

UNIVERSIDAD DE MANIZALES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA
ARTÍCULO



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES



Evaluación de la concentración plasmática de
PCR-hs en pacientes hipertensos de
ASSBASALUD ESE en Manizales; 2015

Autores:

José Jaime Castaño Castrillón, M.Sc.

Lina Chaparro

Sebastian Cuarán

Nathalia Duque

Miguel Galeano

José Fernando Giraldo, Mag.

Andrea Jaimes

Yuly Moreno

Daniela Rojas.

Manizales, Junio 2016

Evaluación de la concentración plasmática de PCR-hs en pacientes hipertensos de ASSBASALUD ESE en Manizales; 2015

José Jaime Castaño Castrillón, M.Sc.¹, Lina Chaparro², Sebastian Cuarán², Nathalia Duque², Miguel Galeano², José Fernando Giraldo, Mag.³, Andrea Jaimes², Yuly Moreno², Daniela Rojas²

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue medir la proporción de pcr anormal en un grupo de pacientes hipertensos. **Materiales y métodos:** una muestra de 100 participantes mayores de 45 años y diagnosticados con hipertensión fueron incluidos en este estudio. una muestra de 100 participantes mayores de 45 años y diagnosticados con hipertensión fueron incluidos en este estudio. Se evaluó la concentración plasmática de PCR, y se tomaron otras variables referentes a la hipertensión y demográficas. **Resultados:** El 21,2% (Ic95%:13,5%-28.8%) presentaron una proporción de PCR anormal, un promedio fue de 6,81 mg/L (LC95%: 3,56-10,01), el 62,5% de la población estudiada presentó presión arterial correspondiente a los valores de normal-alta (PAS: 133,7 mmHg, PAD:78,42 mmHg), el 78,8% de la población fueron mujeres, y la edad promedio fue 67 años, el 40,4% presentaron sobrepeso según el índice de masa corporal, y según el índice cintura-cadera el 86,6% eran obesos. Se encontró relación significativa entre categorización de PCR y género (p=0,049), nivel de edad (p=0,05) y consumo de alcohol (p=0,01). **Conclusiones:** como sucede en otras poblaciones de hipertensos, en esta se encontró una proporción de PCR anormal apreciable.

Palabras clave: Hipertensión, Proteína C-Reactiva, factores de riesgo, consumo de bebidas alcohólicas.

Evaluation of plasma concentration of C-reactive protein ultrasensitive in hypertensive patients ASSBASALUD ESE in Manizales; 2015

Summary

Objective: The objective of this study was to measure the proportion of abnormal CRP in a group of hypertensive patients. **Materials and methods:** A sample of 100 participants over 45 years and diagnosed with hypertension were included in this study. **Results:** 105 patients of ASSBASALUD ESE Manizales (Colombia) who were in a program of surveillance and control of arterial hypertension were taken. The plasma concentration of PCR was evaluated and analyzed; 62.5% of the studied population had normal to high blood pressure (according to the European classification for hypertension), most were women (78.8%) and the average age was 67 years. 40.4% were overweight and 22.1% were obese. The average BMI was 26.93 digital Kg / m² (LC95%: 25.89% - 37.96%), there was a significant relationship between alcohol consumption and CRP level (p = 0.01), people who consume alcohol have an abnormal CRP level of 58.33% this goes down to 16.3% between the ones who don't and tobacco consumption was not significant. Regarding the PCR, it was abnormal in 21.2% and the average was of 6.81 mg / L (LC95%: 3.56 to 10.05). **Conclusions:** No significant relation between the elevation of the C-reactive protein and high blood pressure was found.

Key words: Hypertension, C-reactive protein, risk factors, consumption of alcoholic beverages.

¹ Profesor Titular, Director Grupo de Investigación Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Manizales, Carrera 9° 19-03, Tel. 8879688, Manizales, Caldas, Colombia. Correo e: jcast@umanizales.edu.co.

² Estudiante 9° Semestre, Programa de Medicina, Universidad de Manizales, Manizales, Caldas, Colombia.

³ Profesor Asociado, Programa de Medicina, Universidad de Manizales, Manizales, Caldas, Colombia.

Introducción

En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Entre ellas está la hipertensión arterial, causando anualmente 9,4 millones de muertes por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal y diabetes. Aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años han sido diagnosticados con hipertensión a nivel mundial [1]. En Colombia, el estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas, realizado en 1999, arrojó una prevalencia de hipertensión arterial de 12,3% y una incidencia bienal en hombres entre los 30 y los 39 años, es de 3,3% y aumenta a 6,2% entre los 70 y los 79 años [2]. A nivel departamental, las tasas más altas de mortalidad por hipertensión se presentan en Boyacá, San Andrés y Providencia, Arauca, Nariño y Caldas, con tasas por encima de 20 muertes por 100.000 habitantes para el año 2013 [3].

La hipertensión hace referencia a la elevación arterial por encima de los valores normales; La Sociedad Europea de hipertensión y Cardiología define como normal a aquellos pacientes, que tienen una PAS 120-129 mmHg, o PAD 80-84 mmHg; Normal elevada con PAS 130-139 mmHg, o PAD 85-89 mmHg; Grado 1 con PAS 140-159 mmHg, o PAD 90-99 mmHg; Grado 2b con PAS 160-179 mmHg, o PAD 100-109 mmHg y Grado 3b con PAS \geq 180 mmHg o PAD \geq 110 mmHg [4].

Debido a la alta incidencia de esta enfermedad a nivel mundial, el factor de riesgo que representa para enfermedades cardiovasculares y la elevada mortalidad que genera, se hace indispensable realizar un diagnóstico adecuado y oportuno, que permita abordar a los pacientes

que se encuentren en etapas tempranas de la enfermedad; este se podría realizar mediante la detección de biomarcadores que pueden ser predictores, dentro de estos se encuentra la proteína C reactiva (PCR). La PCR es un reactante de fase aguda, que se ha asociado a aumentar la presión arterial mediante la reducción de óxido nítrico en las células endoteliales que resulta en vasoconstricción y aumento de la producción de endotelina [5]. Sin embargo, resulta ser altamente sensible pero muy inespecífica porque se encuentra aumentada en cualquier reacción inflamatoria, daño tisular o neoplasia [6].

En diversos estudios se ha evidenciado asociación de la PCR con la hipertensión y riesgo cardiovascular, sin embargo, no se ha podido relacionar de forma directa con el riesgo de desarrollar la enfermedad a partir de la disfunción endotelial y el tiempo que tarda en presentarse (riesgo predictivo), además, que sigue siendo una incógnita el orden causa-consecuencia en cuanto a inflamación-hipertensión arterial [7].

Otro punto importante que destacan los estudios es el papel de la PCR en pacientes que ya tienen la hipertensión como un marcador de riesgo isquémico, especialmente para enfermedades coronarias, ya que ejerce por medio de acciones proinflamatorias la expresión de múltiples mediadores [8], de aquí la hipótesis de prevenir riesgos trombóticos con medicamentos como la aspirina basándose en los niveles de la PCR y aunque diversos estudios han demostrado su potencial para influir en los niveles de PCR no se ha llegado a un consenso, por lo que resulta controversial. A pesar de esto, la mayoría concluyen que si bien la aspirina no reduce los niveles de PCR en todas las poblaciones de pacientes con hipertensión, tiene efectos considerables en aquellos cuyos niveles de PCR son muy altos además de también tener grandes

cargas inflamatorias (ejemplo infartos, angina inestable), y que innegablemente se debe diferenciar que el efecto antiplaquetario será responsable de la cardioprotección y el efecto antiinflamatorio sería el que se pone en acción en los niveles muy altos de PCR [9].

La asociación americana del corazón en el año 2014 realizó un estudio prospectivo transversal de Framingham iniciado en 1971, en este se relaciona a la PCR en un 26% para aumentar las probabilidades de desarrollar hipertensión en la población sana [10].

Teniendo en cuenta la alta mortalidad reportada estadísticamente en Colombia, Caldas, y que en Colombia no hay reporte de estudios realizados que indiquen a la PCR con valores mayores a 3 mg/L [11] en poblaciones de hipertensos, el objetivo de la presente investigación es medir la concentración de PCR en un grupo de hipertensos pertenecientes al programa de vigilancia y control de hipertensión de ASSBASALUD ESE (Manizales, Caldas, Colombia).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal. La población estuvo conformada por pacientes hipertensos inscritos en el programa de vigilancia y control de Hipertensión Arterial de ASSBASALUD ESE de la ciudad de Manizales. El estudio fue poblacional con 100 pacientes con diagnóstico de hipertensión, se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tenían hipertensión secundaria, aquellos con diagnóstico de cáncer, enfermedades reumatológicas o autoinmunes teniendo en cuenta que en ellos con los aspectos ya mencionados podrían cursar niveles elevados de PCR.

La población se agrupó en decenios tomando mayores de 45 años con diagnóstico de hipertensión arterial clasificados de acuerdo a

La Sociedad Europea de hipertensión y Cardiología.

Se utilizaron las siguientes variables: edad, género, peso, talla, nivel socioeconómico, escolaridad, perímetro de cintura, perímetro de cadera, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, nivel PCR-hs, daño órgano blanco, órgano blanco afectado (corazón, riñón, fondo de ojo), los valores de referencia de PCR en muestra de suero utilizados son: hombres: entre 40- 49 años (< 4,80 mg/L), entre 50- 64 años (<7,90 mg/L), entre 65- 99 años (<6,80 mg/L); mujeres: entre 19- 49 años (<3,33 mg/L), entre 50- 64 años (<8,50mg/L), entre 65- 99 años (<6,60mg/L).

Se realizó una prueba piloto sobre el 5% de la población y se recolectaron todos los datos en el 2° semestre del año 2015.

Referente a los análisis estadísticos las variables medidas en escala nominal fueron representadas mediante tablas de frecuencia, y límites de confianza al 95%, las variables medidas en escala numérica mediante promedios, desviaciones estándar y límites de confianza al 95%, las relaciones entre variables medidas en escala nominal fueron probadas mediante la prueba de χ^2 , y entre variables medidas en escala numérica y nominal mediante prueba t o análisis de varianza según el caso. Todos los análisis de inferencia estadística se hicieron con una significancia $\alpha=0,05$. La base de datos se elaboró en el programa Excel (Microsoft Corporation), y se analizó mediante el programa estadístico IBM SPSS 22 (IBM Corp.).

El proyecto fue enviado a ASSBASALUD ESE, para aprobación y comentarios y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de esta entidad.

Resultados

Tal como se describió en materiales y métodos se realizó una evaluación de la concentración plasmática de PCR en 105 pacientes de ASSBASALUD ESE Manizales (Colombia). La Tabla 1 presenta los datos demográficos, se obtuvo que la mayoría de los pacientes eran mujeres en un 78,8% (lc95%:71,2%-85,6%).

La edad promedio fue 67 años (LC:95%:64,93%-69,08%) (Figura 1) y el rango categorizado de edad más frecuente fue de 70 a 80 años con 37,5% (lc95%:28,8%-46,2%); con vivienda de estrato social 1 en un 45,2% (lc95%:37,5%-52,9%). La seguridad social más utilizada fue caprecom 52%. En un 33,7% obtuvo grado escolar hasta quinto de primaria. El peso promedio fue 63,3 Kg (LC95%:61,1-66,25), talla promedio 1,53 mts (LC95%: 1,51-1,54). En el IMC categorizado la mayoría estuvo en sobrepeso con 40,4% (lc95%:30,8%-50,9%). IMC numérico promedio de 27,3 Kg/mts² (LC95%:26,4- 28,2), ICC categorizado obeso con promedio de 86,5% (lc95%:79,8%-92,3%). ICC numérico promedio de 0,92 (LC95%:0.91-0.94). Medida de cintura en promedio fue de 95,49 cms (LC95%:93.28- 97.7). Consumían alcohol el 11,5% (lc95%:5,8%-18,3%), y tabaco el 12,5% (lc95%: 6,7%-19,2%).

Tabla 1. Variables demográficas de la población de estudio sobre la relación de hipertensión arterial y PCR,

Variable	Niveles	N	%
Género	Femenino	82	78,8
	Masculino	22	21,2
Edad (años)	Promedio	67,01	
	LC 95% LI	64,93	
	LC 95% LS	69,08	
	DE	10,67	
Edad (categorizada)	70-80	39	37,5
	60-70	27	26,0
	50-60	24	23,1
	80-90	9	8,7
	40-50	5	4,8
Estrato Social	1	47	45,2
	2	44	42,3
	3	13	12,5

Seguridad social	Caprecom	55	52,1
	Salud vida	46	44,2
	Sisben	2	1,9
	Sc	1	1
Escolaridad	5 prim	35	33,7
	Ning	20	19,2
	2 prim	15	14,4
	3 prim	14	13,5
	1 prim	6	5,8
	4 prim	3	2,9
	2 sec	2	1,9
	3 sec	2	1,9
	4 sec	2	1,9
	6 sec	2	1,9
	1 sec	1	1
	8 sec	1	1
tecn	1	1	
Peso	Promedio	63,3	
	LC 95% LI	61,11	
	LC 95% LS	66,15	
	DE	12,97	
Talla	Promedio	3,04	
	LC 95% LI	0,02	
	LC 95% LS	6,07	
	DE	15,54	
IMC Numérico	Promedio	26,93	
	LC 95% LI	25,89	
	LC 95% LS	27,96	
	DE	5,32	
IMC Categorizado	sobrepeso	42	40,4
	normal	38	36,5
	obesidad	23	22,1
	Bajo peso	1	1,0
Cintura	Promedio	95,49	
	LC 95% LI	93,28	
	LC 95% LS	97,7	
	DE	11,35	
Cadera	Promedio	103,2	
	LC 95% LI	100,87	
	LC 95% LS	105,6	
	DE	12,15	
ICC numérico	Promedio	0,92	
	LC 95% LI	0,91	
	LC 95% LS	0,94	
	DE	0,08	
ICC categorizado	Obeso	90	86,5
	No obeso	14	13,5
Consumo Alcohol	No	92	88,5
	Si	12	11,5
Consumo Tabaco	No	91	87,5
	Si	13	12,5

DE: desviación estándar, LC 95% LI: Límites de confianza al 95% límite inferior, LS: límite superior.
Fuente: autores.

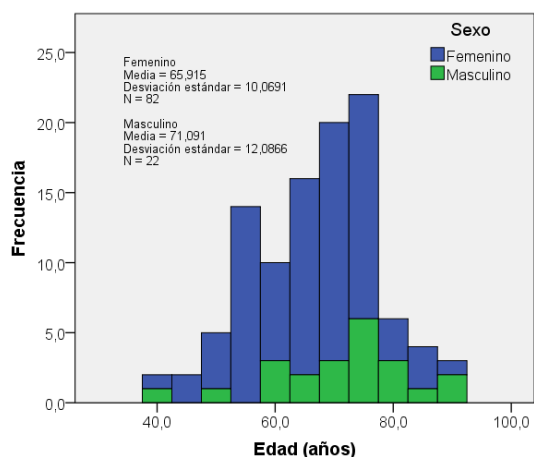


Figura 1. Histograma de edad discriminado por género de la población participante en el estudio.

En cuanto a las variables clínicas evaluadas se obtuvo que la mayoría tenían un Valor de presión arterial correspondiente a normal alta en un 62,5% (lc95%:52,9%-71,2%) y con un promedio de PAS de 133,7 mmHg (LC95%: 130,4-137), y un promedio de PAD de 78,42 mmHg (LC95%:76,17- 80,68). Respecto a la PCR categorizada fue anormal en el 21,2% (lc95%:13,5%-28.8%) y la numérica en promedio de 6,81 mg/L (LC95%: 3,56-10,01). El 64,4% (lc95%:54,8%-74%) tenían daño secundario a la hipertensión, la retina fue la más afectada en un 98,5%. El electrocardiograma fue normal en el 98%. La albúmina negativa en todos los casos y la creatinina en 0,885 mg/dl (LC95%: 0,8474- 0,9216).

Tabla 2. Variables sistémicas de la población de estudio sobre la relación de hipertensión arterial y PCR 2015

Variable	Niveles	N	%
Presión arterial sistólica	Promedio	133,7	
	LC 95% LI	130,4	
	LC 95% LS	137	
	DE	17,12	

Presión arterial diastólica	Promedio	78,4	
	LC 95% LI	76,2	
	LC 95% LS	80,7	
	DE	11,6	
Valores de la presión arterial Categorizado	Noralta	65	62,5
	>140>90	29	27,9
	Normal	10	9,6
PCR Numérico	Promedio	6,81	
	LC 95% LI	3,56	
	LC 95% LS	10,01	
	DE	16,69	
PCR Categorizado	Normal	82	78,8
	Anormal	22	21,2
Daño de órgano blanco	Si	67	64,4
	No	37	35,6
Órgano blanco comprometido	Ninguno	37	35,6
	Retina	65	63,4
	Corazón	1	1,0
	Faltantes	37	
EKG	Normal	48	98
	Cornell	1	2
	Faltantes	55	
Albúmina	Negativa	98	100
	Faltantes	6	
Creatinina	Promedio	,88	
	LC 95% LI	,85	
	LC 95% LS	,92	
	DE	,189	

DE: desviación estándar, LC 95% LI: Límites de confianza al 95% límite inferior, LS: límite superior.
Fuente: autores.

Relaciones entre variables

Empleando el procedimiento estadístico de χ^2 , se relacionó la variable PCR categorizada con todas las demás variables del estudio. En la Tabla 2 se presentan las relaciones significativas ($p < 0,05$) encontradas.

Tabla 3. Relaciones significativas entre el nivel de PCR y otras variables medidas en escala nominal

Variable		Nivel de PCR		P
		Anormal	Normal	
Género	Femenino	N 14 % 17,1	68 82,9	0,049 RP:0,36, Ic95%:0,127-1,021
	Masculino	N 8 % 36,4	14 63,6	
Categorías de edad	40A50	N 4 % 80	1 20	0,05
		N 4 % 16,7	20 83,3	
	60A70	N 4 % 14,8	23 85,2	
		70a80	N 6 % 15,4	
	80a90		N 4 % 44,4	
		Consumo Alcohol	No	
Si	N 7 % 58,3		5 41,7	

En la Tabla 3 se observa una relación significativa entre el consumo de alcohol y el nivel de PCR ($p=0,01$), las personas que consumen alcohol tienen un nivel de PCR anormal de

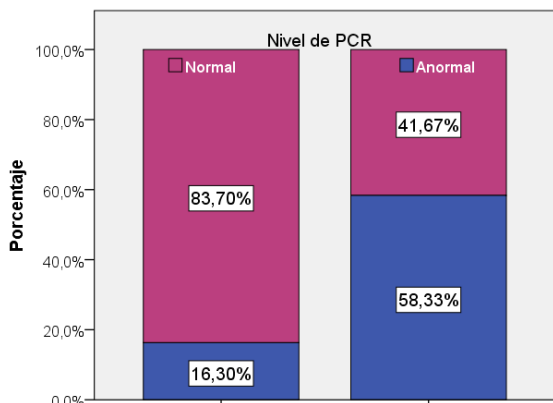


Figura 2. Relación entre nivel de PCR y consumo de alcohol.

58,33% esta baja a 16,3% entre las que no (Figura 2).

Empleando el procedimiento estadístico de prueba t , se relacionaron los valores numéricos de PAS y PAD, con la variable PCR categorizada, y no se encontraron relaciones significativas. La PAS y PAD de los pacientes hipertensos con PCR normal es de 133,817 mmHg, y 78,22 mmHg y la de los pacientes con PCR anormal es de 133,273 y 79,182 mmHg.

Discusión

En el presente estudio se tomaron 100 pacientes inscritos en el programa de vigilancia y control de Hipertensión Arterial de ASSBASALUD ESE de la ciudad de Manizales (Colombia), participaron 82 mujeres 78,8%, la edad promedio de la población estudiada fue de 67 años, de los cuales el 40,4% presentaron sobrepeso y el 22,1% obesidad, el promedio de IMC numérico fue de 26,93 Kg/m² (LC95%:25,89%- 37,96%), el 62,5% presentaron una presión arterial en los valores correspondientes a normal alta (según la clasificación Europea para hipertensión), el promedio de la presión arterial sistólica fue de 133,102 mmhg (LC95%: 133,702%- 130,373%) y la presión diastólica fue de 78,42 mmHg (LC95%:76,17- 80,68). El 63,4% presentó daño de órgano blanco de retina. Al final el 21,2% (Ic95%:13,5%-28.8%) de la población estudiada tuvo niveles de PCR por encima del valor considerado como normal (tomando como base los valores reportados por el protocolo del laboratorio clínico), el promedio del resultado de la prueba fue de 6,810 mg/L (LC95%: 3,564 -10,055).

El objetivo de este estudio fue medir la proporción de PCR anormal en un grupo de pacientes hipertensos. La proteína C reactiva puede aumentar rápidamente su concentración

plasmática en respuesta a una amplia gama de estímulos inflamatorios [12] y la respuesta de esta no es específica para enfermedad cardiovascular [13]. Esta prueba permite la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares primarias y secundarias. Y para aquellos que ya sufren de estas patologías, es útil en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y el pronóstico [14].

En el estudio de Kumar y colaboradores se observó que de los 100 pacientes diagnosticados con hipertensión, la Proteína C Reactiva se encontraba elevada de forma equitativa en relación al género, 50% en mujeres y 50% en hombres, en la presente investigación se encontró relación significativa entre la elevación de la PCR y género, en mujeres la proporción de PCR anormal fue de 17,1% en hombres esta proporción sube a 36,4%. En relación a la edad se tomaron grupos entre: 45- 50 años, 51-60 años, 61-70 y en total la PCR anormal fue del 25%. En este estudio se tomaron rangos similares de edades y la PCR anormal fue de 21,2 % muy semejante al anterior estudio. Adicional se agruparon a los pacientes de acuerdo a los valores obtenidos por la PCR y la clasificación europea de hipertensión arterial. 26 pacientes presentaron niveles de PCR anormales con diferentes grados de hipertensión. En la presente investigación se observó que 9,6% de los pacientes presentaban valores de presión arterial normales, 62,5% presentaban valores de presión arterial correspondiente PAS entre 120-140, y PAD entre 80 y 90 mmHg y el 27,9% de los hipertensos correspondían a PAS > 140 y PAD > 90 mmHg, estos últimos mostraron la mayor proporción de PCR anormal, 27,6% [15].

En la presente investigación, a pacientes hipertensos a quienes se les realizó la PCR ultra-

sensible, se encontró que la mayoría se encontraba en sobrepeso con un promedio en IMC del 40,4%, sin embargo no se encontró una relación clara entre nivel de PCR y nivel de IMC. Según un estudio realizado en Ciudad del Cabo en donde se relacionó la elevación de la cifra de PCR con el IMC, se encontró una correlación positiva en percentiles, en donde se incrementaba por cada Kg/m² del IMC un 0,080 (p<0,001). Se determinó que los sujetos con obesidad central tienden a tener niveles más altos de PCR en comparación con los sujetos con una IMC en rango normal [16].

La asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular ha sido descrita como en forma de U o de J con un efecto protector del consumo moderado de alcohol [17] y [18]. En este estudio se observó una relación significativa entre el consumo de alcohol y el nivel de PCR (p=0,01), las personas que consumen alcohol tienen un nivel de PCR anormal de 58,33% esta baja a 16,3% entre las que no y el promedio de IMC fue de 26,93 Kg/m². Elke Raum y colaboradores encontró resultados similares al evaluar la asociación entre el consumo de alcohol y la PCR a 72 adultos de mediana edad durante 12 meses, el IMC promedio fue 27 kg/m². Y también sugirió que la PCR muestra una asociación en forma de U con el consumo de alcohol, se observaron niveles bajos de proteína C reactiva con un consumo inferior a 16 g al día, pero no evidenció relación alguna de PCR anormal o alta con el consumo de alcohol [19].

Como conclusiones se puede decir que se encontró una relación entre la elevación de la PCR y el género femenino y pacientes con edades entre 70-80 años lo cual se podría explicar por lo cambios fisiológicos que ocurren con la edad. Con la presente investigación se pudo

identificar que los pacientes que consumen alcohol de forma frecuente presentan una asociación con la elevación de la PCR. No se halló relación significativa entre la hipertensión arterial y los valores elevados de PCR, por lo tanto, aún es muy poco específica para usarla como método para detección temprana de Hipertensión arterial.

Conflictos de interés: ninguno declarado.

Fuentes de financiación: Universidad de Manizales

Literatura citada

1. Organización mundial de la salud (OMS). **Información general sobre la hipertensión en el mundo; una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial.** Ginebra: Organización mundial de la salud (OMS); 2013.
2. Beltran BJR, Beltran RP, Caicedo VMA, Garcia MR, Garcia ET, et al. **Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.** *Revista colombiana de cardiología* 2007; 13(1): 190.
3. Ministerio de la Protección Social, Colciencias & Cendex. **Encuesta Nacional de Salud 2007: Resultados Nacionales.** Bogotá DC: Ministerio de la Protección Social, Colciencias & Cendex; 2009.
4. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). **Guía de práctica clínica de la ESH/ ESC para el manejo de la hipertensión arterial.** *Hipertensión y riesgo cardiovascular* 2013; 30(3): 4-91.
5. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano J, Ridker PM. **C - reactive protein and the Risk of Developing Hypertension.** *JAMA* 2003; 290(22):2945-2951.
6. Dauphinot V, Roche F, Kossovsky M, Schott AM, Pichot V, Gaspoz JM, et al. **C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study.** *Journal of Hypertension* 2009; 27(4): 736-743.
7. V. Cachofeiro R, Sanz R D, Heras N J, Cediell EG, Miana MO y. Lahera VJ. **Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial.** Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Madrid: Universidad Complutense; 2006
8. Giuseppe S, Matteo P, et al. **Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures.** *Journal of Hypertension* 2003; 21(10):1841-1849
9. Myung AK, 1 Chee JK et al. **The Effect of Aspirin on C - reactive protein in Hypertensive Patients Aspirin Effect on C - reactive protein in Hypertension.** *Clinical and Experimental Hypertension* 2011; 33(1): 47-52.
10. Wang T, Gona P, Larson M, Levy D, Benjamin E, Tofler G et al. **Multiple Biomarkers and the Risk of Incident Hypertension.** *American Heart Association.* 2007; 22(49):432-438.
11. Xue H, Wang J, Hou J, Zhu H, Gao H, Chen H, Chen Y, et al. **Association of Ideal Cardiovascular Metrics and Serum High-Sensitivity C - reactive protein in Hypertensive Population.**

- PLoS ONE* 2013; 8(12): 81597-10.137.
12. Caula M, Tragni E, Zambon A, Filippi A, Brignoli O, Cricelli C, et al. **C-reactive protein distribution and correlation with traditional cardiovascular risk factors in the Italian population.** *Ejim* 2013; 24: 161-166.
 13. LE Bautista. **Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence.** *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 223–230
 14. Dalia A, Aušra Č, Agnė A, Daiva P, Rimvydas Š, Indrė Č. **Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology.** *Medicina* 2016; 52:1-10.
 15. Tolmay C, Malani L, Van Rooyen J. **the relationship between cortisol, c-reactive protein and hypertension in african and caucasian women: the poWirs study.** *CVJAFRICA* 2012; 23: 78-84
 - 16.A. Romelsjö, A. Leifman. **Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49618 young Swedishmen.** *BMJ* 1999; 319: 821–822.
 - 17.H. Brenner, Rothenbacher D, Bode G, März W, Hoffmeister A, Koenig W. **Coronary heart disease risk reduction in a predominantly beer-drinking population.** *Epidemiology* 2001; 12: 390–395.
 18. Raum E, Gebhardt K, Buchner M, Schiltenswolf M, Brenner H. **Long-term and short-term alcohol consumption and levels of C-reactive protein.** *Int. J. Cardiol* 2007; 121:224–226.
 19. KAO, Tung W et al. **Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein.** *SAMJ, S. Afr. Med* 2009; 99(5) 326-330.