



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

---

# Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares

## *Role of C-reactive protein in cardiovascular diseases*

Fernando Manzur, MD., FACC.<sup>(1,2)</sup>; Ciro Alvear, QF., MSc. <sup>(1,2,3,4)</sup>; Alicia Norma Alayón, Bact., MSc. <sup>(5,6)</sup>

*Cartagena, Colombia.*

---

La proteína C-reativa (PCR), un marcador sensible de inflamación, es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular futura (ECV), que es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El papel de la inflamación en esta entidad ha sido bien documentado en la última década, y se ha demostrado inflamación en todas las fases de la aterosclerosis, desde el inicio y el crecimiento, hasta la ruptura de la placa. La PCR es una proteína de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general. En estudios experimentales, se ha determinado la presencia de PCR en arterias que presentan lesiones ateroscleróticas. También se ha demostrado que, en forma directa, la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y que disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa. Es decir, desde el punto de vista biológico, la PCR participa en el proceso aterogénico. En adultos, la PCR, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), se asocia con los factores de riesgo tradicionales y su concentración predice eventos cardiovasculares.

**PALABRAS CLAVE:** proteína C reactiva, factores de riesgo, adiposidad, obesidad.

C-reactive protein (CRP), a sensitive marker of inflammation is an independent predictor of future cardiovascular disease (CVD), which is one of the main causes of death worldwide. The role of inflammation in cardiovascular disease has been well documented in the last decade, and inflammation has been demonstrated in all stages of atherosclerosis, from its beginning and growth to the plaque rupture. CRP is an acute phase protein, highly sensitive as a marker of general inflammation. The presence of CRP has been determined in experimental studies in arteries with atherosclerotic lesions. It has been demonstrated as well that CRP induces directly the production of other inflammatory cells and decreases the expression of nitric oxide synthase. This means that from the biological standpoint CRP takes part in the atherogenic process. In adults, CRP detected through high sensitive CRP-test (hs-CRP) is associated to traditional risk factors and its concentration predicts cardiovascular events.

**KEYWORDS:** C-reactive protein, risk factors, adiposity, obesity.

(Rev Colomb Cardiol 2011; 18: 273-278)

---

(1) Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

(2) Grupo CIB (Centro de diagnóstico cardiológico para la investigación biomédica). Categorización B de Colciencias.

(3) Grupo Bioquímica y Metabolismo (BYME). Categorización C de Colciencias.

(4) Grupo Bioquímica y Enfermedad. Categorización B de Colciencias.

(5) Grupo Investigaciones Biomédicas (GIB).

(6) Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Bacteriología. Universidad de San Buenaventura. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Fernando Manzur. Centro de Diagnóstico Cardiológico. Tel.: (095) 6 65 22 90. Correo electrónico: fmanzur1954@hotmail.com

Recibido: 03/06/2010. Aceptado: 10/05/2011.

## Introducción

La proteína C-reactiva (PCR) es un marcador sensible de inflamación, así como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular futura, la cual es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El papel de la inflamación en esta entidad ha sido bien documentado en la última década, y se ha demostrado inflamación en todas las fases de la aterosclerosis, abarcando desde los momentos del inicio y el crecimiento, hasta la ruptura de la placa (1).

Diversos estudios epidemiológicos muestran que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca (2).

La PCR es el biomarcador más estudiado de la inflamación en enfermedades cardiovasculares (3). Entre hombres aparentemente sanos, el nivel básico de la inflamación, según la evaluación de los niveles séricos de PCR, predice el riesgo a largo plazo de un primer infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad vascular periférica, y mortalidad por cualquier causa. La asociación entre PCR y enfermedad cardiovascular persiste después de los ajustes para edad, tabaquismo, niveles de lípidos, presión arterial, índice de masa corporal, diabetes, nivel de ejercicio y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (4-9). Por lo tanto, la PCR es un factor importante que determina el riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

Factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, el tabaquismo y el colesterol elevado, se relacionan de manera contundente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, muchas personas con riesgo aparente bajo, sufren ataques cardíacos. Cerca de 80% de los pacientes coronarios tienen niveles de colesterol similares a los de otros individuos que no desarrollan dicha enfermedad. Por esa razón hace algún tiempo surgió el concepto de nuevos factores de riesgo identificados a partir de la investigación etiopatogénica de la aterosclerosis, los cuales fueron respaldados en observaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Varios de estos factores son considerados en la actualidad predictores de riesgo independiente, y entre estos se resalta la PCR.

Por lo expuesto, el objetivo de esta revisión es evidenciar que la búsqueda de factores de riesgo no tradicionales como la PCR, puede ser clínicamente útil en cierto

tipo de pacientes, en quienes, por sus características, ameritaría incluir estos marcadores biológicos de respuesta inflamatoria involucrados estrechamente en la patofisiología de la aterosclerosis.

## Inflamación, biomarcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular

La inflamación es una reacción protectora del tejido conjuntivo vascular a estímulos dañinos, incluyendo la infección. La respuesta inflamatoria se asocia con vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento de células inflamatorias (especialmente neutrófilos en la inflamación aguda), liberación de mediadores de la inflamación de estas células (incluyendo aminas vasoactivas, prostanoídes e intermediarios reactivos del oxígeno), y liberación de citoquinas. Las citoquinas derivadas de macrófagos como IL-1 e IL-6, son las principales responsables de la respuesta de fase aguda, una variación protectora en la producción de proteínas plasmáticas por los hepatocitos. Las respuestas de algunas de las proteínas de fase aguda más importantes se indican en la tabla 1.

Por tanto, parece existir una relación de doble sentido (causa-efecto, efecto-causa) entre la inflamación y la aterosclerosis. Estudios en la población general han revelado la existencia de una relación entre la elevación de los marcadores de inflamación y el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares. Las infecciones por

Tabla 1.  
AUMENTO EN LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA.

Inhibidores de proteasas	$\alpha_1$ -antitripsina antiquimotripsina	Ínter- antitripsina
Proteínas de la coagulación	Fibrinógeno Protrombina Factor VIII Plasminógeno	
Proteínas del complemento	C1s, C2, C3, C4, C5 Factor B Inhibidor C1 esterasa Plasminógeno	Properdina
Proteínas transportadoras	Haptoglobina Hemopexina Ceruloplasmina	
Misceláneos	Proteína C-reactiva (PCR) Proteína amiloide sérica A  Fibronectina Glicoproteína <sub>1</sub> -ácida	Albúmina Pre-albúmina Lipoproteínas de alta y baja densidad

algunos virus y bacterias podrían estar relacionadas con la formación y el desarrollo de la placa de ateroma. Del mismo modo, la inflamación crónica de origen autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso), incrementa notablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otros estudios han contribuido a establecer de manera firme la idea de que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio (10-13).

En el síndrome coronario agudo se han descrito varios biomarcadores inflamatorios. Entre estos marcadores biológicos, la interleucina-6 (IL6) desempeña un papel importante en la respuesta de la fase aguda, ya que induce la liberación de PCR y está involucrada en la progresión de la placa aterosclerótica (14-17).

Por su parte, el diagnóstico bioquímico de inflamación se establece mediante la comprobación de una elevación de los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios (interleucinas: IL-6, IL-1beta, factor de necrosis tumoral alfa), o de determinadas proteínas denominadas «reactantes de fase aguda» de signo positivo, como la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloide sérica A (SAA), el fibrinógeno, la alfa-1-antitripsina, la fibronectina, entre otras. El incremento plasmático de estas últimas proteínas de síntesis hepática, es el resultado de una inducción enzimática causada en la mayoría de los casos por los mediadores inflamatorios, principalmente por la IL-6.

Al mismo tiempo, estos mediadores inflamatorios también son capaces de inhibir la síntesis hepática de la albúmina, la transtirretina (prealbúmina) y la transferrina, proteínas que pueden ser consideradas como «reactantes de fase aguda» de signo negativo, mientras que dentro del grupo de los denominados «reactantes de fase aguda» de signo positivo se destaca la PCR (18).

### La PCR y su papel en la enfermedad cardiovascular

La proteína C reactiva (también denominada CRP por su sigla en inglés), llamada así por su capacidad para precipitar el polisacárido-C somático del *Streptococcus pneumoniae*, fue la primera proteína de fase aguda que se describió y fue descubierta en 1930 por Tillet y Frances.

Forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias. Es sintetizada por

hepatocitos y células del endotelio vascular, y su expresión está regulada por citoquinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6) y, en menor grado, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas (18), llamada así porque tiene cinco subunidades idénticas, codificadas por un único gen en el cromosoma 1, que se asocian para formar una estructura estable pentamérica como un disco, y tiene un peso molecular aproximado de 105 kD.

La PCR constituye un marcador muy sensible de inflamación o daño tisular y su concentración en el suero puede incrementarse con rapidez en respuesta a gran variedad de estímulos. Las condiciones más comunes asociadas con elevaciones importantes de los niveles de PCR se muestran en la tabla 2. La única condición que interfiere con la respuesta «normal» de la PCR es el deterioro hepatocelular grave. En condiciones normales, prácticamente no se encuentra presente en el torrente sanguíneo (18).

Tabla 2.  
CONDICIONES ASOCIADAS CON ELEVACIONES EN LA PCR

Infecciones	
Hipersensibilidad	Fiebre reumática Eritema nodoso
Complicación de infecciones	Lepra
Enfermedad inflamatoria	Artritis reumatoidea Artritis crónica juvenil Espondilitis anquilosante Artritis psoriática Vasculitis sistémica Polimialgia reumática Enfermedad de Reiter Enfermedad de Crohn Fiebre familiar mediterránea
Rechazo de aloinjerto	Transplante renal
Malignidad	Linfoma Sarcoma
Necrosis	Infarto al miocardio Tumor Embolización Pancreatitis aguda
Trauma	Quemaduras Fracturas

Así mismo, es el marcador inflamatorio más utilizado en la práctica clínica, y su importancia no sólo radica en su fiabilidad, sino que junto con algunos otros reactantes de fase aguda ha demostrado ser parte activa del mecanismo patogénico de la aterosclerosis (19). Estudios prospectivos evidencian que las concentraciones plasmáticas aumentadas de pequeña magnitud de PCR, aún dentro de límites que antes se consideraban «normales» (por debajo de 10 mg/L), predicen episodios cardiovasculares agudos en individuos en apariencia saludables y asintomáticos, al margen de otros factores de riesgo cardiovascular (20, 21).

La característica que define la funcionalidad de la PCR es su capacidad de unir ligandos específicos dependientes de calcio, y en este sentido se une con alta afinidad a moléculas que contienen fosfolina. De igual forma, se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como heterólogos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos).

Cuando está unida a ligandos macromoleculares activa la vía clásica del complemento. Al parecer, esa capacidad para activar el complemento y opsonizar partículas, es importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos.

La síntesis de novo de la PCR comienza a las seis horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24 a 72 horas. Su vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de la coagulación y otras de fase aguda. Una vez finalizado el estímulo de la IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de siete días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis.

Los niveles de esta proteína son realmente bajos en condiciones en las que no existe un proceso inflamatorio de relevancia clínica. En esas condiciones las técnicas originales de determinación de PCR no permiten discriminar la relevancia clínica de los valores, razón por la cual se requieren técnicas de mayor sensibilidad, conocidas como PCR ultrasensibles (PCR<sub>us</sub>).

Varios estudios han demostrado que la PCR podría participar de forma directa o indirecta en el daño vascular (Tabla 3). Estos hallazgos dan un vuelco importante a la relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular, y ofrecen una explicación al origen del deterioro vascular asociado con las enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas (22-30).

Tabla 3.  
MECANISMOS PRO-ATEROGÉNICOS DE LA PROTEÍNA  
C-REACTIVA

- Unión a LDL y VLDL en suero.
- Unión a LDL-oxidada y parcialmente degradada.
- Activación del complemento.
- Estimulación/formación de células «espumosas» por opsonización de LDL.
- Estimulación/secreción de factores tisulares por monocitos circulantes, efectos procoagulantes.
- Disminución de la secreción de óxido nítrico.
- Estímulo de la secreción de endotelina-1.
- Regulación al alza de moléculas de adhesión y MCP-1.
- Facilitación de apoptosis de la célula endotelial e inhibición de angiogénesis.
- Regulación al alza de receptores AT-1.

Por su capacidad para depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, la migración y el alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial. Esto contribuye a la formación de lesiones vasculares que son la base del desarrollo de la aterosclerosis. Cuando las LDL alcanzan cierto umbral de concentración en la sangre, penetran al interior de la pared arterial donde son modificadas por procesos de oxidación. La PCR se une a estas lipoproteínas (tanto a las nativas como a las oxidadas) y facilita su fagocitosis e internalización mediada por los macrófagos de la íntima arterial, promoviendo la formación de células espumosas (macrófagos con grandes cantidades de lípidos oxidados en su interior). La acumulación de células espumosas es determinante para la evolución patogénica de una placa arterial, haciéndola más propensa a erosionarse o romperse y liberando su contenido trombogénico. Esta propiedad protrombótica también se suma a la capacidad de la PCR para inducir la producción de factor tisular (iniciador de la cascada de coagulación) por los macrófagos activados (31).

La PCR también induce un incremento en la síntesis de metaloproteasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular, causando debilitamiento de la capa fibrosa

de las placas. Todos estos factores desestabilizan la placa de ateroma, haciéndola más vulnerable a la ruptura (32).

Por otra parte, la obesidad de distribución central parece incrementar aún más los niveles de PCR, debido a que la grasa intra-abdominal es capaz de generar tres veces más IL-6 que la grasa subcutánea, y a que el drenaje venoso de esta grasa fluye directamente hacia el hígado. Se ha demostrado que el adipocito es capaz de expresar ARNm de la PCR (33-35).

Todos estos hallazgos han hecho que, en fecha reciente, los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) hayan propuesto que la medición de la concentración de PCR fuera usada como parte de la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (36).

En Colombia se demostró que los sujetos con un perímetro de cintura mayor o igual a 88 cm, presentaban concentraciones significativamente mayores de proteína C reactiva ultrasensible y mayor recuento de leucocitos. Recientemente, en una muestra representativa de niños escolares de Bucaramanga, se seleccionaron 325 (edad promedio 10 años), en quienes se demostró la existencia de una correlación positiva entre índice de masa corporal, presión arterial sistólica y PCR, lo que confirma, en niños, la correlación que previamente se demostró en adultos colombianos, y refuerza la propuesta de una interrelación entre el contenido de adipocitos viscerales y el aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación como la PCR (37-40).

## Conclusiones y recomendaciones

Sin duda alguna, la PCR es el marcador inflamatorio más conocido (41). Se ha demostrado que, en forma directa, la PCR induce la producción de otras células inflamatorias con posterior desarrollo de eventos cardiovasculares. Es decir, desde el punto de vista biológico, la PCR participa en el proceso aterogénico.

En prevención primaria, diversos estudios han demostrado que las concentraciones basales de PCR son capaces de predecir eventos vasculares.

Debido al aumento acelerado de las enfermedades cardiovasculares en nuestras poblaciones y a la evidencia continua sobre las elevadas prevalencias de factores de riesgo cardiovascular no tradicionales, como la PCR,

urgan acciones de salud pública preventivas y eficientes para controlar esta problemática. Entre éstas debe darse prioridad a promover hábitos de vida saludables, en especial una alimentación sana; favorecer la práctica de mayor actividad física y recreativa, evitar el tabaquismo y mantener un control adecuado de otras patologías como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipidemias.

## Bibliografía

1. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
2. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO I, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
4. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
5. Greenland P, Smith SC Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863-7.
6. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-62.
7. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 15-26.
8. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al., on behalf of the JUPITER Trial Study Group. Rosuvastatin for vascular prevention among men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
10. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
11. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and Cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2002; 102: 833-839.
12. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
13. Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 13: 341-344.
14. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
15. Muntaner J, Badimon J, Piredda, A. Placa y sangre vulnerable. *Rev CONAREC* 2006; 86: 176-182.
16. Burke A, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91: 553-572.
17. Armstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. I: Introduction and cytokines. *Circulation* 2006; 113: e72-e75.
18. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
19. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-411.
20. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-940.

21. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
22. Amezcua-Guerra L, Springall R, Bojalil R. C-reactive protein: cardiovascular issues of an acute-phase protein. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77: 58-66.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO I, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
24. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13043-13048.
25. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.
26. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002; 106: 913-919.
27. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
28. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
29. Wang CH, Li SH, Weisel R, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 107: 1783-1789.
30. Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, Gallimore JR, Stidwill RP, Singer M, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111 (12): 1530-1536.
31. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6.
32. Williams TN, Zhang CX, Game BA, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: An implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 61-6.
33. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-677.
34. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
35. Tracey McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2913.
36. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
37. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 168-178.
38. López-Jaramillo P, Herrera E, García R, Camacho PA, Castillo V. Relationship of body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a hispanic pediatric population. *Am J Hypertens* 2008; 21: 527-532.
39. García RG, Pérez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Metabolic Syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 176-178.
40. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, et al. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (2): 168-78.
41. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl. C): 19-31.
42. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264: 295-314.