

ZNAČAJ ODREĐIVANJA C-REAKTIVNOG PROTEINA KOD OBOLELIH SA METABOLIČKIM SINDROMOM

Dušan Miljković, Sladana Todorović
Dom zdravlja „Dr Vlastimir Godić“, Varvarin

SIGNIFICANCE OF C-REACTIVE PROTEIN DETERMINATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Dusan Miljkovic, Sladjana Todorovic
Health Center “Dr Vlastimir Godic”, Varvarin, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je vrednost CRP povišena kod obolelih sa metaboličkim sindromom (MS) i da je upala niskog intenziteta karakteristična za MS. Cilj rada je bio da se odredi koncentracija CRP i ispita koji značaj ima povišena vrednost CRP kod obolelih od MS.

Metode. Ispitivanjem je obuhvaćeno 149 ambulanti pacijenata, 67 obolelih sa MS (68,9 ± 8,7 godina) i 82 ispitanika koji su činili kontrolnu grupu odgovarajućeg uzrasta (68,9 ± 8,6 godina) ($p > 0,05$). CRP je određivan metodom turbidimetrije i referentni opseg je bio do 5,0 mg/L.

Rezultati. Prosečna koncentracija CRP za obolele od MS je bila 5,33 ± 3,60 mg/L, u kontrolnoj grupi vrednost koncentracije CRP bila je 4,60 ± 2,03 mg/L ($p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike u koncentracijama CRP između muškaraca (6,02 ± 4,88 mg/L) i žena sa MS (4,97 ± 2,87 mg/L) ($p > 0,05$). Skoro trećina obolelih (29,8%) i samo 6,1% ispitanika kontrolne grupe imalo je koncentraciju CRP veću od 5 mg/L ($p < 0,01$).

Zaključak. Značajno veća učestalost povišenih vrednosti koncentracije serumskog CRP kod osoba sa MS, u odnosu na one bez MS, ukazuje na značaj inflamacije u patogenezi MS i CRP kao biomarkera i medijatora hronične inflamacije.

Ključne reči: metabolički sindrom, C-reaktivni protein; primarna zdravstvena zaštita.

UVOD

Metabolički sindrom (MS) jeste skup međusobno povezanih fizioloških, biohemijskih, kliničkih i metaboličkih poremećaja i uključuje hiperglikemiju, povišen krvni pritisak, povišenu koncentraciju triacilglicerola, abdominalnu gojaznost i smanjenu koncentraciju HDL-holesterola (1, 2). Smatra se proinflamatornim stanjem, koje je povezano sa sistemskom upalom, a dosadašnja istraživanja su pokazala da je koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) povišena kod obolelih od MS i da je upala niskog intenziteta karakteristična za MS (3).

CRP je osetljiv biomarker i medijator zapaljenja. Predstavlja protein akutne faze, deo je prirodnog imunskog odgovora i snažan aktivator klasičnog puta sistema komplementa (4). Pokazano je da su proizvodnja i

ABSTRACT

Objective. Previous research has shown that CRP is elevated in patients with metabolic syndrome (MS) and that low-intensity inflammation is a characteristic of MS. The aim of this study was to determine the concentration of CRP and to examine the significance of elevated CRP in MS patients.

Methods. The study included 149 outpatients, 67 patients with MS (68.9 ± 8.7 years) and 82 subjects who were in the control group of the appropriate age (68.9 ± 8.6 years) ($p > 0.05$). CRP was determined by turbidimetry and the reference range was up to 5.0 mg / L.

Results. The average CRP concentration for MS patients was 5.33 ± 3.60 mg / L, while in the control group the CRP concentration value was 4.60 ± 2.03 mg / L ($p < 0.001$). There was no significant difference in CRP concentrations between men (6.02 ± 4.88 mg / L) and women with MS (4.97 ± 2.87 mg / L) ($p > 0.05$). Almost a third of patients (29.8%) and only 6.1% of subjects in the control group had a CRP concentration greater than 5 mg / L ($p < 0.01$).

Conclusion. A significantly higher frequency of elevated serum CRP concentrations in individuals with MS, compared to those without MS, indicates both the importance of inflammation in the pathogenesis of MS and CRP being biomarkers and mediators of chronic inflammation.

Key words: metabolic syndrome; C-reactive protein; primary health care.

koncentracija CRP u plazmi značajno povezani sa karakteristikama MS, obimom struka, visokim koncentracijama triacilglicerola i niskim koncentracijama HDL-holesterola. Sintetiše se u jetri i primarno je njegova sinteza modulirana biomarkerima upale interleukinom-6 (IL-6), interleukinom-1 β (IL-1 β) i faktorom nekroze tumora (TNF α). Osim toga, CRP se sintetiše i u masnom tkivu i može biti prisutan u prekomernim količinama kod pacijenata sa trbušnom gojaznošću (5).

MS je značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti u opštoj populaciji. Oboleli od MS imaju dvostruko veći rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, petostruko veći za nastanak dijabetesa i dva do četiri puta veći rizik za nastanak moždanog udara. Opšti mortalitet obolelih od MS veći je za 6–7%, a kardiovaskularni za 12–17% (6).

Određivanje koncentracije CRP pruža dodatne prognostičke informacije o budućem razvoju kardiovaskularnih događanja kod obolelih od MS (7). Rezultati prethodnih studija o povezanosti MS i upalnih procesa nisu konzistentni i zato su potrebna dalja istraživanja kako bi se utvrdila uzročno-posledična veza između upale i metaboličkih poremećaja.

Cilj rada je bio da se ispita značaj određivanja serumskog CRP kod obolelih od MS.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 149 ambulanih pacijenata ($68,8 \pm 10,8$ godina), izabranih metodom slučajnog uzorka, od kojih 67 ($68,9 \pm 8,7$ godina) ima dijagnostikovano MS, a 82 ($68,9 \pm 8,6$ godina) nema, te su svrstani u kontrolnu grupu ($p > 0,05$). Primenjeno je opservaciono istraživanje – studija preseka u periodu od 2017. do 2019. godine.

Kod svih ispitanika uzeta je detaljna lična i porodična anamneza, obavljani su klinički i laboratorijski pregledi i antropometrijska merenja. Stanje uhranjenosti ocenjeno je na osnovu antropometrijskih parametara (telesna visina, telesna masa, obim struka, obim kukova). Step uhranjenosti procenjen je na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (Body Mass Index – BMI kg/m^2).

CRP je određivan metodom turbidimetrije sa referentnim opsegom do $5,0 \text{ mg}/\text{L}$. Ukupni holesterol i triacilglicerol (TAG) određivani su enzimskom metodom koja koristi oksidazu i peroksidazu, LDL i HDL-holesterol su određivani direktnom metodom, a glikemija, takođe, enzimskom metodom gde se koristi enzimski par glukoza oksidaza/peroksidaza. Sve analize su urađene na aparatu Biohemijски analizator A15 BioSystems, korišćenjem reagensa BioSystems.

Za postavljanje dijagnoze MS korišćeni su kriterijumi Američkog udruženja za srce i Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (AHA/NHLBI). MS je dijagnostikovano kod obolelih koji su ispunjavali najmanje tri od sledećih pet kriterijuma: koncentracija triacilglicerola (TAG) veća od $1,7 \text{ mmol}/\text{L}$, niska koncentracija HDL-holesterola manja od $1,03 \text{ mmol}/\text{L}$ kod muškaraca i manja od $1,29 \text{ mmol}/\text{L}$ kod žena, sistolni pritisak veći od 130 mmHg i/ili dijastolni pritisak veći od 85 mmHg , glikemija natašte veća od $5,6 \text{ mmol}/\text{L}$ i obim struka veći od 102 cm kod muškaraca i veći od 88 cm kod žena (8).

U statističkoj analizi podataka korišćeni su deskriptivni i analitički metodi. Od deskriptivnih metoda korišćeni su srednja vrednost (SV) i standardna devijacija (SD). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su Studentov t-test, χ^2 test i linearna korelacija. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

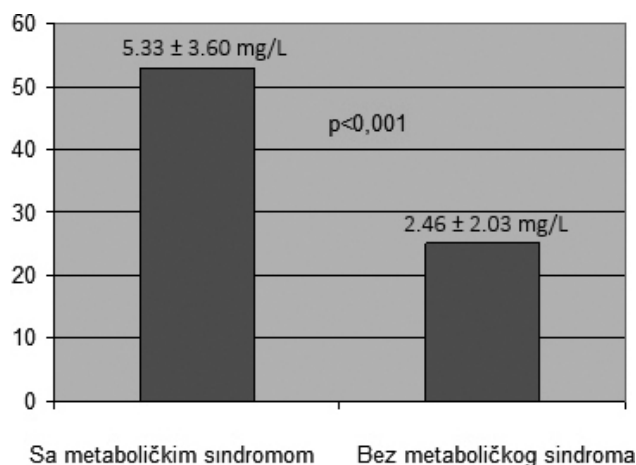
REZULTATI

Prosečna vrednost koncentracije CRP obolelih i ispitanika kontrolne grupe bila je $3,76 \pm 2,22 \text{ mg}/\text{L}$, i to muškaraca $4,01 \pm 3,89 \text{ mg}/\text{L}$ i žena $3,61 \pm 2,79 \text{ mg}/\text{L}$ ($p > 0,05$). U tabeli 1 i na slici 1 prikazane su osnovne karakteristike MS i njihove vrednosti, kao i koncentracija CRP kod obolelih od MS i ispitanika kontrolne grupe. Osobe sa MS imale su znatno veće vrednosti telesne mase (BMI), obima struka i kukova, glikemije, koncentracije LDL-holesterola i triacilglicerola, sistolnog i dijastolnog pritiska i CRP u odnosu na osobe koje nisu imale MS. Jedini biohemijски parametar gde nije bilo utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dve ispitivane grupe bila je koncentracija ukupnog holesterola.

Koncentracija CRP veća od $5,0 \text{ mg}/\text{L}$ nađena je kod $29,8\%$ ispitanika obolelih od MS i kod samo $6,1\%$ ispitanika kontrolne grupe ($p < 0,01$). U grupi obolelih, kod njih $50,7\%$ bile su prisutne tri karakteristike MS, kod $40,3\%$ četiri karakteristike i kod $8,9\%$ pet karakteristika metaboličkog sindroma (slika 2).

U tabeli 2 je prikazana koncentracija CRP kod muških i ženskih pripadnika obe grupe ispitanika. Na slici 3 prikazana je razlika u vrednosti koncentracije CRP između muškaraca ($6,02 \text{ mg}/\text{L}$) i žena ($4,97 \text{ mg}/\text{L}$) u grupi obolelih od MS ($p > 0,05$). Koncentracija CRP obolelih od MS pozitivno, neznatno i nesignifikantno korelira sa BMI, obimom struka, glikemijom, TAG i dijastolnim pritiskom i negativno, neznatno i nesignifikantno sa koncentracijom HDL-holesterola i sistolnim pritiskom (tabela 3).

Učestalost dijabetesa, hipertenzije i infarkta miokarda prikazane su u tabeli 1 i na slici 4. Prosečna vrednost koncentracije CRP kod obolelih od MS iznosi $5,34 \pm 3,01 \text{ mg}/\text{L}$, kod obolelih od MS i sa dijabetesom $5,30 \pm 4,59 \text{ mg}/\text{L}$, dok je vrednost koncentracije CRP u grupi obolelih samo od dijabetesa $1,90 \pm 1,24 \text{ mg}/\text{L}$. Vrednost koncentracije CRP je znatno viša u grupi obolelih od dijabetesa s razvijenim metaboličkim sindromom u



Slika 1. Koncentracija CRP kod obolelih od metaboličkog sindroma i ispitanika kontrolne grupe.

Tabela 1. Osnovne karakteristike i vrednosti metaboličkih karakteristika i koncentracija CRP kod obolelih i ispitanika kontrolne grupe.

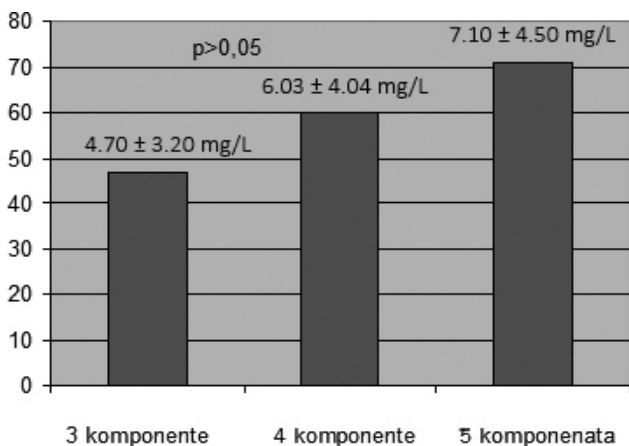
Parametri	Grupa sa metaboličkim sindromom (n = 67)		Grupa bez metaboličkog sindroma (n = 82)		p
Godine života	68,9	8,7	68,9	8,6	> 0,05
Pol, muškarci	23 (34,3%)		32 (39,0%)		> 0,05
Pol, žene	44 (65,7%)		50 (61,0%)		
Telesna masa (kg)	87,21	17,70	75,79	13,27	< 0,001
BMI (kg/m ²)	32,29	4,94	27,30	4,69	< 0,001
Obim struka (cm)	106,03	9,10	96,50	10,10	< 0,001
Obim kukova (cm)	105,60	7,83	98,70	10,45	< 0,001
Glikemija (mmol/L)	7,10	2,69	5,40	1,06	< 0,001
Ukupni holesterol (mmol/L)	6,49	1,40	6,08	1,13	> 0,05
Triacilglicerol (mmol/L)	2,10	0,90	1,42	0,40	< 0,001
HDL-holesterol (mmol/L)	1,45	0,64	1,75	0,66	< 0,01
LDL-holesterol (mmol/L)	3,63	0,90	3,26	0,89	< 0,05
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	151,0	21,62	133,0	19,59	< 0,001
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	89,0	8,14	83,41	7,57	< 0,001
C-reaktivni protein (mg/L)	5,33	3,60	2,46	2,03	< 0,001
Arterijska hipertenzija	37 (55,2%)		17 (20,7%)		< 0,001
Diabetes mellitus	22 (32,8%)		6 (7,3%)		< 0,001
Infarkt miokarda	6 (8,9%)		4 (4,9%)		> 0,05
Mortalitet	5 (7,4%)		1 (1,2%)		> 0,05

Brojevi predstavljaju srednju vrednosti i standardnu devijaciju ili apsolutni broj i procenat, kako je primenljivo

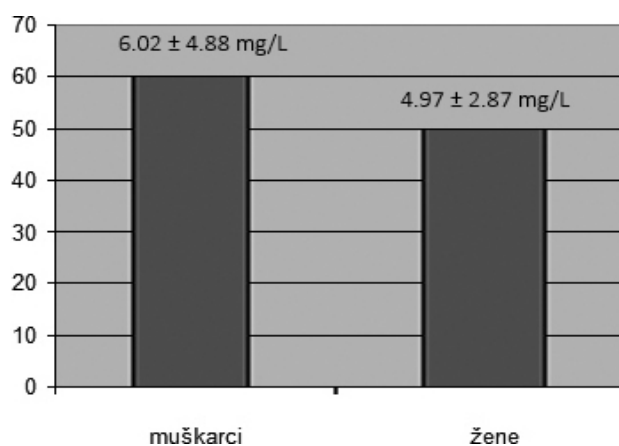
Tabela 2. Koncentracija CRP u grupi obolelih i u kontrolnoj grupi, distribucija po polu.

Podgrupa	Grupa sa metaboličkim sindromom (n = 67)		Grupa bez metaboličkog sindroma (n = 82)		p
Muškarci (mg/L)	6,02	4,88	2,56	2,07	< 0,001
Žene (mg/L)	4,97	2,87	2,40	2,01	< 0,001
Ukupno žene i muškarci (mg/L)	5,33	3,60	2,46	2,03	< 0,001

Brojevi predstavljaju srednju vrednosti i standardnu devijaciju



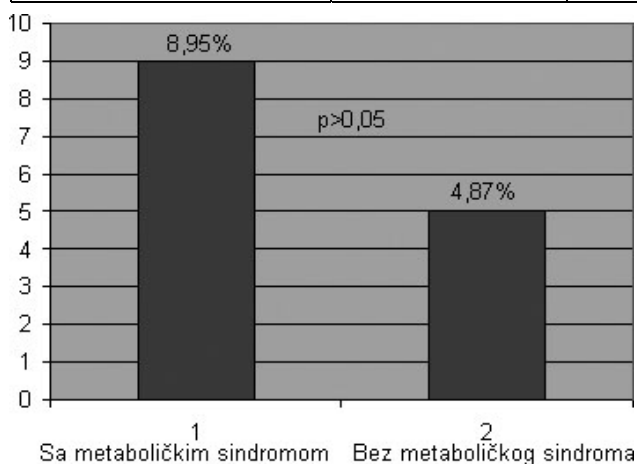
Slika 2. Koncentracija CRP osoba sa tri, četiri i pet karakteristika metaboličkog sindroma.



Slika 3. Koncentracija CRP kod obolelih sa metaboličkim sindromom, distribucija po polu (p > 0,05).

Tabela 3. Vrednosti koeficijenta linearne korelacije između CRP i pojedinih karakteristika metaboličkog sindroma, sa značajnošću verovatnoće, p.

Karakteristike	Grupa sa metaboličkim sindromom (n = 67)		Grupa bez metaboličkog sindroma (n = 82)	
CRP: godine	-0,007	> 0,05	0,068	> 0,05
CRP: telesna masa	-0,045	> 0,05	0,172	> 0,05
CRP: BMI (kg/m ²)	0,082	> 0,05	0,124	> 0,05
CRP: glikemija	0,100	> 0,05	-0,041	> 0,05
CRP: holesterol	0,006	> 0,05	-0,107	> 0,05
CRP: triacilglicerol	0,140	> 0,05	-0,002	> 0,05
CRP: HDL-holesterol	-0,049	> 0,05	0,069	> 0,05
CRP: LDL-holesterol	0,041	> 0,05	-0,134	> 0,05
CRP: sistolni pritisak	-0,058	> 0,05	0,099	> 0,05
CRP: dijastolni pritisak	0,094	> 0,05	0,073	> 0,05
CRP: obim struka	0,14	> 0,05	0,20	> 0,05
CRP: obim kukova	-0,34	< 0,01	0,11	> 0,05



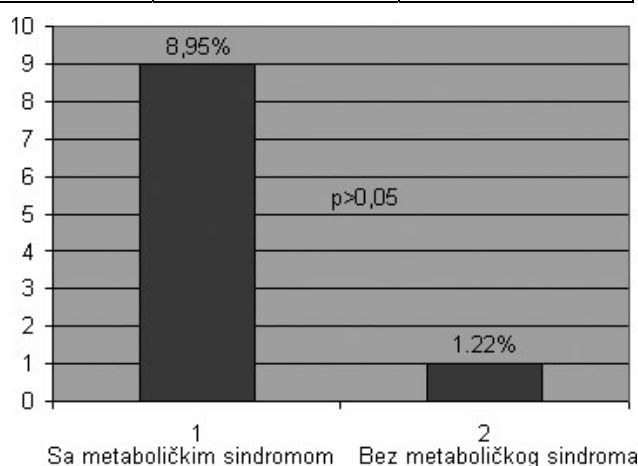
Slika 4. Prevalencija infarkta miokarda kod obolelih od metaboličkog sindroma i kod ispitanika kontrolne grupe.

odnosu na vrednosti koncentracije CRP obolelih od dijabetesa koji nisu razvili MS.

Obim struka veći od 102 cm ima 73,9% muškaraca sa MS, a obim struka veći od 88 cm 95,5% žena MS ($p < 0,01$). Statinima su lečena 41,8% ispitanika sa MS, a oralnim hipoglikemicima njih 20,9%. U periodu praćenja, prosečno 18 meseci, umrlo je 8,95% ispitanika sa MS i 1,22% bez MS ($p > 0,05$) (tabela 1, slika 5).

DISKUSIJA

Istraživanje je pokazalo da su osobe sa razvijenim MS imale znatno veće vrednosti koncentracije CRP i da su kod njih znatno učestalije merene koncentracije CRP veće od 5 mg/L u odnosu na osobe koje nisu razvile MS, što ukazuje na postojanje hronične, sistemske, zapaljenjske reakcije niskog intenziteta kod njih, i ovaj nalaz je u saglasnosti s nalazima drugih studija (3, 7, 9–12). Izmerene prosečne koncentracije CRP od 2,46 mg/L kod ispitanika kontrolne grupe i 5,33 mg/L kod ispitanika sa MS jasno pokazuju proinflatornu reakciju i uticaj MS i njegovih karakteristika na porast koncentracije CRP, najviše kao posledicu gojaznosti i značajno većih



Slika 5. Mortalitet obolelih od metaboličkog sindroma i ispitanika kontrolne grupe.

vrednosti antropometrijskih parametara, obima struka i BMI.

Odgovor na poremećaje izazvane gojaznošću i hroničnom hipoksijom masnog tkiva sa lokalnom nekrozom i infiltracijom adipoznog tkiva imunskim ćelijama vodi prekomernoj proizvodnji adipocitokina, IL-6, IL-1 β , TNF α , porastu koncentracije CRP i razvoju sistemske upale (2, 6). Osim što hipertrofija adipocita, infiltracija makrofaga i angiogeneza u masnom tkivu pogoduju hroničnoj upali, sve to može doprineti i razvoju insulinske rezistencije povezane sa hipoadiponektinemijom i hiperleptinemijom i povećanim stvaranjem CRP (13).

Iako su BMI i obim struka imali dominantan uticaj na koncentraciju CRP i ukupan rizik od MS, povišena koncentracija CRP bila je povezana i sa drugim karakteristikama MS, hipertenzijom i dislipidemijom. Pokazano je da hipertenzija i dislipidemija mogu direktno uzrokovati endotelnu disfunkciju i subkliničku aterosklerozu, koja vodi zapaljenju i povišenoj koncentraciji CRP (14).

Koncentracija CRP se povećavala s povećanjem broja prisutnih karakteristika MS i potvrdila je značaj njihovog sinergijskog uticaja na upalni kapacitet osoba obolelih od MS (slika 2). Linearno povećanje koncentracije CRP s povećanjem broja komponenata MS zapaženo je i u drugim studijama (5, 7). Ridker (15), nalazi da je koncentracija CRP kod osoba sa tri komponente 3,0 mg/L, sa četiri komponente 3,9 mg/L i sa pet komponenata 5,7 mg/L, što je u saglasnosti sa našim nalazima. Niže vrednosti koncentracija CRP u ispitanika sa tri i više komponenata MS nalazi Jovelić (16), ali u mlađoj populaciji od naše (2,2 mg/L), sa značajnom razlikom u odnosu na koncentraciju CRP osoba bez ijedne komponente MS (1,1 mg/L).

Dosadašnja istraživanja pokazuju različite koncentracije CRP kod osoba s razvijenim MS koje su se kretale u rasponu od 3,6 mg/L (12), 3,8 mg/L (3), 4,4 mg/L (17) do 10,6 mg/L (10), veće su od koncentracija CRP u opštoj populaciji 0,67 mg/L (12), 0,8 mg/L (18), 1,04 mg/L (14), 1,1 mg/L (16), 1,23 mg/L (19), 1,53 mg/L (20), 2,1 mg/L (21) do 3,5 mg/L (10) i potvrđuju postojanje zapaljenjske reakcije niskog intenziteta kod osoba sa razvijenim MS.

Razlika u koncentraciji CRP koja postoji u našoj u odnosu na druge studije može se objasniti mnogim faktorima kao što su različite godine starosti obuhvaćenih ispitanika, vrednost BMI, hormonski status, različiti životni stilovi, sezonski uticaji, zloupotreba duvana i alkohola, prisustvo hroničnih bolesti i upotreba nekih lekova (14, 22). Značajna učestalost upotrebe statina i oralnih antidiijabetika kod naših ispitanika mogla je uticati na izmerene koncentracije CRP i razlike koje postoje u vrednostima koncentracije CRP koje smo mi izmerili u odnosu na rezultate drugih studija. Pokazano je da statini, oralni hipoglikemici, neki antihipertenzivni lekovi i aspirin smanjuju koncentraciju CRP. Aspirin i statini, smanjujući vaskularnu upalu, dovode do smanjenja koncentracije CRP kod pacijenata koji su uzimali ove lekove (14, 15).

Naše istraživanje je pokazalo da su sve vrednosti pojedinačnih komponenata MS, a pored njih i koncentracija LDL-holesterola i obim kukova, osim koncentracije ukupnog holesterola, kod ispitanika sa razvijenim MS bile znatno veće nego kod onih koji nisu razvili MS i sa znatno manjim vrednostima koncentracije HDL-holesterola, što je u saglasnosti sa nalazima drugih istraživanja (5, 14, 15).

Obim struka, koncentracija triacilglicerola i glikemija bili su najbolji prediktori povišenih vrednosti koncentracija CRP. Hipertriacilglicerolemija može biti posledica stimulacije lipolize interleukinom-6, povećavajući koncentraciju slobodnih masnih kiselina (22, 16), a prekomerna količina slobodnih masnih kiselina i hiperglikemija dovode do hipertriacilglicerolemije, što zauzvrat smanjuje koncentraciju HDL-holesterola (23, 24).

Naši rezultati su pokazali negativnu, neznatnu korelaciju koncentracije CRP i sistolnog pritiska, dok je korelacija koncentracije CRP i dijastolnog pritiska bila pozitivna i neznatna. Dosadašnja istraživanja su potvrdila da je porast koncentracije CRP povezan sa povećanjem sistolnog i srednjeg arterijskog pritiska jer CRP, inhibirajući sintezu prostaciklina, moćnog vazodilatatora, smanjuje njegovu koncentraciju i, indukujući endotelnu disfunkciju, može izložiti osobe s razvijenim MS daljem riziku razvoja hipertenzije (5, 23). Osim toga, značajna je uloga simpatičke nervne aktivnosti u patogenezi hipertenzije, kod gojaznih osoba, stimulisane kompenzatornom hiperinsulinemijom i hiperleptinemijom (6). Povećanju krvnog pritiska kod gojaznih osoba s razvijenim MS doprinosi i hipoadiponektinemija, kao i angiotenzin II, koji ima vazokonstriktivne efekte povećavajući krvni pritisak i nivo citokina, koji takođe indukuju hipertenziju i endotelnu disfunkciju (23). Ovo je u skladu s našim nalazima i statistički značajno većim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska, kod osoba sa MS u odnosu na one koje nisu razvile MS. Druge studije, međutim, ne registruju značajne razlike između grupa, sa i bez MS, u prosečnim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska kod starije populacije, sa istovremeno značajno nižim vrednostima pritisaka u odnosu na naše nalaze (18).

U ranijim studijama je pokazano da je najznačajnija odrednica postojanja inflamatornog stanja povezanost između koncentracije CRP i izmerenih vrednosti krvnog pritiska, niske koncentracije HDL-holesterola, koncentracije triacilglicerola i vrednosti BMI (5, 10, 16, 25, 26), dok korelacija između vrednosti CRP i izmerenih vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska nema veliki statistički značaj (10, 26).

Naši rezultati pokazuju negativnu korelaciju malog značaja između CRP i niske koncentracije HDL-holesterola, što je zapaženo i u drugim studijama (10, 26). Niska vrednost koncentracije HDL-holesterola može biti posledica dejstva humane sekretorne fosfolipaze A2 i disfunkcije endotela zbog njegovog antiinflamacijskog i antioksidativnog efekta (16). Takođe, snižene vrednosti adiponektina, smanjena hepaticna insulinska senzitivnost i smanjena aktivnost hepaticne lipaze povezani su s pojavom aterogenijeg lipidnog profila, nižih vrednosti koncentracije HDL-holesterola i povišenih vrednosti triacilglicerola (24).

Da su visceralna gojaznost i povećani obim struka blisko povezani sa koncentracijom CRP pokazano je istraživanjima Silve (27), koji nalazi, u grupi osoba sa višom koncentracijom CRP, znatno veći obim struka, veći od 102/88 cm u odnosu na osobe sa nižim izmerenim vrednostima koncentracije CRP. Ovo je potvrđeno i u drugim studijama koje zapažaju značajnu povezanost između CRP i centralne gojaznosti, jer proinflamatorni citokini, IL-6, TNF α , stvoreni u masnom tkivu, podstiču proizvodnju CRP u jetri i povećavaju koncentraciju CRP u plazmi (14). Druge studije su, međutim, pokazale da

gojaznost ne objašnjava u potpunosti vrednost koncentracije CRP u plazmi (19), verovatno, zbog toga što je značajan udeo porasta CRP odraz vaskularnog zapaljenja niskog stepena za koje se pretpostavlja da ubrzava aterosklerozu (28). Takođe, količine CRP koje se stvaraju u aterosklerotskim plakovima i koje su male, u odnosu na one stvorene u hepatocitima i masnom tkivu, mogu doprineti povećanoj koncentraciji ukupnog CRP (28).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da između žena i muškaraca ne postoje značajne razlike u koncentraciji CRP bez obzira na to da li su oboleli od metaboličkog sindroma ili ne, što je u saglasnosti sa nalazima Chowta (14). Međutim, postoje studije u kojima je pokazano da su kod žena izmerene više vrednosti koncentracije CRP i da, takođe kod žena, postoji bolja povezanost koncentracije CRP i metaboličkog sindroma (4, 22), što nije u saglasnosti s našim rezultatima.

Muškarci su u ispitivanoj populaciji imali veće vrednosti koncentracije CRP od žena, a smatra se da ovakvom nalazu, verovatno, doprinosi i veća učestalost pušenja među muškarcima koja nije praćena u našoj studiji; mada, postoje suprotstavljeni nalazi o uticaju pušenja na vrednost koncentracije CRP (17, 25).

Sve ispitanice u ovom istraživanju bile su u menopauzi, a potvrđeno je da su žene u menopauzi sklonije gojaznosti i centralnom nagomilavanju masnog tkiva zbog izrazitog smanjenja vrednosti estrogena, uz češću insulinsku rezistenciju, dijabetes tipa 2 i dislipidemiju (29). Oprečni su nalazi o tome da li su vrednosti endogenog estrogena povezane sa koncentracijom CRP u postmenopauzi (28). Iako neka istraživanja ukazuju na moguću povezanost između polnih hormona i proinflatornog stanja, posebno kod žena u menopauzi, takav odnos je samo delimično objašnjen (30).

Ovo je u saglasnosti s rezultatima našeg istraživanja koji su pokazali veću učestalost abdominalne gojaznosti kod žena u odnosu na muškarce koja nije u korelaciji s višim vrednostima koncentracije CRP u poređenju sa muškarcima, i koji ukazuju na to da je u periodu menopauze uticaj smanjenih vrednosti estrogena samo delimično značajan za porast koncentracije CRP, što je u saglasnosti sa studijama koje nalaze da je povećana vrednost CRP povezana s visceralnom gojaznošću, ali ne i sa menopauzom (28). Poznato je da porast koncentracije estrogena smanjuje koncentraciju CRP kod žena u premenopauzi, ali ne i u menopauzi. Zbog toga pad vrednosti estrogena u menopauzi ne dovodi do neposrednog povećanja koncentracije CRP, već do toga dolazi posredno zbog redistribucije masnog tkiva (29, 31). Studija Storka (28) pokazuje da su kod žena u menopauzi više vrednosti koncentracije estrogena i testosterona bile nezavisno povezane s višim koncentracijama CRP (30), dok Crandall (32) kod 623 žene u menopauzi, starosti od 45 do 64 godine, ne zapaža povezanost između koncentracije estrogena i CRP. Janssen (33) nalazi da je

prevladavanje testosterona u menopauzi ključna hormonska promena povezana sa učestalošću MS. Ovo je potkrepljeno nalazima koji su pokazali da je kod žena sa MS u menopauzi izmerena niža koncentracija estradiola i viša koncentracija testosterona u odnosu na žene u menopauzi bez MS (33, 34). Povećana koncentracija testosterona snažno je povezana sa centralnom gojaznošću, povećanom koncentracijom triacilglicerola i smanjenom koncentracijom HDL-holesterola (34). Ipak, porast koncentracije CRP u menopauzi je skroman, jer Maggio (30) nalazi da je prosečan nivo vrednosti koncentracija CRP kod žena starosti preko sedamdeset godina bez MS – 2,71 mg/L, a kod ispitanica koje su učestvovala u našem istraživanju u menopauzi, u nešto mlađoj populaciji, koje nisu obolele od MS – 2,4 mg/L. U ovom slučaju treba uzeti u obzir i to da je porast koncentracije CRP delimično posledica starosti kao jednog od potvrđenih faktora povišenih vrednosti CRP (28).

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali razlike u vrednostima CRP između dijabetičara i nedijabetičara u grupi sa MS. Ujednačena vrednost koncentracije CRP dijabetičara i nedijabetičara posledica je povišene glikemije u grupi nedijabetičara, u skladu sa definicijom MS, upotrebe oralnih antidijabetičkih lekova u grupi sa dijabetesom i uticaja ostalih komponenata MS na izmerene vrednosti CRP. Ovo je u saglasnosti s ranijim istraživanjima, koja su potvrdila vezu između hiperglikemije i zapaljenja i pokazala da je koncentracija CRP povišena kod osoba sa smanjenom tolerancijom na glukozu ili dijabetesom (35, 36). Pokazano je da proinflatorni citokini mogu povećati stepen insulinske rezistencije direktnim dejstvom na nivou adipocita, mišića i jetre, dovodeći do značajnog smanjenja celokupne insulinske senzitivnosti i smanjujući glukoznu toleranciju (24). I u drugim istraživanjima nije pokazano postojanje značajne razlike kod starijih osoba u koncentracijama CRP između dijabetičara i nedijabetičara sa MS (18).

Iako je srednja vrednost koncentracije CRP naših ispitanika obolelih od MS bila samo nešto iznad referentne vrednosti, a kod obolelih s potpuno razvijenim MS i svim komponentama MS niža od 10 mg/L, ovo su bili značajni prediktori povećanog rizika bolesti koronarnih arterija i smrtnosti. Rezultati su pokazali da je prevalenca infarkta miokarda (IM) približno dva puta veća kod obolelih sa simptomima MS, u odnosu na one bez MS, i potvrdili da je MS značajan faktor rizika za nastanak koronarne bolesti. Dosadašnje studije pokazuju da je prevalenca IM, među odraslom populacijom, veća kod obolelih sa simptomima MS i da oni imaju tri puta veću učestalost IM (6, 37), što je potvrdila i studija Kazlauskienė (38), koja nalazi da oboleli sa simptomima MS imaju 1,8 puta veću verovatnoću za nastanak IM. Pokazano je da poremećaj metabolizma glukoze povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti u kombinaciji s komponentama MS i da su abdominalna gojaznost, hiperglikemija i

hipertriacilglicerolemija identifikovani kao najčešće karakteristike MS i najznačajniji faktori rizika za nastanak IM kod obolelih sa simptomima MS (37). Važan uticaj na razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti imao je nalaz lipidnog profila naših ispitanika sa MS, sa značajno višim vrednostima koncentracija LDL-holesterola i triacilglicerola i značajno nižom koncentracijom HDL-holesterola u odnosu na obolele bez simptoma MS (10).

Naše istraživanje nije bilo usmereno na utvrđivanje smrtnosti kod ispitanika sa simptomima i bez simptoma MS; osim toga, mali broj bolesnika i kratko vreme praćenja mogli bi uticati na relevantnost i validnost dobijenih rezultata. Ipak, ističemo da naši rezultati pokazuju da je smrtnost obolelih od MS u posmatranom periodu praćenja bila višestruko veća nego kod osoba koje nisu razvile simptome MS i potvrđuju da MS predstavlja ozbiljno kliničko stanje povezano sa lošijom prognozom u odnosu na ispitanike bez simptoma MS, što su pokazala i druga istraživanja (39, 40).

MS je značajan faktor rizika koji ugrožava zdravlje ljudi, pa određivanje vrednosti koncentracije CRP i utvrđivanje odnosa između koncentracije CRP i prisustva MS može biti korisno u prevenciji, terapiji i dijagnostici MS (17). Promena životnih navika, smanjenje telesne mase, adekvatna ishrana i fizička aktivnost osnova su prevencije i terapije osoba s razvijenim simptomima MS (2). Ograničenje unosa kalorija i gubitak telesne mase smanjuju vrednost koncentracije CRP i hronično zapaljenjsko opterećenje (5). Istraživanja su pokazala da gubitak telesne mase smanjuje koncentraciju CRP za 26% kod zdravih, gojaznih žena, čime se smanjuje kardiovaskularni rizik kod osoba s razvijenim simptomima MS (10). Takođe, nekoliko vrsta lekova može uticati na smanjenje vrednosti koncentracije CRP (statini, nikotinska kiselina, fibrati, ACE-inhibitori, tiazolidinendioni) (2).

Zaključujemo, značajno veća učestalost povišenih vrednosti koncentracije serumskog CRP kod osoba koje su razvile MS, u odnosu na one bez simptoma MS, ukazuje na postojanje hroničnog inflamatornog stanja niskog intenziteta kod njih i na značaj inflamacije u patogenezi MS i CRP kao biomarkera i medijatora hronične inflamacije. Veća učestalost infarkta miokarda i smrtnosti obolelih od MS i značajno viša koncentracija CRP u poređenju sa obolelima bez simptoma MS pokazuje da ove osobe imaju povećan rizik za nastanak koronarne bolesti i posledično lošiju prognozu. Određivanje CRP može biti korisno u prevenciji, dijagnostici, terapiji i prognozi obolelih sa MS.

LITERATURA

1. Kumar Sinha S, Goel A, Madaan A, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical and angiographic profile in patients with naive acute coronary syndrome in North Indian population. *J Clin Med Res* 2016; 8: 667–73.
2. Mornar Jelavić M. Utjecaj antropometrijskih parametara i metaboličkoga sindroma na težinu i prognozu akutnoga infarkta miokarda sa ST-elevacijom. Doktorska disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, 2015.
3. Ford SE, Ajani AU, Mokdad HA. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 878–81.
4. Ignjatović S. Određivanje visoko osetljivog C-reaktivnog proteina: klinički i analitički kvalitet. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24: 85–93.
5. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 182–9.
6. Stojanović S. Povezanost nivoa adiponektina u serumu pacijenta u zavisnosti od metaboličkog sindroma i koronarne bolesti. Doktorska disertacija. Kragujevac: Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, 2014.
7. Gowdiah KP, Mamatha TR, Nirgude D, Hosamani BP. High sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Adv Med* 2016; 3: 607–10.
8. Lović M, Đorđević D, Tasić I, Nedeljković I. Impact of metabolic syndrome on clinical severity and long-term prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Hellenic J Cardiol* 2018; 59: 226–31.
9. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population. *Circ J* 2007; 71: 26–31.
10. Guven A, Cetinkaya A, Aral M, et al. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome. *Angiology* 2006; 57: 295–302.
11. Najafipour M, Reza Khalaj M, Zareizadeh M, Najafipour F. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and components of metabolic syndrome. *J Res Med Dent Sci* 2018; 6: 7–11.
12. Horakova D, Pastucha D, Stejskal D, Kollarova H, Azeem K, Janout V. Adipocyte fatty acid binding protein and C-reactive protein levels as indicators of insulin resistance development. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155: 355–9.
13. Fernandes-Berges D, Consuegra-Sanchez L, Peñafiel J, et al. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. *DARIOS Inflammatory study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 624–31.
14. Chowta MN, Adhikari PM, Sinha R, Acharya SD, Gopalakrishna HN, Ramapuram JT. Highly sensitive C reactive protein in patients with metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Trop Med Public Health* 2012; 5: 98–102.

15. Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
16. Jovelić A, Rađen G, Jovelić S, Marković M. Povezanost C-reaktivnog proteina i karakteristika metaboličkog sindroma kod pilota Vojske Srbije i Crne Gore. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62: 811–9.
17. Cattafesta M, Souza Bissoli N, Bresciani Salaroli L. Metabolic syndrome and C-reactive protein in bank employees. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 137–44.
18. Vasović O. C-reaktivni protein i kardiovaskularni rizik u starih osoba sa diabetes mellitus-om tip 2. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2013.
19. Jeong H, Baek S, Kim WS, et al. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open* 2019; 9: e029861.
20. Allin K, Nordestgaard B. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 155–70.
21. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 1611–3.
22. Shin K. The relationship between metabolic syndrome risk factors and high sensitive C-reactive protein in abdominal obesity elderly women. *Korean J Clin Lab Sci* 2017; 49: 121–7.
23. Song Y, Yang KS, Kim J, Lee CD. Association between C-reactive protein and metabolic syndrome in Korean adults. *Korean J Fam Med* 2019; 40: 116–23.
24. Lukić LJ. Analiza metaboličkih determinanti nastanka arterijske hipertenzije kod gojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2014.
25. Melika AS. Association between the metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population. *J Med Sci Res* 2018; 1: 285–8.
26. Den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 25.
27. Silva A, Tibana R, Karnikovski M, Funghetto S, Prestes J. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors? *Clin Interv Aging* 2013; 8: 361–7.
28. Störk S, Bots LM, Grobbee ED, van der Schouw TY. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J Intern Med* 2008; 264: 245–53.
29. Park JM, Lee YJ. Serum oestradiol levels are inversely associated with C-reactive protein levels in premenopausal women, but not postmenopausal women. *J Int Med Res* 2020; 48: 1–9.
30. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. SHBG, sex hormones and inflammatory markers in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1053–9.
31. Gaskins A, Wilchesky M, Mumford S, et al. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle study. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 423–31.
32. Crandall C, Palla S, Reboussin B, et al. Cross-sectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 14–23.
33. Janssen I, Powell L, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the study of women's health across the nation. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1568–75.
34. Ziaei S, Mohseni H. Correlation between hormonal statuses and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Family Reprod Health* 2013; 7: 63–6.
35. Milić V. Prognostički značaj sistemskog inflamatornog odgovora kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 i akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST-segmenta koji su lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Doktorska disertacija. Niš: Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 2018.
36. Kanmani S, Kwon M, Shin MK, Kim MK. Association of C-reactive protein with risk of developing type 2 diabetes mellitus and role of obesity and hypertension: a large population-based Korean cohort study. *Sci Rep* 2019; 9: 4573.
37. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–32.
38. Kazlauskienė L, Butnorienė J, Norkus A. Metabolic syndrome related to cardiovascular events in a 10-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 102.
39. Mazloomzadeh S, Karami Zarandi F, Shoghli A, Dinmohammadi H. Metabolic syndrome, its components and mortality: A population-based study. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 11.
40. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 969–78.