

CRP – marker proinflamačního stavu a kardiovaskulárního rizika

R. Poledne, Z. Valenta, J. Piřha

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha, přednosta doc. MUDr. Luděk Červenka, CSc.

Souhrn: Význam zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) měřeném vysoce senzitivní metodou v oblasti nízkých (normálních) koncentrací je znám už 10 let. Zvýšená koncentrace hsCRP ale souvisí s většinou klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí. To značně komplikuje interpretaci zvýšených koncentrací. Koncentrace hsCRP jsou částečně geneticky determinovány a lze je pozitivně ovlivnit změnou životního stylu. Tyto dva důvody vedou k závěru, že k rutinnímu odhadu individuálního rizika komplikací aterosklerózy nelze zatím stanovení hsCRP běžně doporučit.

Klíčová slova: kardiovaskulární nemoci – rizikové faktory – proinflamační stav

CRP – a marker of a pro-inflammatory state and cardiovascular risk

Summary: The importance of elevated basal levels C-reactive protein (CRP) measured by a highly sensitive test has been known for over 10 years. Increased hsCRP concentration correlates with most of the classical risk factors in cardiovascular disease, however. This seriously complicates the interpretation of the elevated concentration. Concentrations of hsCRP are partly genetically determined and can easily be affected positively by lifestyle changes. These two factors lead us to conclude that the setting of hsCRP should not be used routinely at present in assessing the individual risk of complications for atherosclerosis.

Key words: cardiovascular disease – risk factors – pro-inflammatory state

Úvod

Poslední dvě desetiletí přinesla jednoznačné důkazy, že obě zásadně rozdílné hypotézy patofyziologie aterosklerózy – inflamační a inkrustační – se prolínají [1]. V centru této nejzávažnější patologie, která vede ke každému 2. úmrtí v rozvinutých zemích, je monocyt v subendotelu arteriální stěny s řadou receptorů na svém povrchu umožňující hromadění cholesterolu. V tomto procesu přitom zřejmě nehrají zásadní roli různé virové a bakteriální infekce (i když se to dlouhou dobu zdálo) [2], ale jistý proinflamační stav, který je pravděpodobně geneticky determinován a určuje individuálně rozdílné chování monocytů [3]. Význam proinflamačního stavu v rozvoji aterosklerózy a následných klinických komplikacích a zejména jeho individuální odhad se výrazněli před 10 lety nálezem vztahu

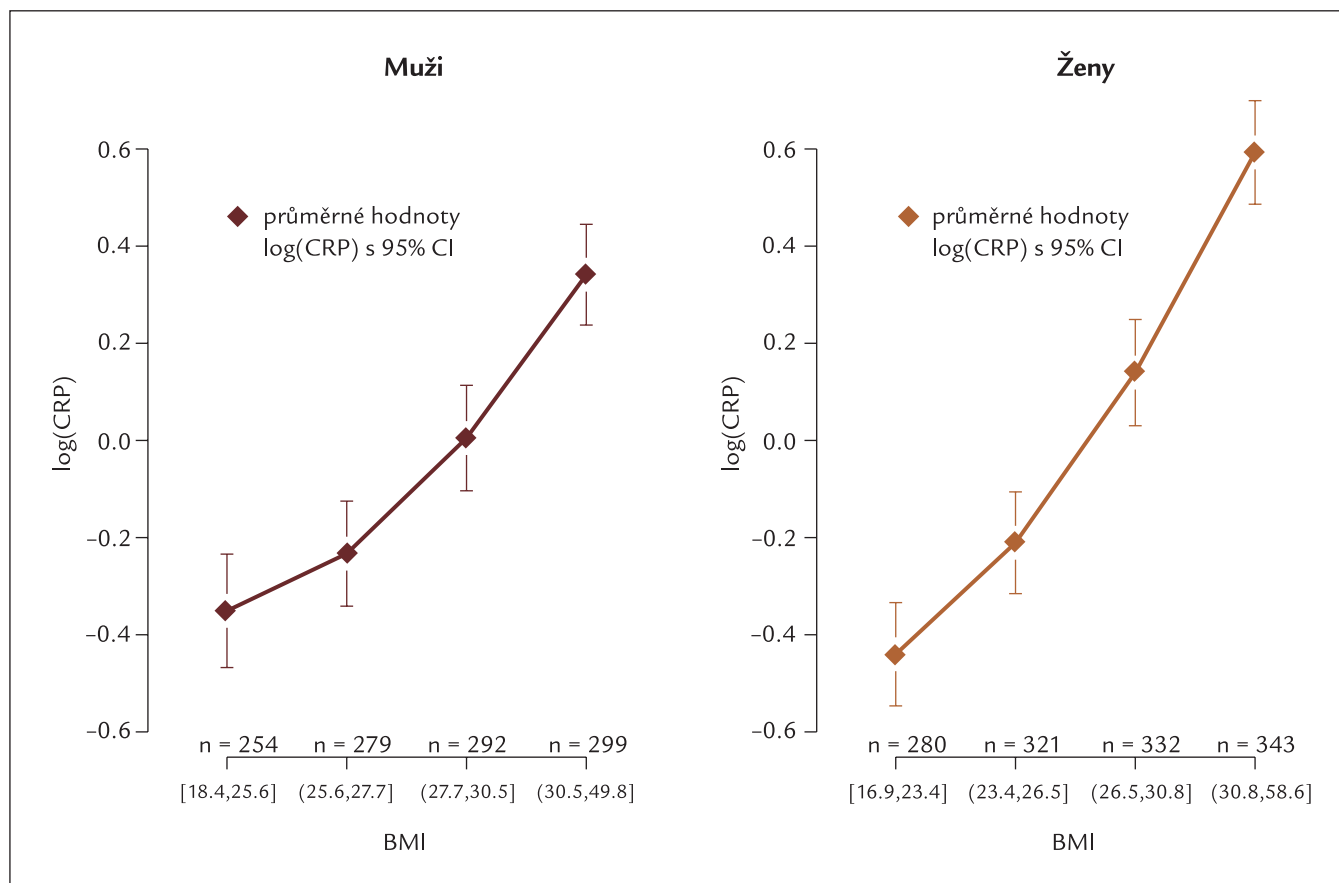
rizika infarktu myokardu a koncentrace C-reaktivního proteinu [4].

Po prvním důkazu, že zvýšená koncentrace hsCRP je spojena se signifikantně zvýšeným rizikem infarktu myokardu (IM) u mužů, byla snesena řada informací potvrzující tento nález i na jiných populacích, a také u žen. Zvýšená koncentrace CRP také ale ukazuje na zvýšené riziko periferní aterosklerózy [5] a restenózy po intervenčních zákrocích na poškozeném koronárním řečišti [6]. Nejvyšší rizika jsou spojena s koncentrací nad 3 mg/l, což je arbitrárně uznaná hranice pro výrazně zvýšené riziko klinických komplikací aterosklerózy. Hodnoty nižší než 1 mg/l jsou naopak považovány za znak nižšího rizika s intermitentní oblastí koncentrací 1–3 mg/l.

CRP je znám již více než 30 let [7] jako reaktant akutní fáze sloužící k odhalení zánětlivých onemocnění, ale také

jako parametr vztahující se k rozsahu ischemického ložiska u infarktu myokardu. K těmto účelům se koncentrace CRP pod 5 mg/l považují za hodnoty normální a stanovuje se koncentrace v oblasti desítek mg/l jako hodnocení stavu a rozsahu onemocnění. Přesné stanovení koncentrací CRP v rozmezí 0–5 mg/l lze realizovat pouze pomocí speciálního vysoce citlivého testu hsCRP (high sensitivity CRP) na několika různých metodických přístupech. Výhodou je, že stanovení koncentrace tohoto proinflamačního markeru je kontrolované Center for Disease Control Atlanta v celosvětovém systému externí kontroly kvality. To je zřetelnou předností CRP jako inflamačního markeru v porovnání s jinými podobnými markery (ADMA, fosfolipáza A1, apod).

Zmíněná Ridkerova pionýrská práce [4] zejména prokázala, že jedinci



Graf 1. Vztah BMI a koncentrace hsCRP [$\log(\text{CRP}) \pm 95\%$ confidential interval – CI] v českém populačním vzorku mužů a žen.

v kvartilu s nejvyšší koncentrací hsCRP mají významně vyšší riziko infarktu myokardu v porovnání s kvantilem s nejnižší koncentrací, a to nezávisle na koncentraci LDL-cholesterolu. Přitom oba tyto negativní vlivy působí synergně a jedinci v kvartilu s nejvyšší koncentrací LDL a nejvyšší koncentrací CRP mají riziko řádově vyšší než jedinci na opačných koncích distribuce. Tato první práce navíc prokázala, že pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, kteří užívají aspirin, mají vedle sníženého rizika IM i snížené hodnoty CRP; užívání nízkých dávek aspirinu tedy snižuje riziko IM i pozitivním ovlivněním proinflamačního stavu. Ridkerova skupina v několika následujících letech ukázala, že stejně lze odhadnout měřením CRP riziko mozkové mrtvice [5] či IM u žen [8]. Tyto výsledky byly v krátké době potvrzeny Koenigem v prospektivní studii založené na sledování ko-

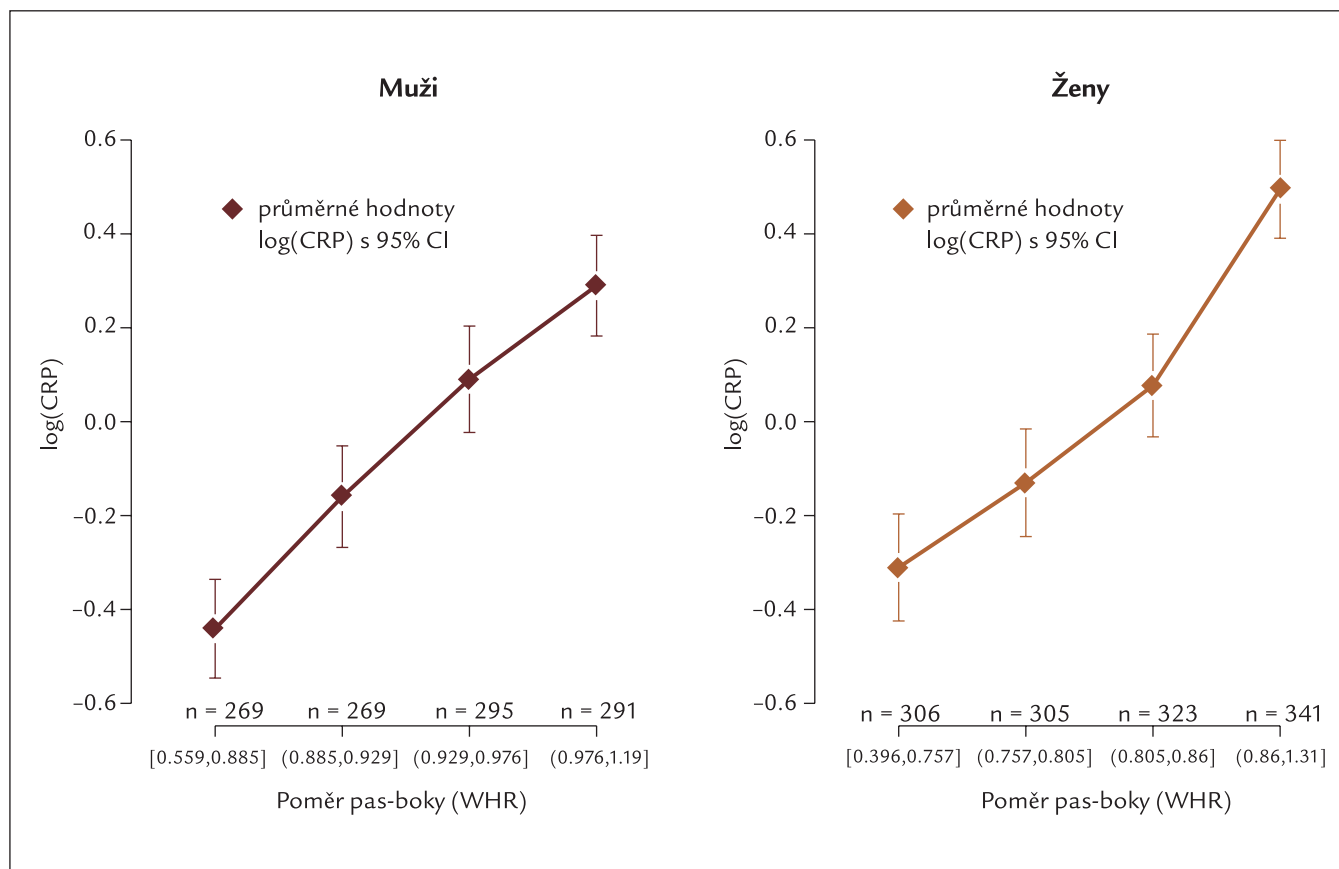
horty z projektu WHO MONICA v Bavorsku [9].

Hlavním zdrojem CRP jako proteinu – reaktantu akutní fáze jsou játra a produkce proteinu je regulována především IL-6 [10]. CRP je ale současně produkován v tukové tkáni a v monocyttech. Je velmi pravděpodobné, že syntéza v různých typech buněk nemusí být regulována stejným způsobem. Přitom regulace IL-6 je pravděpodobně omezena pouze na hepatocyt, kdežto produkce v adipocytu je pravděpodobně regulována jinak [11]. V nedávné době se prokázalo, že CRP je produkován také přímo v arteriální stěně, což se předpokládalo vzhledem k jeho zvýšené koncentraci u pacientů s poškozením různých částí cévního řečiště. Koncentrace CRP v krvi před vstupem do koronárního řečiště je nižší než koncentrace v krvi opouštějící myokard a tato arteriovenózní

diference je větší u osob s koronograficky prokázanou aterosklerózou.

Vztah koncentrace CRP a klasických rizikových faktorů

Produkce CRP v monocyttech a makrofázích vyvíjejících se aterosklerotických lézí logicky vysvětluje souvislost mezi jeho koncentrací a pravděpodobností vzniku klinické komplikace následující po ruptuře plátu. Koncentrace hsCRP souvisí s celou řadou rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí [12]. Na velkém reprezentativním vzorku české populace (více než 3 000 jedinců ve věku 25–65 let v 6 okresech ČR) jsme analyzovali vztah hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí ke koncentraci hsCRP. Koncentrace hsCRP ale vzrůstá s věkem [9] pravděpodobně v závislosti na pohlaví. Při naší analýze se ukázalo, že koncentrace hsCRP je vyšší u žen než u mužů [13].



Graf 2. Vztah poměru pas-boky a koncentrace hsCRP [logCRP ± 95% confidential interval – CI] v českém populačním vzorku mužů a žen.

Ve shodě s řadou literárních údajů [14] i u české populace koncentrace hsCRP roste se vzrůstající hodnotou BMI (obr. 1) jak u mužů, tak u žen. To odpovídá skutečnosti, že část CRP se tvoří v tukové tkáni. Je velmi pravděpodobné, že významnou rolí v produkci CRP přispívá zejména viscerální tuk, což je patrné ze vztahu koncentrace hsCRP k poměru pas-boky (obr. 2). Při snižování objemu viscerálního tuku, po hmotnostní redukci, koncentrace hsCRP klesá [11]. Pokles koncentrace po kombinovaném vlivu diety a zvýšené fyzické aktivity dobře koreluje s poklesem objemu viscerálního tuku měřeného magnetickou rezonancí [15]. Čím vyšší je pokles koncentrace CRP po váhové redukci, tím větší je pokles objemu viscerálního tuku měřeného magnetickou rezonancí.

Muži-kuřáci mají v průměru téměř 2krát vyšší koncentraci hsCRP v porovnání s nekuřáky. U žen je tento vliv

minimální, ale ženy užívající hormonální antikoncepci mají také téměř dvojnásobně vyšší koncentraci hsCRP. Je tedy zřejmé, že koncentrace hsCRP vzrůstá s řadou dobře známých klasických rizikových faktorů pro ischemickou chorobou srdeční. Je proto velmi složité oddělit zvýšenou koncentraci CRP v „normální“ oblasti z důvodu vyššího vlivu jednoho rizikového faktoru či jejich kombinace od vlastního vlivu souvisejícího s geneticky daným rizikem proinflamačního stavu, tedy přesněji té části produkce CRP v monocytech a makrofázích ještě před vznikem významných aterosklerotických změn.

Genetické a psychosociální vlivy

Je velmi pravděpodobné, že zvýšená koncentrace hsCRP u rizikových jedinců je částečně ovlivněna geneticky. Prokázali jsme, že potomci pacientů s klinicky manifestní aterosklerózou

mají vyšší koncentraci hsCRP než odpovídající vzorek z kontrolní populace [16]. Rovněž nositelé nevýhodného polymorfizmu v jednom z kandidátních genů pro zvýšení rizika IM (polymorfizmu v promotoru receptoru CD14 na povrchu monocytů) mají vyšší koncentraci hsCRP související s vyšším počtem těchto receptorů na povrchu monocytu [3]. Depresivní syndrom, který je v posledních letech opakovaně prokázán jako další RF kardiovaskulárních nemocí, je rovněž spojen s vyšší koncentrací hsCRP. Zvýšená koncentrace hsCRP byla opakovaně prokázána u jedinců s depresivním syndromem i v populačním vzorku bez symptomů kardiovaskulárních nemocí [17].

Je CRP marker předčasné aterosklerózy nebo přímo aterogenní agens?

Vedle jasných důkazů, že zvýšená koncentrace CRP v „normální“ oblasti je

velmi dobrým markerem rizika kardiovaskulárních nemocí, je publikováno několik výsledků, které naznačují pří-
mý aterogenní vliv tohoto proteinu [18]. Nejstarší jsou údaje o ovlivnění celého systému komplementu, a to v několika krocích in vitro. Přidání CRP v experimentech in vitro ovlivňuje negativně chování endoteliálních buněk, buněk hladkého svalu a makrofágů ve tkáňové kultuře. Navíc intravenózně podaný C-reaktivní protein u dobrovolníků zhoršuje endoteliální funkci a zvyšuje koncentraci adhezivních molekul VCAM a ICAM [19]. Je ale velmi pravděpodobné, že řada těchto negativních vlivů, ne-li všechny, může být ovlivněna přítomností endotoxinu, který je kontaminantem při jakékoli izolaci C-reaktivního proteinu [18].

Jiným důkazem aterogenního vlivu CRP je zjištění na transgenních zvířatech. Apoprotein E knock-out myši (často používaný model experimentální aterosklerózy) vykazují rychlejší progresi aterosklerózy, mají-li současně transgenně přenesený gen pro lidský CRP [18]. Při kritickém posouzení všech těchto nálezů si dovoluujeme uzavřít, že přímé důkazy o aterogenitě CRP jsou alespoň zčásti způsobené artefaktem a že tedy tato molekula slouží mnohem pravděpodobněji jako marker rizika než vlastní aterogenní agens [21,22].

Jaký je současný pohled na koncentraci hsCRP jako vhodného markeru zvýšeného rizika KVO?

V nedávné době byla publikována studie z celopopulačního sledování incidence IM na Islandu [23], kde výsledné riziko zvýšené koncentrace hsCRP bylo podstatně nižší než bylo dosud v literatuře uváděno [4,9] a v porovnání s jinými populacemi bylo statisticky podstatně méně významné. Tento nález na kompletní populaci nelze jednoduše pominout. Možným vysvětlením by mohla být mimořádně vysoká koncentrace sérového cholesterolu, která byla na počátku celopopulační studie na Islandu a převyšovala 6 mmol/l.

Byla tedy podstatně vyšší v porovnání s americkými populacemi, ze kterých zvýšené riziko IM bylo vyšší a významnější. Je pochopitelné, že mimořádně vysoké riziko vyplývající z vysoké koncentrace aterogenních LDL částic v průměru může aktuální význam proinflamačního rizika snížit. To platí obecně; při koncentraci hsCRP vyšší než 3 mg/l klesá odhad individuálního multivariantského rizika z hodnoty 2,2 (v porovnání s jedinci s hsCRP menší než 1 mg/l) u jedinců s nejvyšší hodnotou Framinghamského skóre, až k hodnotám jen 1,3 u jedinců s nejnižším rizikem [21].

Máme tedy běžně měřit hsCRP u našich pacientů?

Odpověď zní: ne. Jak již bylo zmíněno, hsCRP je spíše ukazatelem rizika než jeho skutečnou příčinou. Absenci kauzality hsCRP prokázaly dvě nedávno publikované nezávislé experimentální práce [20,24]. Obecně také nemá význam provádět jakýkoli diagnostický test, pokud na jeho základě neměníme terapii. Výjimkou mohou být osoby, u kterých dle současných parametrů vychází středně vysoké riziko a nejsme si jisti, jak agresivně je léčit. Zde by tedy alespoň hypoteticky mohl být plazmatický hsCRP spolu s některými zobrazovacími metodami vhodným doplněním diagnostiky. Důkazy o zlepšení prognózy těmito postupy ale zatím nemáme.

Proti běžnému využití hsCRP v praxi také hovoří fakt, že specifická léčba zaměřená na jeho snížení není zatím dostupná a není zřejmě ani žádoucí vzhledem ke zmíněné absenci kauzality. Dle současných znalostí hsCRP snižují především hypolipemika – inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny) a dále pokles váhy spojený s úbytkem centrálního tuku [11,21]. Tato léčba je vhodná u všech rizikových osob a hodnoty hsCRP v rozmezí desetin miligramu zřejmě nebudou u jednotlivců hrát významnou roli při sledování úspěchu terapie. Proto hlavními ukazateli úspěšné

léčby a prevence kardiovaskulárních onemocnění budou nadále pokles tělesné hmotnosti, obvodu pasu, aterogenních složek plasmatických lipidů a krevního tlaku. Stanovení hsCRP je v současné době nutné považovat především za parametr sloužící k poznání patofyziologie a nelze je doporučit jako rutinní metodu k odhadu individuálního rizika kardiovaskulárních nemocí.

Podpořeno grantem MŠMT 1M0510.

Literatura

1. Dvořáková A, Poledne R. Zánětlivé mechanismy ve vzniku a progresi aterosklerózy. ČLČ 2003; 142: 70–74.
2. Dvořáková A, Poledne R. The incidence of infectious disease and changes in the mortality of atherosclerosis-related complications in the Czech population over the past two decades. Eur J Epid 2004; 19: 707–710.
3. Hubáček JA, Piřha J, Škodová Z et al. C(-260)>T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 3218–3220.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973–979.
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97: 425–428.
6. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? Semin Dial 2006; 2: 129–135.
7. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001; 38: 189–197.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836–843.
9. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men – results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg co-

hort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.

10. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237–239.

11. Dvořáková-Lorenzová A, Suchánek P, Havel PJ et al. The Decrease in C-reactive protein concentration after moderate weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* 2006; 55: 359–365.

12. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary Artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 10i–18i.

13. Retterstol L, Eikvar L, Berg K. A twin study of C-reactive protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; 169: 279–282.

14. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis

Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.

15. Tintera J, Harantová P, Suchánek P et al. Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: assessment using the water-suppressed breath-hold MRI technique. *Physiol Res* 2004; 53: 229–234.

16. Staněk V, Lorenzová A, Cífková R et al. The changing spektrum of risk factors for coronary heart disease. *Cor Vasa* 2007 (v tisku).

17. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S et al. Psychosocial factors and inflammation in the multiethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 174–181.

18. de Maat MPM, Trion A C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 651–657.

19. Paul A, Yeh ETH, Chan L A proatherogenic role for C-reactive protein in vivo. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 512–517.

20. Trion A, de Maat MP, Jukema JW et al. No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-leiden/human C-reactive

protein transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1635–1640.

21. Ballantyne CHM, Nambi V Markers of inflammation and their clinical significance. *Atherosclerosis Suppl* 2005; 6: 21–29.

22. de Ferranti SD, Rifai N C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovascular Pathology* 2007; 16: 14–21.

23. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–1397.

24. Reifenberg K, Lehr HA, Baskal D et al. Role of C-reactive protein in atherogenesis: Can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 5: 1641–1646.

prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: rudolf.poledne@ikem.cz

Doručeno do redakce: 3. 4. 2007

www.mhwa.cz