

## Artículo de Revisión: Proteína C Reactiva y Enfermedad Cardiovascular

**Dra. Mónica Acevedo B\***

Profesor Auxiliar, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

Pontificia Universidad Católica de Chile.

\*En representación del Comité de Prevención de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

*“El Departamento de Prevención de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular inicia con el trabajo de la Dra. Mónica Acevedo una serie de publicaciones que intentarán poner al día temas de interés y/o hacer resúmenes de publicaciones sobre Prevención Cardiovascular. En el presente artículo la Dra. Acevedo resume la participación de la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis y la importancia que tiene la proteína C reactiva como marcador de este fenómeno; asimismo, enfatiza la eventual importancia que puede tener la medición de rutina de la PCR en pacientes que hayan tenido un evento cardiovascular, así como en personas sin patología aparente. Se plantean una serie de interesantes interrogantes que requieren ser clarificadas por futuras investigaciones. Por ejemplo, una de las más interesantes es ¿por qué la terapia antibiótica en pacientes coronarios no ha dado los resultados esperados? El Departamento de Prevención espera que se incentive el interés de los lectores por el problema de la Prevención y que nos hagan llegar sus observaciones y sugerencias sobre este u otros futuros temas que les parezca de interés desarrollar.”*

La inflamación juega un papel fundamental en la iniciación y progresión de la enfermedad aterosclerótica y en el accidente de la placa. En la búsqueda por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular se han investigado numerosos marcadores inflamatorios. De ellos, la más estudiada ha sido la proteína C reactiva (PCR). Este marcador, no sólo ha sido investigado como predictor pronóstico de futuros eventos cardiovasculares (infarto, muerte, accidente vascular y enfermedad vascular periférica) en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa, sino que también, como predictor pronóstico de futuros eventos en pacientes que ya han tenido un evento isquémico, y de la reestenosis coronaria en pacientes que han sido sometidos a una angioplastia coronaria con o sin stents. En los últimos 10 años, la investigación tanto clínica como básica acerca de éste y otros marcadores inflamatorios ha sido significativa.

Este artículo resume la evidencia, principalmente clínica, en Prevención Primaria y da a conocer algunos estudios que han usado este marcador como factor pronóstico en pacientes que ya han tenido un evento (Prevención Secundaria)

### **Aterogénesis: algunos conceptos fisiopatológicos**

El proceso de aterogénesis se inicia parcialmente con la adherencia y posterior trans migración de los leucocitos en el endotelio. La inflamación crónica a nivel de la pared vascular se inicia con la “injuria” de este endotelio por factores en general conocidos, como la hipertensión, el LDL oxidado, la diabetes, etc., que hacen que en el endotelio se produzcan una serie de moléculas de adhesión como las E y P selectinas, que son las encargadas de regular el deslizamiento de las plaquetas y de otras células inflamatorias en el endotelio vascular. Es entonces, cuando otro grupo de moléculas de adhesión entra en actividad: las molécula de adhesión intercelular tipo -1 (ICAM-1) y la de adhesión vascular celular tipo-1 (VCAM-1). Estas regulan la adherencia de monocitos al endotelio, y junto con otras moléculas, como la proteína quimioattractante de monocitos tipo-1 (MCP-1), hacen que se produzca la migración de leucocitos hacia la íntima. Allí, en

---

Correspondencia: Dra. Mónica Acevedo B.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta 367  
E-mail: macevedo@med.puc.cl

el espacio subendotelial, los leucocitos liberan un factor, el factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF), el que promueve la producción y diferenciación de los monocitos/macrófagos en las células espumosas. A nivel del endotelio dañado y por lo tanto, disfuncionante, se sigue produciendo una gran variedad de citoquinas pro-inflamatorias, como la interleuquina-1, la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral tipo-1. Estos aumentan el reclutamiento celular a nivel endotelial, contribuyendo al crecimiento de la placa aterosclerótica. Asimismo, tanto el factor de necrosis tumoral-1 como la interleuquina-6 son los principales estímulos a nivel hepático para la producción de proteínas de fase aguda, entre las cuales se encuentran la PCR, el fibrinógeno y el amiloide sérico A.

**PCR: Rol patogénico en la Aterosclerosis**

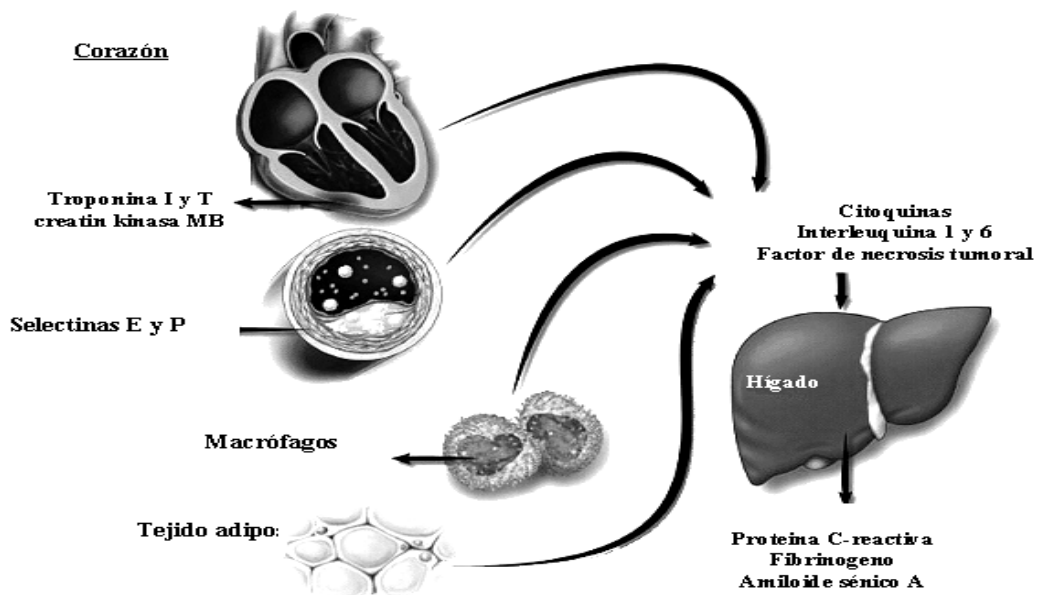
La PCR es una “pentraxina” producida en el hígado que tiene un rol fundamental en la respuesta inmune desde el momento de nacer (figura 1). Además de ser una proteína de fase aguda, se sabe que la PCR tiene un rol patogénico en la progresión de la placa aterosclerótica. La PCR induce la activación de la vía clásica del complemento. Además, se une a fosfolípidos de membrana de células dañadas, con la subsiguiente activación del complemento y aumento de la captación de estas células por macrófagos. También tiene propiedades aterogénicas. Se ha demostrado que puede activar a las células endoteliales para que éstas expresen moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1, selectinas P y E y a la MCP-1. La evidencia también sugiere que la PCR puede alterar la producción de óxido nítrico a través de la inhibición de la expresión de NO

sintetasa y también alterar la liberación de este vasodilatador a nivel endotelial. La PCR también induce la secreción de interleuquina-6 y de endotelina-1, y produce activación de los macrófagos para que produzcan más citoquinas y factor tisular, un potente protrombótico. Asimismo, se ha demostrado que es capaz de mediar el ingreso de la LDL a los macrófagos. Todas estas propiedades hacen que actualmente se considere que la PCR cumple con el criterio de la “plausibilidad biológica” que se pide a un factor de riesgo para ser un factor causal.

A pesar de toda la evidencia, existen aún numerosas interrogantes: ¿es la inflamación en las placas ateroscleróticas la reponsable de la elevación de la PCR?, ¿la carga total de aterosclerosis en el cuerpo?, ¿la inflamación sistémica en el organismo?, ¿el estado metabólico del sujeto más que la inflamación?, o la respuesta exacerbada individual de la PCR ante estímulos endógenos o exógenos? Ciertamente, aún queda mucho por investigar.

**Test de PCR ultrasensible**

La PCR es una proteína estable, con una vida media larga, por lo que su medición no tiene tanta variación circadiana. Esto hace que pueda ser medida en cualquier momento del día, sin necesidad de ayuno ni otra preparación. La variabilidad en su medición es semejante a la de un examen de colesterol plasmático. Los tests tradicionales para PCR, y que se usan en la mayoría de los hospitales de nuestro país, no tienen la sensibilidad para detectar niveles por debajo de lo normal, que son los que se usan para demostrar inflamación



**Figura 1:** Marcadores inflamatorios

esubclínica, y predicción del riesgo vascular. Actualmente se han desarrollado técnicas ultrasensibles para detectar esos niveles, los llamados “tests de PCR ultrasensible”. En estos tests se usan técnicas inmunoturbidimétricas o nefelométricas. El más usado en la actualidad es nefelométrico. Una determinación de PCR menor a 10 mg/L se considera satisfactoria, y no requiere de repetición. Si la PCR medida es mayor a 10 mg/L, debe repetirse el test, por la mayor probabilidad de un proceso inflamatorio asociado.

### Medición de PCR en Prevención Primaria

La identificación de sujetos que tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular pero que son totalmente asintomáticos, es de suma importancia en la prevención primaria. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales fueron dados a conocer hace más de 50 años, después de la publicación de los primeros resultados del sobresaliente estudio de Framingham. La validez de estos factores ha quedado demostrada a través de todos estos años, durante los cuales sus niveles de predicción no han sido superados por ningún otro marcador. En 1980, estos factores fueron corregidos por edad y sexo, y se dio origen a un puntaje que combina todos estos factores, el “Score de Framingham”. Este puntaje, sin embargo, presenta algunas limitaciones: un porcentaje considerable de sujetos (25-30%) que sufren un evento coronario o vascular no presentan ningún factor de riesgo conocido. Otra limitación es que sobrevalora la importancia de la edad de la persona. Así, una persona joven, aunque tenga más de 2 factores, siempre va a tener un riesgo bajo si se calcula este puntaje. Finalmente, otra limitación es la relación entre el puntaje de Framingham y el riesgo absoluto de eventos varía en las diferentes poblaciones del mundo. Así nace el interés en los nuevos factores y en especial el de la PCR como marcador.

En la actualidad, numerosos estudios epidemiológicos, tanto en Estados Unidos como en Europa, han demostrado en forma consistente que la PCR ultrasensible es un marcador de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, independiente del colesterol y de los otros factores de riesgo tradicionales en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa. Con respecto a este marcador, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) y la Sociedad Americana de Cardiología (AHA) en el 2003 sugirieron lo siguiente: “a) la PCR ultrasensible es un marcador independiente de riesgo que puede ser usado a discreción del médico en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio según el puntaje de Framingham. La PCR ultrasensible podría ayudar a una mejor evaluación

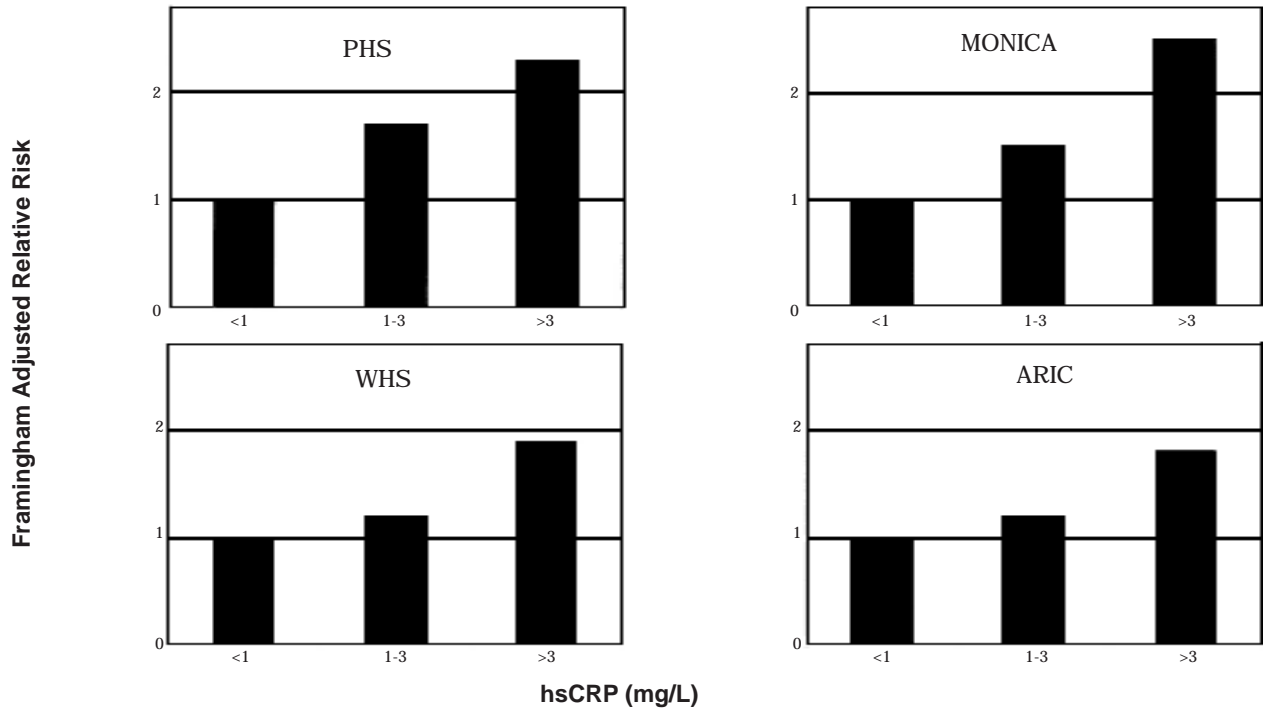
y terapia en prevención primaria; b) la PCR ultrasensible puede formar parte de la evaluación global de riesgo en adultos sin enfermedad cardiovascular”. Si bien, estos 2 organismos en esa publicación apoyan en cierta medida su validez y uso, fueron muy cautos en sugerir su uso indiscriminado. Tal postura, mirando retrospectivamente, fue muy acertada, ya que recientemente se publicó el estudio más grande en PCR y eventos cardiovasculares, el cual comentaremos más adelante, y que ha generado controversia en el medio cardiológico.

Hoy existen 22 estudios prospectivos de PCR ultrasensible y futuros eventos coronarios y vasculares (infarto al miocardio (IAM), accidente vascular encefálico (AVE), enfermedad vascular periférica y muerte cardiovascular) en sujetos presumiblemente sanos. Todos ellos han sido positivos.

Uno de los primeros estudios reportados usando PCR ultrasensible es el “Physician’s Health Study”, publicado en 1997 (figura 2). En este estudio en 543 hombres sanos, que posteriormente desarrollaron MI, AVE o trombosis venosa, los niveles de PCR ultrasensible al ingreso fueron significativamente más altos que los niveles de PCR en aquellos hombres que no presentaron eventos en el seguimiento. Los primeros, presentaron un riesgo casi 3 veces mayor de MI (RR=2.9,  $p<0.001$ ) y 2 veces mayor de AVE (RR=1.9,  $p=0.02$ ) cuando se comparó el cuartil superior de PCR [ $\geq 2.1$  mg/L] versus el cuartil inferior [ $<0.55$  mg/L].

Estos resultados no se modificaron después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales. Otro estudio importante y, primero en magnitud en Estados Unidos, corresponde al “Women’s Health Study”. Este estudio prospectivo incluyó a 27939 mujeres aparentemente sanas. En todas se midió PCR ultrasensible y lípidos y se las siguió por 8 años. La PCR ultrasensible demostró ser, de nuevo, un potente marcador de eventos cardiovasculares. El riesgo relativo después de los ajustes por factores de riesgo individuales y por el puntaje de Framingham, fue de 2.3 y 1.9 respectivamente ( $p<0.001$  para ambos). En dicho estudio, el nivel de predicción de eventos fue aún mejor y más potente, cuando se combinaron el nivel de LDL y la PCR. El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), también americano, realizado en hombres y mujeres, y publicado recientemente, confirmó la utilidad de la PCR en población sana (Figura 2).

Pero existen también importantes estudios en Europa. Entre ellos está el estudio alemán MONICA-Ausberg Study Cohort que también demostró que la PCR ultrasensible



**Figura 2:** Riesgo relativo, ajustado por puntaje de Framingham, de eventos cardiovasculares de acuerdo a niveles basales de proteína C-reactiva <1, de 1 a 3, y >3 mg/L en los principales 4 estudios publicados sobre PCR.

es un factor predictor independiente de eventos cardiovasculares. El riesgo relativo, cuando se comparó aquellos sujetos con PCR >3 mg/L versus los con PCR < a 1 mg/L fue de 2.5 (IC 95% = 1.8-3.7), después de los ajustes por factores de riesgo. El último estudio en ser publicado, el más grande en Europa (18,569 participantes) y con mayor número de eventos reportados, es el "Reykjavik Study", realizado en Islandia (figura 3). Este estudio demostró un riesgo relativo de 1.5 (IC 95% = 1.25-1.68) para el tercil superior de PCR (>2 mg/L) versus el tercil inferior (< a 1 mg/L). En esta misma publicación, Danesh et al demuestran que en esta población, el nivel de colesterol total es más importante como factor predictor que la PCR, lo que se contradujo con lo previamente reportado por la mayoría de los estudios de Ridker y colaboradores (figura 3). En ese mismo artículo, Danesh et al publican los resultados del último meta-análisis en PCR, incluyendo los 22 estudios realizados y publicados hasta la fecha. Es en este meta-análisis donde el riesgo relativo de la PCR ultrasensible bajó a 1.5.

Después de estos últimos reportes sobre la potencia de la PCR como predictor de eventos, se ha

producido una gran controversia entre los defensores y detractores de la PCR. Es importante pues saber, como ya hemos dicho antes, que la PCR es un buen marcador de riesgo, pero aún, no es aceptado como un "factor de riesgo", como lo es el colesterol. La evidencia apoya su uso en determinados sujetos, tal como ha sido planteado por el CDC y la AHA.

Basado en los estudios de todas estas poblaciones, se ha sugerido usar los siguientes puntos de corte para la PCR como predictor de eventos: a) riesgo bajo= 1 mg/L; b) riesgo moderado = 1-3 mg/L, y c) riesgo alto= > 3 mg/L. Aquellos sujetos que presenten una PCR > 10 mg/L basal, deben ser rechequeados en 2-3 semanas para descartar infección o inflamación por otras causas.

#### PCR en Prevención Secundaria

La necrosis de tejidos es un potente estímulo para la producción de proteínas de fase aguda, como la PCR. La magnitud de respuesta de la PCR después de un infarto al miocardio se correlaciona directamente con la extensión de la necrosis. En estudios experimentales inyectando PCR

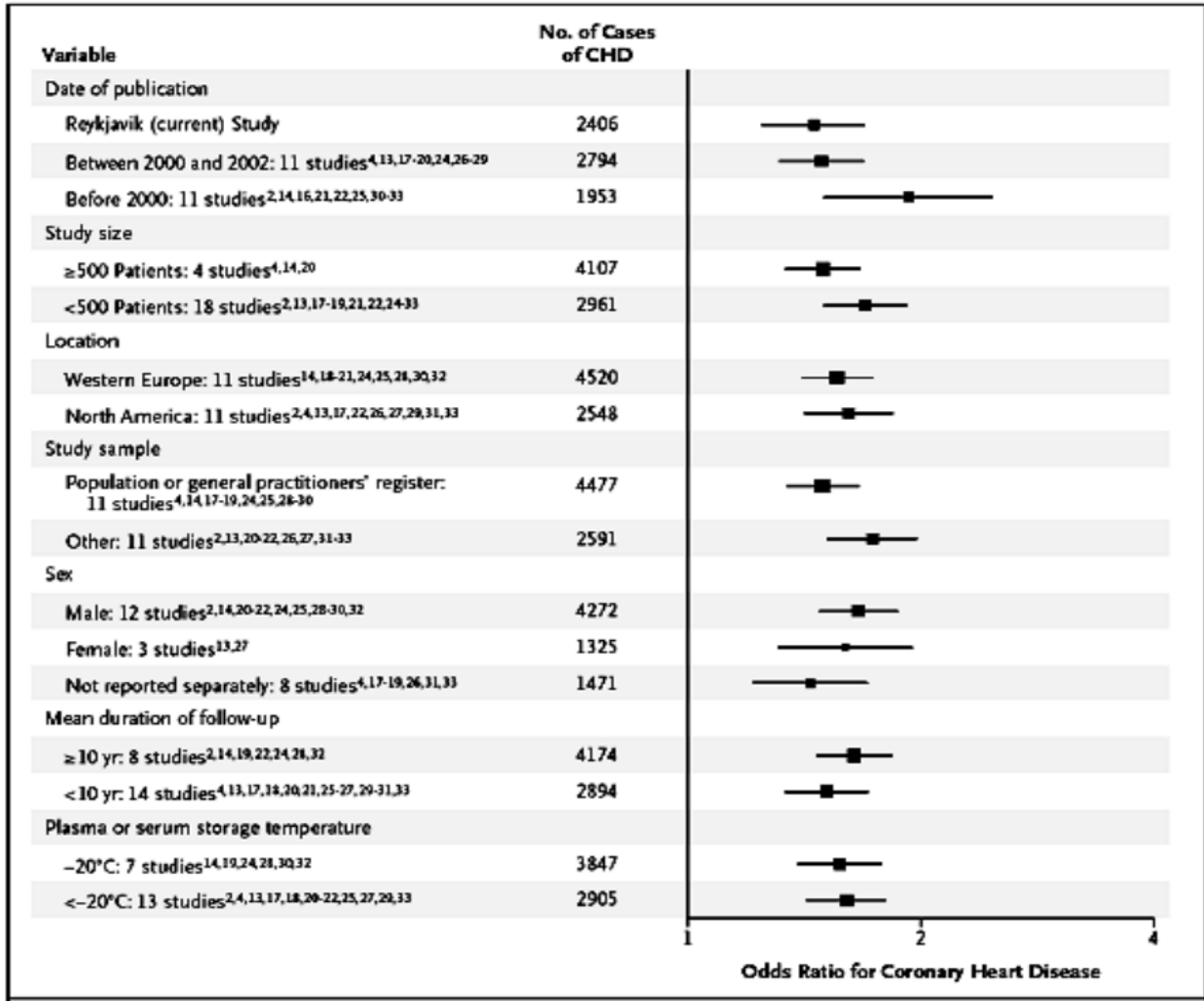


Figura 3. Meta-análisis de los 22 estudios actuales sobre PCR en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa

a ratas infartadas, se ha descubierto que la PCR ejerce el daño a través de la vía clásica de activación del complemento y que, mientras más activación, mayor extensión en el área infartada<sup>24</sup>.

Existen evidencias clínicas y de laboratorio que sugieren que la PCR puede ser un buen marcador de riesgo en pacientes que evolucionan con un síndrome coronario agudo, sin que estos pacientes necesariamente tengan parámetros positivos para necrosis<sup>5</sup>. En un estudio en 965 pacientes con síndrome coronario agudo enrolados en el FRISC Study<sup>25</sup>, la estratificación por PCR <2, de 2-10 y >10 mg/L demostró mayor mortalidad a 5 meses mientras mayor era la PCR. En forma similar, en el estudio "Chimeric

c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment"<sup>6</sup>, tanto la troponina como la PCR fueron predictoras de eventos a 6 meses. La PCR además, demostró ser un predictor de eventos coronarios en individuos con angina crónica estable en quienes se implantó un stent<sup>26</sup>. En ese estudio, la velocidad de progresión de las lesiones ateroscleróticas se relacionó directamente con la mayor presencia de inflamación (PCR, neopterin y metaloproteinasas)<sup>27</sup>.

En cuanto a la inflamación y reestenosis, existen numerosas publicaciones. Estas han sido muy bien resumidas recientemente por Stefanadis et al<sup>7</sup>. En ese artículo se mencionan varios trabajos que usaron la PCR

como marcador inflamatorio en el desarrollo de reestenosis.

El principal problema para interpretar los resultados en ese contexto, es que la sola implantación del stent en el vaso coronario se asocia a una importante reacción inflamatoria. Se sabe que la PCR, entre otros factores inflamatorios, aumenta en forma significativa después de la implantación del stent. El otro factor que influye en la interpretación de los resultados es que los trabajos realizados tienen un "n" pequeño, lo que dificulta la generalización de resultados. Actualmente, lo que se sabe es que en aquellos pacientes con síndromes coronarios agudos y niveles elevados de monocitos y PCR, existe mayor riesgo de reestenosis. La recomendación actual es que en los pacientes en que se supone se realizará una intervención percutánea, se realice una medición de la activación inflamatoria, para así lograr una mejor estratificación de riesgo post-intervención. Los niveles de PCR que mejor se relacionarían con los resultados a corto plazo, son los pre-procedimiento angioplástico inmediato, más que los niveles de PCR al ingreso o basales.

PCR y Síndrome Metabólico

Hoy se acepta que la inflamación subclínica crónica es parte del síndrome metabólico<sup>28</sup>. La PCR se correlaciona con casi todos los componentes del síndrome metabólico: triglicéridos, obesidad, hipertensión arterial, HDL bajo y glicemia de ayuno. También se correlaciona con aquellos componentes que están presentes en el síndrome metabólico, pero que son de más difícil medición, como son la hipofibrinólisis, y la sensibilidad a la insulina. Es

más, está demostrado que la adiposidad abdominal (altamente prevalente en los pacientes que califican en este síndrome), además del hígado, es una importante productora de PCR.

Actualmente son más de 6 los estudios que han demostrado que los factores inflamatorios, principalmente la PCR, son predictores de eventos cardiovasculares y diabetes en pacientes con síndrome metabólico. Los estudios más grandes que han investigado en este respecto son el Women's Health Study (WHS)<sup>29</sup> y un subestudio del West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)<sup>30</sup>. En el WHS se demostró que la PCR > de 3 mg/L tenía un poder de predicción de eventos casi igual que el síndrome metabólico por sí mismo. Como se ve en la figura 4, los sujetos que tenían una PCR <3 mg/L y que no tenían síndrome metabólico, fueron los que tuvieron mejor sobrevida libre de eventos. Asimismo, los con PCR alta y síndrome metabólico fueron los de peor pronóstico ( figura 4). Resultados semejantes fueron reportados para WOSCOPS. En ambos estudios, también la PCR demostró ser predictora de diabetes. Los niveles de PCR < 1, 1-3, y > 3 mg/L diferencian un riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto respectivamente en los pacientes con síndrome metabólico, al igual como lo hacen en la población general (figura 5). Estos resultados demuestran que la determinación de PCR en pacientes con el síndrome metabólico puede mejorar la predicción de eventos en este subgrupo de pacientes. A su vez, la PCR podría ser usada, sobretodo en mujeres como predictora de la futura aparición de diabetes.

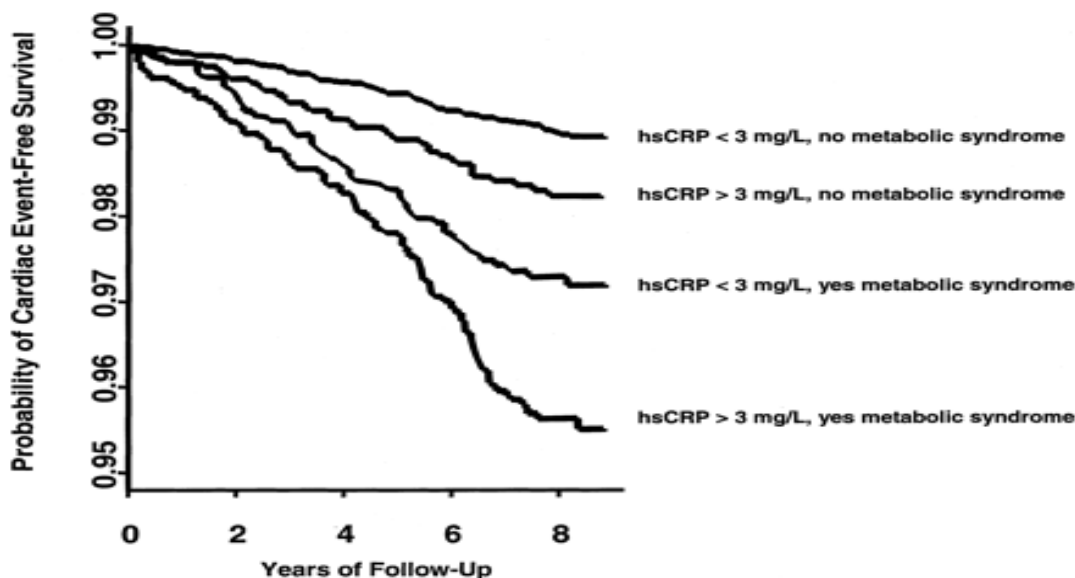


Figura 4. Curvas de sobrevida libre de eventos cardiovasculares de acuerdo a niveles de Proteína C-reactiva > de 3 mg/L o < 3 mg/L en mujeres con o sin síndrome metabólico (estudio Women's Health Study)

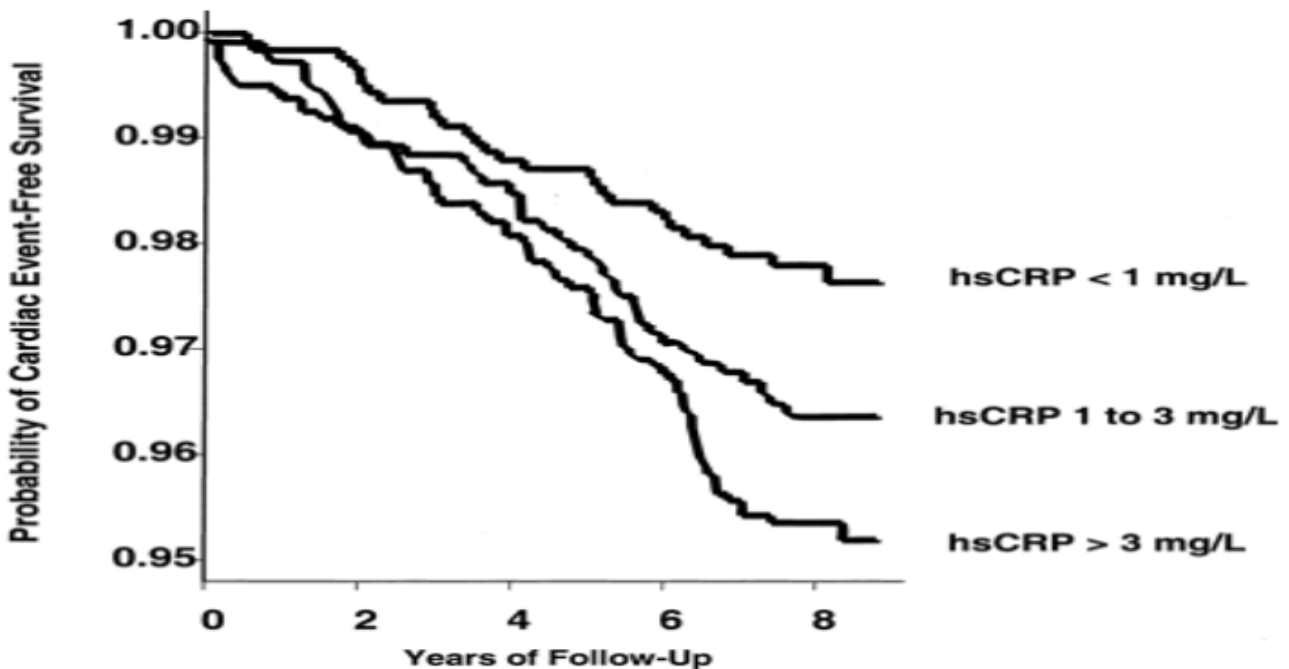


Figura 5. Valor predictivo de Proteína C-reactiva <1, de 1 a 3, y >3 g/L en mujeres con el síndrome metabólico según ATP III (Women's Health Study).

¿Existe tratamiento para aquellos sujetos con PCR alta?

No existe ningún estudio importante y prospectivo, que en forma primaria, se haya tratado de disminuir los niveles de PCR y que esto hubiese resultado en una disminución de eventos. Sin embargo, existen resultados de estudios randomizados en los cuales se ha demostrado evidencia indirecta que el ácido acetil salicílico y las estatinas podrían ser beneficiosas en sujetos con PCR alta. Un ejemplo es el Physician's Health Study<sup>19</sup>. En éste se demostró una reducción de riesgo atribuible de un 56% en las personas con PCR en el cuartil más alto. En forma parecida, el estudio CARE<sup>31</sup> demostró que aquellos pacientes que recibieron pravastatina y que tenían evidencia de mayor inflamación (PCR y amiloide sérico A) se beneficiaron más de la terapia con la estatina que aquellos que no tenían evidencia de inflamación. Varios estudios han demostrado que las estatinas, no sólo disminuyen el colesterol LDL, sino también la PCR<sup>32</sup>. En general, la respuesta es de un 20% de reducción. Otros fármacos también podrían tener un impacto sobre la PCR. Entre ellos, está el clopidogrel, las glitazonas y algunos fibratos.

En resumen, la PCR ultrasensible ha demostrado ser un marcador independiente de riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa, y un factor

de riesgo pronóstico en aquellos que ya han tenido un evento. La determinación de PCR ultrasensible, usada en combinación con los niveles de colesterol LDL, el puntaje de Framingham o la presencia o no del síndrome metabólico, ha proporcionado una mejor herramienta para determinar el pronóstico cardiovascular de pacientes en prevención primaria. La aceptación de la PCR como "factor de riesgo causal" de enfermedad cardiovascular, aún deberá esperar los resultados de estudios en que se demuestre que la reducción de los niveles elevados de este marcador se asocian a una disminución paralela en los eventos cardiovasculares.

## Referencias

- ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 1999;340:115-26.
- BLAKE GJ, RIDKER PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation Research* 2001;89:763-771.
- DU CLOS TW. Function of C-reactive protein. [Review] [31 refs]. *Annals of Medicine*. 32(4):274-8, 2000 May.
- LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis.[see comment]. [Review] [95 refs].

- Circulation. 105(9):1135-43, 2002 Mar 5.
5. LIUZZO G, BIASUCCI LM, GALLIMORE JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New England Journal of Medicine* 1994;331:417-424.
  6. HEESCHEN C, HAMM CW, BRUEMMER J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE investigators. Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:1535-1542.
  7. TOUTOZAS K, COLOMBO A, STEFANADIS C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. [Review] [63 refs]. *European Heart Journal*. 25(19):1679-87, 2004 Oct.
  8. TORZEWSKI M, RIST C, MORTENSEN RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology (Online)* 2000;20:2094-9.
  9. GABAY C, KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 1999;340:448-54.
  10. PASCERI V, CHENG JS, WILLERSON JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. [erratum appears in *Circulation* 2001 Oct 16;104(16):1992 Note: Chang J [corrected to Cheng JS]]. *Circulation*. 103(21):2531-4, 2001 May 29.
  11. PASCERI V, WILLERSON JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. [see comment]. *Circulation*. 102(18):2165-8, 2000 Oct 31.
  12. VENUGOPAL SK, DEVARAJ S, YUHANNA I, SHAUL P, JIALAL I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 106(12):1439-41, 2002 Sep 17.
  13. VERMA S, WANG CH, LI SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 106(8):913-9, 2002 Aug 20.
  14. VERMA S, LI SH, BADIWALA MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 105(16):1890-6, 2002 Apr 23.
  15. ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001;103:1194-1197.
  16. RIFAI N, TRACY RP, RIDKER PM. Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. *Clinical Chemistry* 1999;45:2136-2141.
  17. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, 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. [see comment]. *Circulation*. 107(3):499-511, 2003 Jan 28.
  18. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFELD GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. [see comment]. *New England Journal of Medicine*. 350(14):1387-97, 2004 Apr 1.
  19. RIDKER P, CUSHMAN M, STAMPFER M, TRACY R, CH H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine* 1997;336:973-979.
  20. RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, RIFAI N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine* 2000;342:836-43.
  21. BALLANTYNE CM, HOOGEVEEN RC, BANG H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle age men and women in Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC. *Circulation* 2004;109:837.
  22. KOENIG W, SUND M, FROHLICH 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.
  23. DE BEER FC, et al. Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *British Heart Journal* 1982;47:239-243.
  24. LAGRAND WK, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:95-103.
  25. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. [see comment]. *New England Journal of Medicine*. 343(16):1139-47, 2000 Oct 19.



26. DIBRA A, MEHILLI J, BRAUN S, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *American Journal of Medicine*. 114(9):715-22, 2003 Jun 15.
27. ZOURIDAKIS E, AVANZAS P, ARROYO-ESPLIGUERO R, FREDERICKS S, KASKI JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110:1747.
28. RIDKER PM, WILSON PW, GRUNDY SM. Should C reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818.
29. RIDKER PM, BURING JE, COOK N, RIFAI N. C reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391.
30. SATTAR N, GAWA, SCHERBAKOVA O, et al. Metabolic syndrome with and without C reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414.
31. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA, SACKS F, BRAUNWALD E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
32. JIALAL I, STEIN D, BALIS D, GRUNDY SM, ADAMS-HUET B, DEVARAJ S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein. *Circulation* 2001;103.