



Značaj određivanja inflamatornih parametara kod bolesnika sa koronarnom bolešću i dijabetesom melitusom tipa 2

The Importance of Determining Inflammatory Parameters in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Goran Damnjanović¹, Boris Đindić^{2,3}

¹Vojna bolnica Niš, Srbija

²Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

ORCID iDs: Goran Damnjanović
Boris Đindić

 <https://orcid.org/0009-0002-4082-9721>
 <https://orcid.org/0000-0002-6772-2986>

Apstrakt

Inflamacija je i ključ inicijacije i progresije ateroskleroze. Međutim, malo su poznate osobine inflamatornog procesa u dijabetesu. S obzirom na značaj inflamacije u aterosklerozi, kao glavnom etiopatogenetskom mehanizmu koronarne bolesti, cilj ovog rada bio je odrediti značaj pojedinih inflamatornih parametara kod koronarnih bolesnika sa dijabetesom melitusom tipa 2. Istraživanjem je obuhvaćeno 40 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću (KB) i dijabetesom melitusom (DM) tipa 2, 30 bolesnika sa KB i 20 ispitanika bez znakova za KB, DM tipa 2 i intoleranciju glikoze. Analizirani su uzorci krvi pre terapije i određivan je: broj leukocita, vrednosti visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP), koncentracija albumina i adhezivnih molekula ICAM-1 i VCAM-1. Bolesnici sa DM su imali značajno veći broj leukocita ($p < 0,05$), veći hsCRP i koncentraciju VCAM-1 i ICAM-1 molekula ($p < 0,05$), dok su bolesnici bez DM imali nepovoljnije profile fibrinogena ($p < 0,05$). Bolesnici sa KB imali su značajno veću koncentraciju hsCRP i ICAM-1 ($p < 0,01$), kao i VCAM-1 molekula ($p < 0,05$). Regresioni model pokazuje da povišene koncentracije albumina imaju značajnu prognostičku vrednost za pojavu KB. Broj leukocita, koncentracija hsCRP, VCAM-1 i ICAM-1 su značajno veći kod KB sa DM tipa 2 ($p < 0,05$). Koncentracija fibrinogena je značajno niža kod ovih bolesnika u odnosu na bolesnike bez DM tipa 2 ($p < 0,05$). Inflamatorni markeri kod bolesnika sa KB i DM tipa 2 mogu imati dijagnostički i prognostički značaj u patogenezi bolesti, a taj uvid može dovesti i do novih pristupa u lečenju koronarnih bolesnika sa dijabetesom melitusom tipa 2.

Ključne reči: inflamatorni parametri, koronarna bolest, dijabetes melitus

Abstract

Inflammation a key factor in the initiation and progression of atherosclerosis. However, the characteristics of the inflammatory process in diabetes are not well understood. Given the importance of inflammation in atherosclerosis as the main etiopathogenetic mechanism of coronary artery disease, the aim of this study was to determine the significance of specific inflammatory parameters in coronary patients with type 2 diabetes mellitus. The study included 40 patients with confirmed coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM), 30 patients with CAD and 20 control subjects without evidence of CAD, type 2 DM or glucose intolerance. The blood samples were analyzed prior to therapy and the following parameters were determined: the leukocyte count, the high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels, and the concentration of albumin and the adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. The patients with DM had a significantly higher leukocyte count ($p < 0.05$), elevated hsCRP levels and a higher VCAM-1 and ICAM-1 concentration ($p < 0.05$), while the patients without DM had less favorable fibrinogen profiles ($p < 0.05$). The patients with CAD showed significantly higher hsCRP and ICAM-1 concentrations ($p < 0.01$), as well as VCAM-1 concentrations ($p < 0.05$). The regression model indicates that elevated albumin concentrations have a significant prognostic value for the occurrence of CAD. The leukocyte count and concentrations of hsCRP, VCAM-1 and ICAM-1 is significantly higher in CAD patients with type 2 DM ($p < 0.05$). Fibrinogen concentrations is significantly lower in these patients compared to those without type 2 DM ($p < 0.05$). Inflammatory markers in patients with CAD and type 2 DM may have diagnostic and prognostic significance in the pathogenesis of the disease, and this insight could lead to new approaches in the treatment of coronary patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: inflammatory parameters, coronary artery disease, diabetes mellitus

Uvod

Najnovije shvatanje ateroskleroze koje su izneli Kong i dr. ukazuje na to da je inflamatorni odgovor arterijskog zida značajan patogenetski faktor. U novije vreme dokazano je da inflamacija ne samo da doprinosi akutnom kardiovaskularnom događaju, već je ključ inicijacije i progresije ateroskleroze (1, 2). Međutim, malo su poznate osobine inflamatornog procesa u dijabetesu.

Najverovatnije je da su hiperholesterolemija, hipertenzija, hiperglikemija, pušenje i nedostatak estrogena proinflamatorni okidači. Iniciranje ovog hroničnog inflamatornog procesa započinje adhezijom monocita na endotelnu površinu posredstvom vezivanja za adhezione molekule koji su ekspresovani na endotelu (3–5).

Aktivirani monociti i endotel sekretuju hemokine, kao što je monocitno hemotaktični protein-1 (MCP-1) koji deluje na monocite. Oštećenje endotela je rezultat povećane ekspresije tri glavna adhezionog molekula (P-selektina, interćelijskog adhezionog molekula-1 (ICAM-1) i vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula (VCAM-1)). P-selektin se vezuje za monocite slabo, prolazno i omogućava sporo kotrljanje preko endotela. ICAM-1 se vezuje sporo za monocite i aktivira ih ovim vezivanjem. Konačno, VCAM-1 posreduje kretanju monocita kroz sub-endotel i interćelijski prostor endotela aktivirajući matrične metaloproteinaze (MMP). Aktivirani monociti proizvode superoksidni radikal koji indukuje oksidativnu modifikaciju LDL-a. Oksidisani LDL se uklanja posredstvom receptora čistača i CD36 na površini monocita. Aktivacija monocita i stvaranje makrofaga koji fagocituju lipidne čestice rezultira formiranjem penastih ćelija, čija kolekcija formira masne pruge koje predstavljaju inicijalne makroskopske lezije ateroskleroze (6–7).

S obzirom na povezanost inflamacije i ateroskleroze, kao glavnom etiopatogenetskom mehanizmu koronarne bolesti, cilj ovog rada bio je odrediti značaj pojedinih inflamatornih parametara kod KB sa DM tipa 2.

Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 ispitanika od kojih je 70 bolesnika sa koronarnom bolešću koji su lečeni u Vojnoj bolnici u Nišu, dok je kontrolnu grupu činilo 20 zdravih ispitanika.

U praćenje nisu uključeni bolesnici sa: valvularnim srčanim bolestima, cerebrovaskularnom bolešću, implantiranim pejsmejkerom, hroničnim oboljenjima jetre i bubrega, malignim bolestima, kao i drugim bolestima koje bi mogle uticati na modifikaciju karakteristika koronarne bolesti kod ispitivanih bolesnika.

Svi ispitanici su na osnovu prisustva dijabetesa i znakova za intoleranciju glukoze podeljeni u tri grupe:

I grupa: 40 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću i dijabetesom melitusom tipa 2 (KB i DM tipa 2).

II grupa: 30 bolesnika sa koronarnom bolešću. U ovoj grupi su bolesnici bez dijagnostikovanog dijabetesa i bez znakova za intoleranciju glukoze, što je potvrđeno OGTT testom.

III grupa: 20 ispitanika bez znakova za koronarnu bolest, dijabetes i intoleranciju glukoze.

Kod svih bolesnika je uzeta detaljna anamneza, a zatim, iz kubitalne vene uzorak krvi i to pre otpočinjanja terapije.

Metode za ispitivanje inflamatornih faktora rizika podrazumevale su:

- određivanje broja leukocita i drugih parametara krvne slike, koje je vršeno autoanalizatorom za krvnu sliku Haematolog H1-Technicon, pri čemu su za normalne vrednosti smatrane $6-8 \times 10^9/l$;
- određivanje koncentracije albumina, koje je vršeno aparatom Technicon-Bayer, pri čemu su za normalne vrednosti smatrane 35–50 g/l;
- određivanje koncentracija fibrinogena na automatizovanom analizatoru hemostaze BCS XP firme Simens Healthineers, pri čemu su za normalne vrednosti smatrane 2–4 g/l;
- određivanje vrednosti visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP), koje je vršeno komercijalnim testom firme Dade Behring na analizatoru Dimension Expand, a vrednosti izražavane u mg/l;
- određivanje adhezivnih molekula ICAM-1 i VCAM-1, koje je vršeno ELISA komercijalnim testom firme Beckman Coulter Company, a vrednosti izražavane u ng/ml.

Kod svih bolesnika urađen je EKG, test fizičkim opterećenjem i ehokardiografski pregled.

Rezultati

Karakteristike ispitivanih grupa prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike formiranih grupa

	Ukupan broj		Žene		Muškarci	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I	40	44,5	23	25,5	17	19,0
II	30	33,5	14	15,5	16	18,0
III	20	22,0	12	14,0	8	8,0
Ukupno	90	100,0	49	55,0	41	45,0

Od ispitivanog broja bolesnika, 49 (55%) je bilo ženskog i 41 (45%) muškog pola. Prosečna starost bolesnika bila je 58.8 ± 6.49 godina, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike u starosti između polova.

Inflamatorni faktori rizika za nastanak aterosklerotskih oboljenja u odnosu na prisustvo koronarne bolesti prikazani su u Tabeli 2.

Značaj inflamatornih parametara određivan je komparacijom podataka između grupe bolesnika sa

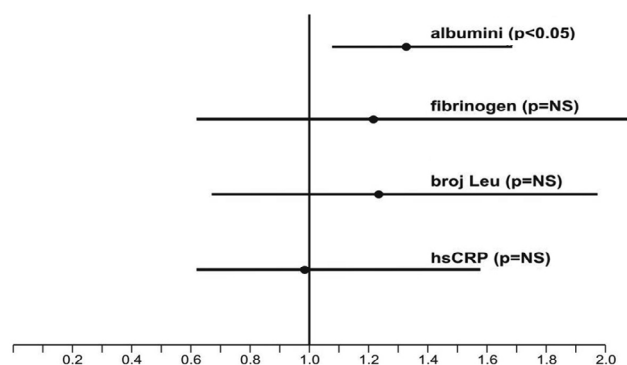
Tabela 2. Inflamatorni faktori rizika za nastanak aterotrombotskih oboljenja

	Sa KB	Bez KB	Ukupno
Broj leukocita	5,99 ± 1,30	5,49 ± 1,21	5,87 ± 1,30
Albumin	46,80 ± 2,30	45,60 ± 3,70	46,50 ± 2,90
Fibrinogen	2,34 ± 0,63	2,15 ± 0,29	2,29 ± 0,51
C-reaktivni protein (hsCRP)	4,86 ± 2,90**	2,83 ± 0,70	4,41 ± 2,10
Vaskularni adhezioni molekul VCAM-1	9,49 ± 2,10*	9,26 ± 0,95	9,81 ± 1,90
Intracelularni adhezioni molekul ICAM-1	8,75 ± 2,20**	6,22 ± 2,00	7,17 ± 2,20

* p < 0,05; ** p < 0,01

koronarnom bolešću i kontrolne grupe zdravih ispitanika. Dobijeni rezultati ukazuju na to da bolesnici sa KB imaju nepovoljniji profil inflamatornih pokazatelja u odnosu na one bez KB. Ovo zapažanje se ogleda u značajno većoj koncentraciji hsCRP i ICAM-1 (p < 0,01), kao i VCAM-1 molekula (p < 0,05), u odnosu na kontrolne ispitanike bez KB.

Povezanost inflamatornih faktora rizika sa pojavom KB prikazana je na grafikonu 1.

**Grafikon 1. Povezanost inflamatornih faktora rizika sa pojavom KB**

Inflamatorni faktori rizika za pojavu KB i njihova povezanost sa pojavom KB ispitivani su u modelu binarne logističke regresije i pokazana je grupna signifikantnost (Cox&Snell $R^2 = 0,12$). Urađeni Backward Logistic regresioni model pokazuje da jedino povišene koncentracije albumina imaju značajnu prognostičku vrednost za pojavu KB.

Inflamatorni faktori rizika za nastanak aterotrombotskih oboljenja, koji su analizirani komparacijom između grupa bolesnika sa KB i DM i bolesnika sa KB koji nemaju DM, prikazani su u tabeli 3.

Dobijene vrednosti inflamatornih parametara jasno ukazuju na to da bolesnici sa KB i DM imaju ne-

povoljniji profil inflamatornih pokazatelja u odnosu na one bez DM. Ovo se ogleda u značajno većem broju leukocita (p < 0,05) i većoj vrednosti hsCRP, VCAM-1 i ICAM-1 molekula (p < 0,05). Bolesnici bez DM imali su nepovoljnije profile fibrinogena (p < 0,05).

Diskusija

Savremeno shvatanje patogeneze ateroskleroze obavezno uključuje inflamatornu komponentu u njenom razvoju. Danas se smatra da ovaj inflamatorni proces arterijskog zida nastaje kao posledica različitih stimulusa (8). Potencijalna uloga inflamacije i ekspresije ćelijskih adhezivnih molekula u kardiovaskularnim oboljenjima postaje sve više predmet istraživanja. Interesovanje je, takođe, usmereno i na druge inflamatorne markere kao što su hsCRP, koncentracija albumina i interleukina 6. Ove studije potvrđuju jak prognostički potencijal ovih markera inflamacije u razvoju koronarne bolesti, koji nekad premašuje značaj klasičnih faktora rizika kao što su hiperglikemija, loša glikoregulacija i dislipidemija (9).

Uloga inflamacije u nastanku endotelne disfunkcije i pojavi KB ispitivana je poređenjem inflamatornih markera između grupe bolesnika sa KB i kontrolne grupe zdravih ispitanika (tabela 2). Najznačajniji inflamatorni markeri povezani sa prisustvom manifestne KB su hsCRP, VCAM-1 i ICAM-1 koji su imali značajno veće vrednosti u grupi bolesnika sa KB.

Porast nivoa ICAM-1, interleukina 6 i hsCRP kod bolesnika sa koronarnom bolešću, koji je dokazan u ovom istraživanju, u skladu je sa rezultatima istraživanja Mallez-a i dr. (10). Poznato je da koncentracija adhezivnih molekula varira zavisno od stadijuma i prezentacije koronarne ateroskleroze. Nivoi VCAM-1 su dobri markeri aktivnosti aterosklerotskog procesa i najveći su kod akutnih koronarnih

Tabela 3. Inflamatorni faktori rizika za nastanak aterotrombotskih oboljenja

	KB sa DM tipa 2	KB	Ukupno
Broj leukocita	6,23 ± 1,87*	5,75 ± 1,33	5,99 ± 1,30
Albumin	46,60 ± 1,05	46,96 ± 2,83	46,80 ± 2,30
Fibrinogen	2,26 ± 0,58	2,45 ± 0,65*	2,34 ± 0,63
C-reaktivni protein (hsCRP)	5,10 ± 3,20*	3,89 ± 2,85	4,86 ± 2,90
Vaskularni adhezioni molekul VCAM-1	10,56 ± 1,21*	8,08 ± 3,38	9,49 ± 3,70
Intracelularni adhezioni molekul ICAM-1	9,80 ± 1,35*	7,36 ± 2,87	8,75 ± 2,20

* p < 0,05

događaja, a najniži kod stabilne angine pectoris. Nivoi ICAM-1 molekula su dobri markeri prisustva razvijene aterosklerotske lezije i ne variraju značajnije u odnosu na kliničku manifestaciju koronarne ateroskleroze. Uglavnom, oba adhezijska molekula su znatno viših koncentracija kod koronarnih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju (11).

Istraživanje Wannamethee-a i dr. (12) pokazalo je da povišene vrednosti CRP > 3,2 mg/l i broj leukocita imaju značajnu povezanost sa postojanjem metaboličkog sindroma. Slična povezanost postoji, ali nije značajna, za vrednosti fibrinogena. Povišen broj leukocita je bio povezan sa istovremenim prisustvom većeg broja faktora rizika za aterosklozu, kao što su hipertenzija i hiperglikemija.

Inflamatorni faktori rizika pokazali su značajnu povezanost sa nastankom KB. Urađeni Backward Logistic regresioni model pokazuje da jedino povišene koncentracije albumina imaju značajnu prognostičku vrednost za pojavu KB (grafikon 1). Slične trendove kretanja inflamatornih markera kod dijabetičara pokazala je MONICA studija (13). U ovoj studiji je redukcija karotidnog odnosa debljine intima/media nakon dve godine praćenja bila značajno povezana sa redukcijom nivoa CRP.

Sve komponente metaboličkog sindroma: gojaznost, hipertenzija, hiperlipidemija, insulinska rezistencija, hiperinsulinemija, hiperglikemija, hipergliceridemija, snižene vrednosti HDL-C, protrombotičko stanje sa povećanim vrednostima fibrinogena i PAI-1, proinflamatorno stanje sa povećanim vrednostima CRP i adhezijskih molekula, imaju kumulativan uticaj na ubrzanu procese aterogeneze i nastanak DM tipa 2 (14, 15).

Pored ovih pokazatelja, prognostički značaj za nastanak ateroskleroze imaju i drugi klasični inflamatorni pokazatelji kao što su: koncentracija albumina, broj leukocita, koncentracija antitela i cirkulišućih imunih kompleksa, što sve zajedno ukazuje na veliki značaj inflamatorne komponente u patogenezi ateroskleroze (16).

U ovom ispitivanju značajan porast koncentracije albumina kod bolesnika sa KB ima svoj prognostički značaj, koji je postao vidljiv zahvaljujući rezultatima nekih populacionih studija koje su pokazale povezanost koncentracije albumina i pojave KB. Iako je albumin negativni reaktant akutne faze, koronarni rizik se smanjuje sa povećanjem koncentracije albumina. Albumini su, takođe sagledavani u NHANES I studiji (9–16 godina) i ustanovljeno je da su oni

značajni prognostički faktori za razvoj KB (17). Relativni rizik kod vrednosti albumina koje su više od 44 g/l bio je 0,5 u odnosu na niže vrednosti sa rizikom od 0,70. U Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) studiji koncentracije albumina veće od 47 g/l bile su povezane sa relativnim rizikom od 0,45 za kardiovaskularni mortalitet ili pojavu IM u odnosu na bolesnike koji su imali koncentraciju albumina < 44 g/l (18).

Ispitivanje značaja inflamatornih pokazatelja u dijabetesu za pojavu endotelne disfunkcije karakteristične za KB vršeno je kroz upoređivanje njihovih vrednosti između grupe bolesnika sa KB i DM tipa 2 i bolesnika sa KB bez DM (tabela 3). Pokazalo se da su broj leukocita i koncentracija hsCRP, VCAM-1 i ICAM-1 značajno veći kod koronarnih bolesnika sa DM tipa 2 ($p < 0,05$). Jedino je koncentracija fibrinogena značajno niža kod ovih bolesnika, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa melitusa tipa 2 ($p < 0,05$).

Veći broj studija iznosi podatak da koncentracija sVCAM-1 i sICAM-1 raste kod bolesnika sa koronarnom bolešću nezavisno od kliničke slike (19). Oba adhezijska molekula sICAM-1 i sVCAM-1 su značajno viša kod bolesnika sa anginom pectoris u odnosu na zdrave osobe. Neke studije su pokazale značaj sICAM-1 za predikciju infarkta miokarda kod zdravih osoba (20). U ARIC studiji pokazana je značajna povezanost između povišenih vrednosti sICAM-1 i rizika za pojavu infarkta miokarda. U stvari, najveći rizik je registrovan kod bolesnika čije su bazalne vrednosti sICAM-1 u najvišem kvartilu (> 260 ng/ml, relativni rizik 1,6). Ova povezanost postoji i nakon eliminacije drugih faktora rizika kao što je pušenje. Slični nalazi su potvrđeni i kod bolesnika sa simptomatskom koronarnom bolešću (21). U ovim studijama, sICAM-1 i sVCAM-1 pokazali su značajnu prediktivnu vrednost za pojavu naknadnih koronarnih događaja.

Zaključak

Inflamatorni markeri kod bolesnika sa KB i DM tipa 2 mogu imati dijagnostički i prognostički značaj u patogenezi bolesti. Razumevanje inflamatornih markera kod koronarnih bolesnika sa dijabetesom melitusomom tip 2 može imati širi klinički značaj koji bi mogao da pruži uvid u patogenezu koronarne bolesti, a taj uvid može dovesti i do novih pristupa u lečenju koronarnih bolesnika sa dijabetesom melitusomom tipa 2.

Literatura

1. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1):131.
2. Zhao Z, Zhang X, Sun T, Huang X, Ma M, Yang S, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(2):e14100.

3. Singh V, Kaur R, Kumari P, Pasricha C, Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta* 2023;548:117487.
4. Calabriso N, Massaro M, Scoditti E, Carluccio C, Verri T, Carluccio MA. Epigenetic mechanisms in vascular inflammation: Modulation of endothelial adhesion molecules and endothelium-leukocyte adhesion. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2023;28(9):194.
5. Pluta W, Lubkowska A, Dudzińska W. Vascular endothelium in health and disease: Structure, function, assessment and role in metabolic disorders. *Vasc Health Risk Manag* 2025;21:729–47.
6. Laird CT, Hassanein W, O'Neill NA, French BM, Cheng X, Fogler WE, et al. P- and E-selectin receptor antagonism prevents human leukocyte adhesion to activated porcine endothelial monolayers and attenuates porcine endothelial damage. *Xenotransplantation* 2018;25(2):e12381.
7. Hlubocká Z, Umnerová V, Heller S, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: The effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):557–62.
8. Pejkov H, Kedev S, Panov S, Srbinovska-Kostovska E, Lang I. Atherosclerosis of coronary blood vessels – local or systemic inflammation? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2013;34(3):5–11.
9. Edlinger M, Wanitschek M, Dörler J, Ulmer H, Alber HF, Steyerberg EW. External validation and extension of a diagnostic model for obstructive coronary artery disease: A cross-sectional predictive evaluation in 4888 patients of the Austrian Coronary Artery disease Risk Determination In Innsbruck by diaGnostic ANgiography (CARDIIGAN) cohort. *BMJ Open* 2017;7(4): e014467.
10. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001;22(14):1226–34.
11. Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med J* 2010;123(21):3123–6.
12. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: Relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181(1):101–8.
13. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237–42.
14. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(2):12.
15. Zhang Y, Shi R, Jiang YN, et al. Effect of metabolic syndrome on coronary artery atherosclerotic plaque in type 2 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol* 2025;16:1595475.
16. Yazdani AN, Pletsch M, Chorbajian A, et al. Biomarkers to monitor the prognosis, disease severity, and treatment efficacy in coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2023;21(10):675–92.
17. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary artery disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1993;125:855–63.
18. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266–77.
19. Güray U, Erbay AR, Güray Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004;96(2):235–40.
20. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88–92.
21. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1624–30.