

PCR: MITE O REALITAT

Xavier Garcia-Moll

Xavier Garcia-Moll

Servei de Cardiologia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

Correspondència: Xavier Garcia-Moll

Servei de Cardiologia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Avda S.A.M. Claret 167, Barcelona 08025

L'aterosclerosi és la principal causa de morbiditat i mortalitat a les societats occidentals.¹ És la patologia causant de malalties cardíques (angina de pit, infart de miocardi), neurològiques (accident vascular cerebral isquèmic) i vasculars perifèriques (claudicació intermitent), a més de insuficiència renal i hipertensió per lesions a les artèries renals. Es coneix l'associació entre els factors de risc tradicionals com la dislipèmia, la diabetes mellitus el tabac o la hipertensió amb l'aterosclerosi, i el tractament d'aquests factors ha ajudat a disminuir la mortalitat de les manifestacions ateroscleròtiques.² No obstant això, la percepció que una proporció de pacients amb cardiopatia isquèmica no presenta cap d'aquests factors de risc ha desencadenat la descripció de diferents factors de risc cardiovascular "nous":

hiperhomocisteïnèmia, lipoproteïna a (Lp(a)), hipercoagulabilitat, reactants de fase aguda. La troballa d'aquests nous factors de risc cardiovasculars és conseqüència dels grans avenços en el coneixement de la fisiopatologia de l'aterosclerosi, en la que la inflamació hi juga un paper essencial.^{3,4}

Inflamació i aterosclerosi

La inflamació es caracteritza pel desplaçament de fluït i cèl·lules des del compartiment vascular cap el teixit extravascular com a resposta a un estímul nociu. Aquesta resposta està modulada per factors locals, que indueixen una resposta sistèmica generalitzada, la coneguda 'resposta de fase aguda'. Anirà disminuint si el procés inflamatori es va resolent, excepte quan l'estímul nociu es fa crònic, que pot induir una lesió tissular.

Fins la dècada dels noranta era ben conegut que la inflamació crònica tenia un paper destacable en la patogènesi de malalties com l'artritis reumatoide o la malaltia de Crohn, mentre a l'aterosclerosi encara es pensava més en la trombosi. No obstant això, durant els darrers quinze anys s'ha observat que la inflamació és un mecanisme clau en l'aterogènesi i la progressió de la malaltia ateroscleròtica.^{3,4} En l'aterogènesi hi ha implicades cèl·lules de la pared arterial (cèl·lules endotelials, cèl·lules musculars llises) i cèl·lules provinents de la sang

(monòcits/macròfags, limfòcits). Es produeix un increment de la producció de citoquines i una elevació dels nivells en sang de reactants de fase aguda (fibrinogen, proteïna sèrica amiloide A, àcid siàlic, ceruloplasmina, proteïna C reactiva, velocitat de sedimentació eritrocitària) similar al que s'observa en d'altres processos inflamatoris. Hi ha abundant literatura sobre el comportament d'aquests reactants de fase aguda en relació amb el pronòstic de l'aterosclerosi,⁵⁻¹² en diferents àmbits de la clínica: població aparentment sana, pacients amb infart agut de miocardi, angina inestable, angina estable,¹³⁻²¹ o d'altres manifestacions ateroscleròtiques (accident vascular cerebral, malaltia vascular perifèrica, etc).²²⁻²⁶ Durant la darrera dècada el marcador que ha generat el volum més gran de informació (i per tant de publicacions) és la proteïna C reactiva (PCR).

Proteïna C reactiva i inflamació

La proteïna C reactiva és una proteïna no glicosilada de la família de les pentraxines, composta per 5 protòmers units de forma no covalent disposats simètricament al voltant d'un porus central. Es coneix la seva existència des de la dècada dels anys 30.²⁷ Rep el seu nom per la seva capacitat de precipitar el polisacàrid C somàtic de l'*Streptococcus pneumoniae*, i va ser el primer reactant de fase aguda descrit. Té un pes molecular de 118 000 Da,²⁸ amb una vida mitjana de 19 hores. Se sintetitza bàsicament (>95%) als hepatòcits estimulats per citoquines (principalment IL6, però també IL1 i TNF α),²⁹ encara que recentment s'ha demostrat que les lesions ateroscleròtiques (sobretot macròfags i cèl·lules musculars llises), els ronyons, les neurones i els macròfags alveolars també en produeixen.³⁰⁻
³⁵ IL6 i TNF α se sintetitzen a macròfags activats com a resposta a l'estrès metabòlic, a les infeccions o a la inflamació. No hem d'oblidar que el teixit adipós visceral és una important font de TNF- α i IL-6, constituint per tant un important estímul per a la producció de PCR.³⁶
PCR és una proteïna molt sensible com a marcadora de inflamació, però altament

inespecífica. En humans, els nivells plasmàtics de PCR poden incrementar-se ràpidament fins a 1000-10000 cops per sobre dels seus nivells basals després d'un estímul inflamatori agut. La seva capacitat de reconèixer patògens amb la conseqüent activació del complement i els efectes sobre les cèl·lules fagocítiques constitueixen una important part de la primera línia de defensa contra patògens. Habitualment s'ha utilitzat la PCR per a monitoritzar la evolució de patologies infeccioses com ara les endocarditis.

Taula I. Utilització tradicional de la PCR en la clínica.

1. Monitorització de la resposta dels antibiòtics en pacients amb infeccions bacterianes conegudes
2. La seva elevació en pacients obstètriques amb trencament precoç de membranes pot ser una senyal precoç d'infeccions intrauterines
3. Diferenciació entre activitat de lupus eritematós o colitis ulcerosa i infeccions en patologies en les que es coneix prèviament l'activitat de la malaltia
4. Com a mesura de l'activitat de l'artritis reumatoide i com a mesura de la resposta amb els fàrmacs
5. Com a detecció de complicacions inicials en pacients postoperats
6. Per a diferenciar entre infecció i malaltia de l'empèlt contra l'hoste en pacients trasplantats de medul·la òssia

Dins l'aterogènesi s'han descrit diverses accions de la PCR.

Taula II. Alguns dels efectes de la PCR dins la inflamació, especialment dins l'aterogènesi.

Via clàssica del complement:	La PCR té una acció activadora de la via del complement en les fases inicials (C1-C4), a través de la interacció directa amb C1q, ⁶⁶ amb poc paper sobre les fases finals (C5-C9).	El complement té un paper destacat en la defensa contra agents infecciosos i en la resposta inflamatòria. També estimula la fagocitosi.
Receptors d'immunoglobulines	Es lliga als seus receptors FcRI i FcRII	Indueix la resposta de les cèl·lules fagocítiques
Es lliga a fosfocolina.	Fosfocolina és un constituent de l'esfingomielina i la fosfatidilcolina a membranes de cèl·lules eucariotes inaccessible en condicions normals. Només quan la cèl·lula està malalta o en apoptosi la PCR es lliga a aquestes molècules ⁶⁷⁻⁷⁰	Identifica cèl·lules malaltes o apoptòtiques facilitant la seva eliminació
Es lliga a fosfoetanolamina, cromatina, histones, fibronectina,		Facilita l'apoptosi i opsonització

ribonucleoproteïnes nuclears petites, laminina.		
Es lliga a la lipoproteïna de baixa densitat oxidada (LDL-ox)		Incrementa la captació macrofàgica de LDL ⁷¹
Regula a l'alça l'expressió de molècules d'adhesió en cèl·lules endotelials		Incrementa la captació de cèl·lules inflamatòries a nivell endotelial i la seva migració a l'interior de la paret vascular
Inhibeix l'expressió de NO sintasa endotelial en cèl·lules endotelials aòrtiques ⁷²		Disminueix la vasodilatació, afavoreix un to procoagulant
Incrementa l'expressió i activitat de l'inhibidor-1 de l'activador del plasminogen tissular		Incrementa el to procoagulant
Estimula l'alliberació de IL-8, IL-1, IL-6, IL-18, i factor alfa de necrosi tumoral ⁷³		Incrementa el to inflamatori
Indueix l'expressió de l'antagonista del receptor d'IL1, ⁷⁴ incrementa l'alliberament d'IL10, la citoquina anti-inflamatòria, ^{75,76} i reprimeix la síntesi de interferó gamma		Efectes anti-inflamatoris de PCR. La funció de la PCR probablement depèn del contexte en què es trobi, de manera que pot afavorir o contrarrestar les respostes inflamatòries segons siguin les circumstàncies.

Relació fisiopatològica entre PCR i aterogènesi

Des que es va començar a descriure la possible relació pronòstica de la PCR amb la cardiopatia isquèmica^{6,16} s'han anat describint diferents papers de la PCR en la patogènesi de l'aterosclerosi (Taules II i III).

Taula III. Efectes de la PCR sobre els diferents tipus cel·lulars de les plaques d'ateroma.

Monòcits-macròfags:	Incrementa l'estrés oxidatiu Incrementa la síntesi de interleuquines (IL1, TNF, IL6) Incrementa la quimiotaxi Incrementa la síntesi de factor tisular Incrementa la captació de LDL oxidada Incrementa l'adhesió a cèl·lules endotelials Incrementa la síntesi de MMP-1.
Cèl·lules endotelials:	Disminueix la eNOS Disminueix la prostaciclina Incrementa el PAI-1 Incrementa la ET-1 Incrementa la IL8 Incrementa el MCP1 Incrementa ICAM, VCAM, E-selectina Incrementa IL6
Cèl·lules musculars llises:	Incrementa el receptor d'angiotensina 1 Incrementa la proliferació de les CML Incrementa NFkB Incrementa la MAP kinasa Incrementa la iNOS

Afavoreix la opsonització i la fagocitosis, activa la via clàssica del complement (en humans, però no en espècies murines) es lliga a fragments de cromatina, inhibeix el creixement de cèl·lules tumorals i la seva disseminació metastàsica, i modula algunes funcions del polimorfonucleats. No obstant això, alguns experiments claus en els que semblava associar-se una inducció de inflamació en artèries sanes injectant PCR s'han demostrat posteriorment que probablement no eren correctes, ja que gran part dels efectes inflamatoris eren conseqüència de impureses als medis utilitzats: en les preparacions de PCR s'han detectat azida o LPS (lipopolisacàrid), que quan es retiren mitjançant tècniques dialítiques fan que PCR no tingui efectes inflamatoris sobre cèl·lules endotelials.³⁷

PCR i patologia cardiovascular

S'han publicat treballs sobre el valor pronòstic de PCR en patologia cardiovascular en diferents poblacions: persones aparentment sanes,^{16,18,38} i en pacients amb cardiopatia isquèmica (síndromes coronàries agudes i angina estable).^{6,19,20,39,40}

Estudis sobre poblacions aparentment sanes

L'estudi MRFIT,⁹ va ser dels primers grans estudis en població sana amb un seguiment perllongat que va observar una associació significativa entre els nivells de PCR i la mortalitat per cardiopatia isquèmica. L'estudi PHS, que estudiava varons aparentment sans, va ser la base sobre la que es va publicar un estudi de disseny anidat que va ser un dels revulsius més importants per dirigir molts recursos cap a la recerca sobre aquest reactant de fase aguda en la patologia cardiovascular. (Ridker PM, et al. N Engl J Med 1997;336:973-9) En aquest estudi es va observar la mateixa associació de la PCR amb la incidència de nous casos de patologia cardiovascular arterial (no venosa), i es va observar que les persones que més es beneficiaven del tractament amb aspirina eren aquelles amb nivells de PCR més elevada.

Estudis en angina estable

El primer gran estudi que va valorar la relació entre la PCR i l'angina estable va ser l'estudi ECAT.^{20,41} En el primer estudi ECAT la PCR no va ser predictora independent de complicacions coronàries agudes quan s'ajustava per fibrinogen, mentre que el segon estudi ECAT sí que va relacionar de forma estadísticament significativa els nivells de PCR amb els events durant el seguiment. S'ha de dir que en aquest segon ECAT no es varen observar valors de PCR diferents entre el grup d'angina inestable, angina estable i pacients amb dolor toràctic atípic.

Estudis en la síndrome coronària aguda

Un dels primers estudis en cardiopatia isquèmica aguda⁶ va observar la relació entre PCR i la presència d'events cardiovascular en grups de pacients amb angina inestable o infart agut de miocardi. Aquest estudi va ser el primer en suggerir que s'ha de considerar elevada la PCR quan supera 3 mg/L, xifra que es corresponia al centil 90 de la població de control que van utilitzar a l'esmentat estudi. Aquestes troballes es van corroborar posteriorment en pacients amb angina inestable,⁴² i també parcialment a l'estudi FRISC:⁴² a la seva sèrie de pacients

amb angina inestable o infart de miocardi sense ona Q la PCR era significativament més elevada en els pacients que morien durant el seguiment, però no en els pacients amb infart de miocardi durant el seguiment.

Des de llavors s'han publicat multitud d'estudis sobre el valor pronòstic de la PCR en cardiopatia isquèmica, però també en d'altres patologies. Si fem un repàs sobre les publicacions de la PCR en tot l'àmbit mèdic, es pot observar que PCR com a marcador pronòstic ha passat per diferents especialitats (Taula IV): pneumologia (67 entrades a PubMed), pediatria (786), hepatologia (192), patologia infecciosa (1760), patologia digestiva (765), psiquiatria (4), malalties reumàtiques (916), oftalmologia (17), cardiologia (més de 2500 entrades com a cardiovascular, que també inclou altres especialitats com neurologia, nefrologia o cirurgia vascular), neurologia (615), cirurgia vascular (62). Recentment la nefrologia està vivint un creixement important sobre l'ús pronòstic de la PCR en pacients renals: CRP i hemodiàlisi, 408 entrades; CRP i diàlisi peritoneal, 114; CRP i transplantament renal, 73. També hi ha abundant informació sobre l'associació de la PCR amb diferents factors de risc. Per exemple: PCR i hipertensió arterial, 299 entrades; hipercolesterolèmia, 121; tabac, 412; obesitat, 304; diabetes mellitus, 421; síndrome metabòlica, 164. Aquest fet pot cridar l'atenció si no recordem la inespecificitat de la PCR i el seu caràcter sistèmic.

Taula IV. Trastorns en els que s'ha estudiat la proteïna C reactiva.

General	
Psiquiatria	
	Depressió major
	Trastorns afectius
Trastorns neurològics	
	Alzheimer
	Accident vascular cerebral
	Esclerosi múltiple

Aparell respiratori	
	Pneumònia
	Apnea de la son
Oftalmologia	
	Endoftalmitis
	Cataractes
Aparell digestiu	
	Pancreatitis aguda
	Malaltia de Crohn i colitis ulcerosa
	Cancer de colon
	Consum d'alcohol
Malalties reumàtiques	
	Lupus eritematós
	Artritis reumatoide
	Osteoartritis
	Espondilitis anquilosant
Pediatria	
Cardiovascular	
	Insuficiència cardíaca
	Angina estable
	Angina inestable
	Infart agut de miocardi
	Re-estenosi arterial coronària
	Malaltia vascular perifèrica

Algunes reflexions sobre la utilització de PCR dins l'àmbit de la cardiologia

Tot i l'important volum de literatura generada, dins l'àmbit de l'aterosclerosi i la Cardiologia en general hi ha hagut veus dissonants que han anat creixent en número i en arguments. Un dels principals defensors de la PCR com a eina pronòstica dins la cardiopatia isquèmica va publicar un article al New England Journal of Medicine que va generar molta controvèrsia i un cert escepticisme en el seu moment. Com s'ha comentat prèviament, en aquell estudi es va observar la mateixa associació de la PCR amb la incidència de nous casos de patologia

cardiovascular arterial (mort, infart de miocardi o accident vascular cerebral isquèmic), i es va observar que les persones que més es beneficiaven del tractament amb aspirina eren aquelles amb nivells de PCR més elevada. La metodologia estadística utilitzada en l'esmentat article és impecable, amb molt poder estadístic, però pel seu propi disseny impedeix aplicar teories bayesianes de probabilitat pre i post test per poder conèixer la seva utilitat clínica, de forma que amb les dades publicades no podem conèixer el seu valor predictiu positiu (VPP), valor predictiu negatiu (VPN), especificitat ni sensibilitat. Uns anys més tard, arran d'un altre treball del mateix autor,⁴³ Levinson, un bioquímic clínic, va escriure un article molt provocador.⁴⁴ Donat que l'estudi original seguia sense oferir els resultats en forma de sensibilitat, especificitat, VPP o VPN, l'autor les va calcular utilitzant metodologia estadística. Evidentment no deixen de ser estimacions, (la qual cosa pot originar dubtes sobre la parcialitat o imparcialitat del seu raonament), però en qualsevol cas va poder obtenir el VPP. El resultat va ser francament insòlit, i fa reflexionar un cop més en l'abisme que pot haver entre la significació estadística i la significació clínica. A partir de la població estudiada (28263 dones aparentment sanes, 122 dones amb un event cardiovascular durant el seguiment de tres anys) es pot calcular que la prevalència de la malaltia a la cohort és del 0,43%. Tot i que l'estudi és prospectiu, els autors estableixen una anàlisi estadística anidada (comparen cada dona amb un event amb dues aparellades per edat i tabaquisme). L'estudi original conclou que PCR afegeix valor predictiu de forma estadísticament independent, però calculant els números de veritables positius al quartil més elevat, falsos positius, veritables negatius i falsos negatius, finalment s'estima que la PCR té un valor predictiu positiu del 0,86%, un valor que és realment ínfim. Per tant, no sembla que sigui un paràmetre sobre el que podem basar estratègies diagnòstiques ni terapèutiques. De fet aquestes dades les podem tornar a veure a l'estudi MRFIT, un altre clàssic en el desenvolupament dels estudis sobre PCR i malaltia cardiovascular. En aquest estudi es va veure que la PCR era significativament

més elevada en els varons que morien per cardiopatia isquèmica que en els controls, la PCR no era més elevada en els casos de infart de miocardi (que a més tenien una PCR més baixa que els controls sense infart). Les dades d'aquest estudi mostren que en el quartil més elevat de PCR hi havia 47 casos (de 148) i 32 controls (de 296). La proporció és significativament diferent, però no deixen d'haver 32 persones sanes enquadrades (més d'un 11% de falsos positius al quartil a on teòricament el pronòstic és pitjor).⁴⁵

La utilització de la PCR com a marcador global de risc cardiovascular té limitacions.^{46,47} En primer lloc, és poc específica, sobretot quan el pacient té comorbiditat inflamatòria com ara artritis reumatoide, malaltia pulmonar crònica, infeccions, insuficiència renal.⁴⁸ En segon lloc, les dades disponibles sobre diferents grups ètnics mostren que existeixen diferències entre ètnies diferents.⁴⁹ Si utilitzéssim els valors de tall proposats per la AHA/CDC un 55% dels aborígens australians serien dins la categoria d'alt risc comparat amb només un 6% dels xinesos.⁵⁰ Per tant, els punts de tall proposats no són vàlids en diferents poblacions. De fet, les diferències entre grups ètnics també les ha observat el grup del Dallas Heart Study⁵¹ estudiant diferents grups ètnics dins els EUA. En tercer lloc, les dones tenen nivells de PCR més elevades que els homes,^{52,53} i el tractament hormonal substitutiu en dones incrementa els nivells de PCR.⁵⁴⁻⁵⁶ Per altra banda, PCR té una excel·lent correlació amb d'altres factors de risc cardiovascular com el fibrinogen, de forma que no queda clara la seva independència del fibrinogen.^{19,41,57} S'ha de recordar que el valor afegit que aporta PCR sobre els factors de risc de Framingham s'ha sobre-estimat perquè el model no s'havia ajustat per l'índex de massa corporal, greix abdominal, o nivell d'activitat física (tots ells amb correlacions significatives amb PCR).

Finalment, durant els darrers anys han aparegut treballs en els que es posa en dubte el valor predictiu de la PCR a nivell epidemiològic. Un d'ells va aixecar una considerable polèmica en afirmar que PCR és un predictor relativament moderat de cardiopatia isquèmica, i que les

recomanacions sobre la seva utilització com a predictor de la probabilitat de cardiopatia isquèmica han de ser revisades.⁵⁸ Posteriorment, el grup del Dallas Heart Study ha corroborat en certa manera les troballes, encara que en una població diferent: en un estudi prospectiu basat en la població general (Dallas Heart Study) es va observar que els nivells de PCR s'associaven als factors de risc cardiovascular tradicionals. No obstant això, en l'anàlisi multivariat la PCR perdia la significació estadística de la seva relació amb la quantitat d'aterosclerosi subclínica, de forma que els autors conclouen que PCR és un pobre predictor de la càrrega ateroscleròtica.⁵⁹ El grup de Framingham també ha publicat recentment un treball en aquest sentit: PCR no afegeix informació pronòstica als factors de risc tradicionals.⁶⁰ Finalment, en un seguiment de 15 anys de persones sense cardiopatia de base fet al Quebec tampoc s'ha observat que PCR aportí informació pronòstica.⁶¹

Conclusions

La història recent sobre les descobertes en la fisiopatologia de la PCR i l'aterogènesi és apassionant. Les troballes que s'han generat han identificat dianes terapèutiques que podrien generar fàrmacs o estratègies terapèutiques contra l'aterogènesi. La PCR participa en el procés aterosclerós, sense que encara no se sàpiga la seva relevància, però des del punt de vista clínic existeixen moltes limitacions per l'aplicació sistemàtica d'aquest marcador sensible però molt inespecífic de inflamació.

En primer lloc, la percepció que els factors de risc cardiovasculars clàssics no explicaven la aparició de cardiopatia isquèmica en un percentatge elevat de la població s'ha demostrat incorrecta,⁶² ja que estudis recents demostren que només nou factors de risc poden arribar a explicar un 90% dels infarts en homes i un 94% en dones,⁶³ i el seguiment a llarg termini de l'estudi MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ha demostrat que el 92% de les morts per cardiopatia isquèmica poden explicar-se per mal control del colesterol o de la

pressió arterial, tabaquisme, o diabetes.⁶⁴ Per tant, els nous marcadors poden oferir menys del que inicialment es pensava. En segon lloc, la PCR té una relació directa amb la “càrrega” de factors de risc: a més factors, més elevada és la PCR. En tercer lloc, existeixen variacions entre sexes, grups ètnics, i alguns tractaments farmacològics poden incrementar o disminuir els seus nivells (Taula V). Tot plegat dificulta la interpretació d'un valor de PCR d'un pacient concret.

Per tant, és lògic que les guies de l'American Heart Association recomanin que les mesures de prevenció secundària no depenguin dels valors de PCR perquè aquests pacients tenen un risc elevat de patir nous events vasculars i han de rebre un tractament agressiu independentment dels valors de PCR.⁶⁵

Taula V. Tractaments i factors de risc cardiovascular que modifiquen els nivells de proteïna C reactiva.

Liti
Diürètics
Aspirina
Hipolipemians
Tractament hormonal substitutiu
Diabetes mellitus
Hipertensió arterial
Index de massa corporal
Triglicèrids
Colesterol HDL (relació inversa)
Tabaquisme

Bibliografia

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Available at: <http://www.who.int/whr/en>
2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al for the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996;334:884-90
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74
5. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-6
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24
7. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212
8. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991;302:143-6
9. 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
10. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:468-77
11. Reunanen A, Knekt P, Aaran R-K. Serum ceruloplasmin and the risk of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 1992;136:1082-90
12. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2000;21:1614-1620
13. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-860
14. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-1599
15. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. 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. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542
16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9
17. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:954-9
18. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3

19. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-4210
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable patients. *Lancet* 1997;349:462-6
21. Zebrack JS, Muhlestein JB, Home BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:632-637
22. van Exel E, Gusseloo J, de Craen AJ, Bootsma van der Wiel A, Frolich M, Westendorp RG. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. *Stroke*. 2002;33:1135-1138
23. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-138
24. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:981-985
25. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-428
26. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-2485
27. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561-585
28. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 7: 169-177
29. Koj A. Acute-phase reactants. In "Structure and function of plasma proteins" Allison AC(Ed), Plenum Press, London 1974;VolI:73-125
30. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003; 108: 1930-1932
31. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001; 158: 1039-1051
32. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, Fujita H, Awano K, Kobayashi K, Azumi H, Ejiri J, Hirata K, Kawashima S, Hayashi Y, Yokozaki H, Itoh H, Yokoyama M. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1398-1404
33. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 152-161
34. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2000; 887: 80-89
35. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol.* 1996; 156: 4815-4820
36. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress

- and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209–214
37. Taylor KE, Giddings JC, van den Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jun;25(6):1225-30
 38. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:954-9
 39. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76
 40. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-43
 41. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-41
 42. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63
 43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43
 44. Levinson SS, Elin RJ. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch Int Med* 2002;162:389-392
 45. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47
 46. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2002;162:867-869
 47. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? *Eur Heart J*. 2000;21:958-960
 48. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-1818
 49. Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, et al. C-Reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multiethnic Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1509-15
 50. Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, Fair JM, Formann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Hong Y, Mensah GA, Sallis JF Jr., Smith S Jr., Stone NJ, Taubert KA. Am Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. Am Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the Am Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation*. 2003; 107: 645–651
 51. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:464-9

52. Garcia-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski JC. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J*. 2000;21:1598-1606
53. van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ, Kessel H, Emeis JJ, Stehouwer CD. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;81:925-8
54. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JAE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713
55. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Proestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999;100:717-22
56. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214-8
57. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204
58. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *NEJM* 2004;350(14):1387-1397
59. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, Wians FH Jr, Grundy SM, McGuire DK. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113(1):38-43
60. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8
61. St-Pierre AC, Cantin B, Bergeron J, Pirro M, Dagenais GR, Despres JP, et al. Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2005;182:315-21
62. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-2660
63. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52
64. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999;282:2012-2018
65. 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. *Circulation*. 2003;107:499-511
66. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42(1-3):23-30
67. Volanakis JE, Wirtz KW. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979;281(5727):155-7

68. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WT, van den Bosch H. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997;18(3):111-5
69. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192(9):1353-64
70. 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 U S A* 2002;99(20):13043-8
71. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-7
72. 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* 2002;106(12):1439-41
73. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4(5):361-8
74. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1993;178(5):1629-36
75. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol* 2002;169(12):7019-25
76. Szalai AJ, Nataf S, Hu XZ, Barnum SR. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein. *J Immunol* 2002;168(11):5792-7