

*Aktuelne teme/
Current topics*

STRUKTURA, ULOGE I ZNAČAJ
ODREĐIVANJA HUMANOG C-REAKTIVNOG
PROTEINA – PREGLED LITERATURNIH
PODATAKA

THE STRUCTURE, ROLES AND
SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE
HUMAN C-REACTIVE PROTEIN - AN
OVERVIEW OF RELEVANT PAPERS

Correspondence to:

Mr sci pharm **Vesna Vuković-Dejanović**
spec med biohem
Institut za rehabilitaciju Beograd,
Sokobanjska 17
064/ 213-76-16,
e-mail: vdvesna@gmail.com

Vesna D. Vukovic-Dejanovic

Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

Ključne reči

C-reaktivni protein, inflamacija,
kardiovaskularne bolesti

Key words

C-reactive protein, inflammation,
cardiovascular diseases

Sažetak

U ovom radu prikazan je pregled dosadašnjih literaturnih podataka o C-reaktivnom proteinu (CRP). CRP je glavni humani protein akutne faze. Normalno je kod zdravih osoba u serumu prisutan u tragu, u koncentraciji manjoj od 5 mg/L, ali raste brzo u odgovoru na infekcije ili inflamatorna stanja. Ova cirkulišuća koncentracija CRP reflektuje sistemski inflamatorni odgovor, pa CRP predstavlja visokoosetljivi, ali nespecifični biomarker. CRP se sintetiše skoro isključivo u jetri. Stvaranje CRP stimulišu citokini, posebno interleukin-6, a u manjoj meri interleukin-1 β i faktor nekroze tumora- α . CRP je prihvaćen kao pokazatelj sistemske inflamacije i rutinski se u kliničkoj praksi koristi kao marker postojanja inflamatornih stanja, kao i infekcija izazvanih različitim bakterijama, mikobakterijama, gljivicama. Radi poboljšanja osetljivosti i preciznosti određivanja niskih koncentracija CRP sa ciljem da se detektuje postojanje subkliničke inflamacije, kao i za procenu rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB), razvijeni su visokoosetljivi testovi (high sensitivity CRP, hs-CRP). Blago povišene vrednosti hs-CRP ukazuju na postojanje hronične inflamatorne reakcije niskog stepena kod pacijenata sa rizikom za razvoj KVB. Povišen nivo hs-CRP povezan je sa većim rizikom od budućeg kardiovaskularnog događaja kod zdravih osoba, kao i kod osoba sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću.

UVOD

CRP je detektovan 1930.godine kada su William Tillet i Thomas Francis sa Rockefeller Univerziteta izolovali frakciju iz seruma pacijenata inficiranih *Streptococcus pneumoniae*, koja se razlikovala od prethodno poznatih kapsularnih polisaharidnih i nukleoproteinskih frakcija koje su mogle da se detektuju specifičnim antitelima. Kasnije je pokazano da ova reakcija nije specifična samo za pneumokok, već se može javiti i u raznim drugim akutnim infekcijama. Ovo je bio rani dokaz hemijskog odgovora u ljudskom organizmu na inflamaciju, što je dovelo do naziva „proteini akutne faze“ ⁽¹⁾. Deset godina kasnije Oswald Avery i Maclyn McCarthy opisali su CRP kao reaktant akutne faze koji je povećan u serumu pacijenata obolelih od

različitih inflamatornih bolesti uključujući i miokarditis i reumatsku groznicu ⁽²⁾.

Humani CRP gen lociran je na hromozomu 1q23.2, a sastoji se od dva egzona: prvi kodira sintezu signalnog peptida *aa1-18* i dela *aa19-20* kompletnog proteina, a drugi egzon kodira ostale aminokiseline polipeptidnog lanca, *aa21-224*. Sintetisani polipeptidni lanci CRP formiraju radijalni simetrični pentamer planarne strukture. Dva cisteinska ostatka (*aa36* i *aa97*) formiraju intramolekulske disulfidne veze, dok je pentamer stabilizovan nekovalentnim interakcijama ⁽³⁾. Svaka od pet identičnih subjedinica ima molekulska masu od oko 23 kilodaltona i sastoji se od 224 aminokiseline. Na svakoj subjedinici pentamera nalazi se Ca²⁺-zavisno mesto za vezivanje liganada (kao što je fosfo-

holin), kao i mesto za vezivanje efektornih molekula (kao što su C1q komponenta komplemента, ili Fc γ receptor imunoglobulina G). CRP ima visok afinitet prema fosfolipidima, naročito lizosfingolipidima prisutnim na površini oštećenih ili apoptičnih ćelija.

„C“ u nazivu CRP potiče od toga što ovaj protein reaguje sa C-polisaharidom ćelijskog zida *S. pneumoniae*. Za ovu reakciju neophodno je prisustvo jona kalcijuma, Ca²⁺. Fosfoholin je glavni Ca²⁺-zavisni ligand za CRP. Supstance koje sadrže fosfoholin za koji se CRP vezuje nalaze se u mnogim prokariotama i svim eukariotama. Mesto za vezivanje fosfoholina nalazi se odmah pored mesta za vezivanje Ca²⁺, na svakoj subjednici pentamera. Pod fiziološkim uslovima koji podrazumevaju prisustvo kalcijuma u ekstracelularnoj tečnosti i fiziološki pH, pentamer je stabilan sve dok ne veže neki od liganada, kada dolazi do disocijacije na monomere (4).

Izraženi etnički i rasni efekti su glavna karakteristika distribucije polimorfizma CRP gena. Najviše koncentracije nađene su kod pripadnika crne rase (prosečno 2,60 mg/L), zatim kod Hispano-Amerikanaca (prosečno 2,51 mg/L), Južnoazijanata (2,34 mg/L), belaca (2,03 mg/L), dok su kod Istočnih Azijata nađene najniže bazalne koncentracije CRP (1,01 mg/L). Do sada je polimorfizam CRP gena pokazan na 40 lokusa, koji mogu formirati bar 29 različitih halotipova (5).

Genetsko udruženje za proučavanje koronarne bolesti (CHD *Genetics Collaboration*) 2011.godine objavilo je rezultate dobijene od 46000 pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću i 150000 kontrola. Pokazano je da su CRP varijante povezane sa do 30% razlika u koncentraciji CRP po alelu. Na osnovu genetskih studija je zaključeno da polimorfizam koji dovodi do povećane koncentracije CRP nije povezan sa većim rizikom od koronarne bolesti, i da je CRP verovatno samo biomarker rizika, a ne i aktivan učesnik u aterosklerotskom procesu (4,6).

SINTEZA C-REAKTIVNOG PROTEINA

CRP se sintetiše skoro isključivo u jetri. Regulacija ekspresije CRP u najvećoj meri odvija se na transkripcionom nivou. U odgovoru na infekciju ili inflamaciju, stvaranje CRP stimulišu citokini, posebno interleukin-6 (IL-6), a u manjoj meri interleukin-1 β (IL-1 β) i faktor nekroze tumora- α (TNF α). U cirkulaciji ima poluživot oko 19 sati. Razlaže se pod dejstvom elastaze iz neutrofila, matriks-metaloproteinaza (MMPs) i katepsina. Produkti razgradnje CRP nastali pod dejstvom elastaze pokreću apoptozu neutrofila. Postoje nove pretpostavke da bi produkti razgradnje CRP mogli imati veću dijagnostičku vrednost od nativnog CRP. Ekstrahepatično, ćelije koje mogu da ekspimiraju CRP su monociti, endotelne ćelije aorte, i vaskularne glatke mišićne ćelije (7). Obzirom da je *in vitro* pokazan porast nivoa CRP mRNA u adipoznom tkivu posle IL-6 posredovane stimulacije ekspresije CRP, smatra se da i adipociti imaju mogućnost da sintetišu CRP (5).

CRP je glavni humani protein akutne faze. Normalno je kod zdravih osoba u serumu prisutan u tragu, u koncentraciji manjoj od 5 mg/L, ali raste brzo u odgovoru na infekcije ili inflamatorna stanja, kada može dostići koncentraciju i 1000

puta veću od bazalne. Ova cirkulišuća koncentracija CRP reflektuje sistemski inflamatorni odgovor, pa CRP predstavlja visokoosetljivi, ali nespecifični biomarker.

Na nivo CRP u plazmi mogu da utiču faktori sredine, kao i navike i ponašanje pacijenta, tako da pušenje, nivo lipida, visina krvnog pritiska, gojaznost i starost menjaju bazalnu koncentraciju ovog markera. Gojaznost se smatra glavnom determinantnom nivoa CRP kod čoveka, a povišen CRP je prediktor razvoja diabetesa tipa II i metaboličkog sindroma, pri čemu gubitak težine dovodi do sniženja koncentracije CRP. Nađeno je da koncentracija CRP blago raste sa godinama. Kod starijih osoba povišene vrednosti CRP ukazuju na povećan rizik od mortaliteta različitog uzroka, kao i na pad kognitivnih sposobnosti (5). Nema značajne razlike u koncentracijama CRP između žena i muškaraca, ali su više vrednosti nađene pred kraj trudnoće. Koncentracija CRP ne pokazuje cirkadijalnu varijaciju, čineći tako ovaj marker pogodnim za određivanje u bilo koje doba dana (1).

ULOGA C-REAKTIVNOG PROTEINA U INFLAMACIJI

Određivanje koncentracije CRP rutinski je u kliničkoj upotrebi kao nespecifični pokazatelj inflamacije. Poznato je da CRP aktivira kaskadu komplemента klasičnim putem, a depoziti CRP su nađeni u aterosklerotskim plakovima, pa se na osnovu toga pretpostavilo da bi ovaj marker mogao imati proinflamatorne osobine. Međutim, sada se smatra da su inicijalni rezultati koji su išli u prilog ovoj pretpostavci pre rezultat komercijalnih preparata CRP koji su kao kontaminaciju sadržavali natrijum azid i bakterijski lipopolisaharid koji je stvorila rekombinantna *E.coli*. Pošto tačna funkcija CRP još uvek nije potpuno jasna, smatra se da ovaj marker deluje kao komponenta urođenog imuniteta (4).

CRP vezuje različite vrste bakterija uključujući nekoliko serotipova *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseriae spp.* *In vitro* je pokazano da CRP ubrzava fagocitozu bakterija koje ekspimiraju fosfoholin i da blokira vezivanje ovih bakterija za receptore za faktor aktivacije trombocita na ćelijama domaćina.

CRP je prihvaćen kao pokazatelj sistemske inflamacije i rutinski se u kliničkoj praksi koristi kao marker postojanja inflamatornih stanja, kao i infekcija izazvanih različitim bakterijama, mikobakterijama, gljivicama. Značajno povećanje koncentracije CRP sreće se i u reumatoidnom artritisu, *erythema nodosum*, postinfektivnim alergijskim komplikacijama, prisustvu nekroze (u infarktu miokarda i akutnom pankreatitisu), traume (frakture, opekotine, operacije). Manji porast koncentracije CRP javlja se u sistemskom lupusu, sklerodermi, ulceroznom kolitisu, dermatomiozitisu, virusnim infekcijama (8).

CRP vrši opsonizaciju LDL-čestica, čime olakšava preuzimanje LDL od strane makrofaga. Takođe, CRP stimuliše oslobađanje proinflamatornih citokina IL-1 β , IL-6 i TNF α iz monocita, i uzrokuje ekspresiju intracelularnih adhezivnih molekula-1 (ICAM-1) i VCAM-1 na vaskularnim endotelnim ćelijama (9).

ULOGA C-REAKTIVNOG PROTEINA U ATEROSKLEROZI

Osim fosfoholina, drugi važan ligand za CRP je modifikovani LDL. CRP u kompleksu sa Ca^{2+} modifikuje oksidovani LDL (oxLDL), ali ne i nativni. Nađeno je da se na isti način *in vivo* CRP vezuje za LDL i deponuje u humanim aterosklerotskim lezijama. Na ovaj način CRP maskira određene osobine modifikovanog LDL, kao što je aktivacija komplementa, i tako štiti ćelije domaćina.

Radi poboljšanja osetljivosti i preciznosti određivanja niskih koncentracija CRP sa ciljem da se detektuje postojanje subkliničke inflamacije, kao i za procenu rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB), razvijeni su visokoosetljivi testovi (high sensitivity CRP, hs-CRP). Veza između povišenih vrednosti hs-CRP i povećanog rizika od razvoja kardiovaskularnih događaja je dobro utvrđena (10,11). Blago povišene vrednosti hs-CRP ukazuju na postojanje hronične inflamatorne reakcije niskog stepena kod pacijenata sa rizikom za razvoj KVB. Povišen nivo hs-CRP povezan je sa većim rizikom od budućeg kardiovaskularnog događaja kod zdravih osoba, kao i kod osoba sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću (12). Metaanalize su pokazale da je koncentracija hs-CRP veća ili jednaka 3mg/L povezana sa 60% većim rizikom od KVB. Međutim, stepen u kome određivanje koncentracije CRP povećava prediktivnu vrednost tradicionalnih modela za procenu rizika još uvek je kontroverzan. Takođe je poznato da koncentracija hs-CRP raste u težem obliku nestabilne angine, gde ima i prognostički značaj. Visoka koncentracija hs-CRP posle akutnog infarkta miokarda ukazuje na nepovoljan ishod, uključujući oštećenje levog srca, i povećan rizik od rupture komore i smrti (4).

Neke novije studije ukazuju na to da bi monomerni oblik CRP, a ne pentamerni, mogao imati funkcionalnu ulogu u koronarnoj bolesti. Naime, posle vezivanja liganda za pentamer CRP, dolazi do njegove disocijacije na monomere, i funkcionalne aktivacije. Postojanje monomera CRP već je poznato, a smatra se da za razliku od pentamera koji je rastvoran i prisutan u plazmi, monomer je nerastvoran i prisutan u tkivima, i eksprimira druge epitope u odnosu na nativni. Osim toga, monomerni CRP pokazuje različite osobine od pentamera, kao što je stimulacija adhezije neutrofila za endotelne ćelije, stvaranja tromba, stimulacija sinteze tkivnog faktora u endotelnim ćelijama, hemotaksa monocita, što ukazuje da kod monomera dominiraju proinflamatorne osobine. Ipak, *in vitro* studije su pokazale da monomerni CRP ima i neka antiinflamatorna dejstva: vezan za površinu nekrotičnih kardiomiocita pokreće kaskadu komplementa, a kada je vezan za endotelne ćelije ima potentnu angiogenezu aktivnost (13). Studije su pokazale da monomeri CRP učestvuju sa komplementom u ograničavanju područja zahvaćenog infarktom (4). Obzirom da bi monomer mogao da predstavlja aktivnu formu CRP u stanju inflamacije, cirkulišući monomerni CRP vezan za mikročestice potencijalno može da služi kao indikator kardiovaskularnog rizika, ali je u tu svrhu neophodno razvijanje pouzdanog, reproducibilnog i preciznog testa za cirkulišući monomerni CRP (13).

ULOGA C-REAKTIVNOG PROTEINA U METABOLIZMU LIPIDA

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) studija je na 2885 pacijenata pokazala da atorvastatin i pravastatin snižavaju koncentraciju CRP i da je sniženje CRP statinima kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom povezano sa manjom učestalošću rekurentnih kardiovaskularnih događaja i manjom progresijom aterosklerotskog plaka. Međutim, uprkos korišćenju intenzivne terapije statinima, koncentracija CRP kod nekih pacijenata i dalje ostaje povećana. Ova studija je ukazala na to da koncentraciju CRP može da modifikuje prisustvo brojnih kardiovaskularnih faktora rizika (kao što su: indeks telesne mase $>25\text{kg/m}^2$, LDL $>1,81\text{mmol/L}$, HDL $<1,30\text{mmol/L}$, krvni pritisak $>130/85\text{mmHg}$, glukoza $>6,1\text{mmol/L}$, TG $>1,69\text{mmol/L}$, pušenje), i da popravljavanje ovih faktora dovodi do sniženja CRP (14).

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) studija koja je završena 2008.godine uključila je 17802 osobe bez manifestne KVB. Pacijenti su slučajnim odabirom dobijali 20 mg rosuvastatina dnevno ili placebo, i pokazano je da terapija visokim dozama rosuvastatina tokom 5 godina smanjuje za čak 44% broj infarkta miokarda, insulta, revaskularizacionih postupaka i prevremenih smrti. U ovoj studiji hs-CRP je korišćen za identifikaciju osoba koje bi imale najveću korist od upotrebe statina, među relativno zdravim muškarcima starijim od 50 godina i ženama starijim od 60 godina sa niskim koncentracijama LDL-h (manjim od 3,36 mmol/L) i hs-CRP većim od 2mg/L. Ova studija je pokazala da umereno povećana koncentracija hs-CRP ukazuje na postojanje vaskularnog rizika, čak i kada je koncentracija LDL unutar referentnog opsega (4).

PREDIKTIVNA ULOGA C-REAKTIVNOG PROTEINA U RAZVOJU KORONARNE BOLESTI

American Heart Association (AHA) je 2010. godine u svom vodiču za procenu kardiovaskularnog rizika kod asimptomatskih odraslih osoba uvrstila određivanje hs-CRP u preporuke klase IIa kod starijih žena i muškaraca sa LDL manjim od 3,36 mmol/L, sa ciljem da pomogne u odluci o uvođenju statina u terapiju. Određivanje hs-CRP za procenu ukupnog kardiovaskularnog rizika kod muškaraca starijih od 50 godina i žena starijih od 60 godina uvedeno je kao preporuka klase IIb (15).

Osim toga, među pacijentima sa koronarnom bolešću, CRP ima prediktivnu vrednost za razlikovanje pacijenata koji će razviti akutni koronarni sindrom, kao i za one sa angiografski dokazanom osetljivom strukturom plaka (16). Međutim, povećanje nivoa CRP može se javiti i zbog raznih drugih poremećaja u organizmu, nezavisno od kardiovaskularne bolesti, pa se nespecifičnost smatra glavnim nedostatkom CRP kao markera.

Udruženje za procenu faktora rizika (*Emerging Risk Factor Collaboration*) je objavilo rezultate metaanaliza u koje je uključeno 160.309 osoba sa istorijom vaskularne bolesti, upoređujući koncentracije CRP sa konvencionalnim faktorima rizika i inflamatornim markerima. Njihovi rezultati su potvrdili da povezanost koncentracije CRP sa rizikom

od koronarne bolesti zavisi od konvencionalnih faktora rizika i nivoa fibrinogena (5).

Povišena koncentracija CRP u cirkulaciji predstavlja marker inflamacije koji ukazuje na uznapredovalu aterosklerozu kod pacijenata sa koronarnom bolešću, i može biti indikator stepena koronarne stenozе. Određivanje hs-CRP značajno je i zbog doprinosa ovog biomarkera u reklasifikaciji osoba iz srednje-rizične grupe za razvoj KVB, u ostale grupe (17). Hs-CRP je značajan i nezavisan prediktor nepovoljnih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću udruženom sa Takayasu arteritisom (18).

U proteklih 15 godina urađeno je više od 20 epidemioloških studija sa ciljem da ukažu na značajnu vezu između umereno povećane koncentracije hs-CRP i rizika od iznenadnih kardiovaskularnih događaja među asimptomatskim pacijentima. Analize velikih studija su pokazale da je relativni rizik za razvoj koronarne ishemijske bolesti 1,58 puta veći kod osoba koje imaju koncentracije hs-CRP > 3mg/L u odnosu na osobe sa vrednostima hs-CRP < 1mg/L. U ovom radu dat je prikaz dosadašnjih podataka iz literature o strukturi i sintezi CRP, kao i o ulozi i značaju određivanja ovog biomarkera u različitim patološkim stanjima.

Abstract

This paper presents a review of literature data of C-reactive protein (CRP). CRP is a major human acute phase protein. It is present in the trace in healthy people serum, in a concentration of less than 5 mg/L, but rapidly rise in response to infection or inflammation. Circulating concentrations of CRP reflect the systemic inflammatory response, thus CRP represents high sensitive, but non-specific biomarker. CRP is synthesized almost exclusively in the liver. The creation of CRP is stimulated by cytokines, particularly interleukin-6, and to a lesser extent, interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . CRP is accepted as an indicator of systemic inflammation and is routinely used in clinical practice as an inflammatory marker, and as biomarker in infections caused by various bacteria, mycobacteria, fungi. In order to improve the sensitivity and accuracy of the low concentrations of CRP in order to detect the presence of subclinical inflammation, as well as for assessing the risk of developing cardiovascular disease (CVD), high-sensitivity tests have been developed (high sensitivity CRP, hs-CRP). Slightly elevated hs-CRP indicate the presence of chronic low-grade inflammatory reaction in patients at risk for developing CVD. Elevated level of hs-CRP is associated with a higher risk of future cardiovascular events in healthy individuals and in patients with stable and unstable coronary artery disease.

LITERATURA

- Li J, Fang C. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2004; 62:499-506.
- Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:209-215.
- Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.04.012>
- Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said-is not it? *Mediators Inflamm* 2014;757123. doi:10.1155/2014/757123
- Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Design, Development and Therapy* 2010;4:383-413.
- Zacho J, Hansen AT, Nordestgaard BG. C-reactive protein and all-cause mortality-the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2010;31:1624-1632. doi:10.1093/eurheartj/ehq103
- Singh S, Suresh M, Voleti B, Agrawal A. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Ann Med* 2008;40(2):110-120. doi:10.1080/07853890701749225.
- Salazar J, Martinez M, Chavez M, Toledo A, Anez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Card Res Pract* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/605810>
- Blake G, Ridker P. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Card* 2003;41:37S-42S.
- Ridker PM, Rifai N, Rose I, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- Bogavac-Stanojević N, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Spasić S, Kalimanovska-Oštrić D. Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: A multi-marker approach. *Clin Biochem* 2007;40:1000-6.
- Caixeta A, Stone G, Mehran R, Lee E, McLaurin B, Cox D, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Thromb Thrombolysis* 2010. doi:10.1007/s11239-010-0516-y.
- Frangogiannis N. Monomeric C-reactive protein and inflammatory injury in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2012;96:4-6.
- Ray KK, Cannon CP, Carns R, Morrow DA, Rifai N, Kirtane AJ, et al. 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. *J Am Coll Card* 2005;46:1417-1424.
- Gilstrap L, Wang T. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012;58:72-82.
- Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2008;47:744-751.
- Vuković-Dejanović V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, Kalimanovska-Oštrić D, Topalović M, Jelić-Ivanović Z. Association of serum pentraxin-3 and high-sensitivity C-reactive protein with the extent of coronary stenosis in patients undergoing coronary angiography. *J Med Biochem* 2015;34: 1-10. DOI: 10.2478/jomb-2014-0061
- Wang X, Dang X, Lv N, Liu Q, Chen B. High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis with coronary artery involvement. *Clin Rheumatol* 2015; doi 10.1007/s10067-015-2873-6

■ Rad je primljen 04.03.2015. Revidiran 17.03.2015. Prihvaćen 20.03.2015..