



Influencia del índice de masa corporal y de otros factores de interés metabólico en los niveles de proteína C reactiva. Consideraciones sobre su posible valoración como marcador de comorbilidad y aspectos psiquiátricos

 13 min.



La obesidad es el primer trastorno metabólico que afecta la salud a nivel mundial. Los Dres. Medialdea Cruz y Medina Font del Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial nos presentan un estudio sobre la influencia del índice de masa corporal y factores metabólicos en los niveles de proteína C reactiva (PCR). Además consideran a la PCR como un marcador de comorbilidad y de aspectos psiquiátricos.



Med Segur Trab. 2012; 58 (228) 261-268

Jesús Medialdea Cruz¹,
Juan Medina Font².

¹ Servicio de Psiquiatría. Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial. Madrid. España.

² Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos. Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial. Madrid. España.

Correspondencia

Jesús Medialdea Cruz
Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial
Arturo Soria, 82
28027 Madrid. España.



E-mail: jmedcru@oc.mde.es



Resumen

Objetivos: El sobrepeso y la obesidad, por su frecuencia y la importancia médica de las complicaciones que conllevan, se han estudiado bajo muchos aspectos por su complejidad y heterogeneidad. El presente trabajo trata de estudiar en una muestra de 123 sujetos pertenecientes al sector aéreo (pilotos, controladores y tripulantes aéreos) los siguientes aspectos: 1) Influencia del índice de masa corporal (IMC) en los niveles de proteína C reactiva (PCR); 2) Frecuencia del Síndrome Metabólico (SM) en la muestra seleccionada; 3) Relación entre la presencia de SM y los niveles de PCR; 4) valoración del nivel de PCR en función del número de criterios de SM; 5) Por último, algunas consideraciones bajo el punto de vista psiquiátrico de los resultados, según la literatura consultada.

Material y métodos: A la muestra aleatoria seleccionada de 123 sujetos se les valoró los datos antropométricos (peso, talla, circunferencia de cintura, IMC y tensión arterial sistólica y diastólica), y se les determinó en suero el nivel de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), glucosa y triglicéridos, así como la PCR por métodos ultrasensibles.

Resultados: Los resultados reflejaron una frecuencia de 36,5 % de individuos que

cumplían los criterios de SM. Así mismo, se observó un incremento significativo de los niveles de PCR, que estaba relacionado con el número de criterios utilizados en el diagnóstico del mismo, así como un incremento de la PCR en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad con respecto a los sujetos con peso normal.

Conclusiones: La PCR, como respuesta a un status inflamatorio, puede ayudarnos como marcador de comorbilidad de SM y de sujetos con sobrepeso y/o obesidad, y sugerirnos la existencia de una base inflamatoria que pueda tener influencia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas o en la aparición de trastornos psiquiátricos (sobre todo de tipo depresivo) y su posible aplicación terapéutica.

Palabras claves: PCR, síndrome metabólico, obesidad, sobrepeso, inflamación.

Introducción

La obesidad es el primer trastorno metabólico y un problema de salud a nivel mundial. Se estima que en el mundo la población de obesos representa una sexta parte de la población mundial, y el sobrepeso supone más del 50% de la población. En España, según la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO)², el sobrepeso se estima en un 45% de la población masculina (32% en mujeres) y la obesidad en un 19,3% (15,7% en mujeres)^{1,2}. En algunos países, como Estados Unidos, las cifras son aún mayores que en el resto de los países³. Además las

cifras de obesidad infantil están creciendo de forma alarmante (33%)⁴. Pero no sólo es la prevalencia del trastorno, sino las repercusiones que a largo plazo tiene en la salud por las complicaciones médicas que produce (hipertensión arterial, cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades osteoarticulares...) y los costes económicos que supone para los estados (7% del gasto sanitario en España)¹. Al ser un trastorno heterogéneo, en donde van a intervenir muchos factores etiopatogénicos (genéticos, metabólicos, endocrinos, socio-culturales y psicológicos), el estudio y la intervención debe ser así mismo multifactorial. Uno de los aspectos que se está desarrollando mucho, a juzgar por el número de publicaciones, es el aspecto psiquiátrico de la obesidad, observándose un incremento considerable de la incidencia de obesidad en los trastornos psiquiátricos (40-50% de casos)⁵, aunque cuando acuden a las consultas van buscando más la causa de la misma que recibir un tratamiento. Algunos investigadores proponen considerar algunos subtipos de pacientes obesos

dentro de los trastornos relacionados con las adicciones^{6,7}, e incluso proponen su futura inclusión en las nuevas clasificaciones de enfermedades que se están elaborando⁸, como la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-11 de la OMS) y el Manual Diagnóstico estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-V), y otros autores señalan los mecanismos subyacentes este tipo de obesidades y su correlación con las áreas cerebrales implicadas^{9,10,11}.

Así mismo, hay numerosos trabajos de investigación que relacionan la obesidad, la resistencia a la insulina¹², el estrés psicosocial¹³ y otros trastornos psiquiátricos, con una respuesta de base inflamatoria¹⁴, valorando una serie de biomarcadores como el BDNF (factor neurotrófico cerebral), interleuquina-2, interleuquina-6, proteína C reactiva (PCR). Es, precisamente, este aumento de las citoquinas pro-inflamatorias, entre ellas la PCR, las que en situaciones de estrés psicosocial se produce, aspecto que los modelos actuales de asociación de diátesis-

estrés proponen en la comprensión etiopatogénica de numerosos trastornos.

En el presente trabajo vamos a estudiar en una muestra de 123 sujetos los siguientes aspectos:

- Influencia del índice de masa corporal (IMC) en los niveles de PCR.
- Incidencia del Síndrome Metabólico (SM) en la muestra seleccionada.
- Relación entre la presencia de SM y los niveles de PCR.
- Valoración del nivel de PCR según el número de criterios diagnósticos de SM.

Aspectos psiquiátricos en futuros trabajos a desarrollar, considerando las propuestas aconsejadas en las revisiones efectuadas en la literatura publicada.

Material y métodos

La selección de la muestra fue aleatoria entre los que acudieron al Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial (Madrid) para renovar sus licencias

Participación en Programas de Evaluación Externa de la Calidad



Mucho más que resultados

PROGRAMAS INTERNACIONALES

- > DGKL REFERENCE INSTITUTE FOR BIOANALYTICS (RfB)
- > UK NEQAS ANDROLOGY - Reproductive Medicine
- > UK NEQAS ANDROLOGY - Clinical Cytogenetics
- > CDC (Centers for Disease Control and Prevention)-Newborn Screening Quality Assurance Program
- > GEP-ISFG-Grupo Habla Española y Portuguesa de la ISFG (Internat. Society of Forensic Genetics)
- > SLAGF Sociedad Latinoamericana de Genética Forense
- > INSHT-Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo-Gobierno de Aragón
- > INSHT-Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo-Gobierno de Cantabria
- > Fundación ECAT - Hemostasis y trombosis
- > Peer Group SYSMEX INSIGHT
- > Peer Group (BIO-RAD): Control interno de tercera opinión

PROGRAMAS NACIONALES

- > Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (Dr. Carlos G. Malbran)
- > Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis -I.N.E.R. "Emilio Coni"
- > PEEC - Fundación Bioquímica Argentina
- > ProgBA CEMIC - Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
- > SAGF - Sociedad Argentina de Genética Forense
- > COBAS Taqman: QC AMPLICOR carga viral HIV-1/QC AMPLICOR carga viral HCV
- > S.A.H.I - Sociedad Argentina de Histocompatibilidad e Inmunogenética
- > COFILAB - Consejo de Fiscalización de Laboratorios
- > Interlaboratorios del INTI -Instituto Nacional de Tecnología Industrial



GESTIÓN DE LA CALIDAD
RS-0000-004620
Normas iso 9001:2008



Sede Bahía Blanca
San Martín 68 | Darwin 530
Tel.: +54 0291 459-9999
laboratorios@iaca.com.ar

Sede Buenos Aires C.A.B.A.
Tel.: +54 011 43710046
Móvil: 011 15 513 22214
buenosaires@iaca.com.ar

Sede Mar del Plata
Móvil: 0223 15 424 9300
mardelplata@iaca.com.ar

profesionales. La muestra se dividió en 3 grupos atendiendo al IMC obtenido, según la clasificación propuesta por la SEEDO² (tabla I).

Al personal seleccionado se le aplicaron, previo consentimiento informado, las siguientes pruebas:

1) Antropometría: Determinación de peso, talla, circunferencia de cintura, y presión arterial sistólica y diastólica.

2) Parámetros biológicos:

- Determinación en suero de la PCR por métodos ultrasensibles: se utilizó el método estándar.

- Determinación en suero de las concentraciones de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (cHDL), glucosa y triglicéridos (TG).

3) Valoración del índice de masa corporal (IMC): calculando el cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros.

4) Criterios de valoración del Síndrome Metabólico: se basó en la definición del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)(15): tienen que cumplir tres o más de los siguientes criterios para hacer el diagnóstico de SM: circunferencia de cintura ≥ 102 cm.

(hombre) o ≥ 88 cm (mujer), tensión arterial $\geq 130 / 85$ (o si toma fármacos), cHDL ≥ 40 mg/dL (hombre) o < 50 mg/dL (mujer), TG > 150 mg/dL, glucosa ≥ 100 mg/dL.

5) El procesamiento estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS (versión 11.0). Como índices de la tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se emplearon la media aritmética y la desviación estándar. Al considerar que la distribución de la PCR en suero no reúne criterios de normalidad de normalidad, según el test de Kolmogorov-Smirnov, se aplicaron pruebas no paramétricas como el test U de Mann-Whitney, para muestras independientes, considerando como grado de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La muestra estaba constituida por 123 sujetos, 117 del sexo masculino (95,1%) y 6 del sexo femenino (4,9%), con una media de edad de 41,6 años ($ds=9,74$), de los cuales 63 sujetos (51,2%) eran civiles y 60 (48,8%) eran militares. Dicha muestra fue seleccionada de forma aleatoria entre todos aquellos individuos que acudieron al Centro antes mencionado para renovar sus licencias profesionales aeronáuticas, clasificándolos en los grupos establecidos

según la clasificación del IMC que figura en la tabla 1. El resultado fue de 29 sujetos con peso normal, 38 sujetos con sobrepeso grado I y II, 55 sujetos con obesidad de grado I y II, y sólo un sujeto con obesidad de tipo III, que no se incluyó en el estudio al considerar que los trastornos metabólicos que padecía podrían influir en los resultados del análisis estadístico. Según las licencias profesionales registradas la muestra resultó constar de 76 pilotos de avión o helicóptero (61,8%), 20 tripulantes/mecánicos (16,3%), 21 controladores del tráfico aéreo (17,1%) y 6 (4,9%) con otras licencias profesionales. Los antecedentes médicos de interés referidos por los sujetos de la muestra mostraron 12 individuos con hipertensión arterial, 2 individuos con diabetes (tratados con antidiabéticos orales), y 11 sujetos que manifestaron tener dislipemia.

Como vemos en la figura 1, las cifras de PCR fueron significativamente mayores ($p < 0,01$) en sujetos con sobrepeso y obesidad con respecto a la población con peso normal, sin que entre los primeros hubiera diferencias valorables. Así mismo, nuestros resultados confirmaron un incremento en el nivel de PCR con significación estadística ($p < 0,01$) en aquellos sujetos que reunían los criterios de Síndrome Metabólico (figura 2), aumentando su concentración conforme aumenta el número de criterios diagnósticos positivos de este síndrome.

Por último, la incidencia de síndrome metabólico, considerando los criterios de inclusión especificados anteriormente fue: 3 sujetos (5 criterios de inclusión), 15 sujetos (con cuatro criterios de inclusión) y 45 sujetos (con 3 criterios de inclusión). En la tabla 2 se muestran los datos obtenidos en los parámetros biológicos.

Discusión

La PCR es una proteína que se produce como respuesta a un status inflamatorio y se sintetiza a nivel hepático como asociada a muchos procesos (infecciosos, inflamatorios, tumorales...), por lo que su determinación analítica ha sido propuesta como biomarcador en un amplio número de trabajos publicados. El incremento significativo que hemos



Tabla I. Relación de grupos establecidos en el estudio, según la clasificación del IMC (clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad-SEEDO-), y número de sujetos que lo componen

IMC	NOMENCLATURA	PESO (Máximo-Mínimo)	GRUPOS DE ESTUDIO	N.º
18,5 - 24,9	Peso normal	54,1 Kg - 73,07 Kg	GRUPO 1	29
25 - 26,9	Sobrepeso grado I	73,1 Kg - 78,92 Kg	GRUPO 2	16
27 - 29,9	Sobrepeso grado II	78,95 Kg - 87,69 Kg	GRUPO 2	22
30 - 34,9	Obesidad tipo I	87,72 Kg - 102,31 Kg	GRUPO 3	41
35 - 39,9	Obesidad tipo II	102,34 Kg - 116,93 Kg	GRUPO 3	14

IMC: Índice de masa corporal. N.º: número de sujetos. Kg.: kilogramos.



Tabla II: Datos estadísticos descriptivos de variables de tipo antropométrico y bioquímico recogidos en la muestra seleccionada.

Valor	Peso (kg.)	Talla (cm.)	C.cinL (cm.)	Glucosa (mg/dl)	c HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	PCR (mg/l)	TAS (mm/Hg)	TAD (mm/Hg)
Rango	51-130	154-189	64-132	81-320	30-114	32-374	0,2-41	101-190	55-110
Media	88,22	174,28	97,95	103,07	49,73	117,60	2,83	131,61	82,58
D.S	16,01	10,20	13,15	23,31	13,09	55,78	5,20	14,80	9,59

C.cinL: circunferencia de cintura, D.S.: desviación típica, PCR: proteína C reactiva, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, cHDL: colesterol de alta densidad, TG: triglicéridos.

encontrado en nuestro estudio en los sujetos con sobrepeso y obesidad confirman nuestra opinión de considerarlo como un biomarcador inflamatorio sensible entre aquellos cuyo peso es normal y los que no lo tienen, y sugerirnos la existencia de un estado inflamatorio subyacente.



Figura 1: Diferencias estadísticamente significativas de la PCR en los grupos establecidos según el IMC (prueba no paramétrica de Mann-Whitney)

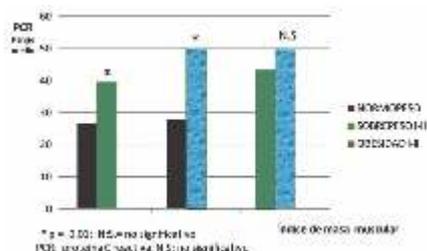
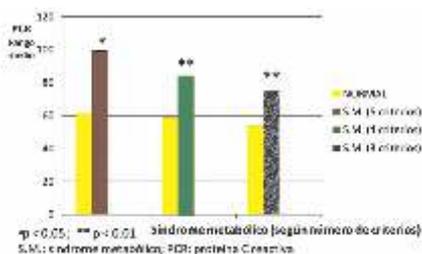


Figura 2: Comparación estadística de la

concentración de PCR entre sujetos sin Síndrome Metabólico y con el citado Síndrome, según número de criterios diagnósticos (prueba no paramétrica de Mann-Whitney).



Además de marcador inflamatorio aceptado, la PCR tiene una notable capacidad predictiva de riesgo adicional de aparición de trastornos como arteriosclerosis¹⁶, diabetes, accidentes cardiovasculares¹⁷ y otros trastornos, lo que nos permitiría tanto la prevención primaria como la secundaria, pudiendo influir en el pronóstico, así como detectar la presencia de comorbilidad de otras enfermedades, entre las que se encuentra el SM, que según nuestro análisis mostró un incremento de

los niveles de PCR que, podría indicarnos la presencia de comorbilidad del citado síndrome, como muchos otros estudios han confirmado¹⁸.

Esta posibilidad de que la PCR sea un marcador predictor de comorbilidad ha sido también ampliamente estudiada en los trastornos depresivos (sobre todo en episodios de depresión mayor) como muchos autores han publicado^{19,20}. Como también se ha descrito una clara asociación entre obesidad y trastornos psiquiátricos^{21,22,23}, en especial cuando la obesidad es abdominal²⁴, podría sugerirnos la relación con un estado inflamatorio, como antes hemos comentado, que conllevaría mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares²⁵, o de otro tipo de alteraciones metabólicas.

Por último señalar que, además de las consideraciones expuestas en la literatura científica sobre las repercusiones bioquímicas de la base inflamatoria en los trastornos psiquiátricos²⁰, también se ha observado una mayor resistencia de estos



STAMBOULIAN
LABORATORIO

PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento para su interpretación, y facilitando información precisa que colabore con el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

PLANTA DE PROCESAMIENTO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL LABORATORIO
4858-7061 al 63

laboratorio@stamboulían.com.ar

Centro de Atención Telefónica
5411 4515-3000

www.stamboulían.com.ar

STAMBOULIAN
PRIMERO, LA SALUD

sujetos al tratamiento convencional con psicofármacos, habiendo estudios que están informando de que los mismos tratamientos antiinflamatorios mejoran esta resistencia, así como que los tratamientos psiquiátricos prescritos mejoran la respuesta inflamatoria, lo cual puede tener importantes repercusiones traslacionales en su aplicación en terapéutica^{26,27,28} y deberían de ser objeto de nuevas investigaciones.

Por todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que, de los resultados obtenidos y de la revisión de la literatura científica efectuada, la PCR se incrementó en sujetos con sobrepeso y obesidad con respecto a los sujetos con peso normal, lo cual puede ser algo importante en la posible consideración de este parámetro como un valioso biomarcador que nos pueda inducir a pensar en la existencia de un estado inflamatorio subyacente, que con el paso del tiempo pueda llevar a la acumulación de grasa ectópica, cuadros de insulino-resistencia, incremento del riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares o de trastornos de interés psiquiátrico, como tantas publicaciones sugieren. Así mismo, el incremento obtenido en nuestro trabajo de los niveles de PCR en individuos con SM, lo hace también como un posible marcador de comorbilidad del citado síndrome que nos ayude en su diagnóstico y precoz tratamiento.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a D.^a Trinidad Trujillo Laguna (enfermera de este Centro) por su colaboración en la determinación de los datos antropométricos.

Referencias bibliográficas

1. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalence of Obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc.)*. 2003; 120 (16): 608-12.
2. SEEDO'2000 Consensus for the Evaluation of Overweight and Obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. *Med Clin (Barc.)* 2000; 115 (15): 587-597.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1549-1555.

4. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintrana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc.)*. 2003; 121 (19): 725-32
5. Chinchilla Moreno A. Obesidad y Psiquiatría. Barcelona. Masson S.A. 1-21. 2005.
6. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity?. *Nat Neurosci*. 2005; May 8 (5): 555-560.
7. Simansky KJ. NIH symposium series: ingestive mechanisms in obesity, substance abuse and mental disorders. *Physiol Behav Sep* 2005; 15, 86 (1-2): 1-4.
8. Volkow ND, O'Brien C. Issues for DSM-V: Should obesity be included as a brain disorder? *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 708-710.
9. Marsh R., Steinglass JE, Gerber AJ, Graziano O'Leary K, Wang Z, Murphy D, et al. Deficient activity in the neuronal systems that mediate self-regulatory control in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; Jan 66 (1): 51-63.
10. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005; Aug 162: 1403-1413.
11. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-598.
12. Festa A, Haffner SM. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the Diabetes control and complications trial. *Circulation*. 2005. May 17; 111 (19): 2414-5.
13. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med*. 2003; 35 (1): 2-11.
14. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009; May 1; 65 (9): 732-41. Epub 2009 Jan 15.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; May 16; 285 (19): 2486-97.
16. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (16): 1685-1695.
17. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108 (4): 414-9.
18. Rodilla E, Costa JA, Mares S, Miralles A, González L, Sánchez C, et al. Impact of metabolic syndrome on CRP levels. 2006; *Rev Clin Esp*. 206 (8): 363-368.
19. Pasco JA, Nicholson GC, Willimas LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major

- depression. *Br J Psychiatry*. 2010 Nov; 197: 372-7.
20. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009; Feb; 71 (2): 171-86. Epub 2009 Feb 2.
21. Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne A. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res*. 2008; 64 (1): 97-105.
22. Baumeister H, Härter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int. J Obes (Lond.)* 2007; 31 (7); 1155-64.
23. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arc Gen Psychiatry*. 2010; 67 (3); 220-9.
24. Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Newman AB, Satterfield S, Simonsic EM, et al. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65 (12): 1386-93.
25. Ridker PM. Clinical applications of the C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; Jan 28; 107 (3): 363-9.
26. Ridker PM, Rifai N, Charfield M, Downs JR, Weis Se, Miles JS, et al. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; Jun 28: 344 (26): 1959-65.
27. Gómez-Belda A, Rodilla E, Albert A, García L, González C, Pascual JM. Clinical use of statins and cholesterol goal in patients with several cardiovascular risk factors. *Med Clin (Barc.)*. 2003; 121 (14): 527-31
28. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5 (4): 295-309

