

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. La Habana

SOBRE LOS INDICADORES BIOQUÍMICOS DEL DAÑO ARTERIOESCLERÓTICO

*Nayel García Sánchez*¹.

RESUMEN

La aterosclerosis es el sustrato anatómico-patológico de las enfermedades cardio- y cerebrovasculares que hoy constituyen una importante causa de mortalidad, discapacidad e invalidez en todo el mundo. La placa ateromatosa es el elemento clave dentro de este envejecimiento arterial. Sujetos clínicamente estables en los que concurren factores de riesgo vascular, e incluso asintomáticos, pueden exhibir placas vulnerables, propensas a fracturarse, trombosarse y ocluirse. Se han propuesto biomarcadores de la aterosclerosis para describir los cambios que pueden ocurrir en una placa ateromatosa tenida como “vulnerable”, y así, abrir una ventana de oportunidad para la profilaxis secundaria de la enfermedad vascular. Tales marcadores comprenden moléculas involucradas en el estrés oxidativo y eventos procoagulatorios. Igualmente, se ha examinado productos de la glicación no enzimática, proteínas liberadas después de la necrosis miocárdica, y señales de activación neurohormonal. Como el riñón puede reflejar fielmente la extensión y la gravedad del daño arterioesclerótico, los marcadores empleados clásicamente en el reconocimiento del daño renal y la enfermedad renal crónica también se han sumado a la detección del riesgo arterioesclerótico. Se tiene el comportamiento de estos biomarcadores de la aterosclerosis en diferentes subpoblaciones, y se ha estudiado la asociación que los mismos sostienen con factores promotores del daño arterioesclerótico. Investigaciones ulteriores se deben orientar a establecer la capacidad del biomarcador de responder ante la terapéutica instalada, y si este cambio se puede trasladar hacia una reducción del riesgo vascular. *García Sánchez N. Sobre los marcadores bioquímicos del daño arterioesclerótico. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(1):189-210. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929*

Palabras clave: Aterosclerosis / Enfermedad vascular / Placa vulnerable / Sujeto vulnerable.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

Recibido: 5 de Febrero del 2017. Aceptado: 27 de Febrero del 2017.

Nayel García Sánchez. Sección de Química Clínica. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. Avenida 31 esquina a Calle 76. Marianao. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: nayelgarcia@infomed.sld.cu.

INTRODUCCIÓN

La arterioesclerosis ocupa hoy la primera causa de enfermedad, discapacidad y muerte en el mundo, tal y como se juzga de los cuadros locales de salud.¹ La enfermedad cardiovascular que resulta del daño arterioesclerótico de la circulación coronaria afecta todos los años millones de personas en el mundo.² La tasa de mortalidad asociada a esta condición suele ser todavía elevada.³⁻⁴ Lo que es más grave: más del 80% de las muertes atribuidas a la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica ocurre en los países en vías de desarrollo.⁵⁻⁶ La discapacidad tras un evento cardiovascular agudo pudiera erosionar hasta la quinta parte de los presupuestos de salud,⁷⁻⁸ mientras que los costos del tratamiento médico-farmacológico cobrarían una porción importante del producto interno bruto (PIB) de las naciones.⁸⁻⁹ Después de todo lo dicho, es solo irónico que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya señalado que tres cuartas partes de la mortalidad por la enfermedad cardiovascular pudieran ser prevenidas mediante cambios en los estilos de vida, la práctica del ejercicio físico y la adopción de una dieta saludable.¹⁰⁻¹¹

Después de la enfermedad cardiovascular, las afecciones cerebrovasculares secundarias a | resultantes de la arterioesclerosis de la circulación encefálica también comportan una elevada morbilidad y discapacidad, y se colocan persistentemente entre las primeras cinco causas de muerte en todos los países del mundo.¹²⁻¹³ Otras formas clínicas de la enfermedad arterioesclerótica, como la insuficiencia arterial periférica y la microangiopatía, son igualmente reconocidas como causas que contribuyen a la muerte y discapacidad de las poblaciones.¹⁴⁻¹⁵

La enfermedad arterioesclerótica representa el último escalón de la aterosclerosis: el proceso que gobierna el envejecimiento de la túnica endotelial del

vaso arterial. Dadas las repercusiones sanitarias y fiscales de la enfermedad arterioesclerótica, se justifican entonces todos los esfuerzos para la identificación temprana de la misma, y el correcto estadiamiento, a fin de encontrar la ventana terapéutica óptima que maximice la intervención farmacológica y nutricional, y por transitividad, la prevención de complicaciones posteriores como el infarto coronario, el accidente cerebrovascular, la gangrena isquémica y/o la retinopatía crónica.

Sobre la génesis, progresión y repercusión de la aterosclerosis

La estría adiposa descrita en los recién nacidos ha sido reconocida como la lesión originaria de la aterosclerosis.¹⁶ La estría adiposa se forma de la acumulación en el endotelio de macrófagos derivados de los monocitos de la sangre que se transforman en “células espumosas” al fagocitar partículas de colesterol y otros lípidos séricos.¹⁷ En la estría adiposa también pueden encontrarse linfocitos T de las series CD 4+ y CD8+,¹⁸⁻¹⁹ lo que sienta las bases para el desarrollo de una endotelitis crónica.

A medida que el sujeto envejece, la estría adiposa evoluciona hacia la placa ateromatosa: una lesión abultada e indurada de la íntima arterial en la que células espumosas y músculo liso se disponen en capas alternantes, rodeadas e infiltradas por cantidades variables de tejido conjuntivo.²⁰⁻²¹

La placa ateromatosa puede permanecer sin cambios apreciables durante muchos años, y constituye en numerosas ocasiones un hallazgo anatómico-patológico en adultos.²² Pero en dependencia de la actuación e influencia de varios eventos, la placa ateromatosa pudiera evolucionar bien hacia la calcificación, bien hacia la ruptura.²³ La placa ateromatosa puede constituir una locación de calcificación metastásica.²⁴ En

efecto, el crecimiento y organización de la placa ateromatosa puede promover la deposición de sales de calcio en su interior, lo que contribuye a la rigidez arterial y el estrechamiento de la luz del vaso afectado.²⁵⁻²⁶

Por otro lado, estados persistentes de dislipidemias, resistencia a la insulina, tensiones arteriales elevadas, estados pro-oxidantes y/o inflamación sistémica pueden confluír para causar una acumulación local de células espumosas, macrófagos, linfocitos y tejido conjuntivo hasta un punto tal en que se rebasa la resistencia mecánica del endotelio a la distensión y el estiramiento, culminando en la fisura y/o el estallamiento de la placa.²⁷⁻³⁰ La ruptura de la placa ateromatosa inicia una cascada de eventos que en última instancia pretende sellar la brecha ocurrida mediante la deposición de plaquetas, colágeno y fibrina, primero; y la reorganización de la placa, después. Esta reacción en cascada, más que reparar la lesión arterial, contribuye a la oclusión del vaso, y con ello, al infarto local y la muerte celular | tisular.³¹⁻³²

En la progresión de la placa ateromatosa se ha establecido la categoría de placa “vulnerable”.³³⁻³⁴ La placa “vulnerable” es aquella susceptible de sufrir complicaciones como la calcificación, la ruptura y la coagulación. La “vulnerabilidad” de la placa ateromatosa puede ser un fenómeno multifocal: múltiples placas se accidentan, pero sólo una de ellas progresará lo suficiente como para transformarse en la lesión con traducción clínica.³⁵⁻³⁷ Ello dependerá de múltiples factores genéticos, inflamatorios, pro-oxidantes y pro-coagulantes que pueden actuar local o sistémicamente.

El concepto de la placa “vulnerable” se traslada al de paciente “vulnerable” como aquel en riesgo incrementado de sufrir un evento arterioesclerótico.³⁸ La arterioesclerosis es una enfermedad sistémica que en la mayoría de las veces

progresas silenciosamente hasta la cuarta o quinta décadas de la vida. Tal es así que muchos individuos aparentemente sanos pueden debutar con un primer evento de aquellos comprendidos dentro de la gran crisis aterosclerótica (GAC), o incluso muerte súbita, sin que hayan presentado algún síntoma previo.³⁹⁻⁴¹ Luego, éstos serían los pacientes denominados como “vulnerables”: individuos asintomáticos pero susceptibles de portar una placa compleja y en riesgo por lo tanto de sufrir graves complicaciones.

En virtud de todo lo anteriormente dicho, el establecimiento de la categoría del paciente “vulnerable” ha servido para reorientar los esfuerzos en la prevención del daño vascular hacia la identificación de aquellas personas en riesgo de sufrir una complicación potencialmente fatal (o por la misma razón, discapacitante e invalidante) de la enfermedad arterioesclerótica a fin de intervenir todo lo tempranamente que se pueda.

Sobre la detección imagenológica de la placa ateromatosa

La gravedad del daño aterosclerótico pudiera establecerse mediante métodos imagenológicos invasivos como la angiografía.⁴²⁻⁴⁴ La instilación de un contraste yodado en un territorio arterial especificado permite la visualización de trayectos arteriales anfractuados, vasos con la luz estrechada, e incluida la amputación del lecho arterial. Refinamientos de la angiografía como la sustracción digital servirían para mejorar la exactitud diagnóstica.⁴⁵ Se hace inmediato que la angiografía constituye un método de referencia para la evaluación de otros más cercanos al paciente.

La invasividad de la angiografía ha justificado el desarrollo de otros métodos imagenológicos no invasivos para el estudio de la arterioesclerosis. Se han puesto a punto

técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía axial computarizada (TAC) para la medición de las placas carotídeas calcificadas.⁴⁶⁻⁴⁷ Estas técnicas permiten medir con bastante exactitud el tamaño de pequeñas placas ateromatosas calcificadas que aparecen en el árbol coronario en edades tan tempranas como la segunda y la tercera décadas de la vida del sujeto.⁴⁸⁻⁵⁰

En años recientes se ha propuesto la medición del grosor de la íntima de la porción media de la arteria carótida (GIMc) como un nuevo indicador imagenológico de la arterioesclerosis.⁵¹⁻⁵² Uno de los cambios morfológicos característicos de la aterosclerosis es el incremento del grosor de la íntima de la porción media carotídea. Para el registro de este indicador, se rastrea la arteria carótida entre la común y la interna teniendo al paciente en decúbito supino con una máquina de ultrasonido que incorpore un módulo *Doppler*, y el GIMc se mide en la pared posterior de cada una de las carótidas en los siguientes tres puntos: el centímetro final de la carótida común, el bulbo carotídeo, y el primer centímetro de la carótida interna. El ultrasonido *Doppler* carotídeo permite establecer tanto la presencia y gravedad de la oclusión del lecho arterial, como también la presencia local de hemorragias.⁵³⁻⁵⁴ Lo que es más importante: la medición del GIMc mediante ecografía sirve para detectar de forma reproducible el engrosamiento de la pared arterial en las fases iniciales de la aterosclerosis antes de que se produzca compromiso de la luz.⁵⁴⁻⁵⁵ La experiencia acumulada en la exploración ultrasonográfica del árbol coronario se ha extrapolado hacia otros territorios arteriales.⁵⁶

El GIMc se acepta hoy universalmente en la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) en sujetos asintomáticos clínicamente como un factor independiente de riesgo, a la vez que una herramienta de detección precoz

de aterosclerosis subclínica.⁵⁷⁻⁵⁹ Se ha demostrado que el GIMc se asocia con la incidencia y la prevalencia de la aterosclerosis en todas sus formas clínicas.⁶⁰⁻⁶² Igualmente, el GIMc se asocia con la hiperhomocisteinemia,⁶³ factores procoagulantes como el inhibidor-1 del factor activador del plasminógeno,⁶⁴ el fibrinógeno,⁶⁵ y la PCR de alta sensibilidad.⁶⁶ Se ha observado la regresión del GIMc tras el tratamiento farmacológico.⁶⁷⁻⁶⁸

Sobre los indicadores bioquímicos de la arterioesclerosis

En una placa ateromatosa ocurren numerosos eventos bioquímicos como la deposición de sales de calcio, la organización del tejido fibroso de la placa, y la acumulación de partículas de colesterol. Asimismo, en la placa ateromatosa pueden ocurrir estados protrombóticos desencadenados por la inestabilidad | ruptura de la misma. La placa ateromatosa ha sido reconocida como un *locus* de microinflamación crónicamente mantenida. Luego, es solo natural preguntarse si tales eventos bioquímicos se aproximarían mediante señales moleculares que no solo pudieran cuantificarse con un grado razonable de exactitud diagnóstica, sino que, además, reflejaran la evolución y progresión de la placa ateromatosa, sobre todo, en aquellos sujetos asintomáticos y con ello, hicieran posible la formulación de juicios de riesgo y de pronóstico.⁶⁹⁻⁷⁰ Adicionalmente, se desearía que tales señales moleculares se abatieran en respuesta a la terapéutica adoptada, como expresión de la efectividad de la misma.⁷¹

Los lípidos séricos como indicadores de la evolución y progresión de la aterosclerosis

La publicación del “Estudio Framingham”^{*} en los 1980s llamó la atención por primera vez sobre la relación que podría existir entre las cifras elevadas del colesterol sérico y el infarto coronario agudo en sujetos económicamente activos.⁷²⁻⁷³ El primer panel de expertos de lo que después sería el Programa Nacional de Educación en el Colesterol (NCEP) formuló entonces varias recomendaciones para que toda persona conociera su colesterol sérico, y fuera apercebido del riesgo aterosclerótico en base a este resultado.⁷⁴⁻⁷⁵

El colesterol sérico representa en realidad la suma de 4 fracciones lipídicas que difieren entre sí por el contenido de proteínas de membrana, triglicéridos, colesterol libre (no esterificado) y colesterol esterificado. Las HDL (que se corresponden con las lipoproteínas de alta densidad) son partículas de pequeño tamaño con un alto contenido de colesterol esterificado que se ocupan fundamentalmente de la esterificación del colesterol libre y su transferencia hacia otras lipoproteínas plasmáticas, así como del intercambio de proteínas especializadas (las apoproteínas) entre ellas.⁷⁶ Adicionalmente, las HDL captan el colesterol no empleado por los tejidos consumidores para llevarlo de vuelta al hígado.⁷⁷⁻⁷⁹

Las LDL (que serían las lipoproteínas de baja densidad) se distinguen por su mayor

tamaño, y un contenido superior de colesterol libre, y se encargan del transporte del colesterol sintetizado endógenamente hacia los tejidos periféricos que lo consumen.⁸⁰ Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las de muy baja densidad (VLDL) componen las restantes fracciones séricas del colesterol.⁸¹

Cifras elevadas de las LDL pueden implicar una mayor síntesis de colesterol, y con ello, una mayor disponibilidad de este sustrato para los tejidos que lo utilizan, lo que no sería enteramente deseable: una mayor disponibilidad no implica una mayor utilización.⁸² En definitiva, el organismo consume diariamente < 500 miligramos de colesterol. Por su parte, cifras disminuidas de las HDL apuntan hacia una menor capacidad esterificante del colesterol libre presente en las LDL, y con ello, un mayor potencial pro-aterogénico, junto con una captación hepática disminuida.⁸³

Con estos presupuestos como guías directrices, diferentes paneles de expertos han sugerido una y otra vez que, además del colesterol sérico, se le suministre al sujeto en riesgo información adicional sobre el estado de las HDL (reconocido como el “colesterol bueno”) y las LDL (identificadas en contraposición como el “colesterol malo”). Sin embargo, la utilidad diagnóstica del colesterol total, y de las distintas fracciones que lo componen, es cuando más, anecdótica en los sujetos asintomáticos que viven sin restricciones en la comunidad.⁸⁴⁻⁸⁵ Por otro lado, la supresión farmacológica de la actividad HMG-CoA reductasa: la enzima limitante de la síntesis del colesterol, pudiera traducirse en cifras disminuidas del colesterol sérico, pero estaría por demostrarse si ello contribuye a un menor riesgo aterosclerótico.⁸⁶⁻⁸⁸

La lipoproteína (Lpa) es otra fracción lipídica que merecido atención por su posible papel como indicador de daño aterosclerótico.⁸⁹ La Lpa comparte una homología estructural importante con el

^{*} La comunidad de Framingham, ubicada en el Estado de Massachusetts (Estados Unidos), experimentó en los 1950s una rápida expansión y desarrollo. Dada la concurrencia del crecimiento suburbano y la aparición de una masa importante de adultos jóvenes, la comunidad de Framingham se convirtió en objeto de una ambiciosa investigación de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos acerca del efecto de los estilos de vida sobre el estado de salud de las personas y la función cardiovascular.

factor activador del plasminógeno, y por lo tanto, pudiera señalar hacia los estados pro-trombóticos.⁹⁰

Los triglicéridos séricos representan ésteres del glicerol de origen dietético.⁹¹ Las concentraciones séricas elevadas de triglicéridos se asocian con estados aumentados de resistencia a la acción de la insulina e hiperglicemia.⁹²

Un estudio retrospectivo completado en pacientes con daño de los lechos coronario, cerebrovascular y periférico (establecido éste independientemente mediante angiografía por sustracción digital) no comprobó que la aterosclerosis regional se trasladara hacia cambios tangibles de los lípidos séricos.⁹³ La asociación entre la aterosclerosis regional y los lípidos séricos fue, cuando más, moderada. La frecuencia de hipercolesterolemia (dada ante un colesterol total sérico $> 6.5 \text{ mmol.L}^{-1}$) fue baja en la serie de estudio.⁹³

Otro estudio examinó el comportamiento de los lípidos séricos en sujetos hipertensos de uno u otro sexo atendidos ambulatoriamente.⁹⁴ El 53.0% de los sujetos examinados se presentó con colesterol total sérico $> 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$.⁹⁴ Los valores promedio de la HDL-colesterol fueron superiores en las mujeres: comportamiento esperado por demás dada la protección aportada por los estrógenos ováricos contra el riesgo aterosclerótico.⁹⁴ Por su parte, la frecuencia de hipertrigliceridemia (Triglicéridos $> 1.8 \text{ mmol.L}^{-1}$) fue del 28.0%.⁹⁴ Valores elevados de los triglicéridos séricos se observaron con IMC mayores.⁹⁴ Sin embargo, los lípidos séricos fueron independientes de la circunferencia de la cintura y el GIMc.⁹⁴ Los lípidos séricos también fueron independientes del riesgo cardiovascular: un constructo que reúne las influencias del sexo, la edad, la concurrencia de Diabetes mellitus e hipertensión arterial, y el tabaquismo.⁹⁵

Sobre los marcadores de inflamación local de la placa ateromatosa

La endotelitis como promotora del daño aterosclerótico podría ser reconocida mediante marcadores de inflamación. La Proteína C reactiva (PCR) ha sido propuesta en calidad de tal. La PCR es sintetizada en el hepatocito en respuesta a las citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina 6. Tillet y Francis (1930) fueron los primeros que observaron que esta proteína reaccionaba con un polisacárido presente en la cápsula de *Streptococcus pneumoniae*.⁹⁶ Aunque no se conoce con detalle el papel de la PCR en el proceso inflamatorio, se ha sugerido que esta molécula reacciona con receptores de la superficie celular, y facilita la opsonización y la fagocitosis.⁹⁷ Asimismo, la PCR activa la vía clásica del complemento, se liga a fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica, y también modula las funciones celulares de los leucocitos polimorfonucleares.⁹⁸

En las últimas décadas la PCR ha sido estudiada como marcador de la inflamación de bajo grado que se presenta en el proceso aterotrombótico.⁹⁹ Concentraciones elevadas de PCR se han relacionado con la presencia de Diabetes mellitus (DM),¹⁰⁰ tabaquismo,¹⁰¹ HTA,¹⁰² dislipemias,¹⁰³ y obesidad,¹⁰⁴ y esta relación parece ser lineal. Las concentraciones de PCR están inversamente relacionadas con factores potencialmente protectores de las ECV como las HDL,¹⁰⁶ la apoproteína A1 (proteína de membrana presente en las HDL),¹⁰⁷ y los estilos de vida saludables.¹⁰⁸ La PCR ha sido incorporada dentro del *score* de riesgo de Reynolds desarrollado por Ridker *et al.* (2007).¹⁰⁹ Estudios recientes han demostrado una asociación significativa entre la PCR y el RCV, lo que ha significado un gran impacto en la comprensión de los síndromes coronarios agudos.¹¹⁰⁻¹¹¹

Sin embargo, algunos investigadores no consideran que la PCR aporte información adicional que sea útil en la predicción del riesgo aterosclerótico.¹¹² El estudio SIESTA no halló que la PCR aportara información predictiva adicional, en contraposición con lo reflejado previamente.¹¹³ Por su parte, el Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular (radicado en Barcelona, España) ha aconsejado la determinación de la PCR en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular intermedio.¹¹⁴

La PCR pudiera responder al tratamiento farmacológico que se prescribe en los sujetos con riesgo aterosclerótico.¹¹⁵ El estudio JUPITER demostró un mayor beneficio diagnóstico de la PCR en individuos asintomáticos con LDL < 130 mg.dL⁻¹ y PCR > 2 mg.dL⁻¹ que fueron tratados con rosuvastatina.¹¹⁶

Sobre los marcadores de la activación neurohumoral

De los tres péptidos natriuréticos conocidos hasta la fecha, es el de tipo B (léase también cerebral) el que mayor interés ha despertado.¹¹⁷ El péptido natriurético B (BNP), que recibe este nombre por haber sido aislado inicialmente de fragmentos del cerebro porcino, deriva de una prohormona (ProBNP) que se almacena en los gránulos secretorios de los miocitos del ventrículo izquierdo, y se libera en respuesta a sobrecargas de presión o volumen.¹¹⁸ Cantidades importantes del péptido BNP también se han detectado en la cámara cardíaca derecha.¹¹⁹

Una vez liberado a la sangre, el péptido BNP se obtiene de la prohormona tras escisión gracias a una proteasa.¹²⁰ La vida media del péptido BNP es de 18 minutos. El BNP es aclarado del plasma gracias a la acción conjunta de endopeptidasas y receptores específicos. Por el contrario, el fragmento N-terminal del

péptido es inerte, y se elimina libremente por el riñón.¹²¹

Entre las funciones del BNP se pueden citar la inhibición de la actividad del sistema simpático, y de la secreción de hormonas como la renina, la angiotensina II, y la aldosterona.¹²² El péptido BNP produce vasodilatación (y con ello, caída de la presión arterial), a la vez que estimula la secreción de sodio y agua.¹²³

El péptido BNP se ha propuesto como indicador no tanto del daño aterosclerótico local, sino más bien como predictor de la insuficiencia cardíaca:¹²⁴ en definitiva, la etapa terminal del daño arterioesclerótico crónico y generalizado.

Sobre los marcadores de estados procoagulantes

Una placa ateromatosa vulnerable puede incitar a la coagulación intramural. Luego, un marcador de estados protrombóticos podría aportar información útil sobre los posibles cursos de evolución de la placa ateromatosa.

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado involucrada de forma importante en los procesos locales de inflamación, aterosclerosis y trombogénesis, lo que justificaría su inclusión en los paneles de estudio del RCV.¹²⁵ Al ser también un reactante de fase aguda, el fibrinógeno desempeña un papel importante en la adhesión y agregación de las plaquetas.¹²⁶ El fibrinógeno puede contribuir a la aterogénesis al inducir la desorganización y subsiguiente migración de las células endoteliales, alterando por lo tanto la permeabilidad vascular y estimulando la proliferación de las células musculares lisas.¹²⁷

Se ha observado que las concentraciones sanguíneas elevadas de fibrinógeno se asocian independientemente con la enfermedad cardiovascular, así como

con todas las causas de mortalidad.¹²⁸ En el estudio SIESTA, el fibrinógeno y el péptido natrurético tipo B (BNP) fueron los dos únicos biomarcadores que predijeron la aparición de ECV durante el seguimiento del paciente.¹¹³

Sobre los marcadores del daño renal

Se reconoce hoy a la enfermedad renal crónica (ERC) como un modelo de la evolución y la progresión del daño endotelial.¹²⁹⁻¹³³ El riñón es uno de los órganos más ricamente irrigados y vascularizados de la economía: característica congruente con la actividad depuradora que realiza. Luego, el daño aterosclerótico, de no identificarse oportunamente, solo puede conducir a disrupción irreparable del glomérulo renal. Lo contrario también pudiera ser cierto: una vez instalado el daño renal, la aterosclerosis puede progresar rápidamente, a la vez que se incrementa enormemente el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El daño renal puede establecerse de la aparición de proteínas en la orina. La albuminuria es el hallazgo paradigmático. El daño glomerular se traduce en pérdida de la capacidad selectiva de ultrafiltración de la membrana, y por consiguiente, el escape de proteínas de elevado peso molecular como (precisamente) la albúmina.

La detección de albuminuria en un nefrópata eleva notablemente el riesgo de padecer un infarto coronario en algún momento del año siguiente.¹³⁴⁻¹³⁵ La albuminuria suele estar presente en el 8 – 15% de los sujetos hipertensos no diabéticos, pero algunos estudios la sitúan en hasta el 40% de tales subpoblaciones.¹³⁶ Un tratamiento farmacológico enérgico y agresivo se traslada hacia una menor pérdida de proteínas en la orina, y con ello, la reducción del RCV.¹³⁷

Siendo como es la actividad depuradora la más inmediatamente

reconocible del riñón, sería deseable encontrar marcadores que simulen aquellas moléculas que son filtradas libremente a nivel del glomérulo, y que no sean reabsorbidas dentro del sistema de los túbulos. La cistatina C (Cys C) es una enzima de aproximadamente 13 kDa, compuesta de 122 aminoácidos, que pertenece a la familia de las proteinasas.¹³⁸ La Cys C se produce por las células nucleadas del organismo, se filtra por el glomérulo libremente, y se reabsorbe a nivel del túbulo renal.¹³⁹

Se ha examinado la utilidad de la Cys C como marcador del riesgo cardiovascular.¹⁴⁰⁻¹⁴¹ Es probable que esta enzima participe en el catabolismo de las proteínas que intervienen en la inflamación y el remodelado vascular arterial. Los valores elevados de Cys C pueden asociarse con una mayor morbimortalidad cardiovascular.¹⁴¹ El *Cardiovascular Health Study* incluyó a 4,663 adultos con edades > 65 años para evaluar la utilidad de la cistatina C como predictor de la morbimortalidad cardiovascular.¹⁴² Valores de Cys C > 1.29 mg.dL⁻¹ se asociaron con la mortalidad tanto global como cardiovascular.¹⁴² Igualmente, el *Heart and Soul Study* concluyó que, en los pacientes con enfermedad coronaria estable, la Cys C se relacionaba con un aumento de la mortalidad y la ocurrencia de episodios cardiovasculares.¹⁴³

La Cys C también puede señalar el riesgo de ocurrencia de insuficiencia cardíaca.¹⁴⁴ Además, el comportamiento de la Cys C se ha relacionado con el de otros marcadores de pronóstico cardiovascular como la PCR, el péptido BNP, y la troponina T.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ La capacidad de la Cys C como marcador pronóstico de episodios cardiovasculares agudos se ha observado incluso en individuos con valores preservados de la creatinina sérica y un FG > 60 mL.minuto⁻¹ * 1.73 m².¹⁴⁸⁻¹⁴⁹

No obstante, el mero conocimiento de la concentración sérica de Cys C puede que no ayude en el establecimiento del riesgo del daño aterosclerótico. Obviamente, un aumento de las concentraciones séricas de Cys C apunta hacia un deterioro de la función depuradora renal. La capacidad diagnóstica de la Cys C mejora cuando se transforma en un estimado del filtrado glomerular.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰

La creatinina sérica ha sido el marcador tradicional de la depuración renal.¹⁵¹ La creatinina sérica es el resultado de la hidrólisis no enzimática, en un paso, de la creatina presente en el músculo esquelético y empleada como reservorio de energía para la contracción muscular.¹⁵¹⁻¹⁵² Una vez formada, la creatinina es filtrada libremente en el glomérulo y excretada en la orina. Cantidades mensurables de creatinina son segregadas por el túbulo renal.¹⁵²⁻¹⁵³

Niveles aumentados de creatinina sérica apuntan hacia la falla depuradora del riñón.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ La conversión del valor obtenido de la creatinina sérica en un estimado del filtrado glomerular (FG) mejora la capacidad diagnóstica y pronóstica de la creatinina sérica.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ Un $FG < 60 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1}$ es indicativo de enfermedad renal crónica. De forma similar a lo anotado para la Cys C, la constatación de un FG disminuido en un nefrópata puede predecir el riesgo que tendrá de sufrir un evento cardiovascular agudo en los próximos 12 meses.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷

La capacidad predictiva de la creatinina sérica pudiera estar mediada por la reserva renal y el número de nefronas funcionantes. Para que ocurra un incremento significativo de la creatinina sérica (que se traslade a una caída apreciable del FG) se debe perder la mitad de las nefronas funcionantes.¹⁵⁸ Es probable entonces que la creatinina sérica falle en predecir la ERC cuando se encuentra en sus estadios iniciales, lo que afectaría sus capacidades operacionales llegado el momento de evaluar el impacto de la terapéutica adoptada.

Sobre los marcadores de necrosis miocárdica

El complejo de las troponinas regula la contracción del músculo estriado. Tal complejo molecular está integrado por 3 subunidades.¹⁵⁹ La subunidad C se une a los iones de calcio. La subunidad I se liga a la actina, e inhibe la interacción entre ésta y la miosina. La subunidad T de troponina se combina con la tropomiosina. Aunque las troponinas T e I están presentes en el músculo esquelético y el cardíaco, son codificadas por genes diferentes.

En condiciones naturales, las troponinas I y T no son detectables la sangre, pero aparecen en la misma en cantidades significativas cuando el miocito se daña debido a la acción de toxinas, inflamación, trauma, o isquemia (con o sin necrosis).¹⁶⁰⁻

¹⁶¹ El aumento de las troponinas cardíacas en la sangre es un marcador de daño miocárdico, aunque no determina la etiología del mismo.¹⁶²⁻¹⁶³ Las troponinas T e I son equiparables en su capacidad de detección del daño miocárdico.¹⁶³⁻¹⁶⁴

Sobre los marcadores de la glicación de las proteínas

La glicosilación de las proteínas es un fenómeno químico, no enzimático, que explica la incorporación de moléculas de glucosa en la estructura íntima de aquellas. La glicosilación de las proteínas podría tenerse entonces como un indicador del envejecimiento tisular y/o la actuación de noxas y estresores como el estrés oxidativo.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶

Un ambiente pro-oxidante puede alterar la estructura y las funciones de proteínas especializadas, y favorecer la glicación de las mismas.¹⁶⁷⁻¹⁶⁸ Si tales proteínas son las que revisten el endotelio arterial, entonces el estrés oxidativo puede, por un lado, perpetuar | agravar la endotelitis; y por el otro, favorecer la

peroxidación de las partículas de LDL, y de esta manera, acelerar el daño aterosclerótico.

La cuantificación de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) podría servir para indicar la presencia de estados pro-oxidantes como evento fisiopatogénico primario.¹⁶⁹ En presencia de altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno (EROs), inflamación, o uremia (entre otras situaciones conducentes a resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina e hiperglicemia), las proteínas que componen las cadenas β de la hemoglobina sufren glicosilación irreversible. Mientras mayores sean las concentraciones séricas de glucosa, mayor será la tasa de glicosilación de la hemoglobina.¹⁷⁰ De esta manera, la hemoglobina glicosilada indicaría la extensión del daño pro-oxidante.

Por otro lado, la HbA_{1c} ha sido tenida durante muchos años como un indicador confiable del control metabólico del paciente diabético en los 3 meses antes del encuentro médico.¹⁷¹⁻¹⁷² Ello no debe oscurecer el creciente papel de la HbA_{1c} como marcador del RCV incluso en sujetos no diabéticos.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Un mejor control metabólico de la hiperglicemia y la insulinoresistencia, la adherencia al tratamiento farmacológico, los cambios en los estilos de vida, y la adopción de una dieta saludable todos pueden conducir a la reducción de las concentraciones séricas de HbA_{1c} que se trasladaría hacia un menor RCV.¹⁷⁶

En años recientes se ha propuesto la albúmina glicosilada (GA) como otro marcador del RCV en situaciones de insulinoresistencia e hiperglicemia.¹⁷⁷ La tasa de glicosilación de la albúmina es significativamente mayor que la de la hemoglobina. La vida media acortada de la GA la convierte en un marcador ideal para el seguimiento a corto plazo (< 2 semanas) del control metabólico del paciente. Como el metabolismo de la GA es independiente del

propio de la hemoglobina, la determinación de la GA podría ser útil en la evaluación del paciente diabético afectado por varias comorbilidades.¹⁷⁸

Entre las numerosas funciones que la albúmina desempeña en la economía se cuenta la articulación del sistema de protección de las estructuras celulares (lo que incluye a otras proteínas) contra el daño inducido por las EROs.¹⁷⁹ La glicosilación de la albúmina afecta dramáticamente la capacidad antioxidante de la albúmina sérica, y deja al organismo indefenso ante estas especies moleculares. La propia GA actúa como una proteína patógena capaz de producir daño tisular y celular,¹⁸⁰⁻¹⁸¹ acelerando así la progresión de la arteriosclerosis.

CONSIDERACIONES FINALES

Si se acepta que la arteriosclerosis representa una enfermedad inflamatoria que afecta todo el árbol arterial, comienza a edad temprana, y progresa con el tiempo; también se ha comprendido que la velocidad de la progresión de esta condición es en gran medida impredecible, y puede diferir marcadamente entre individuos aparentemente comparables. Para cada nivel de exposición al mismo factor de riesgo, la magnitud del daño arteriosclerótico varía en forma considerable, lo que probablemente se deba a la susceptibilidad genéticamente determinada a la aterosclerosis. La comprensión de ambas premisas es lo que ha conducido a la definición de la estrategia de identificación del paciente vulnerable en riesgo incrementado de sufrir complicaciones potencialmente más graves. La prevención primaria efectiva requiere de una estimación de riesgo adecuada para seleccionar el tratamiento más apropiado. Resulta atractiva entonces una estrategia basada esencialmente en la detección no invasiva de la arteriosclerosis subclínica que se complemente con la aproximación

tradicional del RCV mediante la identificación de los FRC. Consecuentemente, también ha crecido la presunción de que la detección de estados inflamatorios y/o protrombóticos en el paciente vulnerable mediante distintos marcadores séricos pudiera ser de utilidad adicional en la estratificación del RCV y la evaluación del impacto de la respuesta terapéutica.

CONCLUSIONES

El mejor conocimiento que se tiene hoy en día sobre la intimidad de la aterosclerosis ha significado la aparición de varias moléculas y proteínas que pudieran describir las características físico-químicas y humorales de la placa aterosclerótica. El comportamiento de tales analitos también podría servir para predecir el deterioro ulterior de la placa, lo que abriría oportunidades únicas para la adopción de terapias farmacológicas y nutricionales que se orienten a la estabilización de la misma, y con ello, la prevención de la ocurrencia de eventos agudos fatales y/o invalidantes. Nuevas investigaciones deberán documentar los cambios que ocurren en estos marcadores de aterosclerosis tras la intervención alimentaria, nutricional y metabólica, y si estos cambios representan una real disminución del RCV.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Jorge Luis León Sánchez, por el apoyo brindado durante la preparación del manuscrito, y la discusión crítica de los materiales bibliográficos reunidos.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Atherosclerosis is the anatomic-pathological substrate of cardio- and cerebrovascular diseases representing today an important cause of mortality, disability and invalidity worldwide. Atheromatous plaque is the key element of arterial aging. Clinically stable subjects in whom vascular risk factors concur, or even those asymptomatic, might exhibit vulnerable plaques prone to fracture, thrombosis and occlusion. Biomarkers of atherosclerosis have been proposed in order to describe changes that might occur in an atheromatous plaque termed as "vulnerable", and thus, to open a window of opportunity for the secondary prophylaxis of vascular disease. Such markers comprise molecules involved in oxidative stress and prothrombotic events. In addition, products of non-enzymatic glycation, proteins released after myocardial necrosis, and signals of neurohormonal activation have been also examined. As the kidney might mirror the extension and severity of atherosclerotic damage, markers used traditionally for assessing renal damage have been now incorporated into the detection of atherosclerotic risk. Behavior of these biomarkers of atherosclerosis has been documented in several subpopulations, and associations they sustain with factors promoting atherosclerotic damage have been studied. Further research should be aimed to establish the capability of the biomarker to respond to the installed therapy, and if this change might be translated to a reduction in the cardiovascular risk. García Sánchez N. On the biochemical markers of atherosclerotic damage. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(1):189-210. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929

Subject headings: Atherosclerosis / Vascular disease / Vulnerable plaque / Vulnerable subject.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: Updated numbers and updated facts. *J Cardiovasc Dis* 2013;1:1-2.

2. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. Geneva: 2011. Disponible en: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/index.html. Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2016.
3. Banack HR, Harper S, Kaufman JS. Coronary heart disease risk factors and mortality. *JAMA* 2012;307:1137-8.
4. Pagidipati NJ, Gaziano TA. Estimating deaths from cardiovascular disease: A review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation* 2013;127:749-56.
5. Reddy KS. Cardiovascular diseases in the developing countries: Dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. *Public Health Nutrition* 2002;5(1A):231-7.
6. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148:7-15.
7. Bloom D, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom L, Fathima S; et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Program on the Global Demography of Aging. Geneva: 2012. Disponible en: <http://econpapers.repec.org/paper/gdmw/paper/8712.htm>. Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2016.
8. Tarride JE, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D; et al. A review of the cost of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2009;25(6):E195-E202.
9. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *The Lancet* 2007;370(9603):1929-38.
10. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: 2007. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/. Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2016.
11. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O; et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2004;109: 3112-21.
12. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *The Lancet Neurology* 2009;8:355-69.
13. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: Incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic Clinics* 2008;26:871-95.
14. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:149-66.
15. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG; et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996;25:1172-11.
16. Magnussen CG, Niinikoski H, Juonala M, Kivimäki M, Rönnemaa T, Viikari JS; et al. When and how to start prevention of atherosclerosis? Lessons from the cardiovascular risk in the Young Finns Study and the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Pediatr Nephrol* 2012;27: 1441-52.
17. Bobryshev YV, Karagodin VP, Kovalevskaya ZI, Myasoedova VA, Shapyrina EV, Salyamov VI; et al. The number of cells and the cell proliferation

- in intima of various human arteries. *Cell Tissue Biol* 2012;6:29-39.
18. Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006;1:297-329.
 19. Robertson AKL, Hansson GK. T cells in atherogenesis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol* 2006;26:2421-32.
 20. Walton KW, Williamson N. Histological and immunofluorescent studies on the evolution of the human atheromatous plaque. *J Atherosclerosis Res* 1968;8:599-624.
 21. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circulation* 2013;22:399-411.
 22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Res* 2014;114:1852-66.
 23. Thim T, Hagensen MK, Bentzon JF, Falk E. From vulnerable plaque to atherothrombosis. *J Int Med* 2008;263:506-16.
 24. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification. *Circulation* 2008;117:2938-48.
 25. Demer LL, Watson KE, Boström K. Mechanism of calcification in atherosclerosis. *Trends Cardio Med* 1994;4:45-9.
 26. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 2014;34:724-36.
 27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN; *et al.* Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 2005;25:2054-61.
 28. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl):S15-S22.
 29. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
 30. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-1478.
 31. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
 32. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110-6.
 33. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2010;30:1282-92.
 34. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
 35. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-C18.
 36. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: The pathology of unstable coronary lesions. *J Intervent Cardiol* 2002;15:439-46.
 37. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E; *et al.* Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:804-8.
 38. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J; *et al.*

- From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation* 2003;108:1664-72.
39. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005;81:741-5.
 40. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: Causes and management. *Postgrad Med J* 2002;78:27-30.
 41. Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, Mott M. Myocardial infarction in young adults: Risk factors and clinical features. *J Emerg Med* 1996;14:139-45.
 42. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ; *et al.* Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161-70.
 43. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
 44. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F; *et al.* Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: Diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-63.
 45. Meaney TF, Weinstein MA, Buonocore E, Pavlicek W, Borkowski GP, Gallagher JH; *et al.* Digital subtraction angiography of the human cardiovascular system. *Am J Roentgenol* 1980;135:1153-60.
 46. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E; *et al.* Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.
 47. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C; *et al.* Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430-5.
 48. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: Improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807-14.
 49. Carr JJ, Nelson JC, Wong ND, McNitt-Gray M, Arad Y, Jacobs Jr DR; *et al.* Calcified coronary artery plaque measurement with cardiac CT in population-based studies: Standardized protocol of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Radiology* 2005;234:35-43.
 50. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JL. Coronary artery calcification: Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994;192:619-23.
 51. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):S11-S33.
 52. Howard G, Chambless LE, Baker WH, Ricotta JJ, Jones AM, O'Leary D; *et al.* A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1991;1:166-73.
 53. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI; *et al.* Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis. A Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-6.
 54. AbuRahma AF, Kyer PD, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: Clinical implications. *Surgery* 1998;124:721-8.

55. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G; *et al.* Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *Am J Neuroradiology* 2000; 21:1937-44.
56. Sigel B. A brief history of Doppler ultrasound in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:169-76.
57. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Española Cardiol* 2013;66:929-34.
58. Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol* 2015;116: 1617-23.
59. Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J, Morata J, Chorro FJ, Brines J. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Española Cardiol* 2010;63: 1253-60.
60. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Cur Cardiol Reports* 2009;11:21-7.
61. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S; *et al.* Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1177-84.
62. Grønholdt MLM, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001; 104:68-73.
63. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: A critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176: 1-19.
64. Folsom AR, Pankow JS, Williams RR, Evans GW, Province MA, Eckfeldt JH. Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and carotid intima-media wall thickness in the NHLBI Family Heart Study. *Thrombosis Haemostasis* 1998;79:400-4.
65. Sosef MN, Bosch JG, Van Oostayen J, Visser T, Reiber JH, Rosendaal FR. Relation of plasma coagulation factor VII and fibrinogen to carotid artery intima-media thickness. *Thrombosis Haemostasis* 1994;72:250-4.
66. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH; *et al.* Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2007;116:32-8.
67. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH; *et al.*; for the METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.
68. Smilde TJ, van Wissen S, Awollersheim H, Trip MD, Kastelein J, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2001;357(9256):577-81.
69. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, Antoniades C, Siasos G, Papavassiliou AG, Stefanadis C. New biochemical markers in acute coronary syndromes. *Cur Med Chem* 2008;15:1288-96.

70. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004;25: 1187-96.
71. Pfützner A, Marx N, Lübben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: Results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1925-31.
72. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *The Lancet* 2014;383(9921):999-1008.
73. Castelli WJ, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256: 2835-8.
74. Goodman DS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, La Rosa JC; *et al*; for the Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Int Med* 1988;148:36-69.
75. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269: 3015-23.
76. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285: 2486-97.
77. Rader DJ. Spotlight on HDL biology: New insights in metabolism, function, and translation. *Cardiovasc Res* 2014; 103:337-40.
78. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: Atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nature Rev Cardiol* 2011;8:222-32.
79. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S195-S200.
80. Goldstein LJ, Brown SM. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977;46:897-930.
81. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 5):1066. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14505481>. Fecha de última visita: 3 de Octubre del 2016.
82. Ridker PM. LDL cholesterol: Controversies and future therapeutic directions. *The Lancet* 2014;384(9943): 607-17.
83. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *The Lancet*, 2014;384(9943):618-25.
84. Zweig MH, Broste SK, Reinhart RA. ROC curve analysis: An example showing the relationships among serum lipid and apolipoprotein concentrations in identifying patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 1992;38: 1425-8.
85. Superko HR, King S. Lipid management to reduce cardiovascular risk: A new strategy is required. *Circulation* 2008; 117:560-8.
86. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from

- 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet* 2005; 366(9493):1267-74.
87. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *The Lancet* 2005;365(9457):434-41.
88. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
89. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF; *et al.* Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-53.
90. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, di Angelantonio E, Thompson A, White IR; *et al.*; for the Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
91. Lehner R, Kuksis A. Biosynthesis of triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 1996; 35:169-201.
92. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(4 Suppl):7B-12B.
93. Hernández Castro JL. Sobre la asociación entre los lípidos sanguíneos y la presencia de aterosclerosis regional. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014; 24:17-34.
94. García Sánchez N, León Álvarez JL. Sobre el comportamiento de biomarcadores de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26:252-74.
95. García Sánchez N, León Álvarez JL. Biomarcadores de la arteriosclerosis como predictores del riesgo cardiovascular en la hipertensión arterial no complicada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26:275-83.
96. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279: 48487-90.
97. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52: 561-71.
98. Szalai AJ. The biological functions of C-reactive protein. *Vasc Pharmacol* 2002;39:105-7.
99. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypotheses* 2004;62:499-506.
100. Thorand B, Löwel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Fröhlich M, Koenig W. C-reactive protein as a predictor for incident Diabetes mellitus among middle-aged men: Results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Int Med* 2003;163: 93-9.
101. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
102. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
103. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003;167:73-9.
104. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, Goldberg R. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:92-100.

105. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O; *et al.* Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the Metabolic syndrome. *Int J Obes* 2004;28:674-9.
106. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
107. Strandberg TE, Vanbanen H, Tikkanen MJ. Associations between change in C-reactive protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med* 2000;32:579-83.
108. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804.
109. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
110. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC. C-reactive protein: Relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584-90.
111. 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.
112. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
113. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JMC, García-Moll X, Mostaza JM; *et al.* A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010;212:636-43.
114. Fernández-Miranda C, Sala XP; para el Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: Exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Medicina Clínica [Barcelona]* 2007;128:344-51.
115. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH; *et al.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-8.
116. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)- Can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006; 97:33-41.
117. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y; *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-9.
118. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG; *et al.* B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation*, 2002;106:416-22.
119. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*, 2003;362(9380):316-22.

120. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: The endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004;50:1503-10.
121. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P; *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:275-81.
122. Cataliotti A, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Schirger JA, Tsuruda T, Heublein DM; *et al.* Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure. *Circulation* 2004;109:1680-5.
123. Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylan JG, YuSheng WU, Holmberg SW, Needleman P. Bioactive cardiac substances: Potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983;221(4605):71-3.
124. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202-9.
125. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe G, Collins R, Kostis J; *et al.* Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799-1809.
126. Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Seghatchian MJ. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thrombosis Res* 1985;38:527-34.
127. Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: Its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Sem Thrombosis Hemostasis* 1993;19:104-7.
128. Handa K, Kono S, Saku K, Sasaki J, Kawano T, Sasaki Y; *et al.* Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989;77: 209-13.
129. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4 Suppl):S117-S131.
130. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.
131. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-38.
132. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M; *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
133. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL; *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
134. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B; *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.

135. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijns HJGM; *et al.* Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001;249:519-26.
136. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR; *et al.*; for the Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
137. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE; *et al.* Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Int Med* 2003;139:244-52.
138. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: Current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1664-86.
139. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41:467-550.
140. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55:1932-43.
141. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: More than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51:321-7.
142. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-breen C; *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2006;145:237-46.
143. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1087-92.
144. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A; *et al.* Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Cardiac Fail* 2005;11:595-601.
145. Eriksson P, Deguchi H, Samnegård A, Lundman P, Boquist S, Tornvall P; *et al.* Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2004;24:551-7.
146. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:333-5.
147. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K; *et al.* Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007;28:1841-7.
148. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C: A replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 1994;47(Suppl):S20-S27.
149. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T; *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
150. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J; *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418

- individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
151. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
152. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004;141:929-37.
153. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988;39:465-90.
154. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
155. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004;141:929-37.
156. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease. *Stroke* 1997;28:557-63.
157. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Int Med* 2001;161:886-91.
158. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O; *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.
159. Ebashi S, Wakabayashi T, Ebashi F. Troponin and its components. *J Biochem* 1971;69:441-5.
160. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, Bossi I, Ottini E, Vezzoli M; *et al.* Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: Correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85:571-5.
161. Löwbeer C, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Gustafsson SA, Seeberger A. Elevated cardiac troponin T in predialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J Int Med* 2003;253:153-60.
162. Adams JR, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
163. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Brit J Anaesthesia* 2004;93:63-73.
164. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266-72.
165. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:1-22.
166. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001;44:129-46.
167. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biol Med* 1991;10:339-52.
168. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J; *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13.
169. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-6.

170. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
171. Gonen B, Rochman H, Rubenstein A, Tanega S, Horwitz D. Haemoglobin A1: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *The Lancet* 1977;310 (8041):734-7.
172. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in Diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:859-64.
173. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Cur Op Lipidol* 2006;17:637-43.
174. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in Diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2004; 141:421-31.
175. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J; *et al.* Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
176. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust Diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:183-90.
177. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine J* 2010;57:751-62.
178. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T; *et al.* Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine J* 2008;55: 503-7.
179. Kim KJ, Lee BW. The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein. *Diab Metab J* 2012;36:98-107.
180. Song SO, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;225:450-5.
181. Pu LJ, Lu L, Shen WF, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS; *et al.* Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circulation J* 2007; 71:1067-73.