



Original breve

## Valor pronóstico de marcadores inflamatorios y perfil lipídico en pacientes con claudicación intermitente. Estudio piloto

Melina Vega de Céniga<sup>a,\*</sup>, Luis Estallo<sup>a</sup>, Margarita Esteban Salan<sup>b</sup>, Esther Bravo<sup>a</sup>, Maite Izagirre<sup>a</sup> y Angel Barba<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

<sup>b</sup>Laboratorio de Bioquímica, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2010

Aceptado el 13 de julio de 2010

On-line el 25 de octubre de 2010

#### Palabras clave:

Arteriopatía periférica

Biomarcadores

Colesterol

Factores de riesgo

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Velocidad de sedimentación globular

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Analizar variables clínicas y serológicas (perfil lipídico, marcadores inflamatorios) como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad a corto plazo en pacientes con claudicación intermitente.

**Pacientes y método:** Incluimos todos los pacientes con diagnóstico inicial de claudicación intermitente vascular en nuestro centro durante 2005-2006. Analizamos datos clínicos, parámetros serológicos (creatinina, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [colesterol LDL], colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [colesterol HDL], apolipoproteína A1, apolipoproteína B100, lipoproteína(a), homocisteína, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular [VSG], fibrinógeno), eventos cardiovasculares y mortalidad durante el seguimiento a 1-3 años.

**Resultados:** Incluimos 162 pacientes, de los que 143 (88,3%) eran varones. La edad media (DE) fue de 66 (10,4) años (extremos 41-86), 76 (46,9%) eran fumadores activos, 96 (59,3%) hipertensos, 56 (34,6%) diabéticos y 129 (79,6%) hipercolesterolémicos. Registramos 16 (9,9%) eventos coronarios/cerebrovasculares, 18 (11,1%) eventos vasculares en extremidades inferiores y 9 (5,9%) muertes tardías durante el seguimiento (media de 18,2 [8] meses). La hipertensión arterial fue el único predictor de eventos coronarios o cerebrovasculares ( $p = 0,013$ ); la cardiopatía y el colesterol HDL  $< 45$  mg/dL se asociaron de forma independiente a eventos vasculares de extremidades inferiores ( $p = 0,021$  y  $0,049$ ), y la VSG  $> 20$  mm/h a mortalidad ( $p = 0,008$ ).

**Conclusiones:** Las cifras reducidas de colesterol HDL y elevadas de VSG han resultado factores de riesgo independientes para eventos vasculares periféricos y mortalidad a corto plazo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prognostic value of inflammatory markers and lipid profile in patients suffering from intermittent claudication – a pilot study

#### ABSTRACT

**Background and objective:** To analyse clinical and serological variables (lipid profile, inflammatory biomarkers) as potential risk factors for the development of short-term cardiovascular events and mortality in patients suffering from intermittent claudication.

**Patients and methods:** We included all patients with a first-time diagnosis of vascular intermittent claudication in our center during 2005-2006. We analysed clinical data, serological parameters (creatinine, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, ApolipoproteinA1, ApolipoproteinB100, lipoprotein(a), homocysteine, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate [ESR], fibrinogen), cardiovascular events and mortality during 1-3 year follow-up.

**Results:** We included 162 patients: 143 (88.3%) men, mean (SD) age 66 (10.4) (41-86) years, 76 (46.9%) active smokers, 96 (59.3%) hypertensive, 56 (34.6%) diabetic, 129 (79.6%) hypercholesterolemic. We registered 16 (9.9%) coronary/cerebrovascular events, 18 (11.1%) lower limb vascular events and 9 (5.9%) late deaths during follow-up (mean [SD] 18.2 [8] months). Hypertension was the only predictor of

#### Keywords:

Peripheral artery disease

Biomarkers

Cholesterol

Risk factors

High-density lipoprotein-cholesterol

Erythrocyte sedimentation rate

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melina.vegadeceniga@osakidetza.net (M. Vega de Céniga).

coronary or cerebrovascular events ( $p = 0.013$ ); heart disease and HDL-cholesterol  $< 45$  mg/dL were independent risk factors for lower limb vascular events ( $p = 0.021$  and  $0.049$ ), and ESR  $> 20$  mm/h was associated with all-cause death ( $p = 0.008$ ).

**Conclusions:** Reduced HDL-cholesterol and elevated ESR have emerged as independent risk factors for short-term lower limb vascular events and death.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) tienen un riesgo doble o triple de fallecer por causas cardiovasculares comparados con la población sin EAP ajustada por edad y sexo<sup>1</sup>. Nuestra capacidad de identificar clínicamente pacientes con claudicación intermitente estable en riesgo de sufrir eventos cardiovasculares e incluso fallecer a corto plazo es muy limitada. Los factores de riesgo a largo plazo bien establecidos, como el tabaquismo y la diabetes mellitus, son relativamente malos predictores de eventos a corto plazo. Otros marcadores específicos serían muy útiles. Marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno se encuentran elevados en la EAP, y podrían indicar inestabilidad de la placa y predecir un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

El objetivo de nuestro estudio incluye: a) evaluar las alteraciones basales del perfil lipídico y ciertos marcadores inflamatorios en una cohorte prospectiva piloto de pacientes con claudicación intermitente, y b) analizar la utilidad de algunas variables clínicas y serológicas como marcadores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad a corto plazo (1-2 años) en estos pacientes.

## Pacientes y método

Incluimos de forma consecutiva en nuestra cohorte piloto a todos los pacientes con reciente diagnóstico de EAP estable (claudicación intermitente isquémica con exploración arterial patológica e índice tobillo-brazo [ITB]  $< 0,9$ ) en nuestro centro en 2005 y 2006.

Registramos datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidad. Se determinó basalmente en cada paciente: glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c) (BioRad), creatinina, colesterol total (CT) (CHOD-PAP, Roche Diagnostics), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) (Roche Diagnostics), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) (Roche Diagnostics), triglicéridos (GPO-PAP, Roche Diagnostics), apolipoproteína A1 (ApoA1) (método inmunoturbidimétrico, Roche Diagnostics), apolipoproteína B100 (ApoB100) (método inmunoturbidimétrico, Roche Diagnostics), lipoproteína(a) (método inmunoturbidimétrico, Roche Diagnostics), homocisteína (nefelometría, Siemens), PCR ultrasensible (método inmunoturbidimétrico, Roche Diagnostics), velocidad de sedimentación globular (VSG) y fibrinógeno (viscosimetría). Los coeficientes de variación interensayo fueron 2,5% para el CT, 2,1% para los triglicéridos, 3,5% para el colesterol HDL, 2,4% para la ApoA1, 4,5% para la ApoB100, 6,5% para la lipoproteína(a), 2,4% para la homocisteína y 3,9% para la PCR. El límite de detección para la PCR era  $< 0,20$  mg/L.

Los pacientes fueron antiagregados (con ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg o con clopidogrel a dosis de 75 mg diarios) sistemáticamente salvo que ya estuvieran anticoagulados. Asociamos atorvastatina (10-40 mg) en pacientes hipercolesterolémicos si no tomaban ya ninguna medicación específica.

Seguimos a todos los pacientes, cada 6-12 meses, hasta la fecha de fin del estudio para análisis de los datos (febrero 2008) o su fallecimiento. Registramos los eventos cardiovasculares y la

mortalidad por cualquier causa. Definimos un evento coronario como angina de pecho o infarto de miocardio *de novo*, confirmados por un cardiólogo, y/o revascularización coronaria. Un evento cerebrovascular incluye un accidente isquémico transitorio (AIT) o un accidente cerebrovascular (ACV), también valorado por un neurólogo. Definimos evento vascular periférico como: la progresión de síntomas isquémicos descritos por el paciente y confirmados por una reducción  $> 0,1$  en el ITB y  $> 15\%$  de la distancia absoluta de marcha en la claudicometría, o progresión a isquemia crítica; la realización de un procedimiento de revascularización (quirúrgico o endovascular, realizados más allá del plan inicial de tratamiento del enfermo); y/o una amputación (mayor o menor).

Realizamos un análisis estadístico descriptivo, univariante (mediante los tests de la Ji al cuadrado, test exacto de Fisher, regresión de Cox) y multivariante con la corrección de Bonferroni, con el programa SPSS 15.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)). Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Incluimos 162 pacientes en el estudio, de los que 143 (88,3%) eran varones y 19 (11,7%) mujeres, con una edad media (DE) de 66 (10,4) años (extremos 41-86). Setenta y seis (46,9%) pacientes eran fumadores activos en el momento del diagnóstico, 96 (59,3%) hipertensos, 56 (34,6%) diabéticos y 129 (79,6%) hipercolesterolémicos. Además, 45 (27,8%) eran cardiopatas, 26 (16%) asociaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 16 (9,9%) insuficiencia renal crónica (IRC) y 26 (16%) enfermedad cerebrovascular (ECV). La **tabla 1** detalla las concentraciones medias séricas de los diferentes parámetros estudiados, así como la incidencia de valores anómalos. Los pacientes hipercolesterolémicos tenían un mal control lipídico, con CT  $> 200$  mg/dL y colesterol LDL  $> 100$  mg/dL en 58,1% y 77,5%, respectivamente. La HbA1c estaba incrementada ( $> 6,4\%$ ) en el 69,6% ( $n = 39$ ) de los pacientes diabéticos, con un valor medio (DE) de 7,4 (1,5) % (extremos 4,8-10,6%).

El seguimiento medio fue de 18,2 (8) meses (extremos 3,1-37,8 meses). Perdimos 9 (5,6%) pacientes. Durante este tiempo registramos 16 (9,9%) eventos coronarios y/o cerebrovasculares, 18 (11,1%) eventos vasculares periféricos y 9 (5,9%) fallecimientos.

En el análisis univariante, la hipertensión arterial se asoció a riesgo incrementado de eventos coronarios y/o cerebrovasculares, mientras que valores incrementados de fibrinógeno se asociaron a menor riesgo. La cardiopatía y el colesterol HDL  $< 45$  mg/dL se asociaron a mayor incidencia de eventos vasculares periféricos. El fibrinógeno elevado  $> 410$  mg/dl y la VSG  $> 20$  mm/h se asociaron a riesgo incrementado de mortalidad a corto plazo (**tabla 2**). En el análisis multivariante, solamente la hipertensión arterial permanecía como predictor independiente significativo de eventos coronarios y/o cerebrovasculares ( $p = 0,013$ ), la cardiopatía y el colesterol HDL  $< 45$  mg/dL se confirmaron como factores de riesgo independientes de eventos vasculares periféricos ( $p = 0,021$  y  $0,049$ , respectivamente), y la VSG  $> 20$  mm/h demostró asociarse de forma independiente a la mortalidad a corto plazo por cualquier causa ( $p = 0,008$ ).

**Tabla 1**

Concentraciones séricas medias y prevalencia de concentraciones patológicas de los parámetros séricos en los pacientes con claudicación intermitente

	Media (DE)	Valores patológicos	n (%)
Creatinina (mg/dL)	1 (0,6)	>1,3 mg/dL	16 (9,9%)
Colesterol total (mg/dL)	199 (44,6)	>200 mg/dL	75 (46,3%)
Colesterol LDL (mg/dL)	131,1 (37,5)	>100 mg/dL	123 (77,4%)
Colesterol HDL (mg/dL)	48,4 (14,7)	<45 mg/dL	72 (45,3%)
Triglicéridos (mg/dL)	141,2 (80,3)	>200 mg/dL	28 (17,3%)
ApoA1 (mg/dL)	139,8 (31)	<121 mg/dL	45 (28%)
ApoB100 (mg/dL)	102,2 (25,3)	>120 mg/dL	40 (24,8%)
Lp(a) (mg/dL)	52,8 (51)	>30 mg/dL	80 (55,6%)
HbA1c (%)	6,2 (1,3)	>6,4%	39 (24,1%)
Homocisteína (mcmol/L)	11,8 (5,6)	>15 mcmol/L	21 (13,3%)
PCR (mg/L)	10,2 (20,4)	>5 mg/dL	60 (40,5%)
VSG (mm/h)	17,2 (18,1)	>20 mm/h	47 (29,6%)
Fibrinógeno (mg/dL)	385,2 (90,7)	>410 mg/dL	48 (31,6%)

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; Lp(a): lipoproteína(a); n: número; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 2**

Análisis univariante de la asociación entre las variables clínicas y las concentraciones patológicas de los diferentes parámetros estudiados y los eventos coronarios y/o cerebrovasculares, vasculares periféricos o mortalidad durante el seguimiento a corto plazo (análisis estadístico: Ji al cuadrado, test exacto de Fisher)

	Eventos coronarios y/o cerebrovasculares		Eventos vasculares periféricos		Mortalidad	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo (varón/mujer)	0,92 (0,19-4,41)	0,92	0,63 (0,16-2,40)	0,42	0,41 (0,08-2,14)	0,27
Tabaquismo activo	0,48 (0,16-1,45)	0,19	0,40 (0,13-1,17)	0,084	0,92 (0,24-3,56)	0,9
Diabetes mellitus	0,85 (0,28-2,57)	0,77	1,23 (0,45-3,38)	0,68	0,97 (0,23-4,04)	0,97
Hipertensión arterial	<b>12,05 (1,55-90,90)</b>	<b>0,003</b>	1,91 (0,65-5,65)	0,24	0,84 (0,22-3,27)	0,81
Hipercolesterolemia	0,74 (0,22-2,48)	0,63	1,32 (0,36-4,85)	0,68	0,92 (0,18-4,66)	0,92
Cardiopatía <sup>a</sup>	1,65 (0,56-4,83)	0,36	<b>3 (1,11-8,14)</b>	<b>0,026</b>	1,35 (0,32-5,65)	0,68
Insuficiencia renal crónica	0,51 (0,06-4,08)	0,52	1,72 (0,45-6,62)	0,43	1 (0,12-8,52)	1
EPOC	0,32 (0,04-2,56)	0,26	0,87 (0,81-1,02)	0,081	1,50 (0,29-7,70)	0,62
Creatinina >1,3 mg/dL	0,89 (0,84-0,94)	0,16	2 (0,51-7,81)	0,31	1,15 (0,13-9,90)	0,9
Colesterol total >200 mg/dL	0,67 (0,23-1,94)	0,46	0,54 (0,19-1,53)	0,24	1,48 (0,38-5,73)	0,57
Colesterol LDL >100 mg/dL	0,61 (0,20-1,88)	0,39	0,95 (0,29-3,11)	0,93	0,94 (0,19-4,75)	0,94
Colesterol HDL <45 mg/dL	0,52 (0,17-1,56)	0,23	<b>3,28 (1,10-9,80)</b>	<b>0,027</b>	0,95 (0,24-3,68)	0,94
Triglicéridos >200 mg/dL	0,66 (0,14-3,08)	0,59	2,02 (0,66-6,21)	0,21	1,36 (0,27-6,94)	0,71
ApoA1 <121 mg/dL	1,19 (0,39-3,65)	0,76	2,29 (0,84-6,25)	0,098	2,21 (0,56-8,67)	0,25
ApoB100 >120 mg/dL	0,67 (0,18-2,49)	0,55	1,19 (0,40-3,56)	0,76	0,92 (0,18-4,62)	0,92
Lp(a) >30 mg/dL	1,07 (0,35-3,27)	0,9	1,69 (0,55-5,21)	0,36	0,60 (0,13-2,81)	0,52
HbA1c >6,4% <sup>b</sup>	1,15 (1,02-1,29)	0,15	2,54 (0,28-23,26)	0,39	1,09 (0,99-1,21)	0,24
Homocisteína >15 mcmol/L	1 (0,21-4,76)	0,99	0,35 (0,04-2,80)	0,31	2,10 (0,40-10,95)	0,37
PCR >5 mg/L	0,41 (0,11-1,56)	0,18	0,87 (0,30-2,53)	0,79	3,2 (0,77-13,38)	0,095
VSG >20 mm/h	0,52 (0,14-1,92)	0,32	0,99 (0,33-2,99)	0,99	<b>19,34 (2,30-162,42)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fibrinógeno >410 mg/dL	<b>0,14 (0,02-0,99)</b>	<b>0,029</b>	0,89 (0,30-2,69)	0,84	<b>9,27 (1,84-46,67)</b>	<b>0,001</b>

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Lp(a): lipoproteína(a); OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

<sup>a</sup> La cardiopatía incluye antecedentes de angina de pecho, infarto de miocardio y/o revascularización coronaria percutánea o abierta, enfermedad valvular, miocardiopatía o arritmia.

<sup>b</sup> Solamente evaluado en pacientes diabéticos (n=56).

## Discusión

Las alteraciones del perfil lipídico y los valores elevados de PCR son frecuentes en los pacientes con claudicación intermitente. Los valores basales de colesterol HDL y colesterol no-HDL se han descrito como fuertes predictores de muerte cardiovascular, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>3</sup>. Las concentraciones reducidas de colesterol HDL se asociaron de forma independiente a un riesgo aumentado de eventos vasculares periféricos en nuestra serie. Este dato se suma a las múltiples evidencias que apoyan la indicación en estos pacientes de estatinas, fármacos que pueden incrementar, aunque levemente, las concentraciones de colesterol HDL y que han demostrado repetidamente reducir la incidencia de eventos coronarios nuevos o recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria o arterial periférica, independientemente de la reducción de los valores de

colesterol LDL, y especialmente en pacientes con elevada actividad inflamatoria<sup>4</sup>.

La lipoproteína(a), que se ha establecido como un predictor independiente de eventos cardiovasculares, especialmente de la aparición de claudicación intermitente, y que se ha descrito como un biomarcador fiable de mortalidad tardía en pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores<sup>5</sup>, no mostró ningún valor predictivo en nuestro estudio. Tampoco los valores incrementados de homocisteína, considerados en algunos estudios como factor de riesgo independiente de ACV, infarto de miocardio, eventos vasculares y muerte en pacientes con EAP sintomática<sup>1-3</sup>.

La PCR ha demostrado ser un biomarcador útil de aterosclerosis subclínica y un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, ACV y muerte súbita cardíaca en la población general<sup>2,6,7</sup>. Sus valores elevados predijeron de forma independiente la

progresión de aterosclerosis carotídea y de extremidades inferiores, con riesgos relativos tan elevados como los correspondientes a los FRCV tradicionales en dos estudios recientes<sup>8</sup>. Pero no todos los estudios lo confirman<sup>3,6</sup>. En modelos multivariantes que incluyen colesterol HDL y fibrinógeno, la PCR deja de ser predictiva de mortalidad cardiovascular<sup>9,10</sup>.

Las concentraciones de fibrinógeno se han correlacionado positivamente con los valores de PCR y negativamente con los de colesterol HDL<sup>10</sup>. Este fibrinógeno elevado se ha asociado con riesgo incrementado de mortalidad, cardiovascular y de cualquier causa, a los 10 años en pacientes con EAP de alto riesgo. Se ha establecido como un factor de riesgo independiente de muerte cardiovascular, pero no de eventos cardiovasculares, en un modelo estadístico ajustado<sup>9</sup>. En nuestro estudio la VSG elevada demostró ser el único factor predictivo independiente de mortalidad por cualquier causa.

Solamente hemos evaluado los eventos a corto plazo, evitando la potencial influencia de cambios en los marcadores a lo largo del tiempo y el efecto del tratamiento médico y los ajustes en el estilo de vida a largo plazo. Nuestros resultados están limitados por un tamaño muestral relativamente pequeño y, especialmente, una baja incidencia de eventos cardiovasculares. Es una cohorte prospectiva, pero solamente un estudio piloto, y para validar la utilidad clínica completa del colesterol HDL y la VSG en la estratificación de riesgo de pacientes con EAP sobre modelos de riesgo tradicionales, se requiere un proceso más exhaustivo, incluyendo cohortes múltiples y un ensayo fiable de coste-efectividad, además de definir valores umbral de riesgo incrementado.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los Dres. R. Gómez, A. Salazar, N. de la Fuente y B. Vivien su ayuda en la recogida de datos, y al Dr. U. Aguirre por su supervisión del análisis estadístico.

#### Bibliografía

1. Goessens BMB, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FLJ, for the SMART Study Group. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2007;45:47-54.
2. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105:2595-9.
3. Musicant SE, Taylor LM, Peters D, Schuff RA, Urankar R, Landry GJ, et al. Prospective evaluation of the relationship between C-reactive protein, D-dimer and progression of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;43:772-80.
4. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Muellner M, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:742-8.
5. Cheng SWK, Ting ACW. Lipoprotein(a) level and mortality in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22:124-9.
6. DeFerranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol.* 2007;16:14-21.
7. Ridker PM, Rifai N, Rose L, 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.
8. Van der Meer IM, de Maat MPM, Hak AE, Kiliaan AJ, Iglesias del Sol A, van der Kuip DAM, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree. The Rotterdam Study. *Stroke.* 2002;33:2750-5.
9. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Schnabel R, Munzel T, et al. Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis.* 2007;195:e126-134.
10. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2355-63.