

Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (hsCRP) ile Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol ve Trigliserid Düzeyleri Arasındaki İlişki

Association Between High Sensitive C-reactive Protein (hsCRP) and Total Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglyceride Levels

Can Duman*

Emin Alioğlu**

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli,

** Central Hospital Kardiyoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Ateroskleroza yol açan süreçte kronik inflamasyonun önemli bir faktör olduğu artık bilinmektedir. İnflamasyon ateroskleroza yol açarken akut faz proteini yanıtına da neden olabilir. Karaciğerde sentezlenen, inflamasyonun serolojik göstergesi CRP'nin koroner arter hastalığında prognostik önemi olduğu anlaşılmıştır. hsCRP kardiyovasküler olayı göstermede LDL-kolesterole kıyasla daha güçlü bir prognostik faktör olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda hsCRP düzeyleri ile serum trigliserid, total, LDL ve HDL-kolesterol arasındaki korelasyon açısından farklı sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda serum hsCRP düzeyleri ile Total, HDL, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 29.09.2003 – 13.07.2004 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Merkez laboratuvarına gelen diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığı bulunmayan, görünürde sağlıklı, 273 kişinin (125 E, 148 K; 19-66 Y, ort:38.35 ± 11.14 Y) serum hsCRP düzeyleri ile Total, HDL, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Bulgular: Total kolesterol ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fakat çok düşük düzeyde negatif korelasyon ($r=-0.15$, $p=0.01$), HDL kolesterol ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı, düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.22$, $p=0.001$). hsCRP ile trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Sonuç: Araştırmamızda hsCRP düzeyleri ile HDL kolesterol arasında saptanan negatif korelasyon literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Ancak olasılıkla vaka sayısının yetersizliği nedeniyle total kolesterol ile hsCRP düzeylerinde literatürdekinin aksine bir korelasyon saptanmıştır. LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ise hsCRP düzeylerinden bağımsız görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: hsCRP, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol, Ateroskleroz

Bu araştırma VI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Objective: It is well known that chronic inflammation is an important factor of the process which leads to atherosclerosis. While leading to atherosclerosis inflammation can cause acute phase response as well. CRP, serologic indicator of inflammation, synthesized in liver, is significant for prognosis. hsCRP is newly assumed to be more powerful than LDL cholesterol in determining the cardiovascular event as a prognostic factor. In studies investigating the association between cardiovascular risk factors, different correlations are to be seen between hsCRP levels, and serum triglyceride, total, LDL ve HDL-cholesterol. We aimed to evaluate this association between hsCRP levels, and serum triglyceride, total, LDL ve HDL-cholesterol.

Material and Method: In this study, the association between serum hsCRP levels and serum triglyceride, total, LDL ve HDL-cholesterol levels of 273 healthy people with no cardiovascular pathology, diabetes and hypertension, admitted to the center laboratory of Kocaeli University between 29th September 2003 and 13th July 2004, was investigated.

Results: There was significant but very low level correlation between total cholesterol and hsCRP found in this study ($r=-0.15$, $p=0.01$). The correlation between HDL cholesterol and hsCRP was negative and low level and statistically significant ($r=-0.22$, $p=0.001$). There was no significant correlation between hsCRP and LDL cholesterol or triglyceride levels.

Conclusion: The negative correlation we found in our study between hsCRP and HDL cholesterol levels are compatible with literature. Most probably because of insufficient numbers of cases the correlation found in this study between total cholesterol and hsCRP is not consistent with literature. It seems that LDL cholesterol and triglycerid levels are independent from hsCRP levels.

Key Words: hsCRP, total cholesterol, Triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, atherosclerosis

GİRİŞ

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişiminde kronik inflamasyonun önemli bir faktör olduğu artık bilinmektedir. Düşük derecedeki inflamasyon ateroskleroza yol açarken akut faz proteini yanıtına da neden olduğu için yüksek duyarlı C-reaktif protein ölçümünün (hsCRP) düzeylerinin ölçümü ile de izlenebilir (1). Son çalışmalar esas olarak karaciğerde üretilen ve vücuttaki inflamatuvar yanıtın erken bir göstergesi olarak düzeyleri yükselen C-reaktif protein (CRP) ile koroner arter hastalığı arasında pozitif ilişkiye işaret etmektedir. CRP'nin kardiyovasküler olayı göstermede LDL-kolesterole nazaran daha güçlü bir risk göstergesi olduğu açıklanmıştır (2).

23 kD'luk 5 subünitten oluşan CRP, temel immun yanıt proteinlerinden pentraksin ailesinin bir üyesidir. Kesin fizyolojik rolü ile ilgili tartışmaların sürmesine karşın, kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak hsCRP tahmin edici değeri artık kesin şekilde belirlenmiştir (3).

Dolaşım CRP düzeylerindeki değişikliklerin kardiyovasküler sistemin kronik inflamasyon

sürecini yansıttığı düşünülmektedir (4). İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi primer sitokinler, ateromatöz lezyon gelişiminin erken fazındaki arter duvarında, lökositlerin toplanmasına yol açarak vasküler endotel hücrelerinin üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlendirir. Primer sitokinler subendotelyal alana monosit göçüne katkıda bulunan kemokinleri de aktive eder. Başlangıçta infiltre olan bu mononükleer hücreler, intrinsik vasküler hücrelerle birlikte, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve plak ilerlemesine yol açmasını stimüle eden büyüme faktörlerini salar. Primer inflamatuvar sitokinler, İnterlökin-6 (IL-6) gibi mesajcı sitokinlerin ekspresyonunu da stimüle eder. IL-6 gibi sitokinler, komponentlerinden birinin CRP olduğu sistemik inflamatuvar yanıtta artış yaratmakta rol alır (3).

Başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve tercihen hastalıklı damardakilerden üretildiğini göstermiştir. Aterosklerotik plaktaki CRP

mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı bulunmuştur (3).

Yıllar süren araştırmalar, tek başına hsCRP ölçümünün myokard infarktüsü veya kalp hastalığı mortalitesinin, inmenin, periferik damar hastalığının, konjestif kalp yetmezliğinin, atriyal fibrilasyonun ve ani kardiyak ölümün güçlü bir tahmin ettiricisi olduğunu göstermiştir (3).

Epidemiyolojik çalışmalar, hsCRP değerleri örneklem grubunun üst çeyreğinde bulunan katılımcıların gelecekte bir kardiyovasküler olay geçirmesi olasılığının, alt çeyreğindeki-lerden 2-3 kat fazla olduğunu göstermektedir (3).

Retterstol ve ark. (1)'nin ikizler üzerinde yaptığı bir çalışmada CRP düzeylerinin, koroner kalp hastalığının diğer risk faktörleri olan serum TG düzeyi ile anlamlı şekilde pozitif, HDL kolesterol ile ise anlamlı şekilde negatif korele olduğu gözlenmiştir, ancak total ve LDL kolesterol ile CRP arasında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir. Başka çalışmalar da, Retterstol'ün araştırmasını destekler nitelikte plazma hsCRP düzeylerinin TG düzeyleri ile pozitif korele, HDL kolesterol düzeyleri ile ise negatif korele olduğunu gözlemlemiştir (4,5). Ayrıca Saito ve ark. (4)'nin çalışması tıpkı Retterstol'ün çalışmasında olduğu gibi hsCRP düzeyleri ile total kolesterol arasında anlamlı bir ilişki saptayamamıştır (4). Oysa Tamakoshi ve ark. (6)'nin yaptığı çalışma, hsCRP düzeyleri ile HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptarken hsCRP düzeyleri ile hem trigliserid hem de total ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır.

Bu bilgilerin ışığı altında biz serum CRP düzeyleri ile Total, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

29.09.2003 - 13.07.2004 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Merkez laboratuvarına gelen, diyabet, hipertansiyon ve major kardiyak

sorunu bulunmayan, gör ünürde sağlıklı, 273 kişinin (125 E, 148 K; 19-66 Y, ort: 38.35 ± 11.14 Y) serum CRP düzeyleri ile Total, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. İnflamatuvar yanıtı uyurabilecek diğer hastalıkları dışlamak amacıyla sedimantasyon düzeyleri 20 mm/h'in üstündeki veya lökosit sayımları 12 bin/mm³'ün üzerindeki hastalar dışlama kriterleri bulunmasa bile çalışma dışında tutuldu.

CRP ölçümleri DPC'nin (Diagnostic Products Corporation 5700 West 96th Street Los Angeles, CA USA) Immulite One cihazında yüksek duyarlıklı yöntemle gerçekleştirildi. Bu metod bir kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi olup ölçüm sınırları 0.02-15 mg/dl (0,2-150 mg/L) arasındadır. Serum total, HDL-kolesterol düzeyleri ile serum trigliserid düzeyleri Abbott Aeroset (Abbott Laboratories, Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064, USA) otomatik analizöründe çalışıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyi ölçümleri için yine bu firmanın orijinal reaktifleri (Abbott Laboratories, Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064, USA) HDL kolesterol ölçümü için de Sentinel marka kit (Sentinel Diagnostics Sentinel CH Via Principe Eugenio, 5-20155 Milan-Italy) kullanıldı. Serum LDL-kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada hsCRP, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol sayısal değişkenlerdir ve ortalama ve standart sapma ile gösterilmişlerdir. Değişkenler arasında Pearson korelasyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca hsCRP için 1.1 olarak kabul edilen sınır değerinin* altında ve üstünde kalan bireyler total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol yönünden Mann Whitney U ile test edilmişlerdir. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir. Veriler SPSS paket programında analiz edilmiştir.

*: DPC Immulite High Sensitivity CRP kit prospektüsü

BULGULAR

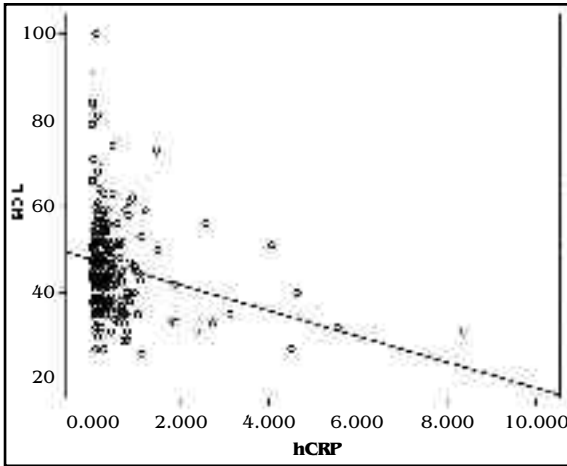
273 denegin hsCRP, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin ortalama ve standart sapması sırası ile 0.47 ± 0.84 mg/dl, 199.74 ± 41.87 mg/dl, 131.93 ± 60.62 mg/dl, 46.38 ± 11.23 mg/dl, 126.96 ± 35.41 mg/dl olarak bulundu.

Total kolesterol ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fakat çok düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.15$, $p<0.01$).

HDL kolesterol ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı, düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.22$, $p<0.001$), (Grafik 1).

hsCRP ile trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

hsCRP için sınır değer kabul edilen 1.1 mg/dl'nin üzerinde kalan 19 kişi bu parametre için normal değerlere sahip 254 kişi ile total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldı. Anlamlı bir fark bulunamadı (Mann Whitney U, $p>0.05$).



Grafik 1. hsCRP düzeylerine göre HDL kolesterol düzeyleri.

TARTIŞMA

Araştırmamızda hsCRP düzeyleri ile HDL kolesterol arasında saptanan negatif korelasyon literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Ateroskleroz için risk faktörü olarak bozulmuş lipid profili ile hsCRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma-

nın da ortak sonucu bu negatif ilişkiyi vurgulamaktadır (1,4,5,6).

Total kolesterol düzeyleri ile hsCRP arasındaki ilişki söz konusu olduğunda bazı çalışmalar anlamlı bir bağlantı bulamazken (1,4), Tamakoshi ve ark. (6), hsCRP ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Biz literatürün aksine total kolesterol ile hsCRP düzeyleri arasında da zayıf da olsa bir negatif korelasyon saptadık. Bu her ne kadar daha önceki çalışmalarla uyumlu görünmese de hsCRP ve total kolesterol arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların henüz ortak bir sonuca ulaşmadığı göz önüne alındığında bu parametreler için daha fazla vakanın katıldığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz verilere göre LDL kolesterol düzeyleri hsCRP düzeylerinden bağımsız görünmektedir. Bu sonuç Retterstol ve ark. (1)'nin ikizler üzerinde yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumludur (1) ancak LDL kolesterol ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif ilişki öngören Tamakoshi ve ark. (6)'nın çalışması ile çelişmektedir. Literatürdeki bu tür farklı sonuçları değerlendirirken Friedewald formülünün kullanıldığı ve bu nedenle LDL kolesterolün, total ve HDL kolesterol ile trigliserit ölçümlerinin bireysel hatalarından ayrı ayrı etkilenerek farklı çalışma gruplarında farklı sonuçlara yol açabileceği de hatırlanmalıdır.

Trigliserid düzeyleri hsCRP düzeylerinden bağımsız görünmektedir. Bu sonuç da trigliserid düzeyleri ile hsCRP değerleri arasında pozitif ilişki öngören araştırmaların sonuçlarını desteklememektedir (1,4,5,6). Kanımızca hsCRP ve trigliserid veya diğer lipid profili parametreleri arasındaki ilişki için daha kesin çıkarımlar ancak daha geniş sayıdaki gönüllü gruplarla tekrarlanacak çalışmalardan sonra söylenebilecektir.

Teşekkür

Laboratuvar Bilgi Sisteminden sorumlu Sağ. Tkn. Volkan Kara'ya hasta verilerine ulaşımında sağladığı destek için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Retterstol L, Eikvar L, Berg K. A twin study of C-reactive protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; 169: 279-82.
2. Altekin E, Önvural B. Kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak C-reaktif proteinden yararlanım. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2004; 24(1): 57-61.
3. Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 459-95.
4. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Onroi M, Matsuoka H. Relations of plasma hsCRP to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003; 167: 73-9.
5. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim BS, Park JR et al. CRP concentrations are related to insulin

- resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int Jour of Card* 2004; 97: 101-6.
6. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Zhu S, Toyoshima 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 Jour Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(4): 443-9.

Yazışma adresi:

Dr. Can Duman
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,
Kocaeli
Tel : 0.262 303 72 56
GSM: 0.533 360 38 43
E-posta: kouedutr@yahoo.com
