NIVO C-REAKTIVNOG PROTEINA I HDL-HOLESTEROLA KOD PACIJENATA SA SUMNOM NA AKUTNI INFARKT MIOKARDA NEPOSREDNO PO PRIJEMU U INTERNISTIČKU AMBULANTU

C-REACTIVE PROTEIN AND HDL-CHOLESTEROL LEVEL IN THE PATIENTS WITH SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IMMEDIATELY AFTER RECEPTION AT THE INTERNAL MEDICINE SURGERY

Bosa Mirjanić Azarić, Sanja Avram,
Dijana Trninić*, Nela Rašeta†, Mirjana Đerić‡

Sažetak. Cilj rada je bio da se odredi nivo C-reaktivnog proteina (CRP) i HDL-holesterolu kod pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda (AIM). Studijom su obuhvaćena 94 pacijenta, neposredno po prijemu u Internističku ambulantu Kliničkog centra Banja Luka pod sumnjom na AIM. U grupi je bio 71 muškarac i 23 žene, a prosječna starost pacijenata bila je 59 godina. Kasnijim ispitivanjima je utvrđeno da su 22 pacijenta imala infarkt miokarda, dok je kod ostalih 72 pacijenta postavljena druga dijagnoza. CRP je određivan visoko senzitivnom imunoturbidimetrijskom metodom. Standardnim biohemijskim metodama određivane su vrijednosti ukupnog, HDL- i LDL-holesterolu. U grupi pacijenata koja je imala infarkt miokarda, srednja vrijednost CRP bila je 12,89 mg/L, ukupnog holesterola 5,10 mmol/L, HDL-holesterolu 1,02 mmol/L, LDL-holesterolu 3,17 mmol/L i triglicerida 2,00 mmol/L. U grupi pacijenata bez infarkta miokarda, srednja vrijednost CRP bila je 8,50 mg/L, ukupnog holesterola 5,34 mmol/L, HDL-holesterolu 1,26 mmol/L, LDL-holesterolu 3,16 mmol/L i triglicerida 2,03 mmol/L. Utvrđena je visoko značajna povezanost ($p < 0,01$) vrijednosti CRP i HDL-holesterolu, kao i CRP i ukupnog holesterola. Postoji statistički visoko značajna razlika između vrijednosti HDL-holesterolu ispitanika sa i bez infarkta miokarda ($p < 0,01$).

Ključne riječi: C-reaktivni protein, HDL-holesterol, Akutni infarkt miokarda

Uvod

Ishemijska bolest srca je jedan od najčešćih uzroka kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Razvija se na temelju ateroskleroze, koja se danas smatra hroničnom zapaljenskom bolešću. Inflamacija je dokazana praćenjem inflamatornih i imunskih biomarkera, kao što su C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, neopterin i drugi čije se vrijednosti značajno mijenjaju kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris ili akutnim infarktom miokarda (AIM) [1-5]. Najčešće ispitivani marker je CRP. Povećane koncentracije CRP udružene su sa brojnim faktorima rizika. Na osnovu vrijednosti

CRP mogu se predvidjeti rekurentni događaji i mortalitet, nezavisno o vrijednosti srčanog troponina, a takođe je nezavisan prediktor kardiovaskularnog događaja nakon korekcije poznatih faktora rizika [6-10]. Razvojem visoko osjetljivih metoda za određivanje CRP sa detekcionim limitom od ~0,1 mg/L omogućeno je njegovo određivanje u koronarnim oboljenjima [7].

Brojne prospektivne epidemiološke studije, provedene kod osoba koje prethodno nisu imale podatke o kardiovaskularnoj bolesti, pokazale su da je mjerenje CRP značajan prediktor kardiovaskularnih bolesti [8,10]. CRP se čini značajnijim faktorom predviđanja kardiovaskularne bolesti

(KVB), nego LDL-holesterol. Upotrebljavajući mjerenje visoko senzitivnim metodama, dobijeni nivoi CRP manji od 1, od 1 do 3, i veći od 3mg/L odgovaraju niskoj, umjerenoj i visoko rizičnoj grupi prema mogućnosti za razvoj budućih kardiovaskularnih komplikacija [9-11].

Niske vrijednosti HDL-holesterola povezane su s povećanim rizikom od koronarne bolesti [11,12]. Taj je odnos zapažen bez obzira na starost, vrijednost krvnog pritiska, pretilost, te koncentracije ukupnog ili LDL-holesterola. Niske vrijednosti HDL-holesterola su najznačajniji predznak nadolazećih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s angiografski potvrđenom koronarnom bolešću, te koncentracijama ukupnog holesterola unutar normalnog raspona. Takođe, niske vrijednosti HDL-holesterola su važan pokazatelj metaboličkog sindroma i zaslužuju pažljivo kliničko praćenje, jer ti bolesnici imaju visok rizik za KVB. Odnos ukupni/HDL-holesterol je dobar i poznat pokazatelj rizika za KVB. Broj i veličina HDL-čestica, imaju važnu ulogu povezanu s rizikom od koronarne bolesti u metaboličkom sindromu [13,14].

Brojne kliničke i epidemiološke studije, naročito Framinghamska studija, utvrdile su povezanost niskih vrijednosti HDL-holesterola i povećanog rizika nastanka KVB [13]. Incidencija infarkta miokarda se povećava oko 2 puta kod muškaraca sa nivoom HDL-holesterola 1,3 mmol/L u poređenju sa onima koji imaju više vrijednosti. Ova povezanost izražena je i kod žena kod kojih je nivo HDL-holesterola od 1,3 mmol/L udružen sa 4 do 6 puta povećanim rizikom [12]. Niske vrijednosti HDL-holesterola i povišene vrijednosti triglicerida povezane su sa povećanom incidencijom nastanka ishemijske bolesti srca, što je naročito pokazala PROCAM studija (*engl. PROspective CARdio-vaskular Munster study, PROCAM*) [15].

Cilj rada je da bio da se odredi nivo CRP i HDL-holesterola kod pacijenata sa sumnjom na AIM neposredno po prijemu u internističku ambulantu.

Ispitanici i metode

Ispitivanjem su obuhvaćena 94 pacijenta na prijemu u Internističku ambulantu Kliničkog centra Banja Luka. Pacijenti su u Internističku ambulantu upućivani iz Službe hitne medicinske pomoći Domova zdravlja sa tegobama i bolom u grudima, odnosno sa sumnjom na AIM. Istraživanje je vršeno u periodu 1. juna do 30. septembra 2006. godine.

Prosječna starost pacijenata bila je 59 godina. U grupi je bio 71 muškarac i 23 žene. Na osnovu kasnijih ispitivanja postavljena je konačna dijagnoza, tako da je kod 22 pacijenta potvrđen AIM, dok kod ostalih 72 pacijenta nije.

Neposredno po prijemu u internističku ambulantu svakom pacijentu je određen: C-reaktivni protein, ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol i trigliceridi. Poznato je da se plazmatske koncentracije ukupnog, HDL- i LDL-holesterola značajno smanjuju od 3. dana nakon AIM, da dostižu svoj maksimum između 6. i 9. dana, a da se vraćaju na ranije vrijednosti, tek poslije 2 do 3 mjeseca [14].

Nivo CRP određivan je visoko senzitivnom imunoturbidimetrijskom metodom. Prema studijama provedenim u SAD preporučene su granične vrijednosti CRP, koje odgovaraju grupama sa niskim (<1,0 mg/L), umjerenim (1,0 do 3,0 mg/L) i visokim (>3,0 mg/L) rizikom od obolijevanja od KVB [6].

Vrijednosti ukupnog holesterola i triglicerida određivane su IFCC metodama. Ova metoda upotrebljava PEG-modifikovane enzime i dekstran-sulfat [13]. Vrijednosti LDL-holesterola su određivane računskim putem po Friedewaldovoj formuli. U tabeli 1 navedene su poželjne, granične i visoko rizične vrijednosti prema 3. Izvještaju NCEP (*engl. National Cholesterol Education Program, NCEP*) i prema izvještajima međunarodnih odbora za prevenciju KVB [14,16].

Tabela 1. Poželjne, granične i visokorizične vrijednosti lipidnih parametara

Parametar (mmol/L)	Poželjne vrijednosti	Granične vrijednosti	Visokorizične vrijednosti
Holesterol			
Ukupni	<5,20	5,20-6,20	>6,20
LDL	<3,40	3,40-4,10	>4,10
HDL	>1,60	1,60-1,00	>1,00
Trigliceridi	<1,70	1,70-2,30	>2,30

Rezultati

Prosječna starost u grupi sa AIM bila je 64,14 godina. Najstariji pacijent u ovoj grupi imao je 88 godina, a najmlađi 36. Prosječna starost u grupi bez AIM bila je 57,51 godina. Najstariji pacijent u ovoj grupi imao je 85 godina, a najmlađi 32.

Najveći broj AIM bio je u starosnoj grupi od 60 do 69 godina (40,9%), a zatim u grupi od 50 do 59 godina (22,7%), te u grupi od 70 do 79 godina (18,2%) (slika 1).

Slika 1. Raspodjela ispitanika po starosti u odnosu na dijagnozu

Srednja vrijednost CRP bila je znatno viša u grupi sa AIM (12,89 mg/L), ali je i prosječna vrijednost u grupi bez AIM, a sa simptomima koji su zahtijevali detaljan internistički pregled, bila visokorizična (8,50 mg/L) (tabela 2 i 3).

Srednja vrijednost ukupnog holesterola bila je nešto niža u grupi sa AIM (5,10 vs. 5,34 mmol/L). Srednja vrijednost HDL-holesterola bila je niža u grupi pacijenata koji su imali infarkt (1,02 mmol/L), u odnosu na grupu bez infarkta (1,26 mmol/L), ali u obje grupe to su bile granične vrijednosti. Srednje vrijednosti LDL-holesterola su bile gotovo iste za obje grupe pacijenata (3,17 vs. 3,16 mmol/L) (tabela 2 i 3). Srednja vrijednost triglicerida bila je nešto niža u grupi sa AIM (2,00 vs. 2,03 mmol/L).

Poželjne vrijednosti za HDL-holesterol imalo je 17 pacijenata (18,09%), granične vrijednosti 50 (53,19%), a visoko rizične 27 pacijenata (28,72%).

Najveći broj pacijenata sa AIM imao je vrijednosti HDL-holesterola niže od 1,00 mmol/L (tabela 2). Unutar grupe sa visokorizičnim vrijednostima HDL-holesterola, čak je njih 40% imalo AIM. U grupi pacijenata sa graničnim vrijednostima HDL-holesterola njih 20% je imalo AIM, dok je samo 5,88% pacijenata u grupi poželjnih vrijednosti HDL-holesterola imalo AIM.

Tabela 2. Prikaz vrijednosti CRP i lipidnih parametara u grupi sa AIM

Parametar	X $\pm$ SD	Koef. varijacije	Minimal.-Maksimal.
CRP	12,89 $\pm$ 18,14	140,79	0,7-56,76
Holesterol			
Ukupni	5,10 $\pm$ 1,43	28,05	2,00-7,92
HDL	1,02 $\pm$ 0,30	29,65	0,52-1,90
LDL	3,17 $\pm$ 1,08	34,03	0,95-5,33
Trigliceridi	2,00 $\pm$ 1,14	57,08	0,64-4,50

Tabela 3. Prikaz vrijednosti CRP i lipidnih parametara u grupi bez AIM

Parametar	X $\pm$ SD	Koef. varijacije	Minimal.-Maksimal.
CRP	8,50 $\pm$ 14,23	167,35	0,14-52,20
Holesterol			
Ukupni	5,34 $\pm$ 1,43	26,59	2,70-9,51
HDL	1,26 $\pm$ 0,40	31,31	0,31-2,33
LDL	3,16 $\pm$ 1,15	36,26	1,19-7,17
Trigliceridi	2,03 $\pm$ 1,12	55,38	0,48-5,24

Utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika između vrijednosti HDL-holesterola ispitanika sa i bez AIM ($p < 0,01$), a srednja vrijednost HDL-holesterola je bila viša kod ispitanika sa AIM (tabela 2 i 3).

Takođe, utvrđena je statistički značajna razlika između starosti ispitanika sa i bez AIM ($p < 0,05$). Srednja vrijednost godina starosti ispitanika sa AIM iznosi 64,14 godina, dok je srednja vrijednost godina starosti ispitanika bez AIM 57,17 godina (tabela 4).

Tabela 4. Starosne karakteristike pacijenata sa i bez AIM

Pacijenti	X $\pm$ SD	Koef. varijacije	Minimal.-Maksimal.
Sa AIM	64,14 $\pm$ 11,93	18,59	36-88
Bez AIM	57,51 $\pm$ 12,47	21,68	32-85

Ne postoji statistički značajna razlika između vrijednosti ostalih biokemijskih parametara ispitanika sa i bez AIM ($p > 0,01$).

Rasprava

Prilikom predviđanja rizika za nastanak KVB, značajno mjesto ima vrijednost CRP. CRP je pokazatelj inflamacije, za koji je brojnim prospektivnim epidemiološkim studijama pokazano da predviđa AIM, moždani udar, periferna arterijska

oboljenja i iznenadnu srčanu smrt. Ovi visoko konzistentni klinički podaci su u skladu sa laboratorijski i eksperimentalno potvrđenom činjenicom da ateroskleroza predstavlja hronični inflamatorni proces [9,10,17,18].

Dokazano je da vrijednosti CRP iznad 3 mg/L upućuju na povećan rizik od pojave kardiovaskularnih događaja kod zdravih osoba, na povećan rizik od neželjenih događaja kod bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom, AIM, te kod bolesnika koji su podvrgnuti zahvatima revaskularizacije koronarnih arterija [17]. Povezanost nivoa CRP i budućeg vaskularnog rizika bio je konzistentan u većini studija iz SAD i Evrope, a u većini slučajeva se pokazao nezavisan od godina, pušenja, nivoa holesterola, krvnog pritiska, te dijabetesa, tzv. "tradicionalnih" rizičnih faktora [7,8]. U skorašnjoj studiji, CRP se pokazao kao značajan faktor predviđanja rizika čak i 20 godina nakon inicijalnog uzorka krvi [19]. Nivo CRP minimalno korelira sa nivoom lipida, ali ne postoji način da se predvidi nivo CRP na bazi ukupnog holesterola, HDL-holesterola ili LDL-holesterola. Vrijednost određivanja CRP, pored lipidskog skrininga pokazana je u studiji CDC u SAD [20].

I u ovdje prikazanom ispitivanju, nivo CRP se pokazao nezavisan od starosti, nivoa holesterola, HDL- i LDL-holesterola, odnosno nivoi CRP u serumu bolesnika s AIM su povišeni, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja [17-20].

Poremećaji metabolizma holesterola imaju izuzetno veliki klinički značaj kako zbog svoje udruženosti s razvojem ateroskleroze, tako i zbog svoje visoke učestalosti i dokazane mogućnosti regresije već nastalih aterosklerotskih lezija nakon dugotrajnog smanjivanja nivoa holesterola [10-14,21].

Sve srednje vrijednosti HDL-holesterola se nalaze u granično rizičnim vrijednostima, što je saglasno sličnim istraživanjima [21]. Pokazano je da je incidencija kardiovaskularnih događaja 4 puta veća kod muškaraca sa nivoom HDL holesterola ispod 0,9 mmol/L [15]. Učestalost infarkta bila je 8 puta veća kod pacijenata čije su vrijednosti HDL-holesterola bile ispod 1,00 mmol/L.

Meta-analiza četiri prospektivne studije: *Framingham Study*, *Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study*, *Coronary Primary Prevention Trial* i *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, pokazala je da porast HDL-holesterola za 0,25 mmol/L dovodi do smanjenja

rizika razvoja ishemijske bolesti srca za 2% kod muškaraca i 3% kod žena, nezavisno od nivoa LDL-holesterola [21].

Zaključci

Srednja vrijednost CRP kod pacijenata sa AIM je statistički viša od one koja je utvrđena kod drugih pacijenata sa tegobama i bolom u grudima, neposredno pri prijemu u internističku ambulantu.

Svi pacijenti su po prijemu u internističku ambulantu imali granično snižene vrijednosti HDL-holesterola, a grupa sa potvrđenim AIM gotovo visoko rizične vrijednosti.

Literatura

1. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000; 321: 199-204.
2. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285: 2481-5.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. 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: 499-511.
4. Yip HK, Wu CJ, Hang CL, Chang HW, Yang CH, Hsieh YK, Fang CY, Fu M, Yeh KH, Chen MC. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. *Int Heart J*. 2005; 46: 571-81.
5. Lee KW, Hill JS, Walley KR, Frohlich JJ. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ*. 2006; 174: 461-6.
6. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. 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 Cardio-

- vascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999; 99: 237-42.
7. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47: 403-11.
 8. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002; 105: 2595-9.
 9. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002; 43: 607-19.
 10. 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: 1557-65.
 11. Đerić M, Stokić E, Vučković B, Kojić-Damjanov S, Čabarkapa V. Lipidi i ateroskleroza. *Jugoslovenska medicinska biohemija* 2006; 25: 325-33.
 12. Lepšanović L, Lepšanović Lj. *Klinička lipidologija*, Beograd: Savremena administracija; 2000.
 13. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis*. 1988; 8: 737-41.
 14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
 15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998; 19 Suppl A: A2-11.
 16. Zamaklar M. Konsenzus konferencija o promeni referentnih vrednosti lipida i ciljnim vrednostima lečenja lipidskih poremećaja. *Jugoslovenska medicinska biohemija* 2005; 24: 299-300.
 17. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol*. 2006; 109: 248-56.
 18. Potsch AA, Siqueira Filho AG, Tura BR, Gamarski R, Bassan R, Nogueira MV, Moutinho MA, Silva AC, Villacorta H, Campos AL. C-reactive protein diagnostic and prognostic value in patients presenting at the emergency room with chest pain. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 275-80.
 19. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 445-51.
 20. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. 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: 499-511.
 21. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79: 8-15.

Summary. The aim of the study was to determine the C-reactive protein (CRP) and HDL-cholesterol in the patients with suspected acute myocardial infarction (AMI). The study encompassed 94 patients, immediately after they were received at the Internal Medicine of the Clinical Center Banja Luka, under suspicion of having AMI. The group included 71 males and 23 females and the average age was 59. Later examinations have shown that 22 patients have had myocardial infarction, while the rest of 72 patients have been established other diagnoses. CRP was determined by means of a highly sensitive immunoturbidimetric method. Standard biochemical methods were used to determine the values of the total, HDL and LDL cholesterol. In the group of the patients who have suffered the myocardial infarction, the average value of CRP was 12.89 mg/L, total cholesterol was 5.10 mmol/L, HDL-cholesterol was 1.02 mmol/L, LDL-cholesterol was 3.17 mmol/L i triglycerides were 2.00 mmol/L. In the group of the patients who did not have the myocardial infarction, the average value of the CRP was 8.50 mg/L, total cholesterol was 5.34 mmol/L, HDL-cholesterol was 1.26 mmol/L, LDL-cholesterol was 3.16 mmol/L and triglycerides were 2.03 mmol/L. It was established a highly significant correlation ($p < 0.01$) of the CRP and HDL-cholesterol values as well as of the CRP and total cholesterol. There is a statistically highly significant difference between the HDL-cholesterol values of the patients with and the patients without the myocardial infarction ($p < 0.01$).

Key words: C-reactive protein, HDL cholesterol, Acute myocardial infarction

Bosa Mirjanić Azarić, Sanja Avram

Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički centar Banja Luka

*Dijana Trninić

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Banja Luka

†Nela Rašeta

Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Banja Luka

‡Mirjana Đerić

Institut za laboratorijsku medicinu, Klinički centar Novi Sad, Srbija