

Povezanost C-reaktivnog proteina i karakteristika metaboličkog sindroma kod pilota Vojske Srbije i Crne Gore

Aleksandra Jovelić*, Goran Rađen†, Stojan Jovelić‡, Marica Marković§

Vojnomedicinska akademija, *Grupa internih klinika, †Klinika za kardiologiju, ‡Institut za vazduhoplovnu medicinu, §Institut za medicinsku biohemiju, Beograd

Uvod/Cilj. C-reaktivni protein je nezavisan prediktor rizika od kardiovaskularnih događaja i šećerne bolesti kod zdravih ljudi. Međutim, povezanost C-reaktivnog proteina i metaboličkog sindroma još uvek nije razjašnjena. Cilj rada je procena povezanosti C-reaktivnog proteina sa karakteristikama metaboličkog sindroma. **Metode.** U studiju preseka uključen je 161 pilot Vojske Srbije i Crne Gore (starosti 40 ± 6 godina) bez kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti i aktivne inflamacije. Svima su određeni: starost, ukupni holesterol, lipoprotein male gustine, lipoprotein velike gustine, trigliceridi, glikemija, glikozilirani hemoglobin, krvni pritisak, pušački status, obim struka i indeks telesne mase. Koncentracija C-reaktivnog proteina merena je imunonefelometrijskom metodom (Dade Behring). Metabolički sindrom je definisan prema National Cholesterol Education Program Expert Panel (Adult Treatment Panel III). **Rezultati.** Prosečne koncentracije C-reaktivnog proteina prema prisustvu 0, 1, 2 i 3 ili više karakteristika metaboličkog sindroma su iznosile 1,11, 1,89, 1,72 i 2,22 mg/l ($p = 0,023$) sa statistički značajnom razlikom između osoba sa 3 i bez komponenti metaboličkog sindroma ($p = 0,01$). Nije nađena statistički značajna univarijantna povezanost između C-reaktivnog proteina i ukupnog holesterola, lipoproteina male gustine, lipoproteina velike gustine, indeksa telesne mase i krvnog pritiska ($p > 0,05$). Nezavisni prediktori C-reaktivnog proteina bili su obim struka ($\beta = 0,411$, $p = 0,000$), odnos triglicerida i lipoproteina velike gustine ($\beta = 0,774$, $p = 0,000$), pušački status ($\beta = 0,236$, $p = 0,003$) i trigliceridi ($\beta = 0,471$, $p = 0,027$). **Zaključak.** Prema rezultatima naše studije nezavisni prediktori C-reaktivnog proteina kod zdravih ljudi prevashodno su faktori rizika u vezi sa metaboličkim sindromom. Nije nađena statistički značajna povezanost između C-reaktivnog proteina i ukupnog holesterola i holesterola male gustine, što može da ukaže na njihove različite uloge u procesu arterioskleroze, kao i na mogućnost identifikacije osoba sa visokim kardiovaskularnim rizikom koje nisu identifikovane samo skriningom nivoa holesterola.

Ključne reči: C-reaktivni protein; metabolički sindrom X; kadar, vojni; medicina, vazduhoplovna; faktori rizika.

Uvod

Arterioskleroza je generalizovan i progresivan proces koji predstavlja najčešći uzrok smrti (1). Povezanost dislipidemije i arterioskleroze je nesumnjivo dokazana, međutim 35 do 50% osoba sa ishemijskom bolešću srca (IBS) ima normalan nivo lipida u krvi (2). Poslednjih godina za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) sve češće je odgovoran sindrom multiplih metaboličkih faktora rizika: abdominalna gojaznost, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, insulinska rezistencija (IR) sa intolerancijom gluko-

ze ili bez nje, proinflamacijska i protrombotična stanja (3). Prevalencija metaboličkog sindroma (MS) kod muškaraca iznosi od 15 do 25% (4, 5). Osobe sa MS imaju višestruko povećan rizik od nastanka šećerne bolesti (*diabetes mellitus* – DM), kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, kao i ukupne smrtnosti, čak iako su prisutni samo jedan ili dva činioca (4, 6). Patofiziološki mehanizam nastanka MS, kao i rizika od nastanka DM i KVB u ovoj bolesti nije u potpunosti razjašnjen.

Danas se smatra da je u osnovi MS najčešće visceralna gojaznost, jer 30% gena visceralnih adipocita kodira sekre-

torne bioaktivne proteine (adipokine) (7). Adipokini, interleukin (IL-6), faktor tumorske nekroze (TNF- α), adiponektin i dr. doprinose nastanku hronične supkliničke inflamacije, remeteći metaboličku i vaskularnu homeostazu, te predstavljaju potencijalnu vezu između gojaznosti i nastanka IR, odnosno MS i DM, sa jedne, i disfunkcije endotela, arterioskleroze i rizika od IBS, sa druge strane (8, 9). Ova činjenica je veoma važna s obzirom na to da je inflamacija u osnovi svih stadijuma ateroskleroze (10).

Jedan od najčešće korišćenih pokazatelja zapaljenja je koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u plazmi (11). Rezultati mnogobrojnih prospektivnih studija su pokazali da kod zdravih ljudi CRP ima nezavisnu prediktivnu vrednost za nastanak DM i KVB, kao i aditivnu prognostičku vrednost na svim nivoima MS za nastanak DM i KVB (12–17).

Cilj našeg istraživanja bio je da se proceni odnos faktora rizika za nastanak IBS, posebno karakteristika MS i CRP kod zdravih ljudi.

Metode

Studija je sprovedena kao studija preseka tokom redovnog godišnjeg lekarskog pregleda pilota. Svi ispitanici su upoznati sa značajem istraživanja, a za učešće u studiji je dobijen i pismeni pristanak. U studiju su uključeni piloti Vojske Srbije i Crne Gore (VSCG), starosti između 30 i 45 godina. U studiju nisu uključeni ispitanici sa dokazanom IBS, ishemijskom bolešću mozga (IBM), perifernom arterijskom bolešću, aneurizmom abdominalne aorte, stenozom karotidnih arterija, tj. prisustvom arteriosklerotskih plakova, DM, multiplim faktorima rizika (prema Framinghamskom skorom rizika desetogodišnji rizik od IBS veći od 20%) (18), sa inflamacijskim i infektivnim bolestima (CRP > 10 mg/l), neoplazmama i oni koji koriste antiinflamacijske i hipolipemijske lekove.

Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza, urađen fizikalni pregled i laboratorijske analize. Ispitivani su sledeći faktori rizika za KVB: starost, pušački status, sistolni krvni pritisak (SKP), dijastolni krvni pritisak (DKP) i pulsni pritisak (razlika sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska), glikemija, glikozilirani hemoglobin (HbA1C), lipidni status i stepen uhranjenosti. Korišćenjem standardizovanih laboratorijskih metoda određena je koncentracija ukupnog holesterola (UH), lipoproteina velike gustine (HDL-H), triglicerida (TG) i glikemije u serumu pilota na biohemijskom analizatoru R $\times$ L (Dade Behring), kao i HbA1C u plazmi jo-noizmenjivačkom hromatografijom pod niskim pritiskom na diastat analizatoru (Biorad). Koncentracija lipoproteina niske gustine (LDL-H) određena je prema Friedwaldovoj formuli (19). Iz dobijenih vrednosti su izračunati odnos koncentracije UH i HDL-H i odnos koncentracije TG i HDL-H. Step en uhranjenosti je izražen preko indeksa telesne mase (ITM), koji je računat kao odnos telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine u metrima, obima struka i odnosa obima struka i obima kukova (OSK). Metabolički sindrom je definisan kao istovremeno postojanje tri ili više po-

remećaja i to: visceralne gojaznosti, hipertrigliceridemije, niskih vrednosti HDL-H, hipertenzije i poremećaja tolerancije glukoze, prema *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* (18).

U plazmi pilota CRP je određivan latex imunonefelmetrijom, visoko senzitivnom metodom na aparatu BN100 (Dade Behring). Granice odlučivanja za koncentraciju CRP određene su na osnovu preporuka Centra za kontrolu i prevenciju bolesti i američke asocijacije za srce (klasa IIa, nivo dokaza B) (20).

Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije i to: aritmetička sredina, mere varijabilnosti, od kojih interval varijacije i standardna devijacija, kao i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike u radu su korišćene metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu značajnosti razlike i to: Studentov *t*-test za nezavisne uzorke, Mann-Whitney *U*-test, jednofaktorska numerička analiza varijanse i Kruskal-Wallisova analiza varijanse. Za procenu značajnosti povezanosti korišćene su univarijaciona, kao i multivarijaciona linearna i logistička regresiona analiza.

Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćena 161 osoba muškog pola, prosečne starosti 39,8 $\pm$ 5,7 godina. Prosečne vrednosti faktora rizika za KVB prikazane su u tabeli 1. U odnosu na ukupan broj, 55,3% ispitanika su činili pušači. Sistolni krvni pritisak veći od 120 mmHg imala su 64 (39,8%), a DKP preko 80 mmHg 33 (20,5%) ispitanika. Ukupan holesterol

Tabela 1

Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti ispitanika

Varijabla	$\bar{x} \pm SD$
Starost (godine)	39,85 $\pm$ 5,79
Telesna masa (kg)	84,26 $\pm$ 10,13
Indeks telesne mase (kg/m ²)	26,44 $\pm$ 2,63
Obim struka (cm)	86,33 $\pm$ 11,05
Obim struka /obim kukova	0,84 $\pm$ 0,09
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	124,75 $\pm$ 7,64
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,37 $\pm$ 4,35
Pulsni pritisak (mmHg)	44,25 $\pm$ 5,01
Ukupni holesterol (mmol/l)	6,09 $\pm$ 1,20
HDL-holesterol (mmol/l)	1,25 $\pm$ 0,32
LDL-holesterol (mmol/l)	4,39 $\pm$ 1,15
Trigliceridi (mmol/l)	2,31 $\pm$ 2,24
Glikemija (mmol/l)	5,60 $\pm$ 0,60
HbA1C (%)	5,84 $\pm$ 0,79
TRIGL/HDL-H	2,40 $\pm$ 5,05
UH/HDL-H	5,28 $\pm$ 2,39
Pušenje: da (%) / ne (%)	89 (55,3) / 72 (44,7)

LDL – lipoprotein niske gustine; HDL – lipoprotein velike gustine; HbA1C – glikozilirani hemoglobin; TRIGL/HDL-H – odnos triglicerida sa lipoproteinom velike gustine; UH/HDL-H – odnos ukupnog holesterola sa lipoproteinom velike gustine; $\bar{x}$ – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.

veći od 5,00 mmol/l zabeležen je kod 137 (85,1%) ispitanika, LDL-H preko 3,00 mmol/l kod 141 (91,6%), dok je HDL-H manji od 1,00 mmol/l imalo 29 (18,8%) ispitanika. Odnos UH/HDL-H > 5,9 imala su 32,3% ispitanika. Trigliceride veće od 1,7 mmol/l imalo je 88 (54,7%) ispitanika. Glikemija veća od 6,1 mmol/l zabeležena je kod 24 (14,9%), a HbA1C preko 7% kod 11 (7,09%) ispitanika. Vrednosti ITM od 25 do 30 imala su 103 (64%), a preko 30 imalo je 12 (7,5%) ispitanika. Obim struka veći od 102 cm izmeren je kod 8 (5%) ispitanika. Raspon vrednosti CRP je bio 0,17–9,90 mg/l, dok je CRP ispod 1 mg/l imalo 86 (53,4%) ispitanika, između 1 i 3 mg/l 48 (29,8%), a CRP preko 3 mg/l 27 (16,8%) ispitanika.

Prema rezultatima univarijantne regresione analize povećanjem obima struka ($\beta = 0,465$, $p = 0,000$), odnosa OSK ($\beta = 0,448$, $p = 0,000$), glikemije ($\beta = 0,210$, $p = 0,07$), odnosa TG i HDL-H ($\beta = 0,219$, $p = 0,06$), UH i HDL-H ($\beta = 0,214$, $p = 0,08$), pušenja ($\beta = 0,260$, $p = 0,01$), godina starosti ($\beta = 0,150$, $p = 0,058$), HbA1C ($\beta = 0,210$, $p = 0,07$) i TG ($\beta = 0,156$, $p = 0,048$) beleže se statistički značajno više vrednosti CRP ($p < 0,05$). Nije zabeležena statistički značajna povezanost CRP i UH, LDL-H, HDL-H, krvnog pritiska i ITM ($p > 0,05$). Uključivanjem svih statistički značajnih varijabli iz univarijantne u multivarijantnu linearnu regresionu analizu, nezavisni prediktori CRP bili su obim struka, odnos TG sa HDL-H, TG i pušenja cigareta (tabela 2). Zajedno ove varijable objašnjavaju 44% varijabiliteta

Tabela 2

**Nezavisni prediktori CRP
(multivarijantna linearna regresiona analiza*)**

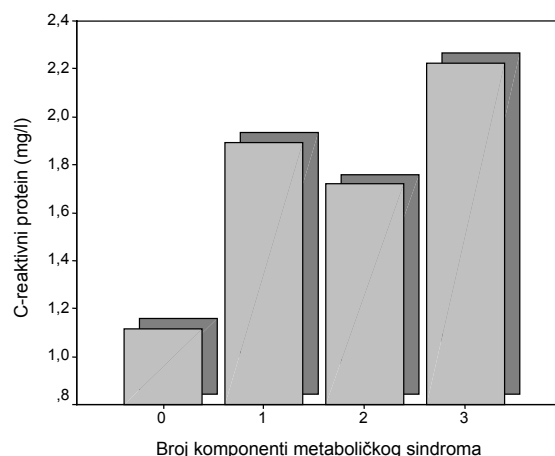
Varijabla	β	p	Parcijalni r^2 (x100)
Obim struka (cm)	0,418	0,000	44,0
TRIGL/HDL-H	0,775	0,001	
Pušenje (da/ne)	0,229	0,006	
Trigliceridi (mmol/l)	0,458	0,049	

*Istovremeno su uključene varijable, obim struka, odnos obima struka i kukova, trigliceridemija, odnos odnosa triglicerida sa lipoproteinom velike gustine, ukupnog holesterola sa lipoproteinom velike gustine, glikemija, glikozilirani hemoglobin, pušački status

CRP, dok sam obim struka objašnjava 23,9% varijabiliteta, obim struka i odnos TG sa HDL-H 38%, a obim struka udružen sa odnosom TG sa HDL-H i pušenje objašnjavaju 41,6% varijabiliteta CRP.

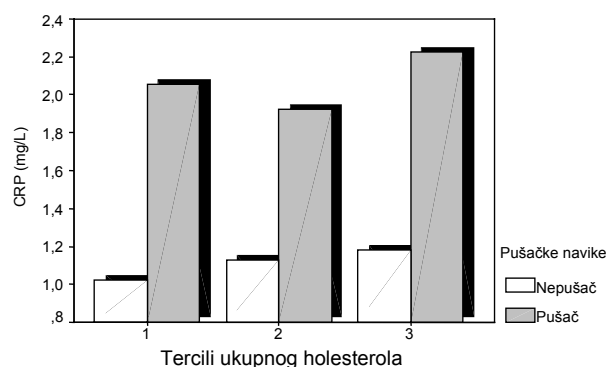
Prosečne koncentracije CRP kod osoba grupisanih prema prisustvu 0, 1, 2 i 3 ili više karakteristika MS su iznosile 1,11, 1,89, 1,72 i 2,22 mg/l ($p = 0,027$) (slika 1). Kod osoba sa bar jednom karakteristikom MS u odnosu na one bez MS postoji statistički značajno veći CRP ($p = 0,03$), kao i kod osoba sa MS u odnosu na osobe bez karakteristika MS ($p = 0,01$).

Osobe sa obimom struka > 92 cm (treći tercil) imale su 4,9 puta viši CRP od osoba sa obimom struka < 80 cm (prvi tercil) i dva puta viši CRP od osoba sa vrednostima obima struka u drugom tercilu, što je statistički visoko značajno ($p = 0,000$, odnosno $p = 0,001$).



Sl. 1 – Srednja vrednost koncentracije C-reaktivnog proteina u odnosu na broj karakteristika metaboličkog sindroma

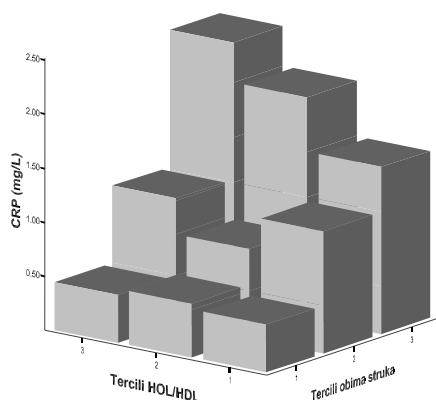
Kod pušača su zabeležene 1,9 puta više vrednosti CRP od nepušača, što je statistički visoko značajno ($p = 0,001$). Na svim nivoima UH pušači imaju statistički značajno viši CRP u odnosu na nepušače ($p = 0,05$, odnosno $p = 0,07$ i odnosno $p = 0,06$). Porastom UH u plazmi, bez obzira na pušački status nema statistički značajne razlike CRP u plazmi (kod pušača $p = 0,840$, kod nepušača $p = 0,933$). Pušači sa UH > 6,41 mmol/l (treći tercil) imaju visoko statistički značajno viši CRP (2,17 puta) u odnosu na nepušače sa UH < 3,44 mmol/l (prvi tercil) ($p = 0,009$) (slika 2). Pušači sa LDL-H < 3,8 mmol/l (prvi tercil) i > 4,8 mmol/l (treći tercil) imaju statistički značajno viši CRP u odnosu na nepušače ($p = 0,01$, $p = 0,05$). Porastom LDL-H, bez obzira na pušački status, nema statistički značajnog porasta CRP u plazmi (kod pušača $p = 0,439$ kod nepušača $p = 0,560$). Pušači sa LDL-H > 4,8 mmol/l imaju visoko statistički značajno viši CRP (2,5 puta) u odnosu na nepušače sa LDL-H < 3,8 mmol/l ($p = 0,002$).



Sl. 2 – Srednja vrednost C-reaktivnog proteina prema tercilima ukupnog holesterola i pušačkim navikama ispitanika

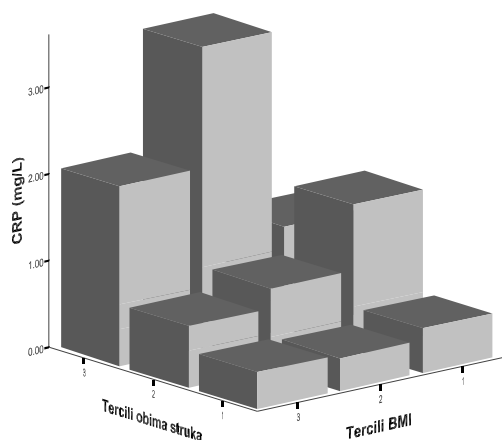
Na svim nivoima LDL-H porastom obima struka raste CRP u plazmi. Osobe sa obimom > 92 cm imaju statistički visoko značajno veći CRP u poređenju sa osobama koje su imale obim struka < 80 cm i LDL-H u prvom ($p = 0,007$),

drugom ($p = 0,000$) ili trećem tercilu ($p = 0,021$). Kod osoba sa sličnim vrednostima obima struka (isti tercil), porast LDL-H ne dovodi do značajnog porasta CRP ($p > 0,05$). Na svim nivoima odnosa UH/HDL-H porastom obima struka raste CRP u plazmi. Osobe sa vrednostima obima struka > 92 cm, u poređenju sa osobama koje su imale obim struka < 80 cm i UH/HDL-H $< 4,27$ (prvi tercil) ($p = 0,009$), između 4,27 i 5,99 (drugi tercil) ($p = 0,014$) ili UH/HDL-H $> 5,99$ (treći tercil) ($p = 0,033$) imaju statistički visoko značajno veći CRP. Kod osoba sa sličnim vrednostima obima struka (isti tercil) porast UH/HDL-H ne dovodi do značajnog porasta CRP ($p > 0,05$) (slika 3).



Sl. 3 – Srednja vrednost C-reaktivnog proteina prema tercilima odnosa ukupnog holesterola sa lipoproteinom velike gustine (UH/HDL-H) i obima struka ispitanika

Na svim nivoima ITM porastom obima struka raste CRP u plazmi. Osobe sa obimom struka > 92 cm imaju statistički visoko značajno veći CRP u poređenju sa osobama koje su imale obim struka < 80 cm i ITM $< 25,34$ kg/m² (prvi tercil) ($p = 0,003$), između 25,34 i 27,43 kg/m² ($p = 0,000$) ili $> 27,43$ kg/m² ($p = 0,035$). Kod osoba sa sličnim vrednostima obima struka (isti tercil), porast ITM ne dovodi do značajnog porasta CRP ($p > 0,05$) (slika 4).



Sl. 4 – Srednja vrednost C-reaktivnog proteina prema tercilima indeksa telesne mase (ITM) i obima struka ispitanika

Diskusija

Najčešći razlog trajne nesposobnosti za letачku službu je IBS (21, 22). Prvi put je 1937. godine objavljeno da je pad vojnog aviona usledio zbog fatalnog infarkta miokarda vojnog pilota (23). Osswald i sar. opisuju trosudovnu koronarnu okluzivnu bolest kod 34,4%, a stenozu koronarnih arterija $> 40\%$ kod 78,1% poginulih vojnih pilota prosečne starosti 34 godine (22). Studije koje su evaluirale faktore rizika za nastanak IBS kod pilota pokazuju da se oni većinom nisu razlikovali od opšte populacije (21–23). Međutim, incidencija povišenog SKP i UH je signifikantno veća (21–23). Dislipidemija, arterijska hipertenzija i pušenje cigareta su zabeleženi u visokom procentu naših ispitanika i to većem od onih nađenih u literaturi (24). Vrednosti ITM od 25 do 30 kg/m² u našoj studiji imalo je 64%, a preko 30 kg/m² 7,5% ispitanika, što je slično podacima iz literature (24).

Prema rezultatima naše studije sve karakteristike MS, osim krvnog pritiska, statistički su značajno povezane sa koncentracijom CRP u plazmi, nivo CRP raste sa povećanjem broja karakteristika MS. Nezavisni prediktori CRP bili su obim struka, odnos TG sa HDL-H, TG i pušenja cigareta, što je u saglasnosti sa rezultatima većine studija ovog tipa (16, 25–35). U našu studiju uključene su osobe bez poremećaja glikemijske kontrole, a statistička kontrola je vršena i za pokazatelje „centralne“ gojaznosti, što delimično može da objasni da uočena univarijantna povezanost CRP sa glikemijom i HbA1C nije bila nezavisna (27,29). Obzirom na relativno mali broj normotenzivnih ispitanika u našoj studiji nije pronađena statistički značajna povezanost CRP i krvnog pritiska, što je u skladu sa rezultatima studija koje smo poredili sa našom (31).

Podaci iz studija preseka povezanosti CRP sa komponentama sindroma IR i prospektivnih studija o nezavisnoj i aditivnoj prediktivnoj vrednosti CRP na svim nivoima MS za pojavu DM i KVB pružaju dokaze u prilog uloge hronične supkliničke inflamacije u patogenezi IR, DM i arterioskleroze (8, 15–17).

Poznati pokretači hronične reakcije akutne faze zapaljenja su gojaznost, pušenje, starenje i infekcije sluzokoža. U velikom broju studija nađena je pozitivna korelacija pokazatelja telesnog masnog tkiva, ITM (35, 36), obima struka i OSK sa CRP (28, 32, 34). U našoj studiji obim struka je bio nezavisni prediktor CRP, a na svim nivoima ITM, porastom obima struka zabeležen je statistički značajno veći CRP. Yudkin i sar. su na uzorku od 107 prividno zdravih osoba pokazali da su veće koncentracije CRP povezane sa većim ITM, OSK, krvnim pritiskom, TG, niskim HDL-H, ali ne i sa LDL-H (25). Slične rezultate objavljuju i Tamakoshi i sar. na populaciji od 3 692 muškarca iz opšte populacije Japana. Naime, nezavisni prediktori CRP bili su ITM, a zatim TG, nizak HDL-H, DM i hipertenzija (33). Sa povećanjem broja komponenti MS raste rizik za povišen CRP (25, 33), što govori u prilog potrebe zajedničkog razmatranja njegovih karakteristika. Jedna od prvih studija koja je proučavala povezanost „centralne“ gojaznosti i CRP je In-

sulin Resistance Atherosclerosis Study (34), sprovedena kod 1 559 ispitanika. Kod muškaraca je pokazano da postoji nezavisna povezanost CRP sa obimom struka, ali ne i sa ITM i OSK, bez obzira na status tolerancije glukoze ispitanika (34). Vrednosti ITM bile su odgovorne za svega 0,4% variranja CRP, a obim struka za 12,9%, dok su kod naših ispitanika za obim struka determinisale 23,9% varijabilnosti CRP. Lemieux i sar. su na uzorku muškaraca, sa aterogenom dislipidemijom karakterističnom za MS, pokazali da CRP raste sa porastom ukupne količine masti u organizmu, ITM, obimom struka, sagitalnim dijametrom trbuha i poljem visceralnog i supkutanog masnog tkiva (28). Najviše vrednosti CRP su zabeležene kod osoba sa najvećim obimom struka i ukupnom količinom masti u telu. Jedna od najvećih studija koja je istraživala povezanost CRP i gojaznosti sprovedena je u okviru trećeg nacionalnog istraživanja zdravlja i ishrane u Sjedinjenim Američkim Državama na 16 616 zdravih osoba (32). Kod zdravih muškaraca starosti od 17 do 39 godina odnos obima struka i kukova bio je prediktor povišenog CRP, nezavisno od ITM (32).

Povezanost CRP sa karakteristikama MS može se objasniti na nekoliko načina. Povišen CRP u cirkulaciji može biti posledica prisustva masnog tkiva u organizmu, čemu u prilog govori povezanost CRP i različitih antropometrijskih i biohemijskih pokazatelja masnog tkiva. Adipociti predstavljaju važan izvor proinflamacijskih (IL-1, IL-6, TNF- α , rezistin, angiotenzinogen, leptin, CRP i drugi proteini akutne faze) i antiinflamacijskih (adiponektin) supstancija (8, 9). Ulogu u regulaciji sinteze CRP u jetri i indukciji ekspresije gena za IL-6, ima TNF- α , koji je glavni regulator ekspresije gena za CRP (11). Iz masnog tkiva, pretežno visceralnog, potiče 30% IL-6 u cirkulaciji, a produkcija IL-6 raste sa gojaznošću (37), što možda može da objasni naše rezultate da je veći obim struka, čak i nakon statističke kontrole za ITM povezan sa CRP. Stoga bi CRP mogao delom biti indirektni pokazatelj povezanosti gojaznosti sa TNF- α i IL-6. Međutim, dokazano je da adiponektin može direktno negativno da reguliše ekspresiju gena za CRP u adipocitima i da utiče na koncentraciju CRP u plazmi, čak i bez uticaja IL-6 (7). Takođe, povezanost CRP sa antropometrijskim pokazateljima gojaznosti postoji i nezavisno od koncentracije IL-6 u plazmi, što govori u prilog značaja određivanja samog CRP kod gojaznih osoba (36).

Rezultati studija pokazuju da su viši nivoi adipokina, TNF- α i rezistina kod zdravih ljudi u vezi sa IR i endotelnom disfunkcijom (8, 9). Viši nivo TNF- α , poreklom iz makrofaga masnog tkiva, aktivira u adipocitima kompleks kinaza inhibitora κ B (IKK) i dovodi do inhibicije signalizacije insulina, tj. IR (9). Viši nivo TNF- α i IL-6 iz visceralnih adipocita dovode do inhibicije ekspresije gena za adiponektin (7), što bi predstavljalo drugi potencijalni mehanizam stvaranja IR i objašnjenje na koji način parakrini efekti TNF- α indukuju sistemsku IR. Takođe, TNF- α dovodi do lipolize i oslobađanja slobodnih masnih kiselina (SMK), što bi predstavljalo treći mehanizam stvaranja IR (9). Poslednjih godina pokazano je da ovi adipokini istim signalnim

putem, aktivacijom transkripcionog faktora NF- κ B, povećavaju transkripciju gena za adhezione molekule, hemokine i druge citokine (8, 9), te iniciraju adheziju, migraciju i diferencijaciju monocita, kao i migraciju i proliferaciju glatke mišićne ćelije (GMC), odnosno proces arterioskleroze.

Dakle, povezanost CRP i različitih antropometrijskih pokazatelja gojaznosti, posebno visceralne, može da ukaze da je postojanje hronične supkliničke inflamacije jedan od mogućih patofizioloških mehanizama kojim se može objasniti povećan rizik od nastanka KVB kod gojaznih osoba, kao i kod osoba sa normalnom telesnom masom, ali disproporcijom količinom abdominalnog masnog tkiva.

Rezultati interventnih studija ukazuju na važnost gojaznosti kao determinante nivoa CRP. Paraleleno sa smanjenjem TM dolazi do smanjenja CRP i IL-6, kao i povećanja adiponektina, što utiče na popravljivanje insulinske senzitivnosti, odnosno metaboličkih parametara (8, 38, 39). Međutim, još uvek nije jasno da li će antiinflamacijska terapija uticati na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i DM.

Povezanost karakteristika MS sa CRP, nezavisno od gojaznosti, zahteva dodatna patofiziološka objašnjenja. U više studija, kao i u našoj beleži se povezanost CRP sa povišenim TG i sniženim HDL-H, nezavisno od ITM (33, 40, 41). U studiji Lundmana i sar. pokazano je da su kod zdravih muškaraca mlađih od 40 godina, koji imaju samo povišene TG i snižen HDL-H, povišeni CRP, IL-6 bez obzira na ITM (41). Veza između inflamacije i hipertrigliceridemije mogu biti IL-6 i TNF- α koji stimulišu lipolizu i povećavaju koncentraciju SMK, a nizak HDL-H može se objasniti dejstvom humane sekretorne fosfolipaze A2, proteina akutne faze zapaljenja (26, 40). Sve je više dokaza da je nizak HDL u vezi sa nastankom disfunkcije endotela, zbog svog antiinflamacijskog i antioksidativnog efekta (42, 43), te kod osoba sa hipertrigliceridemijom i niskim HDL-H sistemskom inflamacijom može da bude jedan od faktora koji doprinose riziku nastanka IBS.

Povišena koncentracija CRP može biti i posledica povećane sinteze u jetri zbog smanjene insulinske senzitivnosti. U fiziološkim uslovima insulin selektivno stimuliše sintezu albumina i smanjuje sintezu fibrinogena, te je moguće da pri pojavi IR dolazi do povećane sinteze proteina akutne faze u jetri. Takođe, pored same gojaznosti, faktori rizika koji se sreću kod osoba sa MS i sama IR mogu da dovedu do supkliničke arterioskleroze, te povišena koncentracija CRP može biti posledica inflamacijske reakcije u sklopu arteriosklerotskog procesa (10). Angiotenzin II, hiperglikemija, produkti glikacije i drugi faktori rizika povećavaju ekspresiju gena za adhezione molekule, hemokine i proinflamacijske citokine, npr. TNF- α i IL-1, IL-6, CRP (1, 10). Na ovaj način se pokreće inflamacijska kaskada koja dovodi do aktivacije endotela, privlačenja monocita, stvaranja makrofaga i penastih ćelija, odnosno formiranja arteriosklerotske lezije (10). Međutim, rezultati studija povezanosti CRP sa pokazateljima prekliničke arterioskleroze nisu konzistentni (44, 45).

Iako je dokazano da je pušenje cigareta jedan od glavnih faktora rizika, mehanizam koji dovodi do arterioskleroze nije dovoljno razjašnjen. U velikom broju studija preseka, kao i u našoj, pokazano je da CRP raste sa pušenjem cigareta (31, 46, 47). Kod pušača su zabeležene skoro dva puta više vrednosti CRP nego kod nepušača. U okviru MONICA projekta aktivni i bivši pušači imali su veće vrednosti CRP, fibrinogena i broja leukocita u odnosu na nepušače, a prestanak pušenja je bio povezan sa smanjenjem ovih markera inflamacije (46). Rezultati najveće studije preseka kojom se ispitala povezanost vrednosti CRP i pušenja na uzorku od 16 596 zdravih ljudi, govore u prilog da je pušenje cigareta, nezavisno od drugih faktora rizika, u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima CRP (47). Ovi rezultati potvrđeni su i u našoj studiji, u kojoj su pušači imali veći CRP, na svim nivoima ukupnog i LDL-H. Nezavisna povezanost pušenja sa inflamacijskim markerima može da govori u prilog proinflamacijskog efekta pušenja nezavisno od ostalih faktora rizika ili efekta koji je aditivan ostalim faktorima rizika. Povišen CRP može biti odraz supkliničkih inflamacijskih reakcija koje izaziva duvanski dim, kao što su periodontitis, inflamacija u disajnim putevima ili arterioskleroza (10, 48). Naime, mnoge supstancije duvanskog dima imaju osobine slobodnih kiseoničkih radikala, a nikotin i bakterijski endotoksin direktno povećavaju ekspresiju inflamacijskih gena (48), te dolazi do disfunkcije endotela i arterioskleroze, što može da bude jedno od objašnjenja povišenog rizika nastanak KVB kod pušača.

Osobe sa aterogenom dislipidemijom karakterističnom za MS imaju veći rizik od nastanak KVB, u odnosu na one sa povišenim LDL-H (49). U tom kontekstu, zanimljivo je da kod naših ispitanika sa sličnim vrednostima obima struka, porastom UH/HDL-H i LDL-H nismo zabeležili značajan porast CRP. Takode, nije zabeležena statistički značajna

povezanost CRP sa UH i LDL-H, što je u saglasnosti sa nalazima većine sprovedenih studija (12, 13, 25, 31, 50). Značaj ovih nalaza ilustruju rezultati prospektivnih i interventivnih studija (12, 13, 50). Naime, u poređenju sa LDL-H i UH/HDL-H, CRP ima nezavisnu i aditivnu prediktivnu vrednost za nastanak KVB, posebno kod osoba sa intermedijernim rizikom za nastanak KVB (12, 13), dok statini smanjuju učestalost KVB kod osoba sa visokim CRP i normalnim LDL-H ili UH/HDL-H (50).

Mehanizam koji stoji u osnovi prediktivne vrednosti CRP za nastanak KVB nije u potpunosti jasan. Povišeni nivo CRP može biti posledica ili uzrok arterioskleroze, tj. pasivni pokazatelj prisustva i stepena arterioskleroze, marker faktora rizika, postojeće perzistentne infekcije ili je sam aktivni medijator inflamacijskog procesa u aterosklerotskoj ploči, što bi moglo imati terapijski značaj (51).

Zaključak

Radom je obuhvaćena relativno mala, homogena grupa ispitanika specifičnog zanimanja, što onemogućava generalizaciju naših rezultata na ostale populacione grupe.

Na osnovu povezanosti CRP sa karakteristikama MS i porasta CRP sa porastom broja komponenti MS može se zaključiti da je hronična supklinička inflamacija deo MS koji se sreće kod gojaznih ljudi i možda predstavlja patofiziološki mehanizam povišenog rizika od nastanka IBS i DM u ovoj bolesti (8). Nije nađena statistički značajna povezanost CRP sa UH i HDL-H, što može da ukaže na njihove različite uloge u procesu arterioskleroze, kao i na mogućnost identifikacije osoba sa visokim kardiovaskularnim rizikom, koje nisu identifikovane samo određivanjem nivoa holesterola (12, 13, 50).

LITERATURA

1. *Lusis AJ*. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233–41.
2. *Braunwald E*. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337(19): 1360–9.
3. *Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association*, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433–8.
4. *Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K*, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1066–76.
5. *Ford ES, Giles WH, Dietz WH*. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356–9.
6. *Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J*, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709–16.
7. *Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I*. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(1): 29–33.
8. *Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA*. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2195–200.
9. *Wisse BE*. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2792–800.

10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868–74.
11. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003; 96(11): 793–807.
12. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109(11): 1349–53.
13. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1557–65.
14. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1387–97.
15. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, 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.
16. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391–7.
17. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984–1998. *Arch Intern Med* 2003; 163(1): 93–9.
18. 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(19): 2486–97.
19. Fischbach F. Chemistry Studies. In: *Fischbach F*, editor. A manual of laboratory and diagnostic tests. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 473.
20. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499–511.
21. McCrory BF, Van Syoc DL. Permanent flying disqualifications of USAF pilots and navigators (1995–1999). *Aviat Space Environ Med* 2002; 73(11): 1117–21.
22. Osswald S, Miles R, Nixon W, Celio P. Review of cardiac events in USAF aviators. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67(11): 1023–7.
23. Taneja N, Wiegmann DA. Prevalence of cardiovascular abnormalities in pilots involved in fatal general aviation airplane accidents. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73(10): 1025–30.
24. Mazurek K, Wielgosz A, Efenberg B, Orzel A. Cardiovascular risk factors in supersonic pilots in Poland. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71(12): 1202–5.
25. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 972–8.
26. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290(22): 3000–2.
27. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42–7.
28. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Boggaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6): 961–7.
29. Connelly PW, Hanley AJ, Harris SB, Hegele RA, Zinman B. Relation of waist circumference and glycemic status to C-reactive protein in the Sandy Lake Oji-Cree. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(3): 347–54.
30. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38(3): 399–403.
31. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108(2): 161–5.
32. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282(22): 2131–5.
33. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(4): 443–9.

34. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1407–15.
35. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23(12): 1835–9.
36. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003; 13(10): 674–82.
37. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 847–50.
38. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1799–804.
39. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6): 1056–61.
40. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein-cholesterol. *Metabolism* 2003; 52(9): 1113–6.
41. Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, Hansson LO, Pernow J, Ericsson CG, et al. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol* 2003; 91(9): 1128–31.
42. Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1724–31.
43. Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Siepi D, Bagaglia F, Pirro M, et al. Mechanisms of high-density lipoprotein cholesterol effects on the endothelial function in hyperlipemia. *Metabolism* 2003; 52(9): 1191–5.
44. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(10): 1662–7.
45. Jovelić A. C-reactive protein as marker of preclinical atherosclerosis in military pilots of Serbia and Montenegro [thesis]. Beograd: Military Medical Academy; 2004. (Serbian)
46. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003; 24(14): 1365–72.
47. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138(11): 891–7.
48. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88(4): 485–9.
49. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104(25): 3046–51.
50. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1959–65.
51. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109(5): 647–55.

Rad je primljen 5. IV 2005.

Abstract

Jovelić A, Rađen G, Jovelić S, Marković M. *Vojnosanit pregl* 2005; 62(11): 811–819.

RELATIONSHIP BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN AND FEATURES OF THE METABOLIC SYNDROME IN MILITARY PILOTS IN THE SERBIA AND MONTENEGRO

Background/Aim. C-reactive protein is an independent predictor of the risk of cardiovascular events and diabetes mellitus in apparently healthy men. The relationship between C-reactive protein and the features of metabolic syndrome has not

been fully elucidated. To assess the cross-sectional relationship between C-reactive protein and the features of metabolic syndrome in healthy people. **Methods.** We studied 161 military pilots (age, 40 ± 6 years) free of cardiovascular disease, diabetes mellitus and active inflammation on their regular annual medical control. Age, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, fasting glucose, glycosylated hemoglobin, blood pressure, smoking habit, waist circumference and body mass index were evaluated. Plasma C-reactive protein was measured by the immunonephelometry (Dade Behring) method. Metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program Expert Panel. **Results.** The mean C-reactive protein concentrations in the subjects grouped according to the presence of 0, 1, 2 and 3 or more features of the metabolic syndrome were 1.11, 1.89, 1.72 and 2.22 mg/L, respectively ($p = 0.023$) with a statistically, significant difference between those with 3, and without metabolic syndrome ($p = 0.01$). In the simple regression analyses C-reactive protein did not correlate with the total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, body mass index and blood pressure ($p > 0.05$). In the multiple regression analysis, waist circumference ($\beta = 0.411$, $p = 0.000$), triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio ($\beta = 0.774$, $p = 0.000$), smoking habit ($\beta = 0.236$, $p = 0.003$) and triglycerides ($\beta = 0.471$, $p = 0.027$) were independent predictors of C-reactive protein. **Conclusions.** Our results suggested a cross-sectional independent correlation between the examined cardiovascular risk factors as the predominant features of metabolic syndrome and C-reactive protein in the group of apparently healthy subjects. The lack of correlation of C-reactive protein with the total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in our study may suggest their different role in the process of atherosclerosis and the possibility to determine C-reactive protein in order to identify high-risk subjects not identified with cholesterol screening.

Key words : C-reactive protein; metabolic syndrome X; military personnel; aerospace medicine; risk factors.