yang και συν. 2006).

Επιπλέον, το SAA ίσως παίζει άμεσο ρόλο στον μεταβολισμό της χοληστερόλης. Τόσο οι A-SAA ισομορφές, όσο και η βασική ισομορφή SAA, κυκλοφορούν ως τμήματα των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDLs) (Kumon και συν. 1997). Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα ορού του SAA συσχετίζονται με την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) (Yang και συν. 2006).

Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη του πλάσματος που εμπλέκεται στο σχηματισμό των θρόμβων, στην αθηρογένεση και στη φλεγμονή (Kamath και Lip 2003). Το ινωδογόνο του πλάσματος αποτελεί την πρόδρομη μορφή του ινώδους και βασικό συστατικό του μηχανισμού της πήξης αλλά είναι και κα-

neutrophils and monocytes has been demonstrated (Li and Chen 2003). CRP binds to monocytes with high-affinity (CD32) and low-affinity (CD64) receptors, leading to cytokine release and an increase in phagocytosis (Ballou and Cleveland 1991). CRP has been suggested to stimulate the release of IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF, and MCP-1. It also induces the production of ROS (Li and Chen 2003, Prasad et al. 2006), plasminogen activator inhibitor (PAI-1), and tissue factor (TF) and the expression of ICAM-1, VCAM-1, and ELAM-1 (Liuzzo et al. 2007). The ability of CRP to induce cytokine release is of particular interest. Provided that cytokines, mainly IL-6 but also IL-1 and TNF- α , stimulate the induction of CRP, we can assume the existence of a positive-feedback mechanism in the induction of CRP and in inflammatory response amplification. Regarding the proinflammatory effects in human endothelial cells, the expression of adhesion molecules such as VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin and the production of IL-8 and MCP-1 promote the recruitment and adhesion of leukocytes to the endothelium (Pasceri et al. 2000). Taken together, these observations show that CRP appears to have a wide spectrum of activities in the inflammatory response.

SAA

SAA is a sensitive marker of acute inflammatory response, as its plasma concentration may increase up to 1,000-fold during inflammation. The SAA protein family includes the constitutive SAA4 and the acute phase SAA (A-SAA) isoforms, SAA1, SAA2, and SAA3 (Jensen and Whitehead 1998). IL-1, IL-6, and TNF α are potent stimuli for the upregulation of A-SAA isoform production by hepatocytes, but extrahepatic synthesis of SAA by macrophages, smooth muscle cells, epithelial cells, synovial fibroblasts, and adipocytes has also been reported (Upragarin et al. 2005).

SAA, besides being a sensitive marker of inflammation, is implicated in the inflammatory reactions by upregulating the production of the proinflammatory and proatherogenic sPLA₂ (sPLA₂-IIA) (Koropouli et al. 2005, 2006) and the production of proinflammatory molecules such as IL-6, TNF α , IL-8, MCP-1, and PAI-1 by inflammatory cells (Yang et al. 2006).

Furthermore, A-SAA may play a direct role in cholesterol metabolism. Both A-SAA and constitutive SAA circulate as components of high-density lipoproteins (HDLs) (Kumon et al. 1997). Moreover, increased serum levels of SAA are associated with obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular disease (CVD) (Yang et al. 2006).

Fibrinogen

Fibrinogen is a large plasma protein implicated in thrombogenesis, atherogenesis, and inflammation (Kamath and Lip 2003). Plasma fibrinogen, being the precursor of fibrin, is an important component of the coagulation cascade, as well as a major determinant

θοριστικός παράγοντας του ιξώδους του αίματος. Το ινωδογόνο παράγεται κυρίως στο ήπαρ και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα επηρεάζεται σε πολλές καταστάσεις όπως η φλεγμονή, καθώς διάφορες κυτοκίνες αυξορρυθμίζουν τη σύνθεσή του (Lind 2003).

Το ινωδογόνο συμμετέχει στις φλεγμονώδεις διεργασίες αυξορρυθμίζοντας την έκφραση του ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Harley και συν. 2000), μεσολαβώντας στην προσκόλληση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (van de Stolpe και συν. 1996) και διευκολύνοντας τη χημειοτακτική απάντηση και τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων με κύτταρα ή με την εξωκυττάρια ουσία (Walzog και συν. 1995, Forsyth και συν. 2001).

Άλλοι παράγοντες της οξείας φάσης

PAI-1

Ο PAI-1 είναι ο κυριότερος αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος. Παράγεται από το ήπαρ, το λιπώδη ιστό, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και πολλά άλλα κύτταρα (De Taeye και συν. 2005). Η έκφραση του γονιδίου του PAI-1 είναι επαγωγίμη παρά βασική, ενώ ο TNF- α , η IL-1, ο TGF- β , οι ROS, τα γλυκοκορτικοειδή, οι LDL, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η γλυκόζη, και η αγγειοτασίνη II (Ang II) ενεργοποιούν την παραγωγή του PAI-1 (Alessi και συν. 2007).

Τα επίπεδα ορού του PAI-1 σχετίζονται με το σπλαχνικό λίπος, τις μικρές και πυκνές LDL, τα τριγλυκερίδια (TGs), τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, και την HDL χοληστερόλη. Αυξημένα επίπεδα PAI-1 παρατηρούνται στην παχυσαρκία, στο διαβήτη και στα KAN (Henry και συν. 1998, Vaughan 2005). Ο PAI-1 εμπλέκεται στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, πιθανόν μέσω τροποποίησης της αγγειογένεσης (Morange και συν. 2002). Επιπλέον, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με την αυξημένη παραγωγή PAI-1, σχέση που μάλλον αντανάκλα την επίδραση λιποκυτοκινών όπως ο TNF- α , η IL-1 και ο TGF- β , οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση του γονιδίου PAI-1, παρά την άμεση έκφραση του PAI-1 στο λιπώδη ιστό.

Η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A₂

Η σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂), ή ακετυλοϋδρολάση του PAF, όπως ονομάστηκε αρχικά, ανήκει στην υπεροικογένεια των PLA₂ και κυκλοφορεί στο πλάσμα κυρίως συνδεδεμένη με τις LDL (περίπου το 80%) ενώ το υπόλοιπο είναι συνδεδεμένο με τις HDL. Η Lp-PLA₂ υδρολύει τον PAF, έναν ισχυρό μεσολαβητή της φλεγμονής, όπως και οξειδωμένα φωσφολιπίδια, παρόμοια του PAF, τα οποία δρουν μέσω των υποδοχέων του PAF και μιμούνται τις δράσεις του (Stafforini και συν. 1987, Steinbrecher και Pritchard 1989, Tselepis και Chapman 2002).

Έχουν ταυτοποιηθεί ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μορφές του ενζύμου. Η εξωκυττάρια μορφή της Lp-PLA₂ απομονώθηκε για πρώτη φορά στο πλάσμα, αλλά έχει παρατηρηθεί και σε άλλα εξωκυττάρια υγρά όπως το γάλα, τα ούρα και το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (ΥΟΣ) σε παθολογικές καταστάσεις (Baltas και συν. 1996, Antonopoulou και συν. 1998). Η Lp-PLA₂ του πλάσματος ασκεί αντιφλεγμονώδη ρόλο σε νοσήματα του ανθρώπου εμποδίζοντας τη συσσώρευση του PAF και των παρόμοιων με τον PAF οξειδωμένων φωσφολιπιδίων (Stafforini 2001). Τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και τα μαστοκύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν δραστική Lp-PLA₂. Η δραματική αύξηση στη σύνθεση και έκκριση της Lp-PLA₂ κατά τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, εμπλέκεται στο μηχανισμό

of blood viscosity. Fibrinogen is synthesized predominantly in the liver and its plasma concentration is influenced in many conditions, including inflammation, as various cytokines upregulate its secretion (Lind 2003).

Fibrinogen participates in inflammatory processes by upregulating ICAM-1 expression by endothelial cells (Harley et al. 2000), mediating the adhesion of monocytes and platelets to endothelial cells (van de Stolpe et al. 1996), and facilitating the chemotactic response and cell-cell and cell-extracellular matrix interactions (Walzog et al. 1995, Forsyth et al. 2001).

Other acute phase reactants

PAI-1

PAI-1 is the predominant inhibitor of the fibrinolytic system. It is synthesized by liver, adipose tissue, endothelial cells, and many other cells (De Taeye et al. 2005). PAI-1 gene expression is inducible rather than constitutive, and TNF α , IL-1, TGF- β , ROS, glucocorticoids, LDL, free fatty acids, glucose, and angiotensin II (Ang II) are stimuli for PAI-1 production (Alessi et al. 2007).

Plasma levels of PAI-1 are strongly associated with visceral fat, small dense LDL, triglycerides (TGs), free fatty acids, and HDL cholesterol. Increased levels of PAI-1 are observed in obesity, diabetes mellitus, and CVD (Henry et al. 1998, Vaughan 2005). PAI-1 is involved in the development of obesity, probably through modulation of angiogenesis (Morange et al. 2002). Furthermore, obesity has been associated with increased PAI-1 production, and this association might reflect the effect of adipokines such as TNF α , IL-6, TGF- β that regulate PAI-1 gene expression rather than a direct increase in adipose PAI-1 expression.

Lipoprotein-associated phospholipase A₂

Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), or PAF acetylhydrolase as it was initially named, belongs to the PLA₂ superfamily and circulates in plasma mainly bound to LDL (approximately 80%) while the rest is bound to HDL. LpPLA₂ hydrolyzes PAF, a potent inflammatory mediator, and PAF-like oxidized phospholipids that act through PAF receptors and mimic its actions (Stafforini et al. 1987, Steinbrecher and Pritchard 1989, Tselepis and Chapman 2002).

Extracellular and intracellular forms of the enzyme have been identified. The extracellular form of Lp-PLA₂ was first described in plasma, but has been also observed in other extracellular fluids such as milk, urine, and gingival crevicular fluid (GCF) under pathological conditions (Baltas et al. 1996, Antonopoulou et al. 1998). Plasma Lp-PLA₂ seems to play an anti-inflammatory role in human diseases by preventing the accumulation of PAF and PAF-like oxidized phospholipids (Stafforini 2001). Platelets, macrophages, and mast cells synthesize and excrete active Lp-PLA₂. A dramatic increase in the synthesis and secretion of Lp-PLA₂ during differentiation from monocytes to macrophages is involved in a mechanism of acute

της φλεγμονής οξείας φάσης. Τα μαστοκύτταρα παράγουν επίσης Lp-PLA₂, αντιδρώντας σε φλεγμονώδη ερεθίσματα. Ιστοί που περιέχουν μεγάλο αριθμό μακροφάγων όπως η αμυγδαλή, ο θύμος και ο πλακούντας, εκφράζουν Lp-PLA₂. Το ήπαρ αποτελεί την κυριότερη πηγή της Lp-PLA₂ του αίματος (Stafforini και συν. 1990, Asano και συν. 1999).

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του ενζύμου έχουν εδραιωθεί με διάφορες μελέτες σε ένα αριθμό φλεγμονωδών, θρομβωτικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως το άσθμα (Stafforini 2001), το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μη οικογενής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Yamada και συν. 1998) το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο (Hiramoto και συν. 1997) και η εγκεφαλική αιμορραγία (Yoshida και συν. 1998). Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της Lp-PLA₂ που τεκμηριώθηκαν σε διάφορες μελέτες με πειραματόζωα (Tjoelker και συν. 1995, Quarck και συν. 2001), υποδεικνύουν έντονα την αντιαθηρογόνο δράση του ενζύμου στη φυσιολογία των αγγείων. Ωστόσο, ο ρόλος της Lp-PLA₂ στην αθηροσκλήρωση είναι αμφιλεγόμενος επειδή το ίδιο ένζυμο παράγει λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (lysoPC) και οξειδωμένα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα, που προάγουν την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της Lp-PLA₂ αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης κινδύνου (Karabina και Ninio 2006, Anderson 2008, Lerman και McConnell 2008).

sPLA₂s

Οι sPLA₂s είναι σημαντικά σηματοδοτικά ένζυμα χαμηλού μοριακού βάρους που μεσολαβούν για τη γένεση πολλών τελεστών της καθοδικής πορείας. Οι sPLA₂s καταλύουν την υδρόλυση των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων στη θέση sn-2, οδηγώντας στην παραγωγή λυσοφωσφολιπιδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων όπως το αραχιδονικό οξύ που είναι το πρόδρομο μόριο των PGs, των λευκοτριένιων, των θρομβοξανών και του PAF, μόρια τα οποία ενεργοποιούν ποικίλες βιολογικές διεργασίες και εμπλέκονται σε ένα αριθμό φλεγμονωδών νοσημάτων.

Αρχικά, οι ερευνητές πίστευαν ότι οι sPLA₂s ασκούν τις βιολογικές τους λειτουργίες μέσω ενζυμικής δράσης. Όμως, πρόσφατες δημοσιεύσεις για μια κατηγορία μεμβρανικών υποδοχέων υψηλής συγγένειας για την PLA₂, αποκάλυψαν ότι οι sPLA₂s εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών αποκρίσεων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών, η έκφραση της COX-2 και των MMPs, η αυξορύθμιση μορίων της κυτταρικής επιφάνειας (ICAM-1), η ωρίμανση των δένδριτικών κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των κυττάρων (Divchev και Schieffer 2008, Boyanovsky και Webb 2009, Ibeas και συν. 2009). Επιπλέον, συσσωρευμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι sPLA₂s (sPLA₂-IIA, sPLA₂-V, sPLA₂-X) υδρολύουν τα φωσφολιπίδια των LDL προκαλώντας δομικές μεταβολές που προάγουν τη συνάθροιση λιπιδίων στο τοίχωμα των αγγείων και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων (Hurt-Camejo και Camejo 1997, Sartipy και συν. 1999, Anthonsen και συν. 2000, Hurt-Camejo και συν. 2000, Flood και συν. 2004). Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι sPLA₂s εκφράζονται σε χαμηλά επίπεδα στα κύτταρα και στα όργανα των θηλαστικών, αλλά βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στους φλεγμαινόντες ιστούς (Hurt-Camejo και συν. 2001, Fuentes και συν. 2002).

Μεταξύ των λειτουργικών υποομάδων των sPLA₂s που έχουν ταυτοποιηθεί σε ανθρώπους, οι ομάδες sPLA₂-IIA και sPLA₂-V

phase inflammation. Mast cells also secrete Lp-PLA₂ in response to inflammatory stimuli. Tissues containing large numbers of macrophages, such as tonsil, thymus, and placenta, show Lp-PLA₂ expression. The liver is the main source of Lp-PLA₂ in the blood (Stafforini et al. 1990, Asano et al. 1999).

Anti-inflammatory properties of the enzyme are suggested by various studies in a number of inflammatory, thrombotic, and cardiovascular diseases such as asthma (Stafforini 2001), myocardial infarction, non-familial dilated cardiomyopathy (Yamada et al. 1998), stroke (Hiramoto et al. 1997), and cerebral hemorrhage (Yoshida et al. 1998). The anti-inflammatory activities of Lp-PLA₂ in numerous animal models (Tjoelker et al. 1995, Quarck et al. 2001) strongly suggest an anti-atherogenic role for this enzyme in vascular physiology. The role of Lp-PLA₂ in atherosclerosis is, however, controversial, because this enzyme can also produce lysophosphatidylcholine (lysoPC) and oxidatively modified nonesterified fatty acids, which could promote the pathogenesis of atherosclerosis. Recent studies show that Lp-PLA₂ levels are an independent risk factor for CVD and can be useful as a risk marker (Karabina and Ninio 2006, Anderson 2008, Lerman and McConnell 2008).

sPLA₂s

sPLA₂s are important low-molecular-weight signaling enzymes through which multiple downstream effectors are generated. sPLA₂s catalyze the hydrolysis of cell membrane phospholipids at the sn-2 position, leading to the generation of lysophospholipids and free fatty acids such as arachidonic acid, which is the precursor of PGs, leukotrienes, thromboxanes, and PAF, molecules that trigger various biological activities and are involved in a number of inflammatory diseases.

Initially, researchers believed that sPLA₂s exert their biological functions through enzymatic activity. However, recent reports of a class of high-affinity cell surface PLA₂ receptors indicated that sPLA₂s are implicated in a wide range of cellular responses, including cytokine and chemokine production, COX-2 and MMP expression, cell surface molecule upregulation (ICAM-1), dendritic cell maturation, cell proliferation, and cell migration (Divchev and Schieffer 2008, Boyanovsky and Webb 2009, Ibeas et al. 2009). Moreover, accumulating evidence indicates that sPLA₂s (sPLA₂-IIA, sPLA₂-V, sPLA₂-X) hydrolyse LDL phospholipids, resulting in structural alterations of the LDL particles that promote lipid accumulation in the vessel wall and foam cell formation (Hurt-Camejo and Camejo 1997, Sartipy et al. 1999, Anthonsen et al. 2000, Hurt-Camejo et al. 2000, Flood et al. 2004). sPLA₂s are expressed in low levels in mammalian cells and organs under basal conditions, but they are found in very high levels in various inflamed tissues (Hurt-Camejo et al. 2001, Fuentes et al. 2002).

Among the functional sPLA₂ subtypes that have been identified in humans, sPLA₂-IIA and sPLA₂-V

εμπλέκονται τόσο στην παθογένεια όσο και στην εξέλιξη της φλεγμονής. Τα τοπικά και συστηματικά επίπεδα της sPLA₂-IIA αυξάνονται σε ένα αριθμό οξέων και χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων (Kugiyama και συν. 1999). Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της sPLA₂-IIA φαίνεται να αποτελούν ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) (Boekholdt και συν. 2005, Divchev και Schieffer 2008).

APR και συστηματικά νοσήματα

Η βασική έρευνα και τα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αθηροσκλήρωση έχει μια σημαντική φλεγμονώδη συνιστώσα καθώς και ότι οι δείκτες της φλεγμονής προβλέπουν καρδιαγγειακά επεισόδια (Libby και συν. 2002, Ridker και Silvertown 2008). Φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετές διασυνδέσεις μεταξύ χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων όπως η PA (Wong και συν. 2003) ή χρόνιων λοιμώξεων (Libby και συν. 2002, Hansson 2005) και αθηροσκλήρωσης. Η APR περιλαμβάνει την παραγωγή των APPs που είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης διαφόρων κυτοκινών όπως ο TNF, οι ILs και οι IFNs από πολλούς τύπους κυττάρων που περιλαμβάνουν τα μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Gabay και Kushner 1999, Ebersole και Cappelli 2000). Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες και τις κυτοκίνες της APR έχουν συσχετιστεί με ΚΑΝ και είναι επίσης αυξημένες και σε άλλες παθήσεις που δε σχετίζονται με λοιμώξεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο (Pradhan και Ridker 2002, Tedgui και Mallat 2006). Οι πρωτεΐνες της APR θεωρούνται πολύτιμοι βιολογικοί δείκτες για την εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου. Επιπλέον, ένας σημαντικός όγκος δεδομένων υποστηρίζει την ύπαρξη αιτιοπαθογενετικών διασυνδέσεων μεταξύ των αυξημένων επιπέδων APPs και κυτοκινών στην κυκλοφορία που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διεργασία, ιδιαίτερα σε συνθήκες παρατεταμένης αύξησης, και της ανάπτυξης ΚΑΝ. Οι πιο σημαντικοί και μελετημένοι παράγοντες που συνδέουν τη φλεγμονή και την αθηροθρόμβωση παρουσιάζονται στην παρούσα ενότητα, ενώ η δυναμική παθογενετική σημασία τους παρουσιάζεται περιληπτικά στον Πίνακα 1.

CRP

Ένας μεγάλος όγκος δεδομένων έχει εδραιώσει ότι τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της CRP σχετίζονται ανεξάρτητα με επεισόδια ΚΑΝ, ενώ η υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) χρησιμοποιείται ευρέως στη διαστρωμάτωση κινδύνου της ΣΝ (Ridker και Silvertown 2008, Buckley και συν. 2009). Η προσθήκη της CRP στην παραδοσιακή κατάταξη κινδύνου βελτιώνει την πρόβλεψη για ΚΑΝ που καθορίζεται από τη βαθμολογία Framingham, η οποία αποτελεί την πλέον καθιερωμένη μέθοδο δεκαετούς εκτίμησης κινδύνου της ΣΝ. Η βαθμολογία αυτή βασίζεται στην ηλικία, στην ολική χοληστερόλη, στην HDL χοληστερόλη, στην αρτηριακή πίεση και στο κάπνισμα (Koenig και συν. 2004). Άτομα της ενδιάμεσης κατηγορίας κινδύνου μπορεί να ταξινομηθούν σε υψηλότερη ή χαμηλότερη κατηγορία όταν τα επίπεδα της CRP προστεθούν στην εκτίμηση κινδύνου (Buckley και συν. 2009). Η εκτίμηση κινδύνου που περιλαμβάνει τα επίπεδα της CRP μπορεί επίσης να εντοπίσει ασυμπτωματικά άτομα με φυσιολογική χοληστερόλη που έχουν αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικό καρδιαγγειακό επεισόδιο (Ridker και συν. 2002). Στη

have been implicated in the pathogenesis and progression of inflammation. Local and systemic levels of sPLA₂-IIA are increased in a number of acute and chronic inflammatory diseases (Kugiyama et al. 1999). Moreover, elevated plasma levels of sPLA₂-IIA seem to be an independent risk factor for coronary artery disease (CAD) (Boekholdt et al. 2005, Divchev and Schieffer 2008).

APR and systemic diseases

Basic research and epidemiological data support that atherosclerosis has a significant inflammatory component and that inflammatory markers predict cardiovascular incidents (Libby et al. 2002, Ridker and Silvertown 2008). Several links seem to exist between either chronic inflammatory conditions such as RA (Wong et al. 2003) or chronic infections (Libby et al. 2002, Hansson 2005) and atherosclerosis. The APR includes the production of APPs as a result of the release of several cytokines such as TNF, ILs, and IFNs by multiple cell types, including macrophages, T-lymphocytes, and endothelial cells (Gabay and Kushner 1999, Ebersole and Cappelli 2000). Many of these APR proteins and cytokines have been associated with CVDs and are also elevated in conditions other than infections such as diabetes mellitus type 2 (DM2), obesity, and metabolic syndrome (Pradhan and Ridker 2002, Tedgui and Mallat 2006). APR proteins are considered to be valuable biomarkers for estimating the risk of future cardiovascular incidents. Furthermore, a significant amount of data supports the existence of several causal links between the increase in circulating levels of APR proteins and cytokines related to the inflammatory process, especially in the setting of prolonged elevation, and the development of CVD. The most important and studied factors linking inflammation and atherothrombosis are reviewed in this section. Their potential pathogenic significance is summarized in Table 1.

CRP

A large amount of data has established that elevated plasma CRP is independently associated with incident CVD, and high-sensitivity CRP (hsCRP) is widely used for CAD risk stratification (Ridker and Silvertown 2008, Buckley et al. 2009). The addition of CRP to a traditional risk classification scheme enhances cardiovascular risk prediction determined by the Framingham score, which is the more established method to estimate the 10-year risk for developing CAD. This score is based on factors such as age, total cholesterol, HDL cholesterol, blood pressure, and cigarette smoking (Koenig et al. 2004). Individuals classified into the intermediate risk category may correctly be reclassified into higher or lower risk categories when CRP levels are added to risk assessment (Buckley et al. 2009). Risk assessment that includes CRP levels may also identify asymptomatic individuals with normal cholesterol values at high risk for future cardiovascular events (Ridker et al. 2002). In

μελέτη εκτίμησης Πραβαστατίνης ή Ατορβαστατίνης, Ελέγχου της Λοίμωξης και Θρομβόλυσης σε Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (PROVE IT-TIMI 22) οι ασθενείς με χαμηλές τιμές CRP μετά από αντιλιπιδική αγωγή με στατίνες παρουσίασαν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα από εκείνους με υψηλότερες τιμές CRP, άσχετα από τα τελικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης (Ridker και συν. 2005).

Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στα αθηροσκληρωτικά επεισόδια όπως επίσης και η σημαντική αξία της hsCRP ως μεθόδου αναγνώρισης ατόμων υψηλού κινδύνου για τη χορήγηση στατινών έχει επίσης αναδειχθεί στη μελέτη JUPITER (Αιτιολόγηση Χρήσης Στατινών στην Πρωτογενή Πρόληψη: Μελέτη Παρέμβασης για την Εκτίμηση της Ροσουβαστατίνης) (Ridker και συν. 2008). Στη μελέτη JUPITER, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με αποδεκτά επίπεδα LDL χοληστερόλης (<130 mg/dl) αλλά με ήπια χρόνια φλεγμονή που υποδήλωναν τα επίπεδα hsCRP ≥ 2 mg/l. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η CRP δεν είναι μόνο ένας ευαίσθητος δείκτης του φλεγμονώδους σκέλους της ΚΑΝ αλλά επιπλέον εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρωσης (Wilson και συν. 2006, Bisioendial και συν. 2007). Σε αθηροσκληρωτικές βλάβες η CRP έχει συνεντοπιστεί με το τελικό σύμπλεγμα του συμπληρώματος (Torzewski και συν. 1998) και με λιποπρωτεΐνες που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB) (Sun και συν. 2005). Η CRP μπορεί επίσης να ασκεί πιθανά χημειοτακτική δράση στα μονοκύτταρα που εκφράζουν υποδοχέα για τη CRP (Torzewski και συν. 2000). Επιπλέον, η CRP μπορεί να προσδεθεί στις oxLDLs, αυξάνοντας την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα που οδηγεί στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων (Zwaka και συν. 2001). Η προσθήκη CRP σε καλλιέργεια ενδοθηλιακών κυττάρων οδήγησε σε αυξορύθμιση του παρόμοιου με λεκτίνη εκκαθαριστή υποδοχέα των oxLDL τύπου 1 (LOX-1) (Li και συν. 2004) ο οποίος είναι ευρέως γνωστό ότι προάγει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω διαφόρων οδών που περιλαμβάνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την επαγωγή οξειδωτικού στρες, την ενεργοποίηση του NF- κ B και την αύξηση της παραγωγής μορίων προσκόλλησης (Chen και συν. 2007a). Επάση ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων με CRP οδήγησε επίσης σε μείωση της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) (Venugopal και συν. 2002). Η εξασθένηση της βιοδιαθεσιμότητας του NO είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού είναι το κύριο χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη αθηροσκλήρωσης (Münzel και συν. 2008). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης δομικών αλλοιώσεων στα αθηροσκληρωτικά αγγεία και η υποκείμενη μείωση του NO που παράγεται από την eNOS, θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (Kawashima και Yokoyama 2004, Li και Förstermann 2009). Άλλες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της CRP σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, ανέφεραν αυξημένη έκφραση του VCAM-1, του ICAM-1, και της E-σελεκτίνης (Pasceri και συν. 2000) και αυξημένη παραγωγή του PAI-1, ιδιαίτερα σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας (Devaraj και συν. 2004). Επίσης, η CRP επάγει την παραγωγή του TF από ανθρώπινα μονοκύτταρα (Cermak και συν. 1993) και από ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα κουνελιού (Cirillo και συν. 2005). Είναι αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη των Verma και συν. (2004),

the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial, patients who had low CRP levels after antilipidemic therapy exhibited better clinical outcomes than did those with higher CRP levels, regardless of the resultant level of LDL cholesterol (Ridker et al. 2005).

The significant role of inflammation in atherosclerotic events and the important value of hsCRP as a method of defining high-risk individuals for statin therapy has also been revealed in the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial (Ridker et al. 2008). In the JUPITER trial, treatment with rosuvastatin significantly reduced the incidence of cardiovascular events in subjects with currently acceptable levels of LDL cholesterol (<130 mg/dl) but with mild chronic inflammation indicated by levels of hsCRP ≥ 2 mg/l. Several studies support that CRP is not only a sensitive marker of the inflammatory component of CVD, but is also directly implicated in the pathogenesis of atherosclerosis (Wilson et al. 2006, Bisioendial et al. 2007). In atherosclerotic lesions, CRP has been colocalized with the terminal complement complex (Torzewski et al. 1998) and apolipoprotein B (ApoB)-containing lipoproteins (Sun et al. 2005). CRP may also exert a chemotactic action for monocytes that express a CRP receptor (Torzewski et al. 2000). Moreover, CRP can bind to oxLDLs, enhancing their uptake by macrophages with subsequent foam cell formation (Zwaka et al. 2001). The addition of CRP to cultured endothelial cells led to upregulation of the lectin-like oxLDL receptor-1 (LOX-1) scavenger receptor (Li et al. 2004), which is well known to promote the development of atherosclerosis via several pathways, including endothelial dysfunction, induction of oxidative stress, activation of NF- κ B, and enhancement of the production of adhesion molecules (Chen et al. 2007a). Incubation of human endothelial cells with CRP also resulted in a decrease of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression (Venugopal et al. 2002). Impairment of NO bioactivity is of particular interest, as it is the main feature of endothelial dysfunction, which represents a premature marker of atherosclerosis (Münzel et al. 2008). Endothelial dysfunction precedes the appearance of structural lesions at atherosclerotic vessels, and the underlying reduction of eNOS-derived NO is considered to markedly contribute to the development of atherosclerosis (Kawashima and Yokoyama 2004, Li and Förstermann 2009). Other studies on the treatment of human endothelial cells with CRP reported increased expression of VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin (Pasceri et al. 2000), as well as increased production of PAI-1, especially under hyperglycemic conditions (Devaraj et al. 2004). CRP also induced the production of TF from human monocytes (Cermak et al. 1993) and from rabbit endothelial and smooth muscle cells (Cirillo et al. 2005). Remarkably, in the study of Verma et al. (2004), the treatment of human

Πίνακας 1. Πιθανές επιπτώσεις των APPs και των σχετικών κυτοκινών στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης

Δείκτης	Επιπτώσεις σε διάφορους τύπους κυττάρων και παθογενετικοί μηχανισμοί
CRP	Ενεργοποίηση της αλληλουχίας του συμπληρώματος, χημειοτακτική δράση στα μονοκύτταρα, αυξημένη πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα ως αποτέλεσμα της πρόσδεσης στην oxLDL και της αυξορύθμισης του εκκαθαριστή υποδοχέα LOX-1, μείωση της παραγωγής NO μέσω μείωσης της έκφρασης της eNOS, επαγωγή της παραγωγής μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, E-σελεκτίνη), αυξημένη παραγωγή PAI-1 και TF, ελάττωση αριθμού και λειτουργικής ικανότητας των EPCs
Ινωδογόνο	Αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης, αυξορύθμιση του ICAM-1
PAI-1	Αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης, μείωση της εκροής χοληστερόλης από τα μακροφάγα, μείωση της ανασταλτικής επίδρασης του TGF-β στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων
TNF-α	Αύξηση της παραγωγής ROS μέσω της NADPH οξειδάσης, μείωση της παραγωγής NO μέσω ελάττωσης της έκφρασης της eNOS, ελάττωση του αριθμού και της λειτουργικής ικανότητας των EPCs
IL-6	Επαγωγή της παραγωγής APPs, μείωση της παραγωγής NO μέσω ελάττωσης της έκφρασης της eNOS, επαγωγή του οξειδωτικού stress και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω αυξορύθμισης του υποδοχέα τύπου I της Ang II, επαγωγή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, χημειοτακτική δράση σε φλεγμονώδη κύτταρα, αυξορύθμιση του εκκαθαριστή υποδοχέα CD36
Lp-PLA₂	<i>Αθηροπροστατευτικές δράσεις:</i> Υδρόλυση του PAF που καταργεί την ισχυρή φλεγμονώδη δράση του. Η υδρόλυση οξειδωμένων φωσφολιπιδίων εμποδίζει την πρόσδεση της oxLDL στους εκκαθαριστές υποδοχείς των μακροφάγων που οδηγεί στο σχηματισμό αφραδών κυττάρων και στην απελευθέρωση TNFα/β, IL-1β, IL-6, και IFNβ/γ <i>Προαθηρογόνες δράσεις:</i> Παραγωγή lyso-PC που επάγει τη στρατολόγηση και τον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων, την παραγωγή ROS και την απελευθέρωση IL-1β και MCP-1
sPLA₂-IIa	Παραγωγή lyso-PC, μεσολάβηση στην οξειδωτική τροποποίηση λιπιδίων από την Ang II

Ang II: αγγειοτασίνη II, APPs: πρωτεΐνες οξείας φάσης, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, eNOS: ενδοθηλιακή συνθετάση μονοξειδίου του αζώτου, EPCs: πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, ICAM-1: διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, IFN: ιντερφερόνη, IL: ιντερλευκίνη, LOX-1: παρόμοιος με λεκτίνη υποδοχέας-1 οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, Lp-PLA₂: σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂, lysoPC: λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, MCP-1: χημειοτακτική μονοκυτταρική πρωτεΐνη-1, NADPH: νικοτιναμινο-αδενινο-φωσφο-δινουκλεοτίδιο (ανηγμένη μορφή), NO: μονοξείδιο αζώτου, oxLDL: οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, PAF: παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, PAI-1: αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1, ROS: ενεργές μορφές οξυγόνου, sPLA₂-IIa: εκκριτική φωσφολιπάση A₂ τύπου IIa, TF: ιστικός παράγοντας, TGF-β: τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β, TNF: ογκονεκρωτικός παράγοντας, VCAM-1: αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1.

Table 1. Potential implications of APPs and related cytokines in the pathogenesis of atherothrombosis

Biomarker	Effects on various cell types and pathogenetic mechanisms
CRP	Activation of complement cascade, chemotactic action on monocytes, increased uptake of oxLDL by macrophages resulting from binding to oxLDL and upregulation of LOX-1 scavenger receptor, decreased NO production via attenuation of eNOS expression, induction of the production of adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), increased production of PAI-1 and TF, impaired number and functional capacity of EPCs
Fibrinogen	Increased risk of thrombosis, upregulation of ICAM-1
PAI-1	Increased risk of thrombosis, reduced cholesterol efflux from macrophages, decreased inhibitory effect of TGF-β on smooth muscle cell proliferation
TNF-α	Increased production of ROS by NADPH oxidase, decreased NO production via attenuation of eNOS expression, impaired number and functional capacity of EPCs
IL-6	Induction of APPs production, decreased NO production via attenuation of eNOS expression, induction of oxidative stress and endothelial dysfunction through upregulation of Ang II type 1 receptor, induction of smooth muscle cell proliferation, chemotactic action on inflammatory cells, upregulation of CD36 scavenger receptor
Lp-PLA₂	<i>Atheroprotective actions:</i> Hydrolysis of PAF abolishes its potent inflammatory action; hydrolysis of oxidized phospholipids prevents the binding of oxLDL to macrophage scavenger receptors, which results in foam cell formation, ROS production, and release of TNFα/β, IL-1β, IL-6, and IFNβ/γ <i>Proatherogenic actions:</i> Production of lysoPC, which induces monocyte recruitment and proliferation, ROS production, and release of IL-1β and MCP-1
sPLA₂-IIa	Production of lysoPC, mediation of oxidative lipid modification resulting from Ang II

Ang II: angiotensin II, APPs: acute response proteins, CRP: C-reactive protein, eNOS: endothelial nitric oxide synthase, EPCs: endothelial progenitor cells, ICAM-1: intercellular cell adhesion molecule-1, IFN: interferon, IL: interleukin, LOX-1: lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, Lp-PLA₂: lipoprotein-associated phospholipase A₂, lysoPC: lysophosphatidylcholine, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form), NO: nitric oxide, oxLDL: oxidized low-density lipoprotein, PAF: platelet activating factor, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, ROS: reactive oxygen species, sPLA₂-IIa: secretory phospholipase A₂ group IIa, TF: tissue factor, TGF-β: transforming growth factor β, TNF: tumor necrosis factor, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1.

η επώαση ανθρώπινων πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs) περιφερικού αίματος με CRP ανέστειλε τη διαφοροποίηση και τη λειτουργική ικανότητά τους και προήγαγε την απόπτωσή τους. Η εξασθένηση της αγγειογενετικής ικανότητας των EPCs ήταν εξαρτώμενη από το NO και προκλήθηκε από μείωση της έκφρασης της eNOS. Είναι γνωστό ότι τα EPCs είναι ένας κυτταρικός πληθυσμός που προέρχεται από το μυελό των οστών με δυνατότητα διαφοροποίησης σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην νεοαγγείωση και στην επανενδοθηλίωση (Urbich και Dimmeler 2004). Συνεπώς, η ανακάλυψη του συγκεκριμένου κυτταρικού πληθυσμού θεωρείται ως σπουδαίο και καινοτόμο πεδίο στην προσπάθεια κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ΚΑΝ και στην εδραίωση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ο αριθμός και η λειτουργική ικανότητα των EPCs έχουν συσχετιστεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ΚΑΝ, ενώ επιπλέον έχει αποδειχτεί ότι τα EPCs αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ΣΝ (Vasa και συν. 2001, Urbich και Dimmeler 2004). Ο πολλαπλασιασμός και η λειτουργία των EPCs εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το NO (Chen και συν. 2007b). Συνεπώς, η μελέτη των Verma και συν. (2004) μπορεί να υποδεικνύει μία νέα οδό που συνδέει τη CRP και τη φλεγμονή με την ΚΑΝ. Οι περισσότερες από αυτές τις *in vitro* μελέτες κατέδειξαν τις βλαπτικές επιδράσεις της CRP σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στο πλάσμα ασθενών με ΚΑΝ. Παρά τις ενδείξεις από τα *in vitro* πειράματα που υποδηλώνουν τον αθηρογενετικό και προθρομβωτικό ρόλο της CRP, τα δεδομένα από *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα είναι αμφιλεγόμενα. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπιου CRP (rhCRP) σε αρουραίους με πειραματικό τραύμα ασκού ενίσχυσε το σχηματισμό νεοχητών και η επίδραση αυτή μπορεί να προκλήθηκε από αυξορύθμιση των υποδοχέων αγγειοτασίνης τύπου I στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (Wang και συν. 2003). Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε διαγονιδιακά κουνέλια με υπερέκφραση της ανθρώπιου CRP (Koike και συν. 2009) ή σε ApoE(-/-) ποντίκια (Hirschfield και συν. 2005, Tennent και συν. 2008) απέτυχαν να αποδείξουν τον προαθηρογόνο ρόλο της CRP με εξαίρεση μία μελέτη σε ApoE(-/-) ποντίκια (Paul και συν. 2004). Επιπλέον, μία μελέτη ανέφερε ότι η υπερέκφραση της ανθρώπιου CRP σε ποντίκια με εξάλειψη του γονιδίου του υποδοχέα της LDL ήταν αθηροπροστατευτική (Kovacs και συν. 2007). Οι μελέτες με χρήση αναστολέων της CRP ίσως αποσαφηνίσουν τον ακριβή ρόλο της CRP. Μέχρι σήμερα, υπάρχει μόνο μία αναφορά για τη χορήγηση ενός αναστολέα της CRP (1,6-δι(φωσφοχολίνη)-εξάνιο) η οποία εμπόδισε την αύξηση του μεγέθους του έμφρακτου και της καρδιακής δυσλειτουργίας που προκάλεσε σε αρουραίους η ενδογενής χορήγηση rhCRP (Pepys και συν. 2006).

Ινωδογόνο

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή συγκέντρωση ινωδογόνου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά φαίνεται ότι είναι ασθενέστερος συγκριτικά με τη CRP (Packard και Libby 2008). Η αύξηση του ινωδογόνου σε συνδυασμό με άλλο παράγοντα κινδύνου ή δείκτη φλεγμονής, μεγαλώνει περισσότερο τον κίνδυνο (De Nardin 2001, Lind και συν. 2001). Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου μεγαλώνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης αφού αποτελεί πηκτικό παράγοντα, καθορίζει τη γλοιότητα του πλάσματος και προάγει τη συσσώρευση των

endothelial progenitor cells (EPCs) from peripheral blood with CRP inhibited differentiation and functional capacity and promoted EPC apoptosis. The attenuation of the angiogenic capacity of EPCs was NO-dependent and caused by reduction of eNOS expression. EPCs are known to be a bone marrow-derived population with the potential to differentiate into mature endothelial cells and to play a significant role in neovascularization and reendotheliation (Urbich and Dimmeler 2004). Therefore, the discovery of this cell population is considered to be an important and innovative field of interest in understanding the pathophysiology of CVD and in the development of therapeutic approaches. The number and functional capacity of EPCs have been strongly associated with endothelial dysfunction and CVD; moreover, EPCs proved to be an independent factor predicting CAD (Vasa et al. 2001, Urbich and Dimmeler 2004). EPC proliferation and function depend to a large degree on NO (Chen et al. 2007b). Thus, the study of Verma and colleagues (2004) may indicate a novel pathway linking CRP and inflammation with CVD. Most of these *in vitro* studies demonstrated the deleterious effects of CRP in concentrations within the range of concentrations that may be observed in the plasma of CVD patients. Despite the evidence from *in vitro* experiments that suggest an atherogenic and prothrombotic role for CRP, the data from *in vivo* studies in animal models are controversial. Administration of recombinant human CRP (rhCRP) in a rat balloon injury model amplified neointimal formation and this effect might be caused by upregulation of angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle cells (Wang et al. 2003). On the other hand, studies on transgenic overexpression of human CRP in rabbits (Koike et al. 2009) or in ApoE(-/-) mice (Hirschfield et al. 2005, Tennent et al. 2008) failed to prove a proatherogenic role of CRP, with the exception of one study in ApoE(-/-) mice (Paul et al. 2004). Moreover, one study reported that overexpression of human CRP in LDL receptor knock-out mice overexpressing ApoB100 was atheroprotective (Kovacs et al. 2007). Studies with the use of CRP inhibitors may elucidate the precise role of CRP. Thus far there has been a report that treatment with a CRP inhibitor (1,6-bis(phosphocholine)-hexane) abrogated the increase in infarct size and cardiac dysfunction produced in rats given endogenous rhCRP (Pepys et al. 2006).

Fibrinogen

Several epidemiological studies have demonstrated that high concentration of fibrinogen is a risk factor for myocardial infarction, peripheral artery disease, and stroke, but fibrinogen seems to be a less potent predictor compared with CRP (Packard and Libby 2008). Elevation of fibrinogen in addition to another risk factor or inflammatory biomarker further increases risk (De Nardin 2001, Lind et al. 2001). Elevated levels of fibrinogen increase the risk of thrombosis because fibrinogen is a coagulation factor—a major determinant of plasma viscosity—and also promotes platelet

αιμοπεταλίων (Mikhailidis και συν. 1985, Paraskevas και συν. 2008a). Το ινωδογόνο ως παράγοντας της οξείας φάσης είναι σημαντικά αυξημένο σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις και πολλές από αυτές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων (Paraskevas και συν. 2008a). Το ινωδογόνο είναι στοιχείο της αθηροσκληρωτικής πλάκας, συνδέεται στο ICAM-1 και αυξορυθμίζει την έκφραση του γονιδίου του (Tsakadze και συν. 2002, Paraskevas και συν. 2008a), προάγοντας την προσκόλληση λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και μακροφάγων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι το ινωδογόνο, το ινώδες και τα προϊόντα διάσπασής τους, προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, την πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης και δυσλειτουργίας και την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων (Cook και Ubben 1990). Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ένα πιθανό ρόλο του ινωδογόνου στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, πέρα από τη γνωστή αξία του ως παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση. Ωστόσο, μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια με υπερνωδογοναιμία ή με εξάλειψη του γονιδίου του ινωδογόνου, απέτυχαν να αποδείξουν μεταβολές στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (Reinhart 2003).

PAI-1

Τα επίπεδα του PAI-1 που είναι ένας ακόμη παράγοντας της οξείας φάσης, αυξάνονται επίσης σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔ2 και η ΣΝ που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (Vaughan 2005). Ο PAI-1 υπερεκφράζεται σε αθηροσκληρωτικές βλάβες σε ανθρώπους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΔ2 (Raghunath και συν. 1995, Sobel και συν. 1998). Η παραγωγή του PAI-1 επάγεται από διάφορες φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1 και ο TNF- α (Emeis και Kooistra 1986, Sawdey και συν. 1989). Πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο PAI-1 δεν είναι απλά ένας αθώος παριστάμενος στην ανάπτυξη της ΚΑΝ. Ο PAI-1 είναι ο μείζων φυσιολογικός αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου. Πέρα από το ρόλο του PAI-1 στη θρόμβωση, το σύστημα πλασμίνης/ενεργοποιητή του πλασμινογόνου φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αγγειακή ομοιοστασία. Η πλασμίνη που παράγεται τοπικά στο αρτηριακό τοίχωμα συμμετέχει στην ενεργοποίηση διαφόρων MMPs, στη μετατροπή του ανενεργού TGF- β στην ενεργό μορφή του και στη αντίστροφη εκροή χοληστερόλης από τα μακροφάγα (Vaughan 2005). Η ακριβής σημασία της αποδιοργάνωσης αυτού του συστήματος σε παρουσία αυξημένων επιπέδων PAI-1 δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, οι ερευνητές υποθέτουν ότι ο PAI-1 συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης μέσω ελάττωσης της εκροής χοληστερόλης και μείωσης της ανασταλτικής δράσης του TGF- β στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Σε πειράματα με ποντίκια, η ανεπάρκεια του PAI-1 ελάττωσε την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στην καρωτίδα και η ανεπάρκεια του πλασμινογόνου επιτάχυνε την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια με έλλειψη ApoE (Xiao και συν. 1997, Eitzman και συν. 2000). Επιπλέον, η χορήγηση από του στόματος ενός ανταγωνιστή του PAI-1 ελάττωσε την ανάπτυξη αορτικής αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια με έλλειψη ApoE που έλαβαν Ang II για 2 εβδομάδες (Elokda και συν. 2004).

TNF- α

Τα επίπεδα του TNF- α έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Tedgui και Mallat 2006). Ο TNF- α διεγείρει

aggregation (Mikhailidis et al. 1985, Paraskevas et al. 2008a). Fibrinogen as an acute phase reactant is significantly raised in several inflammatory conditions and, in turn, many of these states are associated with an increased risk of vascular events (Paraskevas et al. 2008a). Fibrinogen is a component of atherosclerotic plaque that has also been shown to bind to ICAM-1 and upregulate its gene expression (Tsakadze et al. 2002, Paraskevas et al. 2008a), which promotes the adhesion of leukocytes, platelets, and macrophages to endothelial cells. In addition, fibrinogen, fibrin, and degradation products have been suggested to promote smooth muscle proliferation and migration, to cause endothelial damage and dysfunction, and to augment platelet degranulation (Cook and Ubben 1990). These data indicate a potential role of fibrinogen in the development of atherosclerosis beyond its recognized value as a risk factor for thrombosis. However, studies in transgenic mice with hyperfibrinogenemia or in fibrinogen knockout mice failed to prove any alteration in the development of atherosclerosis (Reinhart 2003).

PAI-1

PAI-1 is an acute phase reactant and it is also elevated in a variety of clinical situations that are associated with increased risk of ischemic cardiovascular events such as obesity, metabolic syndrome, DM2, and CAD (Vaughan 2005). PAI-1 is overexpressed in atherosclerotic lesions in humans, particularly in DM2 patients (Raghunath et al. 1995, Sobel et al. 1998). PAI-1 production is induced by several inflammatory cytokines such as IL-1 and TNF- α (Emeis and Kooistra 1986, Sawdey et al. 1989). Experimental and epidemiological data indicate that PAI-1 is more than just an innocent bystander in the development of CVD. PAI-1 is the major physiological inhibitor of tissue-type plasminogen activator. Besides the role of PAI-1 in thrombosis, the plasmin/plasminogen activator system seems to be implicated in vascular homeostasis. Plasmin that is locally generated in the artery wall participates in the activation of several MMPs, the conversion of latent TGF- β to its active form, and the reverse efflux of cholesterol from macrophages (Vaughan 2005). The precise significance of the impairment of this system in the presence of excess PAI-1 is not known. However, researchers speculate that PAI-1 contributes to atherosclerosis progression through reduced cholesterol efflux and the decrease in the inhibitory effect of TGF- β on smooth muscle cell proliferation. In experiments with mice, PAI-1 deficiency reduced the development of atherosclerosis in the carotid artery, and plasminogen deficiency accelerated the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice (Xiao et al. 1997, Eitzman et al. 2000). Furthermore, the oral administration of an active PAI-1 antagonist reduced the development of aortic atherosclerosis in ApoE-deficient mice that received a 2-week course of Ang II (Elokda et al. 2004).

TNF- α

TNF- α levels have been associated with elevated cardiovascular risk (Tedgui and Mallat 2006). TNF- α

την παραγωγή ROS από τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κυρίως μέσω της οξειδάσης του νικοτιναμινο-αδενινοφωσφο-δινουκλεοτιδίου (Zhang και συν. 2009a), ενώ μειώνει την παραγωγή NO μέσω της μείωσης της έκφρασης της eNOS (Kofler και συν. 2005). Κατά συνέπεια, ο TNF- α μειώνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (Kessler και συν. 1999, Gillham και συν. 2008), ενώ η θεραπεία με αντι-TNF- α παράγοντες οδηγεί τυπικά σε βελτίωση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Maki-Petaja και συν. 2006). Η αυξορύθμιση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (Dixon και Symmons 2007) και του TF (Grignani και Maiolo 2000) αποτελούν επιπρόσθετες οδούς σύνδεσης μεταξύ του TNF- α και της ανάπτυξης αθηροθρόμβωσης. Επιπλέον, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν μία αρνητική επίδραση του TNF- α στα EPCs. Ο αριθμός των EPCs ελαττώνεται σε ασθενείς με PA, ενώ ασθενείς με ανενεργό νόσο ή ασθενείς σε θεραπεία με αντι-TNF- α παράγοντες, εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα EPCs (Grisar και συν. 2005). Ασθενείς με PA που αντιμετωπίστηκαν με μία δόση ινφλιξιμάμπης, ενός χημιαϊκού αντισώματος έναντι του TNF- α , παρουσίασαν βελτίωση του αριθμού και της λειτουργικής ικανότητας των EPCs (Ablin και συν. 2006). Η προσθήκη TNF- α , μείωσε τον αριθμό των EPCs σε καλλιέργειες μονοπύρηνων κυττάρων που ελήφθησαν είτε από ασθενείς με PA είτε από υγιείς μάρτυρες (Grisar και συν. 2007). Επιπλέον, in vitro μελέτες έδειξαν μία δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των EPCs με μεσολάβηση της δραστηριότητας της p38 πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα (MAP) (Seeger και συν. 2005). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ένα μονοπάτι της p38 MAP κινάσης που θεωρείται υπεύθυνο για την προκαλούμενη από τον TNF- α επαγωγή πρόωμης γήρανσης των EPCs (Zhang και συν. 2009b). Είναι ενδιαφέρον ότι ασθενείς με ΣΝ παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα p38 φωσφορυλίωσης σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ η επώαση EPCs από ασθενείς με ΣΝ με ένα αναστολέα της p38 MAP κινάσης αύξησε τον αριθμό των EPCs και αποκατέστησε μερικά την ικανότητά των κυττάρων για νεοαγγείωση η οποία εκτιμήθηκε με ένα μοντέλο ισχαιμίας άκρων σε ποντίκια (Seeger και συν. 2005). Επειδή τα επίπεδα του TNF- α σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζονται αντίστροφα με τον αριθμό των EPCs (Valgimigli και συν. 2004), τα δεδομένα αυτά προτείνουν έναν πιθανό σημαντικό ρόλο του TNF- α στη ρύθμιση του αριθμού και της λειτουργίας των EPCs.

IL-6

Τα επίπεδα της IL-6 εμφανίζονται ως προγνωστικά για μελλοντική ΣΝ (Harris και συν. 1999). Η IL-6 επάγει την παραγωγή διαφόρων APPs όπως η CRP, το ινωδογόνο και ο PAI-1 που πιθανά εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση (Packard και Libby 2008). Η IL-6 ασκεί επιβλαβείς δράσεις που πιθανόν επάγουν την αθηρογένεση όπως η μειορύθμιση της έκφρασης της eNOS (Kofler και συν. 2005) και η προαγωγή του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, πιθανόν μέσω υπερέκφρασης του υποδοχέα τύπου I της Ang II (Wassmann και συν. 2004). Επιπρόσθετα, η IL-6 επάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και την έκφραση του εκκαθαριστή υποδοχέα CD36 (Schuett και συν. 2009), ο οποίος έχει κυρίαρχο ρόλο στην πρόσληψη των oxLDL από τα μακροφάγα και θεωρείται ότι έχει σημαντική εμπλοκή στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρω-

stimulates ROS production in neutrophils and endothelial cells predominantly via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (Zhang et al. 2009a) and reduces NO production via attenuation of eNOS expression (Kofler et al. 2005). Consequently, TNF- α attenuates endothelium-dependent vasorelaxation (Kessler et al. 1999, Gillham et al. 2008), and anti-TNF- α treatment consistently improves pulse wave velocity (Maki-Petaja et al. 2006). Upregulation of the expression of adhesion molecules (Dixon and Symmons 2007) and TF (Grignani and Maiolo 2000) represent additional links between TNF- α and the development of atherothrombosis. Moreover, accumulating data indicate a negative effect of TNF- α on EPCs. The number of EPCs was reduced in patients with active RA, whereas patients with inactive disease or patients receiving anti-TNF- α treatment exhibit normal levels of EPCs (Grisar et al. 2005). RA patients treated with a single dose of infliximab, a chimeric antibody targeted against TNF- α , showed improvement in the number and functional capacity of EPCs (Ablin et al. 2006). The addition of TNF- α reduced the number of EPCs in cultures of mononuclear cells received either from patients with RA or from healthy referents (Grisar et al. 2007). Moreover, in vitro experiments demonstrated a dose-dependent reduction in the number of EPCs, which was mediated by activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase (Seeger et al. 2005). A p38 MAP kinase pathway has also been reported as responsible for premature senescence of EPCs induced by TNF- α (Zhang et al. 2009b). Interestingly, EPCs from CAD patients had significantly higher p38 phosphorylation levels compared with healthy subjects, and cultivation of EPCs from CAD patients with a p38 MAP kinase inhibitor increased the number of EPCs and partially restored their capacity for neovascularization, as assessed using a murine model of hindlimb ischemia (Seeger et al. 2005). Because TNF- α levels in patients with heart failure were found to be inversely related to the number of EPCs (Valgimigli et al. 2004), these data suggest a possible considerable role for TNF- α in the regulation of EPC number and function.

IL-6

IL-6 levels appear to be predictive of future CAD (Harris et al. 1999). IL-6 induces the production of several APPs such as CRP, fibrinogen, and PAI-1 that are potentially involved in atherosclerosis (Packard and Libby 2008). IL-6 exerts detrimental effects that potentially induce atherogenesis, including downregulation of eNOS expression (Kofler et al. 2005) and promotion of oxidative stress and endothelial dysfunction, probably through overexpression of the Ang II type I receptor (Wassmann et al. 2004). Moreover, IL-6 induces smooth muscle cell proliferation, recruitment and activation of inflammatory cells, and expression of scavenger receptor CD36 (Schuett et al. 2009), which has a predominant role in the uptake of oxLDL by macrophages and is considered to have significant involvement in the development of atherosclerosis

σης (Collot-Teixeira και συν. 2007). Παρά τα ευρήματα αυτά, τα αποτελέσματα από μελέτες με διάφορους τύπους πειραματόζων είναι αμφιλεγόμενα. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση IL-6 επιδείνωσε την αθηροσκλήρωση σε ποντίκια με έλλειψη ApoE (Huber και συν. 1999), ενώ απροσδόκητα, η έλλειψη IL-6 σε ποντίκια οδήγησε σε ακόμη πιο έντονη αθηροσκλήρωση (Schieffer και συν. 2004).

Lp-PLA₂

Ένα νέο ενδιαφέρον πεδίο στη συσχέτιση της φλεγμονής και της ΚΑΝ είναι αυτό που αφορά στη Lp-PLA₂, η οποία αναγνωρίστηκε πρόσφατα ως σημαντικός δείκτης της ΚΑΝ. Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης υπέδειξαν τη Lp-PLA₂ ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επεισοδίων ΣΝ, πιθανά ισχυρότερο ακόμη και από τη CRP (Daniels και συν. 2008, Anderson 2008). Μία μετα-ανάλυση 14 προοπτικών επιδημιολογικών μελετών με >20.000 ασθενείς, επιβεβαίωσε ότι η Lp-PLA₂ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (Garza και συν. 2007). Στη σύγκριση που βασίζεται σε ποσοστημόρια (άνωτερο ποσοστημόριο έναντι κατώτερου ποσοστημόριου), η αναλογία κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν 1,86. Στη μελέτη Στεφανιαίας Πρόληψης της Δυτικής Σκοτίας (WOSCOPS), οι ασθενείς στο υψηλότερο πεμπτημόριο των επιπέδων Lp-PLA₂ είχαν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ΣΝ συγκριτικά με αυτούς του χαμηλότερου πεμπτημόριου και η Lp-PLA₂ αποδείχθηκε ότι είναι ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ΣΝ από τη CRP (Packard και συν. 2000). Στη μελέτη Κοινοτικού Κινδύνου Αθηροσκλήρωσης (ARIC), τα επίπεδα της Lp-PLA₂ και της CRP συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και ανεξάρτητα με τη ΣΝ και τα εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα με επίπεδα LDL <130 mg/dl (Garza και συν. 2007). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για εγκεφαλικό ή στεφανιαίο επεισόδιο παρατηρήθηκε σε άτομα με αυξημένα επίπεδα Lp-PLA₂ και CRP (αναλογία κινδύνου 2,95).

Η Lp-PLA₂ παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα στον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος και έτσι είναι πιο ειδικός αγγειακός δείκτης από τη CRP ή άλλους δείκτες φλεγμονής που παράγονται στο ήπαρ (McConnell και Hoefner 2006). Σε συμφωνία με αυτή την παρατήρηση, η Lp-PLA₂ δεν αυξάνεται σε ασθενείς με ΡΑ ή συστηματικό ερυθματώδη λύκο, χωρίς ιστορικό ΚΑΝ (Cederholm και συν. 2004). Η τοπική παραγωγή Lp-PLA₂ και η επακόλουθη απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία υποστηρίζεται από την in vivo ανάδειξη αρτηριοφλεβικής διαφοράς της συγκέντρωσης Lp-PLA₂ στο αίμα που ρέει σε αθηροσκληρωτικά στεφανιαία αγγεία σε ανθρώπους, ενώ δεν παρατηρείται αντίστοιχη διαφορά σε μη αθηροσκληρωτικά στεφανιαία αγγεία (Lavi και συν. 2007). Διάφορες ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν καταδείξει την παρουσία Lp-PLA₂ σε αθηροσκληρωτικές βλάβες, ενώ η υψηλότερη συγκέντρωση του ενζύμου βρέθηκε στις ευάλωτες περιοχές αθηρωμάτων με λεπτή ινώδη κάψα, όπου συνήθως παρατηρείται η ρήξη της πλάκας (Lerman και McConnell 2008, Kolodgie και συν. 2006). Αν και απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για επιβεβαίωση, η μέτρηση της Lp-PLA₂ μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και την ανίχνευση πλακών που είναι περισσότερο ευάλωτες σε ρήξη. Πράγματι, μία ομάδα ειδικών πρότεινε ότι επίπεδα Lp-PLA₂ στην κυκλοφορία ανώτερα από ένα συγκεκριμένο όριο, θα πρέπει να προτρέπουν τον κλινικό να αντιμετωπίζει

(Collot-Teixeira et al. 2007). Despite these findings, the results from studies with various animal models are controversial. More specifically, treatment with IL-6 exacerbated atherosclerosis in ApoE-deficient mice (Huber et al. 1999), whereas, surprisingly, IL-6 deficiency in mice led to more pronounced atherosclerosis (Schieffer et al. 2004).

Lp-PLA₂

A new interesting field in the association of inflammation and CVD is that concerning LpPLA₂, which is recognized as a significant emerging marker for CVD. In recent years, several studies in both primary and secondary prevention studies indicated Lp-PLA₂ as an independent predictor of CAD events, probably even stronger than CRP (Daniels et al. 2008, Anderson 2008). A meta-analysis of 14 prospective epidemiological studies of >20,000 patients confirmed Lp-PLA₂ as an independent risk factor for cardiovascular events (Garza et al. 2007). For quantile-based (upper quantile vs. bottom quantile) comparison, the risk ratio for cardiovascular events was 1.86. In the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), patients in the highest quintile of LpPLA₂ levels had a twofold greater risk of CAD compared with those in the lowest quintile, and LpPLA₂ proved to be stronger as an independent predictor of CAD than CRP (Packard et al. 2000). In the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, LpPLA₂ and CRP levels were significantly and independently associated with CAD or cerebrovascular stroke in subjects with LDL levels below the median (<130 mg/dl) (Garza et al. 2007). The greatest risk for stroke or CAD event was observed in individuals with increased levels of both LpPLA₂ and CRP (hazard ratio 2.95).

LpPLA₂ is mainly produced by macrophages in the vascular intima, and so it is a more vascular-specific marker than CRP or other hepatic-produced inflammatory markers (McConnell and Hoefner 2006). In agreement with this observation, LpPLA₂ is not increased in patients with RA or systemic lupus erythematosus without a history of CVD (Cederholm et al. 2004). The local production of LpPLA₂ and its subsequent release in the circulation is supported by the demonstration of an arteriovenous difference of LpPLA₂ concentration in blood flowing across an atherosclerotic coronary vascular bed in vivo in humans, whereas no such difference was observed in nonatherosclerotic coronary vessels (Lavi et al. 2007). Several histopathologic studies have revealed the presence of Lp-PLA₂ in atherosclerotic lesions; moreover, the most intense concentration of this enzyme was found in the vulnerable shoulder region of thin fibrous cap atheromas, where plaque rupture typically occurs (Lerman and McConnell 2008, Kolodgie et al. 2006). Although more clinical outcome studies are needed for verification, LpPLA₂ testing may be an important factor for risk stratification and identification of rupture-prone plaques. Indeed, a panel of experts recommended that circulating LpPLA₂ above a specific cutoff point should prompt the clinician to consider treating those

αυτούς τους ασθενείς σαν να βρίσκονται στην επόμενη υψηλότερη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου (υψηλό αντί μεσαίο κινδύνου) (Lanman και συν. 2006). Δεν έχει όμως ακόμη διευκρινιστεί, εάν η Lp-PLA₂ είναι απλώς ένας δείκτης κινδύνου που αντανακλά την αγγειακή φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή Lp-PLA₂ από τα συσσωρευμένα μακροφάγα ή αποτελεί έναν παράγοντα που συμμετέχει στην παθογένεια της αγγειακής φλεγμονής και στο σχηματισμό της πλάκας (Tselepis και Chapman 2002, Lerman και McConnell 2008).

Η Lp-PLA₂ υδρολύει τον PAF, μόρια παρόμοια με τον PAF και διάφορα οξειδωμένα φωσφολιπίδια. Κατά την οξείδωση της LDL, μία σημαντική ποσότητα οξειδωμένης φωσφατιδυλοχολίνης (oxPC) διασπάται σε lysoPC και η υδρόλυση του φωσφολιπίδιου πραγματοποιείται από τη Lp-PLA₂ (Steinbrecher και Pritchard 1989). Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια που αποτελούν υπόστρωμα της Lp-PLA₂ είναι ισχυροί συνδέτες για κάποιους από τους εκκαθαριστές υποδοχείς των μακροφάγων (Podrez και συν. 2002). Έχουν περιγραφεί διάφορες σηματοδοτικές οδοί που ενεργοποιούνται από τους εκκαθαριστές υποδοχείς που οδηγούν σε προσκόλληση και μετανάστευση των μονοκυττάρων, παραγωγή ROS, φλεγμονή και απόπτωση (Moore και Freeman 2006). Η σύνδεση της oxLDL στον εκκαθαριστή υποδοχέα CD36 επάγει την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB στα μακροφάγα μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από την πρωτεϊνική κινάση C, οδηγώντας στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α και ο TNF-β, η IL-1β και η IL-6, η IFNβ και η IFNγ (Collot-Teixeira και συν. 2007). Από την άλλη, η lyso-PC που προκύπτει από την υδρόλυση αλληλεπιδρά με τα μακροφάγα, επάγει τον πολλαπλασιασμό μακροφάγων στα ποντίκια και διεγείρει την παραγωγή IL-1β και MCP-1 σε ανθρώπινα μονοκύτταρα (Sakai και συν. 1994, 1996, Kougiaris και συν. 2006). Επιπλέον, η lyso-PC διεγείρει την παραγωγή ROS και ήταν κυτταροτοξική για τα RAW 264.7 μακροφάγα. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν στοιχεία που προσδιορίζουν άμεσα ποια ομάδα επιδράσεων στα μακροφάγα, της oxPC ή της lysoPC, είναι σημαντικότερη στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Η Lp-PLA₂ είναι παρούσα σε αθηροσκληρωτικές βλάβες όπου παράγεται από τα μακροφάγα (Hakkinen και συν. 1999, Lerman και McConnell 2008). Τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα είναι αντικρουόμενα. Υπερέκφραση της Lp-PLA₂ μετά από γονιδιακή μεταφορά ανθρώπινου cDNA με αδενοϊό μείωσε τη στρατολόγηση μακροφάγων και το σχηματισμό νεοχιτώνια (επαναστένωση) που προκαλείται από απογύμνωση του ενδοθηλίου της κοινής καρωτίδας σε επιρρεπή στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης ApoE(-/-) ποντίκια (Theilmeier και συν. 2000, Quarck και συν. 2001). Ωστόσο, η ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στην αορτική ρίζα αυτών των ποντικών 6 εβδομάδες μετά τη μεταφορά της Lp-PLA₂ με αδενοϊό, ελαττώθηκε μόνο στα αρσενικά ζώα. Η τοπική αδενοϊκή υπερέκφραση οδήγησε στη μείωση της ανάπτυξης νεοχιτώνια στις καρωτίδες μετά από πειραματικό τραύμα ασκού σε μη υπερλιπιδαιμικά κουνέλια (Arakawa και συν. 2005). Αντιθέτως, σε ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου του υποδοχέα της LDL και υπερέκφραση ανθρώπινου apoB100, τα αυξημένα επίπεδα LpPLA₂ στην κυκλοφορία συνοδεύονταν από την ανάπτυξη μεγάλων αθηρωματικών βλαβών στην αορτή σε σύγκριση με τα ποντίκια άγριου τύπου (Singh και συν. 2004). Κλινικές μελέτες με το νέο αναστολέα της Lp-PLA₂ δαραπλαδί-

patients as if they were in the next higher cardiovascular risk category (high risk instead of intermediate risk) (Lanman et al. 2006). Whether Lp-PLA₂ is just a risk marker reflecting vascular inflammation characterized by increased production of Lp-PLA₂ by accumulated macrophages, or it is a factor that participates in the causal pathway of vascular inflammation and plaque formation, has not yet been elucidated (Tselepis and Chapman 2002, Lerman and McConnell 2008).

LpPLA₂ hydrolyzes PAF, PAF-like molecules, and a variety of oxidized phospholipids. During oxidation of LDL, a significant amount of oxidized phosphatidylcholine (oxPC) is degraded to lysoPC and this phospholipid hydrolysis is brought about by LpPLA₂ (Steinbrecher and Pritchard 1989). Oxidized phospholipids that are substrates for LpPLA₂ are strong ligands for at least some of the macrophage scavenger receptors (Podrez et al. 2002). Several signaling pathways initiated by scavenger receptors have been described, leading to monocyte adhesion and migration, production of ROS, inflammation, and apoptosis (Moore and Freeman 2006). OxLDL binding to the scavenger receptor CD36 induces activation of the transcription factor NF-κB in macrophages through a mechanism that depends on protein kinase C, leading to production of inflammatory cytokines such as TNFα and TNFβ, IL-1β, IL-6, and IFNβ and IFNγ (Collot-Teixeira et al. 2007). On the other hand, lysoPC derived from hydrolysis interacts with macrophages, induces macrophage proliferation in mice, and stimulates production of IL-1β and MCP-1 in human monocytes (Sakai et al. 1994, 1996, Kougiaris et al. 2006). In addition, lysoPC stimulated the production of ROS and was cytotoxic in RAW 264.7 macrophages. Thus far, no data have directly indicated which group of effects on macrophages, that of oxPC or of lysoPC, is more important in the formation of foam cells and atherosclerotic lesions.

LpPLA₂ is present in atherosclerotic lesions, where it is produced by macrophages (Hakkinen et al. 1999, Lerman and McConnell 2008). Data from studies in animal models are controversial. LpPLA₂ overexpression after adenoviral gene transfer of human cDNA diminished the recruitment of macrophages and neointima formation (restenosis) induced by denudation of the endothelium of the common carotid artery in atherosclerosis-prone ApoE(-/-) mice (Theilmeier et al. 2000, Quarck et al. 2001). However, the development of atherosclerosis in aortic roots of these mice 6 weeks after adenoviral transfer of LpPLA₂ was diminished only in males. Local adenoviral overexpression resulted in reduction of neointima formation in balloon-injured carotid arteries in nonhyperlipidemic rabbits (Arakawa et al. 2005). In contrast, in mice with invalidated LDL receptor gene and overexpression of the human ApoB100, increased levels of circulating LpPLA₂ were accompanied by the development of large atherosclerotic lesions in the aorta compared with wild-type mice (Singh et al. 2004). Clinical trials with the novel LpPLA₂ inhibitor darapladib are

πη, αναμένεται να αποσαφηνίσουν τη σχέση μεταξύ Lp-PLA₂ και ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης (Mohler και συν. 2008). Οι πρώτες δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι η αναστολή της Lp-PLA₂ με δαραπλαδίτη σε ασθενείς με ΣΝ και ασθενείς με κίνδυνο ισοδύναμο της ΣΝ, οδήγησε σε μεταβολές της IL-6 και της hs-CRP μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης, υποδεικνύοντας μία πιθανή μείωση του επιπέδου της φλεγμονής (Mohler και συν. 2008). Η χορήγηση δαραπλαδίτη για 12 μήνες σε αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ εμπόδισε την επέκταση του νεκρωτικού πυρήνα που αποτελεί καθοριστικό παράγοντα τρωτότητας της πλάκας (Serruys et al., 2008).

Τρία άλλα μέλη της υπερικογενείας των εκκριτικών PLA₂, η sPLA₂-IIA, η sPLA₂-V και η sPLA₂-X έχουν εντοπιστεί σε αθηροσκληρωτικές βλάβες σε ποντίκια και ανθρώπους, ενώ ο πιθανός ρόλος τους στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης αποτελεί αντικείμενο τρέχουσας έρευνας (Divchev και Schieffer 2008). Μεταξύ αυτών των μελών, η sPLA₂-IIA έχει προταθεί προσφάτως ως βιολογικός δείκτης της αθηροσκλήρωσης και επίσης ως προαθηρογόνο μόριο. Διάφορες κυτοκίνες που περιλαμβάνουν την IL-1β, τον TNF-α και την IFN αυξορρυθμίζουν την παραγωγή sPLA₂-IIA (Menschikowski και συν. 2000, Peilot και συν. 2000, Antonio και συν. 2002). Η sPLA₂-IIA έχει εντοπιστεί σε αθηροσκληρωτικές πλάκες και ιδιαίτερα στο λιπιδικό πυρήνα και σε πλούσιες σε μακροφάγα περιοχές (Rosengren και συν. 2006).

Η sPLA₂-IIA αυξορρυθμίζεται επίσης από την Ang II. Η επώαση λείων μυϊκών κυττάρων με ένα αναστολέα της sPLA₂-IIA εμπόδισε σημαντικά την επαγόμενη από την προσθήκη Ang II λιπιδική υπεροξειδωση (Divchev και Schieffer 2008). Η lysoPC που προέρχεται από τη δράση της sPLA₂-IIA είναι προαθηρογόνο μόριο. Τα επίπεδα της sPLA₂-IIA στη κυκλοφορία αποδείχτηκε ότι προβλέπουν στεφανιαία επεισόδια σε ασθενείς με ΣΝ (Kugiyama και συν. 1999, 2000). Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων sPLA₂-IIA με επαναλαμβανόμενα στεφανιαία επεισόδια βρέθηκε ότι είναι ανεξάρτητη από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (Kugiyama και συν. 2000, Mallat και συν. 2007). Η συνδυασμένη εκτίμηση των επιπέδων sPLA₂-IIA με άλλους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία (Boekholdt και συν. 2005). Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί η αξία της sPLA₂-IIA ως βιολογικού δείκτη της αθηροσκλήρωσης και για να διευκρινιστεί εάν μπορεί να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο.

Μεσολαβητές της φλεγμονής και γλυκαιμικός έλεγχος

Η επίπτωση των μεσολαβητών της φλεγμονής στο γλυκαιμικό έλεγχο και στο μεταβολισμό των λιπιδίων αποτελεί άλλη μία οδό που πιθανώς συνδέει τη φλεγμονή και την ΚΑΝ. Η αιτιολογική σύνδεση μεταξύ ΣΔ και ΚΑΝ είναι τόσο ισχυρή ώστε ο ΣΔ να θεωρείται ισοδύναμος με τη ΣΝ (Gu και συν. 1998, Beckman και συν. 2002, 2005). Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται αιτιολογικά με ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιπτώσεις (Fonseca 2007). Οι οξείες λοιμώξεις μπορούν να επάγουν αντίσταση στην ινσουλίνη που διαρκεί μήνες μετά την ανάρρωση (Sammalkorpi 1989, Yki-Järvinen και συν. 1989). Διάφορες φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α, η IL-6, η IL-1α και η IL-1β εμπλέκονται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (Shoelson και συν. 2006, Tilg και Moschen 2008). Η ενεργοποίηση των οδών της JNK και του NF-κΒ πιθανόν μεσολαβεί στο αποτέλεσμα αυτό. Ο TNF-α και η

expected to elucidate the relation between LpPLA₂ and atherosclerosis (Mohler et al. 2008). The first published studies reported that Lp-PLA₂ inhibition with darapladib in CAD and CAD-risk equivalent patients resulted in changes in IL-6 and hs-CRP after 12 weeks of treatment, suggesting a possible reduction in inflammatory burden (Mohler et al. 2008). Administration of darapladib for 12 months in patients with angiographically documented CAD prevented necrotic core expansion, a key determinant of plaque vulnerability (Serruys et al. 2008).

Three other members of the secretory PLA₂ superfamily, sPLA₂-IIA, sPLA₂-V, and sPLA₂-X, have been detected in murine and human atherosclerotic lesions, and their potential role in the pathogenesis of atherosclerosis is currently under investigation (Divchev and Schieffer 2008). Among these members, sPLA₂-IIA has recently been suggested as a biomarker of atherosclerosis and also as a proatherogenic molecule. Several cytokines, including IL-1β, TNF-α, and IFN, are suggested to upregulate the production of sPLA₂-IIA (Menschikowski et al. 2000, Peilot et al. 2000, Antonio et al. 2002). sPLA₂-IIA has been found in atherosclerotic plaques and especially in the lipid core and macrophage-rich regions (Rosengren et al. 2006).

sPLA₂-IIA is also upregulated by Ang II. Treatment of cultured smooth muscle cells with an inhibitor of sPLA₂-IIA significantly prevented lipid peroxidation induced by the addition of Ang II (Divchev and Schieffer 2008). LysoPC resulting from the action of sPLA₂-IIA is a proatherogenic molecule. Circulating levels of sPLA₂-IIA were found to predict coronary events in patients with CAD (Kugiyama et al. 1999, 2000). The association of increased levels of sPLA₂-IIA with recurrent coronary events was found to be independent of traditional risk factors (Kugiyama et al. 2000, Mallat et al. 2007). Combined assessment of sPLA₂-IIA levels and other risk factors for CAD has greater prognostic value (Boekholdt et al. 2005). However, more studies are needed to determine the value of sPLA₂-IIA as a biomarker of atherosclerosis and to clarify whether sPLA₂-IIA is a potential target for treatment.

Inflammatory mediators and glycemic control

The impact of inflammatory mediators on glycemic control and lipid metabolism represents another pathway that potentially connects inflammation and CVD. The causative link between DM and CVD is so strong that DM is considered a CAD equivalent (Gu et al. 1998, Beckman et al. 2002, 2005). Impaired glucose tolerance and the underlying insulin resistance are causatively linked with adverse cardiovascular outcomes (Fonseca 2007). Acute infections can induce insulin resistance that lasts for months after recovery (Sammalkorpi 1989, Yki-Järvinen et al. 1989). Several inflammatory cytokines, such as TNF-α, IL-6, IL-1α, and IL-1β, have been identified as being involved in the development of insulin resistance (Shoelson et al. 2006, Tilg and Moschen 2008). Activation of the JNK and NF-κB pathways potentially mediates this

IL-1 ενεργοποιούν τον NF-κB, ενώ ο TNF-α είναι επίσης ισχυρός ενεργοποιητής της JNK (Hirosumi και συν. 2002). Η JNK είναι μία κινάση του στρες η οποία προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω φωσφορυλίωσης του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα-1 (Aguirre και συν. 2000). Η εξάλειψη της JNK1 από το ήπαρ ποντικών ελάττωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης και του σακχάρου στην κυκλοφορία, υποδεικνύοντας ένα πιθανό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (Yang και συν. 2007). Ο NF-κB είναι μεταγραφικός παράγοντας που επάγει την παραγωγή ενός ευρέος φάσματος πρωτεϊνών που περιλαμβάνουν τη ρεζιστίνη, τον TNF-α και τους υποδοχείς του, τη MCP-1, τις IL-6, IL-1β και IL-18, την IFN-γ, τους υποδοχείς προϊόντων προχωρημένης γλυκοζύλιωσης (RAGEs), το LOX-1 και τα μόρια προσκόλλησης όπως το ICAM-1, το VCAM-1, την E-σελεκτίνη και τη P-σελεκτίνη (de Winther και συν. 2005, Shoelson και συν. 2006). Πολλά γονίδια που ρυθμίζονται από το NF-κB εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (de Winther και συν. 2005, Shoelson και συν. 2006). Επιπλέον, διάφορες μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του NF-κB επάγει την εκδήλωση ινσουλινικής αντίστασης (Tilg και Moschen 2008). Στη μελέτη των Cai και συν. (2005) η χαμηλού επιπέδου ενεργοποίηση του NF-κB στο ήπαρ διαγονιδιακών ποντικών που προσομοιώνει τις συνθήκες χρόνιας υποξείας φλεγμονής, οδήγησε στην παρουσίαση φαινοτύπου ΣΔ2 με υπεργλυκαιμία, έντονη ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και μέτρια συστηματική ινσουλινική αντίσταση. Αν και τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν τις αρνητικές επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών της κυκλοφορίας στην ομοιοστασία της γλυκόζης, περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς απαιτούνται για να εδραιωθεί η επίπτωση τέτοιων φλεγμονωδών συνθηκών στο γλυκαιμικό έλεγχο και, σπουδαιότερα, για να εκτιμηθεί η κλινική σημασία τους στην έκβαση της ΚΑΝ.

Μεσολαβητές της φλεγμονής και μεταβολισμός λιπιδίων

Πολλαπλές μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών έχουν αναφερθεί στη διάρκεια της APR της φλεγμονώδους διεργασίας (Khovidhunkit και συν. 2004). Τα επίπεδα πλάσματος των τριγλυκεριδίων (TG) αυξάνουν σε βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις (Sammalkorpi και συν. 1988). Η αύξηση αυτή συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Σε μελέτες με πειραματόζωα, η χορήγηση LPS και διάφορων κυτοκινών όπως ο TNF, η IL-1 και η IL-6 οδήγησε σε αύξηση TG και VLDL μέσω αύξησης της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, μείωσης της ηπατικής οξειδωτικής λιπαρών οξέων και κετογένεσης και επαγωγής της de novo ηπατικής σύνθεσης λιπαρών οξέων και TG (Khovidhunkit και συν. 2004). Η μειωμένη κάθαρση της VLDL που οφείλεται στην εξασθενημένη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο λιπώδη και μυϊκό ιστό και η μειωμένη σύνθεση της ApoE πιθανώς συμβάλλουν στην άνοδο της VLDL (Feingold και συν. 1994, Hardardóttir και συν. 1997). Η επίδραση των LPS και των κυτοκινών στα επίπεδα χοληστερόλης είναι ειδική του είδους. Στα τρωκτικά, η υπερχοληστερολαιμία οφείλεται κυρίως στην αυξημένη ηπατική σύνθεση χοληστερόλης που προκαλείται από την αυξορύθμιση της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλοσυνένζυμου A (Feingold και συν. 1995). Άλλες οδοί που οδηγούν σε άνοδο των επιπέδων χοληστερόλης στα τρωκτικά περιλαμβάνουν τη μείωση της κάθαρσης της LDL μέσω μειορύθμισης του ηπατικού υποδοχέα της LDL από τους LPS και τη μείωση της

result. TNF-α and IL-1 activate NF-κB, and TNF-α is also a potent JNK activator (Hirosumi et al. 2002). JNK is a stress kinase that promotes insulin resistance through the phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (Aguirre et al. 2000). Liver-specific knock-down of JNK1 in mice reduced circulating insulin and glucose levels, indicating its potential role in the development of insulin resistance (Yang et al. 2007). NF-κB is a transcriptional factor that induces the production of a wide range of proteins, including resistin, TNF-α, TNF-α receptors, MCP-1, IL-6, IL-1β, IL-18, IFN-γ, receptors for advanced glycosylation end products (RAGEs), LOX-1, and adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and P-selectin (de Winther et al. 2005, Shoelson et al. 2006). Many NF-κB-regulated genes are implicated in the development of atherosclerosis (de Winther et al. 2005, Shoelson et al. 2006). In addition, several studies have provided evidence that activation of NF-κB induces the development of insulin resistance (Tilg and Moschen 2008). In the Cai et al. (2005) study, low-level activation of NF-κB in the liver of transgenic mice, which simulated a state of chronic subacute inflammation, resulted in the exhibition of a DM2 phenotype, characterized by hyperglycemia, profound hepatic insulin resistance, and moderate systemic insulin resistance. Although the existing data to date support the existence of an adverse effect on glucose homeostasis in the setting of increased levels of circulating inflammatory cytokines, further larger sample size studies are needed to establish the impact of such inflammatory conditions on glycemic control and, more importantly, to estimate the clinical significance for CVD outcomes.

Inflammatory mediators and lipid metabolism

Multiple alterations in lipid and lipoprotein metabolism during the APR of the inflammatory process have been reported (Khovidhunkit et al. 2004). Plasma triglyceride (TG) levels increase during bacterial and viral infections (Sammalkorpi et al. 1988). This increase is accompanied by an elevation in very low density lipoprotein (VLDL) concentration. In animal model studies, the administration of LPS and various cytokines such as TNF, IL-1, and IL-6 resulted in an increase of TG and VLDL via increased lipolysis in adipose tissue, reduced hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis, and induction of de novo hepatic fatty acid and TG synthesis (Khovidhunkit et al. 2004). Impaired VLDL clearance caused by impaired lipoprotein lipase activity in adipose tissue and muscles and decreased synthesis of ApoE probably contributes to VLDL elevation (Feingold et al. 1994, Hardardóttir et al. 1997). The effect of LPS and cytokines on cholesterol levels is species specific. In rodents, hypercholesterolemia mainly results from increased hepatic cholesterol synthesis caused by upregulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (Feingold et al. 1995). Other pathways leading to elevated cholesterol levels in rodents include the decrease in LDL clearance via downregulation of hepatic LDL receptors by LPS and the decrease in conversion of

μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά οξέα λόγω ελάττωσης της έκφρασης των CYP7A1, CYP27A1 και CYP7B1 στο ήπαρ που προκαλείται από τους LPS, τον TNF και την IL-1 (Liao και συν. 1999, Ebersole και Cappelli 2000). Στα πρωτεύοντα, οι LPS, ο TNF, η IL-2 και η IFN-β μεσολαβούν στη μείωση των επιπέδων LDL και HDL χοληστερόλης που παρατηρείται στη λοίμωξη/φλεγμονή (Khovidhunkit και συν. 2004). Οι ακριβείς οδοί της μεταβολής των επιπέδων χοληστερόλης στα πρωτεύοντα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Η πτώση της LDL πιθανώς οφείλεται εν μέρει στην αυξορύθμιση του υποδοχέα της LDL που προκαλείται από την IL-1 και τον TNF όπως αποδείχτηκε σε κύτταρα HepG2 ανθρώπινου ηπατώματος (Moorby και συν. 1992, Liao και Floren 1993). Στη διάρκεια της φλεγμονής παρατηρείται τυπικά μία γρήγορη μείωση των επιπέδων HDL και ApoA-I στο πλάσμα (Sammalkorpi και συν. 1988, Cabana και συν. 1989).

Το SAA μπορεί να εκτοπίσει την ApoA-I από την HDL και η ηπατική παραγωγή SAA αυξορρυθμίζεται σε υψηλό βαθμό ως απάντηση στην IL-1β, στην IL-6 και στον TNF-α (van der Westhuyzen και συν. 2007). Δεδομένου του κρίσιμου ρόλου της ApoA-I στην εκροή της χοληστερόλης από τα πλήρη με χοληστερόλη κύτταρα, ειδικά τα μακροφάγα, η εκτόπιση της ApoA-I από το SAA είχε θεωρηθεί ως αιτία της μείωσης της HDL και της επακόλουθης διαταραχής της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (Khovidhunkit και συν. 2004, van der Westhuyzen και συν. 2007). Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αμφισβητούν ότι το SAA είναι υπεύθυνο για αυτές τις μεταβολές καθώς η HDL της οξείας φάσης που περιέχει SAA προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη εκροή χοληστερόλης από τα πλήρη με χοληστερόλη μακροφάγα σε σχέση με τη φυσιολογική HDL (Tam και συν. 2002, van der Westhuyzen και συν. 2007).

Άλλος πιθανός μηχανισμός που εξηγεί τη μείωση της HDL είναι η μειορύθμιση του ATP-εξαρτώμενου καλυπτικού μεταφορέα A1 (ABCA1), η παρουσία του οποίου είναι αναγκαία στη κυτταροπλασματική μεμβράνη για την εκροή χοληστερόλης με τη μεσολάβηση της απολιποπρωτεΐνης. Οι LPS και οι κυτοκίνες μειορρυθμίζουν την έκφραση του ABCA1 στα μακροφάγα (Baranova και συν. 2002, Khovidhunkit και συν. 2003, McGillicuddy και συν. 2009).

Η μείωση της ακυλοτρανσφεράσης της λεκιθίνης:χοληστερόλης (LCAT) αποτελεί άλλο πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό μείωσης της HDL. Η LCAT περιέχεται στην HDL και μετατρέπει την ελεύθερη χοληστερόλη σε εστέρες, συμβάλλοντας έτσι στην εκροή χοληστερόλης. Οι LPS και ο TNF φαίνεται ότι μειώνουν τη δραστηριότητα της LCAT (Ettinger και συν. 1990, Ly και συν. 1995).

Η λιποπρωτεΐνη (a) (Lp(a)) θεωρείται προαθηρογόνο μόριο το οποίο συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑΝ (Clarke και συν. 2009). Υψηλά επίπεδα Lp(a) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με APR όπως ασθενείς σε μετεγχειρητική φάση ή ασθενείς με λοιμώξεις, νεοπλάσματα, ή PA (Wallberg-Jonsson και συν. 1995, Min και συν. 1997). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν αναφέρουν μεταβολή ή αναφέρουν ακόμη και μείωση της Lp(a) (Andreassen και συν. 1994, Mooser και συν. 2000). Παρά το σημαντικό αριθμό μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, η επίδραση της APR στα λιπιδικά επίπεδα δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και η κλινική σημασία της έκβασης της ΚΑΝ με πιθανές τροποποιήσεις των λιπιδικών επιπέδων θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με κλινικές μελέτες.

cholesterol to bile acids resulting from decreased expression of CYP7A1, CYP27A1, and CYP7B1 in liver caused by LPS, TNF, and IL-1 (Liao et al. 1999, Ebersole and Cappelli 2000). In primates, infection/inflammation decreases the levels of both LDL and HDL cholesterol; LPS, TNF, IL-2, and IFN-β mediate this decrease (Khovidhunkit et al. 2004). The precise pathways of the alteration in cholesterol levels in primates are not completely understood. LDL lowering is probably mediated at least in part by upregulation of the LDL receptor caused by IL-1 and TNF, as has been demonstrated in human hepatoma HepG2 cells (Moorby et al. 1992, Liao and Floren 1993). A rapid decrease of plasma HDL and ApoA-I levels typically occurs during inflammation (Sammalkorpi et al. 1988, Cabana et al. 1989).

SAA can displace ApoA-I from HDL and the hepatic production of SAA is highly upregulated in response to IL-1β, IL-6, and TNF-α (van der Westhuyzen et al. 2007). Given the crucial role of ApoA-I in cholesterol efflux from cholesterol-loaded cells, especially macrophages, the displacement of ApoA-I by SAA was assumed to be the reason for HDL reduction and the subsequent impairment of reverse cholesterol transport (Khovidhunkit et al. 2004, van der Westhuyzen et al. 2007). However, more recent data argue that SAA is responsible for these changes, because acute phase HDL containing SAA could achieve even greater cholesterol efflux from cholesterol-loaded macrophages than normal HDL (Tam et al. 2002, van der Westhuyzen et al. 2007).

Another potential mechanism explaining the reduction of HDL is the downregulation of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1), the presence of which is required in the plasma membrane for apolipoprotein-mediated cholesterol efflux. LPS and cytokines downregulate ABCA1 expression in macrophages (Baranova et al. 2002, Khovidhunkit et al. 2003, McGillicuddy et al. 2009).

The reduction of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) represents another potential mechanism explaining the decrease of HDL. LCAT is contained in HDL and converts free cholesterol into cholesteryl ester, thereby assisting this way in cholesterol efflux. LPS and TNF seem to decrease LCAT activity (Ettinger et al. 1990, Ly et al. 1995).

Lipoprotein (a) (Lp(a)) is considered a proatherogenic particle associated with a higher risk of CVD (Clarke et al. 2009). Elevated levels of Lp(a) have been reported in patients with APR, such as postoperative patients or patients with infections, tumors, or RA (Wallberg-Jonsson et al. 1995, Min et al. 1997). However, other studies reported no change or even a reduction in Lp(a) (Andreassen et al. 1994, Mooser et al. 2000). Although a substantial number of studies have been performed, the effect of APR on the lipid profile is not completely understood, and the clinical significance of CVD outcomes with potential alterations in the lipid profile still needs to be demonstrated with clinical trials.

APR και περιοδοντική νόσος

Η περιοδοντική νόσος είναι μία πολυπαραγοντική φλεγμονώδης νόσος που προκαλείται κυρίως από Gram-αρνητικά βακτήρια. Η περιοδοντική λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ μικροβιακής πρόκλησης και άμυνας του ξενιστή (Page και συν. 1997). Τα μικρόβια και/ή τα μικροβιακά προϊόντα προκαλούν μία τοπική φλεγμονώδη απάντηση που χαρακτηρίζεται από διήθηση πολυμορφοπύρηνων, λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων/μακροφάγων και μαστοκυττάρων (Lamster και Novak 1992, Darveau και συν. 1997). Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων παράγει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και MMPs που είναι σημαντικοί παράγοντες της καταστρεπτικής περιοδοντικής νόσου. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία προκαλώντας την APR που καταγράφεται ως αύξηση των επιπέδων των APPs (Baumann και Gaudie 1994).

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των APPs έχουν συσχετιστεί με διάφορες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους που περιλαμβάνουν την ουλίτιδα και την περιοδοντίτιδα (Kushner 1991, Nagy και συν. 1991, Loose και συν. 1993). Αυξημένες τιμές των APPs έχουν εντοπιστεί τόσο στο ΥΟΣ όσο και στους ουλικούς ιστούς στην πειραματική ουλίτιδα και στην περιοδοντίτιδα. Προφανώς οι μεταβολές της α2-μακροσφαιρίνης, της α1-αντιτρυψίνης και της CRP στο ΥΟΣ οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ξενιστή και των μικροβίων στο υποουλικό περιβάλλον (Kinane και συν. 1991, Sibraa και συν. 1991, Adonogianaki και συν. 1992, 1994, Yin και συν. 2000). Ωστόσο, καθώς η περιοδοντίτιδα εξελίσσεται, η τοπική αντίδραση του ξενιστή προκαλεί μια συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που εκφράζεται ως άνοδος των επιπέδων ορού των APPs. Η αύξηση αυτή ίσως απεικονίζει τόσο την περιοδοντική λοίμωξη όσο και την έκφραση της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Ranney 1991, Lamster και Novak 1992, Ebersole και συν. 1993, Seymour και συν. 1993, Page και συν. 1997). Επιπλέον, οι ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντίτιδα παρουσιάζουν τα πιο αυξημένα επίπεδα APPs και η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη αφού οι τιμές των APPs ίσως βοηθήσουν στον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου (Johnson και συν. 1988, Ebersole και συν. 1997, 2002).

Συγχρονικές και διαχρονικές μελέτες έχουν συσχετίσει την περιοδοντική φλεγμονή με αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ, διαβήτη και πρόωρο τοκετό (Mattila και συν. 1989, DeStefano και συν. 1993, Beck και συν. 1996, Offenbacher και συν. 1996, Garcia και συν. 2001, Cairo και συν. 2008). Τα τελευταία χρόνια, η χρησιμότητα των φλεγμονωδών δεικτών του ορού στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και στην πρόβλεψη του κινδύνου για ΚΑΝ έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον (Francisco και συν. 2006). Αν και οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας, του καπνίσματος, της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και άλλων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου των ΚΑΝ έχουν εδραιωθεί από καιρό, η αθηροσκλήρωση θεωρείται τελευταία ως χρόνια φλεγμονώδης νόσος που αναπτύσσεται αντιδραστικά σε τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος (Ross 1999b, Libby και συν. 2002, Libby 2006). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε ανθρώπους και ζώα έχει προτείνει ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί το πρώτο στάδιο της αθηροσκλήρωσης (Davignon και Ganz 2004). Επίπεδα CRP >2,0 mg/l φαίνεται ότι υποδηλώνουν μία υποκείμενη φλεγμονώδη διεργασία και αποτελούν πρόβλεψη αθηροσκληρωτικών επιπλοκών (Morrow και Ridker 2000, Ridker και

APR and periodontal disease

Periodontal disease is a multifactorial infectious disease that is predominantly induced by anaerobic Gram-negative bacteria. Periodontal infection is the result of an interaction between the microbial challenge and the host defense (Page et al. 1997). Bacteria and/or bacterial products provoke a local inflammatory response characterized by infiltration of polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, macrophages, and mast cells (Lamster and Novak 1992, Darveau et al. 1997). Stimulation of inflammatory cells produces proinflammatory cytokines and MMPs that are important factors in destructive periodontal disease. Proinflammatory cytokines are released into the bloodstream, eliciting the APR, which is monitored as an increase in APP levels (Baumann and Gaudie 1994).

Elevated concentration of APPs has been associated with various chronic inflammatory diseases, including gingivitis and periodontitis (Kushner 1991, Nagy et al. 1991, Loose et al. 1993). Increased values of APPs have been detected in both GCF and gingival tissues during experimental gingivitis and periodontitis. Presumably, alterations of α2-macroglobulin, α1-antitrypsin, and CRP in the GCF result from interactions between host and bacteria in the subgingival environment (Kinane et al. 1991, Sibraa et al. 1991, Adonogianaki et al. 1992, 1994, Yin et al. 2000). However, as periodontitis progresses, the localized host response causes a systematic inflammatory response, expressed with an increase in serum APP levels. This increase perhaps represents both the periodontal infection and the expression of the local inflammatory response (Ranney 1991, Lamster and Novak 1992, Ebersole et al. 1993, Seymour et al. 1993, Page et al. 1997). In addition, patients with severe periodontitis exhibit the greatest levels of APPs and this correlation may be a useful marker because APP values could help to identify high-risk subjects (Johnson et al. 1988, Ebersole et al. 1997, 2002).

Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies have associated periodontal inflammation and increased risk of CVD, diabetes, and preterm birth (Mattila et al. 1989, DeStefano et al. 1993, Beck et al. 1996, Offenbacher et al. 1996, Garcia et al. 2001, Cairo et al. 2008). The usefulness of serum inflammatory markers in early detection of atherosclerosis and in prediction of the risk of CVD has received greater interest in recent years (Francisco et al. 2006). Although the implications of obesity, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, and other traditional risk factors for CVD have been long established, atherosclerosis is currently accepted as a chronic inflammatory disease that develops in response to damage to the vessel wall (Ross 1999b, Libby et al. 2002, Libby 2006). A wide variety of human and animal studies have proposed endothelial dysfunction as the first step in atherosclerosis (Davignon and Ganz 2004). CRP levels >2.0 mg/l seem to reflect an underlying inflammatory process and are predictive of atherosclerotic complications (Morrow and Ridker 2000, Ridker and

Morrow 2003, Beckman και συν. 2005). Κατ' αναλογία, η ελάττωση των επιπέδων της CRP συσχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας (Ray και συν. 2005). Οι Persson και συν. (2005) συμπέραναν ότι τα άτομα με αυξημένα επίπεδα ορού hsCRP πάσχουν από περιοδοντίτιδα, ανεξάρτητα από την καρδιαγγειακή τους κατάσταση. Επιπλέον, τα επίπεδα ορισμένων APPs όπως η CRP και η απτοσφαιρίνη ήταν σημαντικά αυξημένα στον ορό των περιοδοντικών ασθενών σε σύγκριση με τα αυτά των περιοδοντικά υγίων ατόμων (Ebersole και συν. 1997). Άλλοι ερευνητές ανέφεραν μία θετική συσχέτιση μεταξύ CRP και προχωρημένης περιοδοντίτιδας, υποδεικνύοντας ενδεχόμενο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση (Slade και συν. 2000, Noack και συν. 2001). Κατ' αναλογία, περιοδοντικοί ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στον ορό και αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, τα οποία θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για KAN (Kweider και συν. 1993). Άλλες συγχρονικές έρευνες έχουν επίσης αναφέρει ότι οι περιοδοντικοί ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα CRP, αριθμού και λειτουργίας ουδετερόφιλων, επίπεδα IL-6 και σημαντικά αυξημένα επίπεδα ορού IL-1 και hs-CRP, συγκριτικά με υγιή άτομα (Fredriksson και συν. 1999, Loos και συν. 2000, Amar και συν. 2003). Οι Craig και συν. (2003) διερεύνησαν τη συσχέτιση της περιοδοντικής νόσου με την APR και υπέδειξαν ότι η καταστρεπτική περιοδοντίτιδα και η εξέλιξη της νόσου σχετίζονται με μεταβολές των παραγόντων της APR. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η περιοδοντίτιδα συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα CRP, γλυκόζης, ινωδογόνου και IL-18 και με μειωμένα επίπεδα IL-4 (Buhlin και συν. 2009). Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν μία σταθερή συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντικής φλεγμονής και των παραγόντων οξείας φάσεως.

Επειδή τα λιπίδια και οι λιποπρωτεΐνες έχουν σαφή σχέση με τα KAN, διερευνήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στις περιοδοντικές λοιμώξεις και στις τιμές τους στον ορό. Η περιοδοντίτιδα φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL και ολικής χοληστερόλης σε μη ανθρωποειδή πρωτεύοντα (Ebersole και συν. 2002). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές οι οποίοι κατέγραψαν αυξημένη χοληστερόλη, TGs και LDL σε περιοδοντικούς ασθενείς και μειωμένη HDL και τιμές σιδήρου σε περιοδοντικά υγιή άτομα (Cutler και συν. 1999, Noack και συν. 2000, Craig και συν. 2003).

Πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν ότι οι sPLA₂s συμβάλλουν στην έναρξη και μακρόχρονη παραμονή των φλεγμονωδών νοσημάτων (Six και Dennis 2000, Balsinde και συν. 2002, Oestvang και συν. 2003). Η σχέση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και στις sPLA₂ δεν έχει ερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό. Τα υψηλά επίπεδα LpPLA₂ που ανιχνεύτηκαν στο ΥΟΣ εθελοντών κατά τη διάρκεια πειραματικής ουλίτιδας, μειώθηκαν μετά την έναρξη της στοματικής υγιεινής (Baltas και συν. 1996). Παρομοίως, έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές LpPLA₂ στο ΥΟΣ περιοδοντικών ασθενών, οι οποίες μειώθηκαν σημαντικά μετά από μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία (Baltas και συν. 2000). Σε μια άλλη σχετική μελέτη, οι τιμές της LpPLA₂ πριν τη θεραπεία συσχετίστηκαν σημαντικά με κλινικές παραμέτρους της φλεγμονής και της περιοδοντικής καταστροφής, ενώ η τοπική θεραπεία μείωσε τα επίπεδα ορού της LpPLA₂ σε ποσοστό περίπου 10% (Losche και συν. 2005). Παρόμοια επίπεδα συνολικής δραστηριότητας LpPLA₂ καταγράφηκαν μεταξύ ασθενών με

Morrow 2003, Beckman et al. 2005). Accordingly, reduction of the CRP level is associated with decreased mortality and morbidity (Ray et al. 2005). Persson et al. (2005) concluded that subjects with increased serum hsCRP levels have periodontitis independently of the cardiovascular status. In addition, specific APPs such as CRP and haptoglobin were significantly elevated in serum from periodontitis patients compared with healthy individuals (Ebersole et al. 1997). Other researchers reported a positive correlation between CRP and severe periodontitis, suggesting a potential risk for atherosclerosis (Slade et al. 2000, Noack et al. 2001). Accordingly, periodontitis patients had increased levels of serum fibrinogen and elevated white blood cells that are considered important risk factors for CVD (Kweider et al. 1993). Other cross-sectional studies have also reported that patients with periodontitis exhibited elevated CRP levels, neutrophil function and count, and IL-6 levels, as well as significantly higher serum levels of IL-1 and hs-CRP compared with healthy individuals (Fredriksson et al. 1999, Loos et al. 2000, Amar et al. 2003). Craig et al. (2003) examined the relationship of periodontal disease with APR and suggested that destructive periodontitis and disease progression are associated with changes in APR reactants. In a recent case-control study, periodontitis was associated with increased levels of CRP, glucose, fibrinogen, and IL-18 and with decreased levels of IL-4 (Buhlin et al. 2009). In conclusion, these findings indicate consistent associations between periodontal inflammation and acute phase reactants.

Because lipids and lipoproteins are clearly related to CVD, the relationship between periodontal infections and their serum values has been examined. Periodontitis appeared to be related to elevated levels of LDL and total cholesterol in nonhuman primates (Ebersole et al. 2002). Similar results have been reported by other investigators, who found increased cholesterol, TGs, and LDL in periodontally diseased subjects and decreased HDL and iron values in periodontally healthy individuals (Cutler et al. 1999, Noack et al. 2000, Craig et al. 2003).

Recent reports indicate that sPLA₂s contribute to the initiation and perpetuation of inflammatory diseases (Six and Dennis 2000, Balsinde et al. 2002, Oestvang et al. 2003). The relationship between periodontal disease and sPLA₂ has not been extensively investigated. High levels of LpPLA₂ that have been detected in the GCF of volunteers during experimental gingivitis, decreased after the initiation of oral hygiene (Baltas et al. 1996). Similarly, increased values of LpPLA₂ in the GCF of periodontal patients have also been reported, which significantly decreased after nonsurgical periodontal therapy (Baltas et al. 2000). In another study, pretreatment values of LpPLA₂ significantly correlated with clinical parameters of inflammation and periodontal destruction, and local treatment lowered serum LpPLA₂ levels by almost 10% (Losche et al. 2005). Similar levels of total LpPLA₂ activity were monitored between subjects with gener-

γενικευμένη επιθετική περιοδοντίτιδα και υγιών ατόμων (Rufail και συν. 2005). Επιπρόσθετα, σημαντικά υψηλότερη δραστηριότητα sPLA₂ ανιχνεύτηκε στο ΥΟΣ των περιοδοντικών ασθενών σε σχέση με αυτό των υγιών ατόμων και η λεπτομερής ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία των ισομορφών sPLA₂-IIA, sPLA₂-V και sPLA₂-X. Αν και οι sPLA₂-IIA και sPLA₂-V ανιχνεύθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα ή απουσίαζαν από το ΥΟΣ των υγιών ατόμων και των περιοδοντικών ασθενών μετά από θεραπεία, η sPLA₂-X εντοπίστηκε στο ΥΟΣ των υγιών ατόμων και εμφανίστηκε να μειώνεται σε αντίστροφη σχέση με τον βαθμό της φλεγμονής (Koropouli και συν. 2005, 2006).

Οι φλεγμονώδεις δείκτες έχουν επίσης συσχετιστεί με την πρόβλεψη πρόωρου τοκετού και/ή τη γέννηση λιποβαρών νεογνών (Offenbacher και συν. 1996). Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται ο αριθμός των λευκοκυττάρων, η CRP, η IL-1β, η IL-6, η IL-8 και η αλκαλική φωσφατάση. Στις περισσότερες περιπτώσεις και για καλύτερη πρόβλεψη, οι δείκτες αυτοί συνδυάστηκαν με μετρήσεις του μήκους του τραχήλου (Vogel και συν. 2005, 2007). Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία σε εγκύους που ολοκληρώθηκε πριν από την 21η εβδομάδα της κύησης, δεν απέφερε μείωση των φλεγμονωδών δεικτών του ορού. Στις εγκύους με περιοδοντίτιδα, τα επίπεδα αυτών των δεικτών από τη 13η έως τη 17η και από τη 29η έως τη 32η εβδομάδα της κύησης δεν συσχετίστηκαν με το βάρος των νεογνών ή με τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Michalowicz και συν. 2009).

Ένα άλλο θέμα που έχει διερευνηθεί, χωρίς όμως σαφή αποτελέσματα, είναι εάν η περιοδοντική θεραπεία επηρεάζει τα επίπεδα των παραγόντων οξειδίας φάσης στην κυκλοφορία. Οι Ide και συν. (2004) ανέφεραν ότι μετά από υποουλική αποτρίγωση, οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα παρουσίασαν σημαντική αύξηση των TNF-α και IL-6 στην κυκλοφορία, αλλά η άνοδος αυτή δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη αύξηση της CRP. Επιπλέον, δύο άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι η αποτρίγωση και η ριζική απόξεση μόνο, δεν ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα ορού των IL-1α, IL-6 και TNF-α, 1 έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία (D'Aiuto και συν. 2007, Tonetti και συν. 2007). Παρομοίως, ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο με αποτρίγωση και ριζική απόξεση σε συνδυασμό με στίλβωση των δοντιών μια φορά το μήνα, δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες του ορού (Michalowicz και συν. 2009). Αντιθέτως, άλλες μελέτες ανέφεραν ότι η περιοδοντική θεραπεία οδήγησε στην ελάττωση των τιμών ορού της CRP (Mattila και συν. 2002, Iwamoto και συν. 2003, D'Aiuto και συν. 2004b). Ωστόσο, στις δύο τελευταίες μελέτες οι επιπτώσεις της περιοδοντικής θεραπείας τόσο στα επίπεδα ορού της CRP όσο και στη μείωση του κινδύνου συστηματικών νόσων θεωρήθηκε ασαφής λόγω των χαμηλών αρχικών τιμών CRP και της μικρής μείωσης των τιμών της CRP (Renvert και συν. 2009). Μία συνεδρία εντατικής περιοδοντικής θεραπείας συσχετίστηκε από τους D'Aiuto και συν. (2004a) με μία μακρόχρονη (1 εβδομάδα) APR, όπως εκτιμήθηκε από τις μεταβολές στον ορό των επιπέδων της CRP, του ινωδογόνου και της IL-6. Οι Tonetti και συν. (2007) ανέφεραν αύξηση των επιπέδων CRP και IL-1β, 24 ώρες μετά από μη χειρουργική θεραπεία. Μετά από 7 ημέρες, τα επίπεδα των δεικτών μειώθηκαν σε τιμές ανάλογες με αυτές της ομάδας ελέγχου, αν και η διαφορά παρέμεινε στατιστικά σημαντική για τις τιμές της CRP (Tonetti και συν. 2007). Επιπλέον, οι ίδιοι ερευνητές

αλιζαγgressive periodontitis and healthy individuals (Rufail et al. 2005). Furthermore, significantly higher sPLA₂ activity was detected in the GCF of periodontal patients than that of healthy individuals, and detailed analysis revealed the presence of sPLA₂-IIA, sPLA₂-V, and sPLA₂-X isoforms. Although sPLA₂-IIA and sPLA₂-V levels appeared to be lower or absent in the GCF of healthy subjects and periodontal patients after treatment, sPLA₂-X was detected in the GCF of healthy subjects and appeared to decrease in reverse correlation with the degree of inflammation (Koropouli et al. 2005, 2006).

Inflammatory biomarkers have also been associated with the prediction of preterm birth and/or the delivery of low birth weight infants (Offenbacher et al. 1996). These markers include blood cell counts, CRP, IL-1β, IL-6, IL-8, and alkaline phosphatase. In most cases, and for better prediction, these biomarkers were combined with measurement of cervical length (Vogel et al. 2005, 2007). A recent study reported that non-surgical periodontal mechanical therapy in pregnant women, provided before the 21st week of gestation, did not reduce serum inflammatory markers. In pregnant women with periodontitis, levels of these markers at 13 to 17 weeks and 29 to 32 weeks of gestation were not associated with infant birth weight or a risk for preterm birth (Michalowicz et al. 2009).

Another issue that has been investigated, with inconclusive results, is whether periodontal therapy affects the circulating levels of acute phase molecules. Ide et al. (2004) reported that patients with chronic periodontitis undergoing subgingival scaling show a significant elevation in circulating TNF-α and IL-6, but this increase was not accompanied by elevated CRP. In addition, two other studies demonstrated that scaling and root planing alone did not significantly reduce serum levels of IL-1α, IL-6, and TNF-α at 1 to 6 months after treatment (D'Aiuto et al. 2007, Tonetti et al. 2007). Similarly, a treatment protocol consisting of scaling and root planing followed by monthly tooth polishing failed to have an effect on serum markers (Michalowicz et al. 2009). In contrast, other studies reported that periodontal treatment resulted in decreased serum CRP values (Mattila et al. 2002, Iwamoto et al. 2003, D'Aiuto et al. 2004b). However, in the latter two studies, the impact of periodontal treatment on both the serum CRP levels and the risk for systemic diseases were considered to be unclear because of the relatively low baseline CRP levels and the minor reduction in the CRP values (Renvert et al. 2009). A single intensive session of periodontal therapy was associated by D'Aiuto et al. (2004a) with a consistent and long-lasting (1 week) APR, as assessed by changes in serum levels of CRP, fibrinogen, and IL-6. Tonetti et al. (2007) reported an increase in CRP and IL-1β levels 24 hours after nonsurgical periodontal therapy. After 7 days, the levels decreased to values similar to those in the control group, although a statistical difference was still noted for CRP values (Tonetti et al. 2007). Furthermore, the same investigators dem-

απέδειξαν ότι η εντατική περιοδοντική θεραπεία συσχετίζεται όχι μόνο με την APR, αλλά και με σημαντικές διαταραχές τόσο της ενδοθηλιακής όσο και της αιμοστατικής κατάστασης (D'Aiuto και συν. 2007). Σε μία άλλη μελέτη, οι 22 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αποτρύγωση και ριζική απόξεση, χειρουργική περιοδοντική θεραπεία και εξαγωγές καταδικασμένων δοντιών σε διάστημα 2 εβδομάδων, εμφάνισαν σημαντική μείωση στις τιμές ορού των CRP και IL-6 και βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία (Elter και συν. 2006). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι, σε γενικές γραμμές, υπάρχει μόνο μέτρια τεκμηρίωση ότι η μηχανική περιοδοντική θεραπεία ελαττώνει τις τιμές ορού της CRP (Paraskevas και συν. 2008b). Μείωση επιλεγμένων δεικτών της φλεγμονής στον ορό παρατηρήθηκε με διευρυμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιλάμβαναν χειρουργικές επεμβάσεις ή ευρεία χρήση τοπικών και συστηματικών αντιμικροβιακών (D'Aiuto και συν. 2005, Elter και συν. 2006, Paraskevas και συν. 2008b). Μία αιτιολογική έρευνα έδειξε ότι η περιοδοντική νόσος συσχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις ορού της IL-6 και του συνδέτη CD40, ο οποίος είναι αιμοπεταλιακό παράγωγο που σχετίζεται με τους μηχανισμούς πήξης. Μολονότι η IL-1 και η hs-CRP μειώθηκαν 3 μήνες μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, ο συνδέτης CD40 δεν ελαττώθηκε (Marcaccini και συν. 2009). Τέλος, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση CRx-102 (συνδυασμός διπυριδαμόλης και πρεδνιζολόνης) οδήγησε σε σημαντική μείωση της hs-CRP, της IL-6 και της INF- γ (Renvert και συν. 2009).

Συμπεράσματα

Τα περιοδοντικά νοσήματα χαρακτηρίζονται καλύτερα ως χρόνιες και μικρής έντασης λοιμώξεις με βραχείες περιόδους έντονης δραστηριότητας. Ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων τεκμηριώνει ότι η καταστρεπτική περιοδοντίτιδα και η εξέλιξη της νόσου σχετίζονται με αλλαγές των συστατικών του ορού που είναι συμβατές με την APR. Αξιόλογα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι χρόνιες στοματικές λοιμώξεις και η περιοδοντική φλεγμονή έχουν αξιοσημείωτες επιπτώσεις στη γενική υγεία.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις αλλαγές των επιπέδων αρκετών APPs, όπως η CRP, και στον αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών υποδεικνύουν ότι μία αύξηση των συστηματικών μεσολαβητών της φλεγμονής πιθανόν να σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο και μία άνοδος των συγκεντρώσεων της CRP μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ΚΑΝ. Έτσι, η APR ως επακόλουθο προχωρημένης ή εξελισσόμενης περιοδοντικής νόσου μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη της συμβολής της περιοδοντίτιδας σε διάφορες συστηματικές νόσους. Επιπλέον, η APR προσφέρει ένα πιθανό συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τα ΚΑΝ. Επειδή η περιοδοντική λοίμωξη προκαλεί μία χαμηλού βαθμού βακτηριαμία και μία ήπια APR, δύο κύριοι μηχανισμοί (που δρουν ανεξάρτητα ή συνεργικά) έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν αυτή τη συσχέτιση: (1) άμεσα, μέσω της αλληλεπίδρασης των περιοδοντικών βακτηρίων ή των μικροβιακών προϊόντων με το αρτηριακό τοίχωμα ή (2) έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης της APR που οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων των APPs, όπως η CRP, στην κυκλοφορία. Οι παράγοντες οξείας φάσεως ίσως σχετίζονται στενότερα με τις πλέον χρόνιες εκφράσεις των ΚΑΝ, όπως είναι ο σχηματισμός και η εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών, ενώ η έκθεση στα μι-

onstrated that intensive periodontal therapy is correlated not only with the APR, but also with significant perturbation of the endothelial and hemostatic status (D'Aiuto et al. 2007). In another study, 22 periodontitis patients treated with scaling and root planing, periodontal surgery, and extraction of hopeless teeth within a 2-week period, demonstrated a significant reduction of CRP and IL-6 serum values, as well as improved endothelial function (Elter et al. 2006). A recent meta-analysis concluded that, overall, there was only modest evidence that mechanical periodontal therapy reduces serum CRP (Paraskevas et al. 2008b). Reduction in selected serum inflammatory markers was observed with extensive treatment protocols involving surgery or the widespread use of local and systemic antimicrobials (D'Aiuto et al. 2005, Elter et al. 2006, Paraskevas et al. 2008b). An explanatory study showed that periodontal disease is associated with increased serum concentrations of IL-6 and CD40 ligand, a platelet product associated with coagulation events. Although IL-6 and hs-CRP decreased 3 months after nonsurgical periodontal therapy, the CD40 ligand did not decrease after therapy (Marcaccini et al. 2009). Finally, the results from a recent study indicated that the administration of CRx-102 (a combination of dipyridamole and prednisolone) resulted in a significant decrease in hs-CRP, IL-6, and INF- γ (Renvert et al. 2009).

Conclusions

Periodontal diseases are best characterized as chronic and low grade infections with short periods of acute activity. A growing body of evidence shows that destructive periodontitis and disease progression are associated with changes in serum components consistent with APR. Substantial scientific data support the hypothesis that chronic oral infections and periodontal inflammation have a considerable effect on systemic health.

A strong correlation occurs between the alteration in levels of several APPs, such as CRP, and increased risk of CVD. The results of various studies indicate that an increase in systemic inflammatory mediators may be related to periodontal disease and an elevation in CRP concentrations may increase the risk of CVD. Thus, APR precipitated by severe or progressing destructive periodontal disease could be useful as a biomarker of the contribution of periodontitis to various systemic diseases. Moreover, APR provides a possible mechanistic link between periodontitis and CVD. Because periodontal infection results in low-grade bacteremia and mild APR in affected patients, two main pathways (acting independently or collectively) have been proposed to explain the plausibility of this association: (1) directly by the interaction of the periodontal bacteria or bacterial products with the arterial wall, or (2) indirectly via the activation of APR that leads to increased circulating levels of APPs such as CRP. Acute phase reactants may be more closely associated with the more chronic aspects of CVD, such as formation and progression of arterial plaques, whereas bacterial

κρόβια ίσως σχετίζεται με τις περισσότερο οξείες εκδηλώσεις της ΣΝ και του εμφράγματος, όπως ο σχηματισμός θρόμβου. Έτσι, η περιοδοντική νόσος θα πρέπει να θεωρείται ως μία χρόνια στοματική λοίμωξη με ένα αριθμό κλινικών σημείων, παρά σαν μία οδοντοκεντρικά καθορισμένη οντότητα.

Συσσωρευμένα στοιχεία υποστηρίζουν την εμπλοκή της περιοδοντικής λοίμωξης ως μίας συστηματικής έκθεσης που προκαλεί βλάβη στα αγγεία. Επιπλέον, τα αποτελέσματα παρεμβατικών μελετών έδειξαν ότι ο έλεγχος των περιοδοντικών λοιμώξεων μπορεί να ελαττώσει τους φλεγμονώδεις δείκτες του ορού και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι θεραπείες είναι επαρκείς ή κατάλληλες για να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ακόμη και αν η συστηματική επίπτωση της περιοδοντικής θεραπείας χρειάζονται περαιτέρω έρευνα, οι οδοντίατροι και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τη συσχέτιση περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ και για το ενδεχόμενο όφελος της περιοδοντικής υγείας.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

exposure may be associated with the more acute aspects of CAD and stroke, such as thrombus formation. Hence, periodontal disease should be thought of as a chronic oral infection with a number of clinical signs, rather than as a dento-centrally defined entity.

Accumulating data support the involvement of periodontal infection as a systemic exposure that causes damage in vessels. Furthermore, results from intervention studies have demonstrated that the control of periodontal infections can reduce serum inflammatory biomarkers and improve endothelial function. However, it is not known whether these therapies are adequate or appropriate to reduce the risk of cardiovascular events. Although the systemic impact of periodontal treatment needs further investigation, dentists and patients should be informed about both the consistent association between periodontitis and CVD and the potential benefit of periodontal health.

Acknowledgments

The authors declare that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

Λάθη/παραλείψεις

Οι ακαδημαϊκοί τίτλοι και θέσεις του συγγραφέα Κ. Μαρκάκη δημοσιεύτηκαν λανθασμένα στην έντυπη μορφή του περιοδικού. Ωστόσο, οι ορθοί ακαδημαϊκοί τίτλοι και θέσεις εμφανίζονται στην ηλεκτρονική μορφή του άρθρου. Η συντακτική ομάδα λυπάται ειλικρινά για οποιαδήποτε πιθανή αναστάτωση έχει προκαλέσει αυτό το σφάλμα.

Erratum

The academic position and affiliations of co-author K. Markakis were incorrectly presented in the printed form of the journal. However, the correct position and affiliations appear in the online version of the paper. The editorial team sincerely apologizes for any inconvenience this error may have caused.

Βιβλιογραφία - References

- Ablin, J. N., Boguslavski, V., Aloush, V., Elkayam, O., Paran, D., Caspi, D. & George, J. (2006) Effect of anti-TNF α treatment on circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis. *Life Sciences* **79**, 2364-2369.
- Adibhatla, R. M., Dempsy, R. & Hatcher, J. F. (2008) Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. *Frontiers in Bioscience* **13**, 1250-1270.
- Adonogianaki, E., Mooney, J. & Kinane, D. F. (1992) The ability of gingival crevicular fluid acute phase proteins to distinguish healthy, gingivitis and periodontitis sites. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 98-102.
- Adonogianaki, E., Moughal, N. A., Mooney, J., Stirrups, D. R. & Kinane, D. F. (1994) Acute-phase proteins in gingival crevicular fluid during experimentally induced gingivitis. *Journal of Periodontal Research* **29**, 196-202.
- Aguirre, V., Uchida, T., Yenush, L., Davis, R. & White, M. F. (2000) The c-Jun N-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *The Journal of Biological Chemistry* **275**, 9047-9054.
- Akira, S. & Takeda, K. (2004) Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews. Immunology* **4**, 499-511.
- Akira, S., Uematsu, S. & Takeuchi, O. (2006) Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* **124**, 783-801.
- Alessi, M. C., Poggi, M. & Juhan-Vague, I. (2007). Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology* **18**, 240-245.
- Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T. E. & Vita, J. A. (2003) Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **23**, 1245-1249.
- Anderson, J. L. (2008) Lipoprotein-associated phospholipase A₂: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *The American Journal of Cardiology* **101**, 23F-33F.
- Andreassen, A. K., Berg, K. & Torsvik, H. (1994) Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. *Clinical Genetics* **46**, 410-416.
- Anthonsen, M. W., Stengel, D., Hourton, D., Ninio, E. & Johansen, B. (2000) Mildly oxidized LDL induces expression of group IIa secretory phospholipase A₂ in human monocyte-derived macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**, 1276-1282.
- Antonio, V., Brouillet, A., Janvier, B., Monne, C., Bereziat, G., Andreani, M. & Raymondjean, M. (2002) Transcriptional regulation of the rat type IIA phospholipase A₂ gene by cAMP and interleukin-1 β in vascular smooth muscle cells: interplay of the CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), nuclear factor-kappaB and Ets transcription factors. *The Biochemical Journal* **368**, 415-424.
- Antonopoulou, S., Demopoulos, C. A., Argyropoulos, D., Baltas, G., Kotsifaki, H. & Diamanti-Kipioti, A. (1998) Identification of a new endogenous platelet-activating factor-like molecule in gingival crevicular fluid. *The Biochemical Journal* **330**, 791-794.
- Arakawa, H., Qian, J. Y., Baatar, D., Karasawa, K., Asada, Y., Sasaguri, Y., Miller, E. R., Witztum, J. L. & Ueno, H. (2005) Local expression of platelet-activating factor-acetylhydrolase reduces accumulation of oxidized lipoproteins and inhibits inflammation, shear stress-induced thrombosis, and neointima formation in balloon-injured carotid arteries in nonhyperlipidemic rabbits. *Circulation* **111**, 3302-3309.
- Asano, K., Okamoto, S., Fukunaga, K., Shiomi, T., Mori, T., Iwata, M., Ikeda, Y. & Yamaguchi, K. (1999) Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **261**, 511-514.
- Atsuta, J., Sterbinsky, S. A., Plitt, J., Schwiebert, L. M., Bochner, B. S. & Schleimer, R. P. (1997) Phenotyping and cytokine regulation of the BEAS-2B human bronchial epithelial cell: demonstration of inducible expression of the adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* **17**, 571-582.
- Baker, P. J., Dixon, M., Evans, R. T., Dufour, L., Johnson, E. & Roopenian, D. C. (1999) CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infection and Immunity* **67**, 2804-2809.
- Ballou, S. P. & Cleveland, R. P. (1991) Binding of human C-reactive protein to monocytes: analysis by flow cytometry. *Clinical and Experimental Immunology* **84**, 329-335.
- Balsinde, J., Winstead, M. V. & Dennis, E. A. (2002) Phospholipase A(2) regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Letters* **531**, 2-6.
- Baltas, G., Kotsifaki, H., Antonopoulou, S., Diamanti-Kipioti, A. & Demopoulos, C. (2000) Implication of OH-PAF in periodontal inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 102.
- Baltas, G., Kotsifaki, H., Antonopoulou, S., Kipioti, A. & Demopoulos, C. A. (1996) Implication of PAF and acetylhydrolase (PAF-AH) activity in periodontal disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **416**, 135-141.
- Baranova, I., Vishnyakova, T., Bocharov, A., Chen, Z., Remaley, A. T., Stonik, J., Eggerman, T. L. & Patterson, A. P. (2002) Lipopolysaccharide down regulates both scavenger receptor B1 and ATP binding cassette transporter A1 in RAW cells. *Infection and Immunity* **70**, 2995-3003.
- Baumann, H. & Gauldie, J. (1994) The acute phase response. *Immunology Today* **15**, 74-80.
- Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P. S. & Offenbacher, S. (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology* **67**, 1123-1137.
- Beckman, J. A., Creager, M. A. & Libby, P. (2002) Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *The Journal of the American Medical Association* **287**, 2570-2581.
- Beckman, J. A., Preis, O., Ridker, P. M. & Gerhard-Herman, M. (2005) Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). *The American Journal of Cardiology* **96**, 1374-1378.
- Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J. D., Chang, M., Pan, Y. C., Mathison, J., Ulevitch, R. & Cerami, A. (1985) Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* **316**, 552-554.
- Beutler, B., Jiang, Z., Georgel, P., Crozat, K., Croker, B., Rutschmann, S., Du, X. & Hoebe, K. (2006) Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annual Review of Immunology* **24**, 353-389.
- Bisoendial, R. J., Kastelein, J. J., Peters, S. L., Levels, J. H., Birjmohun, R., Rotmans, J. I., Hartman, D., Meijers, J. C., Levi, M. & Stroes, E. S. (2007) Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic

- and hypercholesterolemic subjects. *Journal of Lipid Research* **48**, 952-960.
- Boekholdt, S. M., Keller, T. T., Wareham, N. J., Luben, R., Bingham, S. A., Day, N. E., Sandhu, M. S., Jukema, J. W., Kastelein, J. J., Hack, C. E. & Khaw, K. T. (2005) Serum levels of type II secretory phospholipase A₂ and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **25**, 839-846.
- Bosani, M., Ardizzone, S. & Porro, G. B. (2009) Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics* **3**, 77-97.
- Boyanovsky, B. B. & Webb, N. R. (2009) Biology of secretory phospholipase A₂. *Cardiovascular Drugs & Therapy* **23**, 61-72.
- Buckley, D. I., Fu, R., Freeman, M., Rogers, K. & Helfand, M. (2009) 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. *Annals of Internal Medicine* **151**, 483-495.
- Buhlin, K., Hultin, M., Norderyd, O., Persson, L., Pockley, A. G., Rabe, P., Klinge, B. & Gustafsson, A. (2009) Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **36**, 541-549.
- Cabana, V. G., Siegel, J. N. & Sabesin, S. M. (1989) Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research* **30**, 39-49.
- Cai, D., Yuan, M., Frantz, D. F., Melendez, P. A., Hansen, L., Lee, J. & Shoelson, S. E. (2005) Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Medicine* **11**, 183-190.
- Cairo, F., Castellani, S., Gori, A. M., Nieri, M., Baldelli, G., Abbate, R. & Pini-Prato, G. P. (2008) Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 465-472.
- Calabro, P., Willerson, J. T. & Yeh, E. T. (2003) Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* **108**, 1930-1932.
- Casas, J. P., Shah, T., Hingorani, A. D., Danesh, J. & Pepys, M. B. (2008) C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of Internal Medicine* **264**, 295-314.
- Cederholm, A., Svenungsson, E., Stengel, D., Fei, G. Z., Pockley, A. G., Ninio, E. & Frostegard, J. (2004) Platelet-activating factor-acetylhydrolase and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **50**, 2869-2876.
- Cermak, J., Key, N. S., Bach, R. R., Balla, J., Jacob, H. S. & Vercellotti, G. M. (1993) C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **82**, 513-520.
- Chen, H., Yang, S., Yang, Z., Ma, L., Jiang, D., Mao, J., Jiao, B. & Cai, Z. (2007a) Inhibition of GSK-3beta decreases NF-kappaB-dependent gene expression and impairs the rat liver regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry* **102**, 1281-1289.
- Chen, Y. H., Lin, S. J., Lin, F. Y., Wu, T. C., Tsao, C. R., Huang, P. H., Liu, P. L., Chen, Y. L. & Chen, J. W. (2007b) High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes* **56**, 1559-1568.
- Cirillo, P., Golino, P., Calabro, P., Cali, G., Ragni, M., De Rosa, S., Cimmino, G., Pacileo, M., De Palma, R., Forte, L., Gargiulo, A., Corigliano, F. G., Angri, V., Spagnuolo, R., Nitsch, L. & Chiariello, M. (2005) C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovascular Research* **68**, 47-55.
- Clarke, R., Peden, J. F., Hopewell, J. C., Kyriakou, T., Goel, A., Heath, S. C., Parish, S., Barlera, S., Franzosi, M. G., Rust, S., Bennett, D., Silveira, A., Malarstig, A., Green, F. R., Lathrop, M., Gigante, B., Leander, K., de Faire, U., Seedorf, U., Hamsten, A., Collins, R., Watkins, H. & Farrall, M. (2009) Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *The New England Journal of Medicine* **361**, 2518-2528.
- Collot-Teixeira, S., Martin, J., McDermott-Roe, C., Poston, R. & McGregor, J. L. (2007) CD36 and macrophages in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* **75**, 468-477.
- Colotta, F., Dower, S. K., Sims, J. E. & Mantovani, A. (1994) The type II 'decoy' receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1. *Immunology Today* **15**, 562-566.
- Cook, N. S. & Ubben, D. (1990) Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends in Pharmacological Sciences* **11**, 444-451.
- Craig, R. G., Yip, J. K., So, M. K., Boylan, R. J., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2003) Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *Journal of Periodontology* **74**, 1007-1016.
- Creagh, E. M. & O'Neill, L. A. (2006) TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends in Immunology* **27**, 352-357.
- Cronstein, B. N. (2007) Interleukin-6 – a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* **65** (Suppl. 1), S11-15.
- Cutler, C. W., Shinedling, E. A., Nunn, M., Jotwani, R., Kim, B. O., Nares, S. & Iacopino, A. M. (1999) Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *Journal of Periodontology* **70**, 1429-1434.
- D'Aiuto, F., Nibali, L., Mohamed-Ali, V., Vallance, P. & Tonetti, M. S. (2004a) Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *Journal of Periodontal Research* **39**, 294-299.
- D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J. & Tonetti, M. S. (2005) Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of Dental Research* **84**, 269-273.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D. & Tonetti, M. S. (2004b) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research* **83**, 156-160.
- D'Aiuto, F., Parkar, M. & Tonetti, M. S. (2007) Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 124-129.
- Daniels, L. B., Laughlin, G. A., Sarno, M. J., Bettencourt, R., Wolfert, R. L. & Barrett-Connor, E. (2008) Lipoprotein-associated phospholipase A₂ is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 913-919.
- Darveau, R. P., Tanner, A. & Page, R. C. (1997) The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000* **14**, 12-32.
- Davignon, J. & Ganz, P. (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* **109** (Suppl. III), 27-32.
- De Nardin, E. (2001) The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of Periodontology* **6**, 30-40.
- De Taeye, B., Smith, L. H. & Vaughan, D. E. (2005) Plasminogen

- activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology* **5**, 149-154.
- de Winther, M. P., Kanters, E., Kraal, G. & Hofker, M. H. (2005) Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **25**, 904-914.
- DeStefano, F., Anda, R. F., Kahn, H. S., Williamson, D. F. & Russell, C. M. (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal* **306**, 688-691.
- Devaraj, S., Kumaresan, P. R. & Jialal, I. (2004) Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **36**, 405-410.
- Dinarello, C. A. (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* **87**, 2095-2147.
- Dinarello, C. A. (2000) The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *The New England Journal of Medicine* **343**, 732-734.
- Dinarello, C. A. (2005) Interleukin-1beta. *Critical Care Medicine* **33** (Suppl. 12), S460-462.
- Divechev, D. & Schieffer, B. (2008) The secretory phospholipase A₂ group IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis? *Vascular Health and Risk Management* **4**, 597-604.
- Dixon, W. G. & Symmons, D. P. (2007) What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology. *Annals of the Rheumatic Diseases* **66**, 1132-1136.
- Ebersole, J. L. & Cappelli, D. (2000) Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000* **23**, 19-49.
- Ebersole, J. L., Cappelli, D., Mathys, E. C., Steffen, M. J., Singer, R. E., Montgomery, M., Mott, G. E. & Novak, M. J. (2002) Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Annals of Periodontology* **7**, 102-111.
- Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J. & Willmann, D. E. (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology* **107**, 347-352.
- Ebersole, J. L., Singer, R. E., Steffensen, B., Filloon, T. & Kornman, K. S. (1993) Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *Journal of Periodontal Research* **28**, 543-546.
- Eitzman, D. T., Westrick, R. J., Nabel, E. G. & Ginsburg, D. (2000) Plasminogen activator inhibitor-1 and vitronectin promote vascular thrombosis in mice. *Blood* **95**, 577-580.
- Elokda, H., Abou-Gharbia, M., Hennen, J. K., McFarlane, G., Mugford, C. P., Krishnamurthy, G. & Crandall, D. L. (2004) Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1: design, synthesis, and preclinical characterization. *Journal of Medicinal Chemistry* **47**, 3491-3494.
- Elter, J. R., Hinderliter, A. L., Offenbacher, S., Beck, J. D., Caughey, M., Brodala, N. & Madianos, P. N. (2006) The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *American Heart Journal* **151**, 47.
- Emeis, J. J. & Kooistra, T. (1986) Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *The Journal of Experimental Medicine* **163**, 1260-1266.
- Ettinger, W. H., Miller, L. D., Albers, J. J., Smith, T. K. & Parks, J. S. (1990) Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys. *Journal of Lipid Research* **31**, 1099-1107.
- Feingold, K. R., Marshall, M., Gulli, R., Moser, A. H. & Grunfeld, C. (1994) Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arteriosclerosis and Thrombosis* **14**, 1866-1872.
- Feingold, K. R., Pollock, A. S., Moser, A. H., Shigenaga, J. K. & Grunfeld, C. (1995) Discordant regulation of proteins of cholesterol metabolism during the acute phase response. *Journal of Lipid Research* **36**, 1474-1482.
- Ferro, T. J., Hocking, D. C. & Johnson, A. (1993) Tumor necrosis factor-alpha alters pulmonary vasoreactivity via neutrophil-derived oxidants. *The American Journal of Physiology* **265**, L462-471.
- Flood, C., Gustafsson, M., Pitas, R. E., Arnaboldi, L., Walzem, R. L. & Boren, J. (2004) Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **24**, 564-570.
- Fonseca, J. E., Santos, M. J., Canhao, H. & Choy, E. (2009) Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity Reviews* **8**, 538-542.
- Fonseca, V. A. (2007) Early identification and treatment of insulin resistance: impact on subsequent prediabetes and type 2 diabetes. *Clinical Cornerstone* **8** (Suppl. 7), S7-18.
- Forsyth, C. B., Solovjov, D. A., Ugarova, T. P. & Plow, E. F. (2001) Integrin alpha(M)beta(2)-mediated cell migration to fibrinogen and its recognition peptides. *The Journal of Experimental Medicine* **193**, 1123-1133.
- Francisco, G., Hernandez, C. & Simo, R. (2006) Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clinica Chimica Acta* **369**, 1-16.
- Fredriksson, M. I., Figueredo, C. M., Gustafsson, A., Bergström, K. G. & Asman, B. E. (1999) Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of Periodontology* **70**, 1355-1360.
- Fuentes, L., Hernandez, M., Nieto, M. L. & Sanchez Crespo, M. (2002) Biological effects of group IIA secreted phospholipase A(2). *FEBS Letters* **531**, 7-11.
- Gabay, C. (2006) Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy* **8** (Suppl. 2), S3.
- Gabay, C. & Kushner, I. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* **340**, 448-454.
- Garcia, R. I., Henshaw, M. M. & Krall, E. A. (2001) Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000* **25**, 21-36.
- Garza, C. A., Montori, V. M., McConnell, J. P., Somers, V. K., Kullo, I. J. & Lopez-Jimenez, F. (2007) Association between lipoprotein-associated phospholipase A₂ and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proceedings* **82**, 159-165.
- Giannakis, E., Male, D. A., Ormsby, R. J., Mold, C., Jokiranta, T. S., Ranganathan, S. & Gordon, D. L. (2001) Multiple ligand binding sites on domain seven of human complement factor H. *International Immunopharmacology* **1**, 433-443.
- Gillham, J. C., Myers, J. E., Baker, P. N. & Taggart, M. J. (2008) TNF-alpha alters nitric oxide- and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasodilatation in human omental arteries. *Hypertension in Pregnancy* **27**, 29-38.
- Graves, D. (2008) Cytokines that promote periodontal tissue de-

- struction. *Journal of Periodontology* **79**, 1585-1591.
- Grignani, G. & Maiolo, A. (2000) Cytokines and hemostasis. *Haematologica* **85**, 967-972.
- Grisar, J., Aletaha, D., Steiner, C. W., Kapral, T., Steiner, S., Saemann, M., Schwarzwinger, I., Buranyi, B., Steiner, G. & Smolen, J. S. (2007) Endothelial progenitor cells in active rheumatoid arthritis: effects of tumour necrosis factor and glucocorticoid therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* **66**, 1284-1288.
- Grisar, J., Aletaha, D., Steiner, C. W., Kapral, T., Steiner, S., Seidinger, D., Weigel, G., Schwarzwinger, I., Wolozczuk, W., Steiner, G. & Smolen, J. S. (2005) Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* **111**, 204-211.
- Gu, K., Cowie, C. C. & Harris, M. I. (1998) Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* **21**, 1138-1145.
- Hack, C. E., Wolbink, G. J., Schalkwijk, C., Speijer, H., Hermens, W. T. & van den Bosch, H. (1997) A role for secretory phospholipase A₂ and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunology Today* **18**, 111-115.
- Hakkinen, T., Luoma, J. S., Hiltunen, M. O., Macphee, C. H., Milliner, K. J., Patel, L., Rice, S. Q., Tew, D. G., Karkola, K. & Yla-Herttuala, S. (1999) Lipoprotein-associated phospholipase A₂, platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **19**, 2909-2917.
- Hansson, M. (2005) Receptor binding occurrence and plasma levels of natriuretic peptides in response to sympathectomy. *Microscopy Research and Technique* **67**, 90-99.
- Hardardóttir, I., Sipe, J., Moser, A. H., Fielding, C. J., Feingold, K. R. & Grunfeld, C. (1997) LPS and cytokines regulate extra hepatic mRNA levels of apolipoproteins during the acute phase response in Syrian hamsters. *Biochimica et Biophysica Acta* **1344**, 210-220.
- Harley, S. L., Sturge, J. & Powell, J. T. (2000) Regulation by fibrinogen and its products of intercellular adhesion molecule-1 expression in human saphenous vein endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**, 652-658.
- Harris, T. B., Ferrucci, L., Tracy, R. P., Corti, M. C., Wacholder, S., Ettinger, W. H., Jr., Heimovitz, H., Cohen, H. J. & Wallace, R. (1999) Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American Journal of Medicine* **106**, 506-512.
- Heinrich, P. C., Castell, J. V. & Andus, T. (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *The Biochemical Journal* **265**, 621-636.
- Henry, M., Tregouët, D. A., Alessi, M. C., Aillaud, M. F., Visvikis, S., Siest, G., Tired, L. & Juhan-Vague, I. (1998) Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **18**, 84-91.
- Hiramoto, M., Yoshida, H., Imaizumi, T., Yoshimizu, N. & Satoh, K. (1997) A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279-->Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke* **28**, 2417-2420.
- Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C. Z., Uysal, K. T., Maeda, K., Karin, M. & Hotamisligil, G. S. (2002) A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420**, 333-336.
- Hirschfield, G. M., Gallimore, J. R., Kahan, M. C., Hutchinson, W. L., Sabin, C. A., Benson, G. M., Dhillon, A. P., Tennent, G. A. & Pepys, M. B. (2005) Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 8309-8314.
- Huber, S. A., Sakkinen, P., Conze, D., Hardin, N. & Tracy, R. (1999) Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **19**, 2364-2367.
- Hurt-Camejo, E. & Camejo, G. (1997) Potential involvement of type II phospholipase A₂ in atherosclerosis. *Atherosclerosis* **132**, 1-8.
- Hurt-Camejo, E., Camejo, G., Peilot, H., Oorni, K. & Kovanen, P. (2001) Phospholipase A(2) in vascular disease. *Circulation Research* **89**, 298-304.
- Hurt-Camejo, E., Camejo, G. & Sartipy, P. (2000) Phospholipase A2 and small, dense low-density lipoprotein. *Current Opinion in Lipidology* **11**, 465-471.
- Ibeas, E., Fuentes, L., Martín, R., Hernández, M. & Nieto, M. L. (2009) Secreted phospholipase A₂ type IIA as a mediator connecting innate and adaptive immunity: new role in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* **81**, 54-63.
- Ide, M., Jagdev, D., Coward, P. Y., Crook, M., Barclay, G. R. & Wilson, R. F. (2004) The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *Journal of Periodontology* **75**, 420-428.
- Iwamoto, Y., Nishimura, F., Soga, Y., Takeuchi, K., Kurihara, M., Takashiba, S. & Murayama, Y. (2003) Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **74**, 1231-1236.
- Jensen, L. E. & Whitehead, A. S. (1998) Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *The Biochemical Journal* **334** (Pt 3), 489-503.
- Jilka, R. L., Weinstein, R. S., Parfitt, A. M. & Manolagas, S. C. (2007) Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *Journal of Bone and Mineral Research* **22**, 1492-1501.
- Johnson, N. W., Griffiths, G. S., Wilton, J. M., Maiden, M. F., Curtis, M. A., Gillett, I. R., Wilson, D. T. & Sterne, J. A. (1988) Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 276-282.
- Kamath, S. & Lip, G. Y. (2003) Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Quarterly Journal of Medicine* **96**, 711-729.
- Karabina, S. A. & Ninio, E. (2006) Plasma PAF-acetylhydrolase: an unfulfilled promise? *Biochimica et Biophysica Acta* **1761**, 1351-1358.
- Kawashima, S. & Yokoyama, M. (2004) Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **24**, 998-1005.
- Kessler, P., Popp, R., Busse, R. & Schini-Kerth, V. B. (1999) Proinflammatory mediators chronically downregulate the formation of the endothelium-derived hyperpolarizing factor in arteries via a nitric oxide/cyclic GMP-dependent mechanism. *Circulation* **99**, 1878-1884.
- Khovidhunkit, W., Kim, M. S., Memon, R. A., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Feingold, K. R. & Grunfeld, C. (2004) Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal*

- of *Lipid Research* **45**, 1169-1196
- Khovidhunkit, W., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Grunfeld, C. & Feingold, K. R. (2003) Endotoxin down-regulates ABCG5 and ABCG8 in mouse liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 murine macrophages: differential role of LXR. *Journal of Lipid Research* **44**, 1728-1736
- Kinane, D. F., Adonogianaki, E., Moughal, N., Winstanley, F. P., Mooney, J. & Thornhill, M. (1991) Immunocytochemical characterization of cellular infiltrate, related endothelial changes and determination of GCF acute-phase proteins during human experimental gingivitis. *Journal of Periodontal Research* **26**, 286-288.
- Kishimoto, T. (1989) The biology of interleukin-6. *Blood* **74**, 1-10.
- Koenig, W., Lowel, H., Baumert, J. & Meisinger, C. (2004) C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* **109**, 1349-1353.
- Kofler, S., Nickel, T. & Weis, M. (2005) Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clinical Science* **108**, 205-213.
- Koike, T., Kitajima, S., Yu, Y., Nishijima, K., Zhang, J., Ozaki, Y., Morimoto, M., Watanabe, T., Bhakdi, S., Asada, Y., Chen, Y. E. & Fan, J. (2009) Human C-reactive protein does not promote atherosclerosis in transgenic rabbits. *Circulation* **120**, 2088-2094.
- Koj, A. (1996) Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta* **1317**, 84-94.
- Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Skorija, K. S., Ladich, E., Kutys, R., Makuria, A. T. & Virmani, R. (2006) Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **26**, 2523-2529.
- Koropouli, M. K., Markakis, C. P., Baltas, G. & Kotsifaki, E. (2005). Secretory phospholipase A2 (sPLA2) activity in periodontitis (abstract). *Chemistry and Physics of Lipids* **136**, 150.
- Koropouli, M. K., Markakis, C. P., Papageorgiou, E. & Kotsifaki, E. (2006). Identification of group IIA and V secretory phospholipases A2 in gingival crevicular fluid of periodontal patients (abstract). *Chemistry and Physics of Lipids* **143**, 66.
- Kougias, P., Chai, H., Lin, P. H., Lumsden, A. B., Yao, Q. & Chen, C. (2006) Lysophosphatidylcholine and secretory phospholipase A₂ in vascular disease: mediators of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Medical Science Monitor* **12**, RA5-16.
- Kovacs, A., Tornvall, P., Nilsson, R., Tegner, J., Hamsten, A. & Björkegren, J. (2007) Human C-reactive protein slows atherosclerosis development in a mouse model with human-like hypercholesterolemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 13768-13773.
- Kugiyama, K., Ota, Y., Sugiyama, S., Kawano, H., Doi, H., Soejima, H., Miyamoto, S., Ogawa, H., Takazoe, K. & Yasue, H. (2000) Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A₂ in patients with unstable angina pectoris. *The American Journal of Cardiology* **86**, 718-722.
- Kugiyama, K., Ota, Y., Takazoe, K., Moriyama, Y., Kawano, H., Miyao, Y., Sakamoto, T., Soejima, H., Ogawa, H., Doi, H., Sugiyama, S. & Yasue, H. (1999) Circulating levels of secretory type II phospholipase A₂ predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* **100**, 1280-1284.
- Kumagai, K., Ando, Y., Kiyosawa, N., Ito, K., Kawai, R., Yamoto, T., Manabe, S. & Teranishi, M. (2006) Toxicoproteomic investigation of the molecular mechanisms of cycloheximide-induced hepatocellular apoptosis in rat liver. *Toxicology* **228**, 299-309.
- Kumar, H., Kawai, T. & Akira, S. (2009) Toll-like receptors and innate immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **388**, 621-625.
- Kumon, Y., Loose, L. D., Birbara, C. A. & Sipe, J. D. (1997) Rheumatoid arthritis exhibits reduced acute phase and enhanced constitutive serum amyloid A protein in synovial fluid relative to serum. A comparison with C-reactive protein. *The Journal of Rheumatology* **24**, 14-19.
- Kushner, I. (1991) C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis and Rheumatism* **34**, 1065-1068.
- Kweider, M., Lowe, G. D., Murray, G. D., Kinane, D. F. & McGowan, D. A. (1993) Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scottish Medical Journal* **38**, 73-74.
- Lamster, I. B. & Novak, M. J. (1992) Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* **3**, 31-60.
- Lanman, R. B., Wolfert, R. L., Fleming, J. K., Jaffe, A. S., Roberts, W. L., Warnick, G. R. & McConnell, J. P. (2006) Lipoprotein-associated phospholipase A₂: review and recommendation of a clinical cut point for adults. *Preventive Cardiology* **9**, 138-143.
- Lavi, S., McConnell, J. P., Rihal, C. S., Prasad, A., Mathew, V., Lerman, L. O. & Lerman, A. (2007) Local production of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* **115**, 2715-2721.
- Lee, P., Peng, H., Gelbart, T., Wang, L. & Beutler, E. (2005) Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 1906-1910.
- Lerman, A. & McConnell, J. P. (2008) Lipoprotein-associated phospholipase A₂: a risk marker or a risk factor? *The American Journal of Cardiology* **101**, 11F-22F.
- Lerner, U. H. (2006) Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research* **85**, 596-607.
- Li, H. & Förstermann, U. (2009) Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system. *Current Pharmaceutical Design* **15**, 3133-3145.
- Li, J. J. & Chen, X. J. (2003) Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide. *Coronary Artery Disease* **14**, 329-334.
- Li, L., Roumeliotis, N., Sawamura, T. & Renier, G. (2004) C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circulation Research* **95**, 877-883.
- Liao, W. & Floren, C. H. (1993) Tumor necrosis factor up-regulates expression of low-density lipoprotein receptors on HepG2 cells. *Hepatology* **17**, 898-907.
- Liao, W., Rudling, M. & Angelin, B. (1999) Endotoxin suppresses mouse hepatic low-density lipoprotein-receptor expression via a pathway independent of the toll-like receptor 4. *Hepatology* **30**, 1252-1256.
- Libby, P. (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition* **83**, 456S-460S.
- Libby, P., Ridker, P. M. & Maseri, A. (2002) Inflammation and

- atherosclerosis. *Circulation* **105**, 1135-1143.
- Lind, L. (2003). Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **169**, 203-214.
- Lind, P., Hedblad, B., Stavenow, L., Janzon, L., Eriksson, K. F. & Lindgarde, F. (2001) Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **21**, 452-458.
- Liuzzo, G., Santamaria, M., Biasucci, L. M., Narducci, M., Colafrancesco, V., Porto, A., Brugaletta, S., Pinnelli, M., Rizzello, V., Maseri, A. & Crea, F. (2007) Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *Journal of the American College of Cardiology* **49**, 185-194.
- Lombardo, A., Biasucci, L. M., Lanza, G. A., Coli, S., Silvestri, P., Cianflone, D., Liuzzo, G., Burzotta, F., Crea, F. & Maseri, A. (2004) Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* **109**, 3158-3163.
- Loos, B. G., Craandijk, J., Hoek, F. J., Wertheim-van Dillen, P. M. & van der Velden, U. (2000) Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of Periodontology* **71**, 1528-1534.
- Loose, L. D., Sipe, J. D., Kirby, D. S., Kraska, A. R., Weiner, E. S., Shanahan, W. R., Leeming, M. R., Farrow, P., Stack, C. B. & Ting, N. (1993) Reduction of acute-phase proteins with tenidap sodium, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug. *British Journal of Rheumatology* **32** (Suppl. 3), 19-25.
- Losche, W., Marshal, G. J., Apatzidou, D. A., Krause, S., Kocher, T. & Kinane, D. F. (2005) Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 640-644.
- Luheshi, N. M., Rothwell, N. J. & Brough, D. (2009) Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: implications for anti-interleukin-1 therapy. *British Journal of Pharmacology* **157**, 1318-1329.
- Ly, H., Francone, O. L., Fielding, C. J., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Grunfeld, C. & Feingold, K. R. (1995) Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters. *Journal of Lipid Research* **36**, 1254-1263.
- Madhok, R., Crilly, A., Watson, J. & Capell, H. A. (1993) Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases* **52**, 232-234.
- Maki-Petaja, K. M., Hall, F. C., Booth, A. D., Wallace, S. M., Yasmin, Bearcroft, P. W., Harish, S., Furlong, A., McEniery, C. M., Brown, J. & Wilkinson, I. B. (2006) Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* **114**, 1185-1192.
- Mallat, Z., Benessiano, J., Simon, T., Ederhy, S., Sebella-Arquelles, C., Cohen, A., Huart, V., Wareham, N. J., Luben, R., Khaw, K. T., Tedgui, A. & Boekholdt, S. M. (2007) Circulating secretory phospholipase A₂ activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **27**, 1177-1183.
- Männel, D. N. & Echtenacher, B. (2000) TNF in the inflammatory response. *Chemical Immunology* **74**, 141-161.
- Marcaccini, A. M., Meschiari, C. A., Sorgi, C. A., Saraiva, M. C., de Souza, A. M., Faccioli, L. H., Tanus-Santos, J. E., Novaes, A. B. & Gerlach, R. F. (2009) Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *Journal of Periodontology* **80**, 594-602.
- Mattila, K., Vesanen, M., Valtonen, V., Nieminen, M., Palosuo, T., Rasi, V. & Asikainen, S. (2002) Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infectious Diseases* **2**, 30.
- Mattila, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., Rasi, V. P., Kesaniemi, Y. A., Syrjala, S. L., Jungell, P. S., Isoluoma, M., Hietaniemi, K. & Jokinen, M. J. (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *British Medical Journal* **298**, 779-781.
- Matzinger, P. (2002) The danger model: a renewed sense of self. *Science* **296**, 301-305.
- McConnell, J. P. & Hoefner, D. M. (2006) Lipoprotein-associated phospholipase A₂. *Clinics in Laboratory Medicine* **26**, 679-697.
- McGillicuddy, F. C., de la Llera Moya, M., Hinkle, C. C., Joshi, M. R., Chiquoine, E. H., Billheimer, J. T., Rothblat, G. H. & Reilly, M. P. (2009) Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation* **119**, 1135-1145.
- Menschikowski, M., Rosner-Schiering, A., Eckey, R., Mueller, E., Koch, R. & Jaross, W. (2000) Expression of secretory group IIA phospholipase A₂ in relation to the presence of microbial agents, macrophage infiltrates, and transcripts of proinflammatory cytokines in human aortic tissues. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**, 751-762.
- Meylan, E., Tschopp, J. & Karin, M. (2006) Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* **442**, 39-44.
- Michalowicz, B. S., Novak, M. J., Hodges, J. S., DiAngelis, A., Buchanan, W., Papapanou, P. N., Mitchell, D. A., Ferguson, J. E., Lupo, V., Bofill, J., Matseoane, S., Steffen, M. & Ebersole, J. L. (2009) Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *Journal of Periodontology* **80**, 1731-1741.
- Miggin, S. M. & O'Neill, L. A. (2006) New insights into the regulation of TLR signaling. *Journal of Leukocyte Biology* **80**, 220-226.
- Mikhailidis, D. P., Barradas, M. A., Maris, A., Jeremy, J. Y. & Dandona, P. (1985) Fibrinogen mediated activation of platelet aggregation and thromboxane A₂ release: pathological implications in vascular disease. *Journal of Clinical Pathology* **38**, 1166-1171.
- Min, W. K., Lee, J. O. & Huh, J. W. (1997) Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clinical Chemistry* **43**, 1891-1895.
- Mogensen, T. H. (2009) Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiology Reviews* **22**, 240-273.
- Mohler, E. R., 3rd, Ballantyne, C. M., Davidson, M. H., Hanefeld, M., Ruilope, L. M., Johnson, J. L. & Zalewski, A. (2008) The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 1632-1641.

- Moorby, C. D., Gherardi, E., Dovey, L., Godliman, C. & Bowyer, D. E. (1992) Transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 beta stimulate LDL receptor activity in Hep G2 cells. *Atherosclerosis* **97**, 21-28.
- Moore, K. J. & Freeman, M. W. (2006) Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **26**, 1702-1711.
- Mooser, V., Berger, M. M., Tappy, L., Cayeux, C., Marcovina, S. M., Darioli, R., Nicod, P. & Chiolero, R. (2000) Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**, 1137-1142.
- Morange, P. E., Bastelica, D., Bonzi, M. F., Van Hoef, B., Colleen, D., Juhan-Vague, I. & Lijnen, H. R. (2002) Influence of t-pA and u-PA on adipose tissue development in a murine model of diet-induced obesity. *Thrombosis and Haemostasis* **87**, 306-310.
- Morrow, D. A. & Ridker, P. M. (2000) C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *The Medical Clinics of North America* **84**, 149-161.
- Moshage, H. (1997) Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of Pathology* **181**, 257-266.
- Mukhopadhyay, S., Hoidal, J. R. & Mukherjee, T. K. (2006) Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research* **7**, 125.
- Münzel, T., Sinning, C., Post, F., Warnholtz, A. & Schulz, E. (2008) Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Annals of Medicine* **40**, 180-196.
- Nagy, K., Kassay, L. & Velkey, L. (1991) Measurement of the inflammatory activity by the help of serum acute-phase proteins in juvenile chronic arthritis. *Acta Universitatis Carolinae Medica* **37**, 41-45.
- Nakahara, H., Song, J., Sugimoto, M., Hagihara, K., Kishimoto, T., Yoshizaki, K. & Nishimoto, N. (2003) Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **48**, 1521-1529.
- Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J. & De Nardin, E. (2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* **72**, 1221-1227.
- Noack, B., Jachmann, I., Roscher, S., Sieber, L., Kopprasch, S., Luck, C., Hanefeld, M. & Hoffmann, T. (2000) Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *Journal of Periodontology* **71**, 898-903.
- Oestvang, J., Anthonsen, M. W. & Johansen, B. (2003) Role of secretory and cytosolic phospholipase A₂ enzymes in lysophosphatidylcholine-stimulated monocyte arachidonic acid release. *FEBS Letters* **555**, 257-262.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. & Beck, J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* **67**, 1103-1113.
- Ohsugi, Y. (2007) Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **30**, 2001-2006.
- Okada, M., Kitahara, M., Kishimoto, S., Matsuda, T., Hirano, T. & Kishimoto, T. (1988) IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *Journal of Immunology* **141**, 1543-1549.
- Packard, C. J., O'Reilly, D. S., Caslake, M. J., McMahon, A. D., Ford, I., Cooney, J., Macphree, C. H., Suckling, K. E., Krishna, M., Wilkinson, F. E., Rumley, A. & Lowe, G. D. (2000) Lipoprotein-associated phospholipase A₂ as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England Journal of Medicine* **343**, 1148-1155.
- Packard, R. R. & Libby, P. (2008) Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* **54**, 24-38.
- Paffen, E. & DeMaat, M. P. (2006) C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovascular Research* **71**, 30-39.
- Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J. & Kornman, K. S. (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* **14**, 216-248.
- Paraskevas, K. I., Baker, D. M., Vrentzos, G. E. & Mikhailidis, D. P. (2008a) The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thrombosis Research* **122**, 1-12.
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D. & Loos, B. G. (2008b) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 277-290.
- Pasceri, V., Willerson, J. T. & Yeh, E. T. (2000) Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* **102**, 2165-2168.
- Pascual, M., Nieto, A., Mataran, L., Balsa, A., Pascual-Salcedo, D. & Martin, J. (2000) IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes and Immunity* **1**, 338-340.
- Paul, A., Ko, K. W., Li, L., Yeheor, V., McCrory, M. A., Szalai, A. J. & Chan, L. (2004) C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* **109**, 647-655.
- Peilot, H., Rosengren, B., Bondjers, G. & Hurt-Camejo, E. (2000) Interferon-gamma induces secretory group IIA phospholipase A₂ in human arterial smooth muscle cells. Involvement of cell differentiation, STAT-3 activation, and modulation by other cytokines. *The Journal of Biological Chemistry* **275**, 22895-22904.
- Pepys, M. B., Hirschfield, G. M., Tennent, G. A., Gallimore, J. R., Kahan, M. C., Bellotti, V., Hawkins, P. N., Myers, R. M., Smith, M. D., Polara, A., Cobb, A. J., Ley, S. V., Aquilina, J. A., Robinson, C. V., Sharif, I., Gray, G. A., Sabin, C. A., Jenvey, M. C., Kolstoe, S. E., Thompson, D. & Wood, S. P. (2006) Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* **440**, 1217-1221.
- Persson, G. R., Pettersson, T., Ohlsson, O. & Renvert, S. (2005) High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 219-224.
- Pizarro, T. T. & Cominelli, F. (2007) Cloning IL-1 and the birth of a new era in cytokine biology. *Journal of Immunology* **178**, 5411-5412.
- Podrez, E. A., Poliakov, E., Shen, Z., Zhang, R., Deng, Y., Sun, M., Finton, P. J., Shan, L., Gugiu, B., Fox, P. L., Hoff, H. F., Salomon, R. G. & Hazen, S. L. (2002) Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36. *The Journal of Biological Chemistry* **277**, 38503-38516.
- Pradhan, A. D. & Ridker, P. M. (2002) Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *European Heart Journal* **23**, 831-834.
- Prasad, V., Chandele, A., Jagtap, J. C., Sudheer Kumar, P. & Shastri, P. (2006) ROS-triggered caspase 2 activation and feedback amplification loop in beta-carotene-induced apoptosis. *Free Radical Biology & Medicine* **41**, 431-442.

- Quarck, R., De Geest, B., Stengel, D., Mertens, A., Lox, M., Theilmeier, G., Michiels, C., Raes, M., Bult, H., Collen, D., Van Veldhoven, P., Ninio, E. & Holvoet, P. (2001) Adenovirus-mediated gene transfer of human platelet-activating factor-acetylhydrolase prevents injury-induced neointima formation and reduces spontaneous atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* **103**, 2495-2500.
- Quinn, J. M. & Gillespie, M. T. (2005) Modulation of osteoclast formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **328**, 739-745.
- Raghunath, P. N., Tomaszewski, J. E., Brady, S. T., Caron, R. J., Okada, S. S. & Barnathan, E. S. (1995) Plasminogen activator system in human coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **15**, 1432-1443.
- Ranney, R. R. (1991) Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *Journal of Periodontal Research* **26**, 243-254.
- Ray, K. K., Cannon, C. P., Cairns, R., Morrow, D. A., Rifai, N., Kirtane, A. J., McCabe, C. H., Skene, A. M., Gibson, C. M., Ridker, P. M. & Braunwald, E. (2005) Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology* **46**, 1417-1424.
- Reifenberg, K., Lehr, H. A., Baskal, D., Wiese, E., Schaefer, S. C., Black, S., Samols, D., Torzewski, M., Lackner, K. J., Husmann, M., Blettner, M. & Bhakdi, S. (2005) Role of C-reactive protein in atherogenesis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **25**, 1641-1646.
- Reinhart, W. H. (2003) Fibrinogen--marker or mediator of vascular disease? *Vascular Medicine* **8**, 211-216.
- Renvert, S., Lindahl, C., Roos-Jansaker, A. M. & Lessem, J. (2009) Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *Journal of Periodontology* **80**, 892-900.
- Ridker, P. M., Cannon, C. P., Morrow, D., Rifai, N., Rose, L. M., McCabe, C. H., Pfeffer, M. A. & Braunwald, E. (2005) C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *The New England Journal of Medicine* **352**, 20-28.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J., Willerson, J. T. & Glynn, R. J. (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine* **359**, 2195-2207.
- Ridker, P. M. & Morrow, D. A. (2003) C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiology Clinics* **21**, 315-325.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E. & Cook, N. R. (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine* **347**, 1557-1565.
- Ridker, P. M. & Silvertown, J. D. (2008) Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of Periodontology* **79**, 1544-1551.
- Rose-John, S. (2003) Interleukin-6 biology is coordinated by membrane bound and soluble receptors. *Acta Biochimica Polonica* **50**, 603-611.
- Rosengren, B., Jönsson-Rylander, A. C., Peilot, H., Camejo, G & Hurt-Camejo, E. (2006) Distinctiveness of secretory phospholipase A2 group IIA and V suggesting unique roles in atherosclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta* **1761**, 1301-1308.
- Ross, C. M. (1999a) Re: Prospective study of adult onset diabetes mellitus (Type 2) and risk of colorectal cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute* **91**, 1334.
- Ross, R. (1999b) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine* **340**, 115-126.
- Rufail, M. L., Schenkein, H. A., Barbour, S. E., Tew, J. G. & van Antwerpen, R. (2005) Altered lipoprotein subclass distribution and PAF-AH activity in subjects with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Lipid Research* **46**, 2752-2760.
- Sack, M. (2002) Tumor necrosis factor-alpha in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in heart disease. *Pharmacology & Therapeutics* **94**, 123-135.
- Sakai, M., Miyazaki, A., Hakamata, H., Kodama, T., Suzuki, H., Kobori, S., Shichiri, M. & Horiuchi, S. (1996) The scavenger receptor serves as a route for internalization of lysophosphatidylcholine in oxidized low density lipoprotein-induced macrophage proliferation. *The Journal of Biological Chemistry* **271**, 27346-27352.
- Sakai, M., Miyazaki, A., Hakamata, H., Sasaki, T., Yui, S., Yamazaki, M., Shichiri, M. & Horiuchi, S. (1994) Lysophosphatidylcholine plays an essential role in the mitogenic effect of oxidized low density lipoprotein on murine macrophages. *The Journal of Biological Chemistry* **269**, 31430-31435.
- Sammalkorpi, K. (1989) Glucose intolerance in acute infections. *Journal of Internal Medicine* **225**, 15-19.
- Sammalkorpi, K., Valtonen, V., Kerttula, Y., Nikkila, E. & Taskinen, M. R. (1988) Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism* **37**, 859-865.
- Sartipy, P., Camejo, G., Svensson, L. & Hurt-Camejo, E. (1999) Phospholipase A(2) modification of low density lipoproteins forms small high density particles with increased affinity for proteoglycans and glycosaminoglycans. *The Journal of Biological Chemistry* **274**, 25913-25920.
- Sawdey, M., Podor, T. J. & Loskutoff, D. J. (1989) Regulation of type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in cultured bovine aortic endothelial cells. Induction by transforming growth factor-beta, lipopolysaccharide, and tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of Biological Chemistry* **264**, 10396-10401.
- Schieffer, B., Selle, T., Hilfiker, A., Hilfiker-Kleiner, D., Grote, K., Tietge, U. J., Trautwein, C., Luchtefeld, M., Schmittkamp, C., Heeneman, S., Daemen, M. J. & Drexler, H. (2004) Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation* **110**, 3493-3500.
- Schuett, H., Luchtefeld, M., Grothusen, C., Grote, K. & Schieffer, B. (2009) How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis* **102**, 215-222.
- Seeger, F. H., Haendeler, J., Walter, D. H., Rochwalsky, U., Reinhold, J., Urbich, C., Rossig, L., Corbaz, A., Chvatchko, Y., Zeiher, A. M. & Dimmeler, S. (2005) p38 mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells. *Circulation* **111**, 1184-1191.
- Serruys, P. W., Garcia-Garcia, H. M., Buszman, P., Erne, P., Verheye, S., Aschermann, M., Duckers, H., Bleie, O., Dudek, D., Botker, H. E., von Birgelen, C., D'Amico, D., Hutchinson, T., Zambanini, A., Mastik, F., van Es, G. A., van der Steen, A. F., Vince, D. G., Ganz, P., Hamm, C. W., Wijns, W. & Zalewski, A. (2008) Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A₂ inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* **118**, 1172-1182.
- Seymour, G. J., Gemmell, E., Reinhardt, R. A., Eastcott, J. & Taubman, M. A. (1993) Immunopathogenesis of chronic

- inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Periodontal Research* **28**, 478-486.
- Shoelson, S. E., Lee, J. & Goldfine, A. B. (2006) Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* **116**, 1793-1801.
- Sibraa, P. D., Reinhardt, R. A., Dyer, J. K. & DuBois, L. M. (1991) Acute-phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 101-106.
- Singh, U., Zhong, S., Xiong, M., Li, T. B., Sniderman, A. & Teng, B. B. (2004) Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clinical Science* **106**, 421-432.
- Six, D. A. & Dennis, E. A. (2000) The expanding superfamily of phospholipase A₂ enzymes: classification and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta* **1488**, 1-19.
- Slade, G. D., Offenbacher, S., Beck, J. D., Heiss, G. & Pankow, J. S. (2000) Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research* **79**, 49-57.
- Sobel, B. E., Woodcock-Mitchell, J., Schneider, D. J., Holt, R. E., Marutsuka, K. & Gold, H. (1998) Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* **97**, 2213-2221.
- Stafforini, D. M. (2001) PAF acetylhydrolase gene polymorphisms and asthma severity. *Pharmacogenomics* **2**, 163-175.
- Stafforini, D. M., Elstad, M. R., McIntyre, T. M., Zimmerman, G. A. & Prescott, S. M. (1990) Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *The Journal of Biological Chemistry* **265**, 9682-9687.
- Stafforini, D. M., McIntyre, T. M., Carter, M. E. & Prescott, S. M. (1987) Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *The Journal of Biological Chemistry* **262**, 4215-4222.
- Stashenko, P., Dewhirst, F. E., Peros, W. J., Kent, R. L. & Ago, J. M. (1987) Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *Journal of Immunology* **138**, 1464-1468.
- Steinbrecher, U. P. & Pritchard, P. H. (1989) Hydrolysis of phosphatidylcholine during LDL oxidation is mediated by platelet-activating factor acetylhydrolase. *Journal of Lipid Research* **30**, 305-315.
- Sun, H., Koike, T., Ichikawa, T., Hatakeyama, K., Shiomi, M., Zhang, B., Kitajima, S., Morimoto, M., Watanabe, T., Asada, Y., Chen, Y. E. & Fan, J. (2005) C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *The American Journal of Pathology* **167**, 1139-1148.
- Takeuchi, O. & Akira, S. (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* **140**, 805-820.
- Tam, S. P., Flexman, A., Hulme, J. & Kisilevsky, R. (2002) Promoting export of macrophage cholesterol: the physiological role of a major acute-phase protein, serum amyloid A 2.1. *Journal of Lipid Research* **43**, 1410-1420.
- Tedgui, A. & Mallat, Z. (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews* **86**, 515-581.
- Tennent, G. A., Hutchinson, W. L., Kahan, M. C., Hirschfield, G. M., Gallimore, J. R., Lewin, J., Sabin, C. A., Dhillon, A. P. & Pepys, M. B. (2008) Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* **196**, 248-255.
- Theilmeyer, G., De Geest, B., Van Veldhoven, P. P., Stengel, D., Michiels, C., Lox, M., Landeloos, M., Chapman, M. J., Ninio, E., Collen, D., Himpens, B. & Holvoet, P. (2000) HDL-associated PAF-AH reduces endothelial adhesiveness in apoE^{-/-} mice. *The FASEB Journal* **14**, 2032-2039.
- Tilg, H. & Moschen, A. R. (2008) Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine* **14**, 222-231.
- Tjoelker, L. W., Wilder, C., Eberhardt, C., Stafforini, D. M., Dietsch, G., Schimpf, B., Hooper, S., Le Trong, H., Cousens, L. S., Zimmerman, G. A. & et al. (1995) Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* **374**, 549-553.
- Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Suvan, J., Hingorani, A. D., Vallance, P. & Deanfield, J. (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England Journal of Medicine* **356**, 911-920.
- Torzewski, J., Torzewski, M., Bowyer, D. E., Frohlich, M., Koenig, W., Waltenberger, J., Fitzsimmons, C. & Hombach, V. (1998) C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **18**, 1386-1392.
- Torzewski, M., Rist, C., Mortensen, R. F., Zwaka, T. P., Bienek, M., Waltenberger, J., Koenig, W., Schmitz, G., Hombach, V. & Torzewski, J. (2000) C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**, 2094-2099.
- Tsakadze, N. L., Zhao, Z. & D'Souza, S. E. (2002) Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends in Cardiovascular Medicine* **12**, 101-108.
- Tselepis, A. D. & Chapman, J. M. (2002) Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A₂, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atherosclerosis Supplements* **3**, 57-68.
- Upragarin, N., Landman, W. J., Gastra, W. & Gruys, E. (2005) Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histology and Histopathology* **20**, 1295-1307.
- Urbich, C. & Dimmeler, S. (2004) Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circulation Research* **95**, 343-353.
- Valgimigli, M., Rigolin, G. M., Fucili, A., Porta, M. D., Soukhomovskaia, O., Malagutti, P., Bugli, A. M., Bragotti, L. Z., Francolini, G., Mauro, E., Castoldi, G. & Ferrari, R. (2004) CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* **110**, 1209-1212.
- van de Stolpe, A., Jacobs, N., Hage, W. J., Tertoolen, L., van Kooyk, Y., Novakova, I. R. & de Witte, T. (1996) Fibrinogen binding to ICAM-1 on EA.hy 926 endothelial cells is dependent on an intact cytoskeleton. *Thrombosis and Haemostasis* **75**, 182-189.
- van der Westhuyzen, D. R., de Beer, F. C. & Webb, N. R. (2007) HDL cholesterol transport during inflammation. *Current Opinion in Lipidology* **18**, 147-151.
- Vasa, M., Fichtlscherer, S., Aicher, A., Adler, K., Urbich, C., Martin, H., Zeiher, A. M. & Dimmeler, S. (2001) Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circulation Research* **89**, E1-7.
- Vaughan, D. E. (2005) PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of*

- Thrombosis and Haemostasis* **3**, 1879-1883.
- Venugopal, S. K., Devaraj, S., Yuhanna, I., Shaul, P. & Jialal, I. (2002) Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* **106**, 1439-1441.
- Verma, S., Kuliszewski, M. A., Li, S. H., Szmítko, P. E., Zucco, L., Wang, C. H., Badiwala, M. V., Mickle, D. A., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Stewart, D. J. & Kutryk, M. J. (2004) C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* **109**, 2058-2067.
- Vogel, I., Goepfert, A. R., Thorsen, P., Skogstrand, K., Hougaard, D. M., Curry, A. H., Cliver, S. & Andrews, W. W. (2007) Early second-trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology* **75**, 133-140.
- Vogel, I., Thorsen, P., Curry, A., Sandager, P. & Uldbjerg, N. (2005) Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **84**, 516-525.
- Volanakis, J. E. (2001) Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology* **38**, 189-197.
- Wajant, H., Pfizenmaier, K. & Scheurich, P. (2003) Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation* **10**, 45-65.
- Wakabayashi, G., Gelfand, J. A., Jung, W. K., Connolly, R. J., Burke, J. F. & Dinarello, C. A. (1991) *Staphylococcus epidermidis* induces complement activation, tumor necrosis factor and interleukin-1, a shock-like state and tissue injury in rabbits without endotoxemia. Comparison to *Escherichia coli*. *The Journal of Clinical Investigation* **87**, 1925-1935.
- Wallberg-Jonsson, S., Uddhammar, A., Dahlen, G. & Rantapää-Dahlqvist, S. (1995) Lipoprotein(a) in relation to acute phase reaction in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **55**, 309-315.
- Walzog, B., Schuppan, D., Heimpel, C., Hafezi-Moghadam, A., Gaetgens, P. & Ley, K. (1995) The leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) contributes to binding of human granulocytes to collagen. *Experimental Cell Research* **218**, 28-38.
- Wang, C. H., Li, S. H., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Dumont, A. S., Szmítko, P., Li, R. K., Mickle, D. A. & Verma, S. (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* **107**, 1783-1790.
- Wassmann, S., Stumpf, M., Strehlow, K., Schmid, A., Schieffer, B., Bohm, M. & Nickenig, G. (2004) Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation Research* **94**, 534-541.
- Watanabe, N. & Kobayashi, Y. (1994) Selective release of a processed form of interleukin 1 alpha. *Cytokine* **6**, 597-601.
- Wilson, A. M., Ryan, M. C. & Boyle, A. J. (2006) The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology* **106**, 291-297.
- Witkamp, R. & Monshouwer, M. (2000) Signal transduction in inflammatory processes, current and future therapeutic targets: a mini review. *The Veterinary Quarterly* **22**, 11-16.
- Wong, P. K., Campbell, I. K., Egan, P. J., Ernst, M. & Wicks, I. P. (2003) The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis and Rheumatism* **48**, 1177-1189.
- Xiang, M. & Fan, J. (2010) Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury. *Molecular Medicine* **16**, 69-82.
- Xiao, Q., Danton, M. J., Witte, D. P., Kowala, M. C., Valentine, M. T., Bugge, T. H. & Degen, J. L. (1997) Plasminogen deficiency accelerates vessel wall disease in mice predisposed to atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**, 10335-10340.
- Yamada, Y., Ichihara, S., Fujimura, T. & Yokota, M. (1998) Identification of the G994->T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* **47**, 177-181.
- Yamamoto, M., Sato, S., Hemmi, H., Hoshino, K., Kaisho, T., Sanjo, H., Takeuchi, O., Sugiyama, M., Okabe, M., Takeda, K. & Akira, S. (2003) Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* **301**, 640-643.
- Yang, R., Wilcox, D. M., Haasch, D. L., Jung, P. M., Nguyen, P. T., Voorbach, M. J., Doktor, S., Brodjian, S., Bush, E. N., Lin, E., Jacobson, P. B., Collins, C. A., Landschulz, K. T., Trevillyan, J. M., Rondinone, C. M. & Surowy, T. K. (2007) Liver-specific knockdown of JNK1 up-regulates proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 beta and increases plasma triglyceride despite reduced glucose and insulin levels in diet-induced obese mice. *The Journal of Biological Chemistry* **282**, 22765-22774.
- Yang, X. H., Liu, B. R., Jiang, H. C. & Li, S. C. (2006) Changes of immunocytes in livers of chronic hepatitis C patients treated with IFN alpha-2b and ribavirin (in Chinese). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* **14**, 884-886.
- Yin, X., Bunn, C. L. & Bartold, P. M. (2000) Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2(PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 149-156.
- Yki-Järvinen, H., Sammalkorpi, K., Koivisto, V. A. & Nikkilä, E. A. (1989) Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **69**, 317-323.
- Yoshida, H., Imaizumi, T., Fujimoto, K., Itaya, H., Hiramoto, M., Yoshimizu, N., Fukushi, K. & Satoh, K. (1998) A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279-Phe) is a genetic risk factor for cerebral hemorrhage but not for hypertension. *Thrombosis and Haemostasis* **80**, 372-375.
- Young, B., Gleeson, M. & Cripps, A. W. (1991) C-reactive protein: a critical review. *Pathology* **23**, 118-124.
- Zhang, H., Park, Y., Wu, J., Chen, X., Lee, S., Yang, J., Dellsperger, K. C. & Zhang, C. (2009a) Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clinical Science* **116**, 219-230.
- Zhang, Y., Herbert, B. S., Rajashekhar, G., Ingram, D. A., Yoder, M. C., Clauss, M. & Rehman, J. (2009b) Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor-alpha via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *The FASEB Journal* **23**, 1358-1365.
- Zwaka, T. P., Hombach, V. & Torzewski, J. (2001) C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* **103**, 1194-1197.

Επικοινωνία: Γιώργος Μπαλτάς, Φιλολάου 113, 116 32 Αθήνα, Ελλάδα. Τηλ: 210-7011238, e-mail: georgebaltas1@yahoo.gr

Correspondence: Dr. George Baltas, 113 Filolaou Street, 116 32 Athens, Greece. Tel: +30 210-7011238, e-mail: georgebaltas1@yahoo.gr