

CUANTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

QUANTIFICATION OF HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AS AN INDICATOR OF CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

ANTONIETTA HERNÁNDEZ, HENRY DE FREITAS, TOMÁS TOLEDO

Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis, Cumaná, estado Sucre, Venezuela. E-mail: hernandez-m@cantv.net / antohm@hotmail.com

RESUMEN

El propósito del presente estudio fue el de evaluar el nivel de riesgo cardiovascular en una población de diabéticos tipo 2 mediante la cuantificación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRHS). Para ello, fue seleccionado un grupo de 20 pacientes diabéticos tipo 2, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 40 y 69 años, que acudieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, Venezuela, quienes clínicamente fueron considerados mal controlados, pues no cumplían con el tratamiento indicado por el médico; además, se escogieron 10 individuos aparentemente sanos (grupo control). En muestras de sangre de ambos grupos se estudiaron concentraciones séricas de glicemia, PCRHS y perfil lipídico, haciendo uso de los métodos de glucosa oxidasa, ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (test de IMMULITE CPR de alta sensibilidad), colesterol esterasa y colesterol oxidasa, glicerol fosfato oxidasa, fracciones lipídicas del colesterol total y la formula de Friedewald. Una vez obtenido los resultados fueron comparadas las variables analizadas entre ambos grupos y aplicó un análisis de correlación entre concentraciones de glicemia y perfil lipídico con los niveles de PCRHS. Se observó diferencia altamente significativa en los valores de glicemia (ts: -5,08, p: < 0,001); diferencias significativas en los índices colesterol total (ts: -2,72; p: < 0,05), HDL-colesterol (ts: 2,53; p: < 0,05), LDL-colesterol (ts: -2,02; p: < 0,05) y PCRHS (ts: -2,55; p: < 0,05); diferencias muy significativas en las concentraciones de triglicéridos y VLDL-colesterol (ts: -3,58; p: < 0,01); apreciándose que existe correlación positiva muy significativa entre los valores de PCRHS y los niveles de glicemia (r: 0,56; p: < 0,01). Se concluye que la cuantificación de la PCRHS tiene valor como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2, pues brinda información sobre la evolución de la inflamación que se está suscitando en el endotelio, reflejando el desarrollo y la progresión del proceso aterosclerótico.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular, proteína C reactiva de alta sensibilidad.

ABSTRACT

This paper evaluates cardiovascular risk in a population of type-2 diabetic patients by quantifying the high sensitivity C-reactive protein (HSCRP). We selected a group of 20 type-2 diabetic patients of both sexes, aged between 40 and 69, who had presented to the endocrinology service of the Antonio Patricio de Alcalá University Hospital, in Cumaná, state of Sucre, Venezuela. The patients thus selected were considered as being badly controlled because they had not followed medical treatment as indicated. In addition, 10 apparently healthy individuals were also selected as the control group. Both series of patients were tested to determine their serum concentrations of glycemia, HSCRP, and lipid profile by the glucose-oxidase method and by solid phase chemoluminescent immunometric assay (high sensitivity IMMULITE CRP Test). They were also assayed for cholesterol esterase, and cholesterol oxidase, glycerol phosphate oxidase, lipid fractions of total cholesterol, and Friedewald's formula. The results of both groups were then compared and the concentrations of glycemia and lipid profile correlated with the HSCRP levels. A highly significant difference was observed in the glycemia values (ts: -5.08, p:<0.001); significant differences in the total cholesterol indices (ts: -2.72; p:<0.05), HDL-cholesterol (ts: 2.53; p: <0.05); LDL-cholesterol (ts: -2.02; p:<0.05) and HSCRP (ts:-2.55; p:<0.05); very significant differences in the concentrations of triglycerides and VLDL-cholesterol (ts:-3.58; p:<0.01) a positive correlation existing between the HSCRP values and the levels of glycemia (r: 0.56; p: <0.01). It is concluded that quantifying HSCRP is worthwhile as a predictor of cardiovascular risk in type-2 diabetic patients because it offers information on the evolution of the inflammation underway in the endothelium, thus reflecting the development and progression of the atherosclerotic process.

KEY WORDS: Type-2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, high sensitivity C-reactive protein.

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico, de etiología multifactorial, caracterizado por una hiperglicemia crónica debida a la resistencia periférica a la insulina, disfunción secretora de esta hormona o ambos mecanismos, lo que trae como consecuencia variaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, así como en la estructura y función de los vasos sanguíneos, provocando una condición clínica que favorece, entre otras situaciones a la aterosclerosis y alteraciones cardíacas; es de comienzo tardío ya que generalmente se presenta en individuos mayores de 40 años (SVEM, 2003).

La aterosclerosis es una enfermedad de la pared arterial en la que se establecen lesiones grasas conocidas como placas ateromatosas, que comienzan con el depósito de diminutos cristales de colesterol en la íntima y el músculo liso subyacente. Al formarse las placas, las paredes de los vasos se hacen más gruesas y se calcifican, estrechando su luz, lo que da lugar a que se reduzca la circulación en los órganos y áreas que normalmente están irrigados por la arteria, incluso pueden formarse grandes trombos vasculares que provocan una esclerosis mayor (Guyton, 1992). Este mecanismo aterosclerótico, genera un proceso inflamatorio que se inicia a consecuencia de la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, la cual induce a alteraciones endoteliales que consisten principalmente en la interrupción del proceso de producción de óxido nítrico y en la muerte apoptótica de las células endoteliales, aumentando la adhesividad y la migración celular a través del endotelio. Como consecuencia de la presencia subendotelial de monocitos convertidos en macrófagos, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales. Entre ellas está la interleuquina I (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como los linfocitos T, que participan en la cascada inflamatoria con otras interleuquinas como la interleuquina 6 (IL-6). El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado entre ellas la proteína C reactiva (PCR). Toda esta actividad inmunológica y acumulo celular que se origina a medida que las células de defensa acuden y se adhieren a las placas de grasa con la finalidad de atacarlas, provoca pérdida de estabilidad en estas placas que acaban rompiéndose, lo cual puede facilitar que los residuos de la lesión formen coágulos y obstruyan la luz vascular; y si esto ocurre en las arterias coronarias se propicia una lesión de isquemia importante que afecta al corazón (Edwardt, 2003; Ferreiros *et al.* 1999; Kushner y Segal, 2002; Lagrand *et al.* 1999; Nader *et al.* 2001; Park, 2002;

Paul y Ridker, 2001; Paul y Ridker, 2003; Paul *et al.* 2001; Plutzky, 2001; Serrano *et al.* 2001).

Inicialmente se pensaba que los niveles aumentados de PCR estaban asociados sólo a procesos infecciosos; sin embargo, más tarde se encontró que los valores de esta proteína se elevan como respuesta a otro tipo de lesión y estímulo inflamatorio. De allí que la PCR marca una respuesta de fase aguda y así es usada frecuentemente: para medir la actividad de las enfermedades inflamatorias. Recientemente, ha sido mostrada como un marcador de inflamación vascular y, debido a que las pruebas existentes no podían medir bajas concentraciones de PCR, fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCR de alta sensibilidad), por ser un indicador más sensible y de mayor valor predictivo que otros parámetros de inflamación. (Edwardt, 2003; Ferreiros *et al.* 1999; Kushner y Segal, 2002; Lagrand *et al.* 1999; Nader *et al.*; Paul y Ridker, 2001; Paul y Ridker, 2003; Paul *et al.* 2001; Serrano *et al.* 2001).

El presente trabajo de investigación se realizó con el propósito de evaluar el nivel de riesgo cardiovascular, mediante la cuantificación de la **proteína C reactiva de alta sensibilidad**, en pacientes diabéticos tipo 2, procedentes de la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, Venezuela. La muestra estudiada estuvo constituida por un grupo de veinte (20) pacientes diabéticos tipo 2, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 40 y 69 años. De igual manera se seleccionó un grupo de diez (10) individuos aparentemente sanos, el cual se utilizó como grupo control. Para cumplir con los lineamientos de bioética señalados por la Organización Mundial de la Salud, para las investigaciones en grupos humanos, cada individuo seleccionado fue informado sobre los objetivos y alcances de la investigación. Asimismo, fue interrogado para llenar una encuesta con la finalidad de obtener información personal necesaria para la interpretación de los resultados. Luego se procedió a tomar la muestra de sangre completa (por punción venosa con jeringa descartable, cuidando las normas de antisepsia) de la cual se obtuvo el suero para la determinación de los diferentes parámetros bioquímicos propuestos.

Para la cuantificación de la concentración de proteína C reactiva en suero, se utilizó el test de IMMULITE CPR de alta sensibilidad. (Manual de Immulite, 2003); las concentraciones de glucosa sanguínea, colesterol total y triglicéridos fueron determinadas por los métodos de glucosa oxidasa Trinder, (1969), colesterol esterasa

Richmond, (1974) y glicerol fosfato oxidasa Rautela y Liedtke, (1978), respectivamente. El contenido de las lipoproteínas se halló aplicando el método de las fracciones lipídicas del colesterol total Warnich *et al.* (1983) para el HDL-colesterol y la fórmula de Friedewald (1972) para el LDL-colesterol y VLDL-colesterol.

A los resultados obtenidos se les aplicó la prueba de t-Student por muestras independientes para comparar la glicemia, el perfil lipídico y la PCRHS entre el grupo de diabéticos y el grupo control. Además, se usó el método de correlación de Pearson para verificar la asociación de los resultados de las variables determinadas en ambos grupos (Sokal y Rohlf, 1969).

Los resultados fueron los siguientes: en la Tabla 1, se observa que para los valores de glicemia determinados en ambos grupos estudiados, se encontró una diferencia altamente significativa (ts: -5,08, p: < 0,001), la cual es debida a que en los pacientes diabéticos las concentraciones de glucosa sanguínea son mayores como consecuencia de: la resistencia periférica a la insulina, la disfunción secretora de esta hormona o ambos mecanismos, provocando una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que no se promueve la captación de la glucosa ni su almacenamiento en el hepatocito y además, no se inhibe la gluconeogénesis, estableciéndose una hiperglicemia acentuada (Guyton, 1992; SVEM, 2003).

Tabla 1. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de glicemia (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{X}$	ts
Control	10	60,00	83,10	71,70	6,53	2,07	-5,08 ***
Diabético II	20	119,10	409,60	194,56	75,60	16,91	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{X}$: error estándar; Ts: t-Student; ***: altamente significativa; p: < 0,001

Las tablas 2 y 3 revelan una diferencia significativa (ts: -2,72; p: < 0,05) en las concentraciones de colesterol y una diferencia muy significativa (ts: -3,58; p: < 0,01) en los valores de triglicéridos, respectivamente, entre ambos grupos estudiados. En los pacientes diabéticos la alteración en el metabolismo de los lípidos favorece el incremento de los niveles de colesterol total y triglicéridos, debido

a que la falta de utilización de glucosa como fuente de energía, producto de la deficiencia de insulina, induce a una mayor movilización de las grasas, ya que se produce una intensa activación de la lipasa tisular que promueve la salida de los ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la circulación sanguínea (Anderson y Cockayne, 1995; Balcell, 1995; Guyton, 1992; SVEM, 2003).

Tabla 2. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de colesterol total (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{X}$	ts
Control	10	140,90	175,80	159,29	11,47	3,63	-2,72 *
Diabético II	20	126,10	294,60	198,78	44,74	10,00	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{X}$: error estándar; Ts: t-Student; *: significativa; p: < 0,05

Tabla 3. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de triglicéridos (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{X}$	ts
Control	10	51,70	145,10	84,59	35,99	11,38	-3,58 **
Diabético II	20	60,60	259,80	148,07	49,81	11,14	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{X}$: error estándar; Ts: t-Student; **: muy significativa; p: < 0,01

En relación a las diferentes lipoproteínas las Tablas 4 y 5 muestran diferencias significativas en los niveles de HDL-colesterol (ts: 2,53; p: < 0,05) y LDL-colesterol

(ts: -2,02; p: < 0,05). En el caso del HDL-colesterol los pacientes del grupo control presentaron una mayor concentración, debido a que en primer lugar se trataba de

individuos jóvenes, activos y sin indicios de problemas metabólicos o alguna otra enfermedad, por lo que todas las variables determinadas se encontraron dentro de lo normal, y en segundo lugar, las dificultades metabólicas de los pacientes diabéticos origina una disminución en la formación de proteínas, por lo que su disponibilidad disminuye y, tomando en cuenta que las lipoproteínas de alta densidad contienen mayor cantidad de proteínas seguidas de colesterol y triglicéridos, su síntesis se dificulta y se traduce en una disminución de sus valores. Los diabéticos suelen presentar normales

o ligeramente elevados los niveles de LDL-colesterol, debido a que la alteración lipídica que existe en ellos, específicamente el aumento de colesterol y triglicéridos, favorece la elaboración de las lipoproteínas de baja densidad, ya que éstas contienen proporcionalmente más colesterol y triglicéridos que proteínas; a pesar de la diferencia observada, las concentraciones de LDL-colesterol estuvieron dentro de los valores establecidos como normales (tabla 5). (Anderson y Cockayne, 1995; Guyton, 1992; Ridker *et al.* 2002; SVEM, 2003; Streja *et al.* 2003).

Tabla 4. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de colesterol-HDL (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	ts
Control	10	34,70	51,90	41,77	5,70	1,80	2,53 *
Diabético II	20	24,70	42,60	37,10	4,28	0,96	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; Ts: t-Student; *: significativa; p: < 0,05

Tabla 5. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de colesterol-LDL (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	ts
Control	10	83,90	120,60	100,61	11,50	3,64	-2,02 *
Diabético II	20	54,10	228,50	132,08	48,16	10,77	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; Ts: t-Student; *: significativa; p: < 0,05

Se observa, en la Tabla 6, una diferencia significativa (ts:-2,55; p: < 0,05) en las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad entre ambos grupos estudiados. A pesar de la diferencia existente, los valores promedios de PCRHS se encontraron dentro del rango de referencia. Un pequeño porcentaje (10%) de los pacientes diabéticos presentaron una concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad por encima de los valores normales establecidos; sin embargo, para el grupo de los diabéticos los índices fueron el doble o más con respecto a los valores obtenidos en los controles, lo cual sugiere que: (a) para el momento de la toma de muestra las alteraciones inflamatorias del endotelio no eran tan importantes como

para provocar un aumento en la secreción de esta proteína y elevar sus niveles, aún cuando existía un incremento de los niveles de lípidos que pudiera facilitar su depósito a nivel de las arterias; sin embargo y (b) el número de pacientes estudiados es bajo. A pesar de esto, los resultados se asemejan a los obtenidos por Saito *et al.* (2003) y a los de Kinjo *et al.* (2003), quienes determinaron que las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad en los diabéticos siempre son el doble o más de los valores resultantes en las personas normales, ya que esta proteína está relacionada, entre otras cosas, con sus desequilibrios metabólicos (SVEM, 2003; Streja *et al.* 2003).

Tabla 6. Resumen de la prueba de t-Student para los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA y en un grupo control.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	ts
Control	10	0,01	0,11	0,07	0,03	0,01	-2,55 *
Diabético II	20	0,13	1,37	0,35	0,35	0,08	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; Ts: t-Student; *: significativa; p: < 0,05

En la Tabla 7 sólo se registra correlación positiva muy significativa ($r: 0,56; p: < 0,01$) entre los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad y los niveles de glicemia. No se apreció correlación significativa ($p: > 0,05$) entre los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad y las concentraciones del perfil lipídico. La correlación que se establece entre las concentraciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y los niveles de glicemia se debe: (a) la hiperglicemia que poseen los diabéticos estimula al endotelio para producir interleuquina 6, que promueve la secreción de proteína C reactiva a nivel hepático y eleva sus concentraciones, y (b) en los diabéticos el aumento de los ácidos grasos libres, los triglicéridos y el colesterol, facilita el depósito de estas grasas a nivel de las arterias y fomenta el desarrollo de procesos inflamatorios que activan la cascada inflamatoria y con ello la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda. Estos resultados son similares a los obtenidos por Blackburn *et al.* (2001) quienes además señalan que la proteína C reactiva de alta sensibilidad puede ser utilizada como marcador de riesgo cardiovascular en diabéticos, ya que ambos parámetros se relacionan de forma directa (Blackburn *et al.* 2001; Edwartd, 2003; Kushner y Segal, 2002; Nader *et al.* 2001; Paul y Ridker, 2001; Paul *et*

al. 2001; Ridker, 2001). En esta misma tabla se observa correlación significativa entre los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad y los niveles de LDL-colesterol, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Ridker *et al.* (2002) en donde ambos parámetros muestran una mínima correlación, sugiriendo que cada uno por separado tiene una relación lineal fuerte con la incidencia de eventos cardiovasculares; sin embargo, juntos sólo identifican los grupos de alto riesgo. Con respecto a los parámetros restantes, no existe una correlación significativa entre los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad y cada uno de ellos, lo cual no corresponde a lo encontrado en las bibliografías revisadas, ya que en ellas se señala que esta proteína se encuentra asociada significativamente con los marcadores de alteraciones metabólicas (colesterol total, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicéridos, hipertensión, entre otros); incluso sus variaciones, hasta dentro de lo normal, están envueltas en la interrelación de otros factores de riesgo cardiovascular como edad, hábito de fumar, historia familiar y dislipidemias (Blackburn *et al.* 2001; Saito *et al.* 2003; Streja *et al.* 2003). Esta discordancia en los valores resultantes obtenidos con respecto a otros autores revisados y señalados anteriormente, probablemente se deben principalmente al número de pacientes estudiados.

Tabla 7. Resumen de la prueba de correlación lineal entre los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRHS) y los valores de glicemia, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol, en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de endocrinología del HUAPA.

Fuente de variación	n	r	Sig.
PCRHS Vs glicemia	20	0,56	**
PCRHS Vs colesterol	20	-0,13	ns
PCRHS Vs triglicéridos	20	0,06	ns
PCRHS Vs HDL	20	0,34	ns
PCRHS Vs LDL	20	-0,16	ns
PCRHS Vs VLDL	20	0,06	ns

n: número de pacientes; r: coeficiente de Pearson; Sig: significancia; ns: no significativo; **: muy significativo.

Una vez analizados los resultados obtenidos se llegó a las siguientes conclusiones:

Las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad en los pacientes diabéticos fueron más elevadas en comparación con los valores obtenidos en el grupo control. En los pacientes diabéticos tipo 2 se evidencia un aumento en la concentración de la PCRHS que puede superar los valores normales.

Existe correlación positiva muy significativa entre los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad y los niveles de glicemia en los pacientes diabéticos, por lo que ambos parámetros se relacionan en forma directa.

La cuantificación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad pareciera tener valor como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2.

En la medida que aumenta la concentración de la glicemia en sangre, se produce un aumento de la PCRHS y con ello el riesgo de un evento cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, S.; COCKAYNE, S. 1995. *Química Clínica*. Editorial Interamericana McGraw-Hill, México, D. F, pp. 142 - 144.
- BALCELL, A. 1995. *La Clínica y el Laboratorio*, Ediciones Científicas y Técnicas S, México, D. F, pp. 317 - 323.
- BLACKBURN R.; GIRAL P.; BRUCKERT E.; ANDRE J.; GONBERT S.; BERNARD M.; CHAPMAN M.; TURPIN G. 2001. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21 (12): 1962-8.
- EDWARD T. 2003. Coming of Age of C- Reactive Protein. *Circulation*, 107: 370-372.
- FERREIROS E.; BOISSONNET C.; PIZARRO R. 1999. Independent prognostic value of elevated C - reactive protein in unstable angina. *Circulation*, 100: 1958-1963.
- FRIEDEWALD W. 1972. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use preparative ultra centrifuge. *Clin. Chem.*, 18: 499-502.
- GUYTON, A. C. 1992. *Tratado de Fisiología Médica*, Editorial Interamericana McGraw - Hill, México, D.F, pp. 798 - 780, 904 - 905.
- KINJO K.; SATO H.; OHNISHI Y.; HISHIDA E.; NAKATANI D.; MIZUNO H.; IMAI K.; NANTO S.; NAKA M.; MATSUMURA Y.; TAKEDA H.; HORI M.; OSAKA ACUTE CORONARY INSUFFICIENCY STUDY (OACIS) GROUP. 2003. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 91 (8): 931-5.
- KUSHNER I.; SEHGAL A. 2002. Is high- Sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch. Intern. Med.*, 162 (8): 867-869.
- LAGRAND W.; VISSER C.; HERMENS W. 1999. C - reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 100: 96-102.
- MANUAL DE IMMULITE 1000 HIGH SENSITIVITY CPR. 2003. Diagnostic products corporation. Los Ángeles, USA.
- NADER R.; PAUL M.; RIDKER M. 2001. High- Sensitivity C- Reactive Protein: A novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry*, 47: 403- 411.
- PARK A. 2002. “ Más allá del colesterol “. *El Nacional*. pp 4.
- PAUL M.; RIDKER M. 2003. Clinical Application of C- Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*, 107: 363-369.
- PAUL M.; RIDKER M. 2001. High- Sensitivity C- Reactive Protein, potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, 103: 1813-1818.
- PAUL M.; RIDKER M.; MEIR J.; STAMPFER M. 2001. Novel Risk Factors for Systemic. Atherosclerosis, 285: 2481- 2485.
- PLUTZKY J. 2001. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.*, 88: 10K-15K.
- RAUTELA G.; LIEDTKE C. 1978. Automated enzymic measurement of total cholesterol in serum. *Clin. Chem.*, 24: 125-130
- RICHMOND W. 1974. Método de determinación de colesterol enzimático. *Clin. Chem.*, 20: 470.
- RIDKER P. 2001. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103: 1813-1818.
- RIDKER P.; RIFAI N.; ROSE L.; BURING J.; COOK N. 2002. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 347 (20): 1557-65.

- SAITO M.; ISHIMITSU T.; MINAMI J.; ONO H.; OHRUI M.; MATSUOKA H. 2003. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 167 (1): 73-9.
- SERRANO M.; MORTE S.; ALVAREZ V.; ZUGARRAMURDI P.; PALACIOS M. 2001. El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 24: 315- 326.
- SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. 2003. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2, Edición de textos Traducción, Caracas, Venezuela, pp 142.
- SOKAL R.; ROHLF F. 1969. *Biometra* W. H. Freeman and Co. San Francisco, pp,1-776.
- STREJA D.; CRESSEY P.; RABKIN S. 2003. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab. Complic.*, 17 (3): 120-7.
- TRINDER P. 1969. Glucosa oxidasa enzimático-colorimétrico. *Clin. Biochem.*, 6: 24.
- VILLANUEVA, A. R.; LÓPEZ, C. A.; RUIZ, A. Y. 2000. *Diccionario Mosby Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*, Ediciones Harcourt España, S. A, Madrid, España, pp. 133.
- WARNICH G.; RIDKER P.; BURNIG J.; MASON E. 1983. Selected methods of clinical chemistry general. *Lab. Clin. Med.*, 10: 97-99.