

causa

subita

ČASOPIS PRO LÉKAŘE V PRAXI

ROČNÍK 26

ROK 2023

4

KOMPENDIUM 2022–2023



CRP nejen pro rozhodování o ATB terapii

MUDr. Alena Šebková

Praktický lékař pro děti a dorost, Plzeň, Předsedkyně OSPDL ČLS JEP

Souhrn: CRP je obecně definován jako protein akutní fáze nebo také marker zánětu. V rámci metod rychlé diagnostiky, tzv. POCT (point of care testing), je v primární péči nejvíce využíván k rozhodnutí v diagnostice virových seu bakteriálních onemocnění, a tedy k zavedení případné antibiotické terapie. Je nutné ale připomenout, že CRP je markerem i v jiných oborech a známkou dynamiky či tíže některých dalších chorob.

Klíčová slova: CRP, marker zánětu, POCT metody, zánětlivé markery, plazmatická koncentrace

Patofyziologie zánětu

První v kaskádě vytvoření obrany proti zánětu stojí nejčastěji tool-like receptory (TLRs), jejichž úkolem je pomocí rozpoznávacích receptorů identifikovat vyvolavatele zánětu. Následně je aktivován nukleární faktor kappa B, dochází k transkripci cytokinů (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, ...), aktivuje se fagocytóza, koagulační kaskáda, krevní destičky, tromboxan, prostaglandin, adhezivní molekuly, proteiny akutní fáze, stresové hormony. Probíhající děje urychluje tvorba volných kyslíkových radikálů. Takováto zánětlivá reakce je principiálně prakticky uniformní, je ale modifikována druhem a kvantitou vyvolávajícího agens, stávajícím stavem organismu a jeho obranyschopností.

Na podnět vyplavených cytokinů a pomocných dějů dochází postupně k vyplavení specifických markerů a proteinů akutní fáze, mezi nimi CRP.

POCT metody

POCT je testování a měření analytů in vitro přímo v místě péče o pacienta. Výhodou je jednoduché ovládání a schopnost provést vyšetření nejen zdravotníky bez primárního laboratorního vzdělání, ale čím dál častěji i samotnými pacienty. Jedná se o efektivní metody v péči o pacienta nejen v primární péči, ale též ve vozidlech RZP/RLP, na urgentních příjmech i v lůžkových zařízeních (zde se označuje jako bed-side testing). Některé metody POCT jsou používány i v jiných než lékařských profesích (police, zaměstnavatelé). Nabídka POCT analyzátorů se stále rozšiřuje, dnes již máme k dispozici analyzátoři k vyšetření krve na bio-

chemické analyty (např. glykémie, CRP, Hb, cholesterol, triglyceridy, bilirubin, hCG...), mikrobiologické vyšetření (virus chřipky, RS virus), vyšetření moče (chemický rozbor, mikrobiologický rozbor, testy na návykové látky), vyšetření stolice (rotaviry, noroviry, *Helicobacter pylori*, kalprotektin), identifikace *Streptococcus pyogenes*, dá se sem počítat i pulzní oxymetrie či bilirubinometrie. Pro všechny metody ale platí, že i zde je potřeba správné indikace a správné interpretace, tedy umět zasazovat získané výsledky do celého diagnostického kontextu.

CRP

Samotný CRP je z klinického hlediska velmi významným markerem. Působí jako opsonizující faktor pro fagocytózu bakterií, parazitů a imunokomplexů. Je produkován v hepatocytech na základě podnětu proximálních cytokinů (viz výše). Plazmatická koncentrace CRP začíná stoupat za 4–6 hodin od vstupu agens, na vrcholu se nachází ve 36–48 hodinách. Referenční rozmezí se udává 0–5 mg/l.

CRP a infekce

Výše již bylo řečeno, že v primární péči je vyšetření CRP využíváno především k rozhodnutí o užití antibiotické terapie v diferenciální diagnostice virového a bakteriálního onemocnění.

Většinou jsou udávána tři pásma pro rozhodování. Hodnota do 30 mg/l se považuje za známku onemocnění virového, 30–50 mg/l za jakousi přechodnou fázi, hodnota nad 50 mg/l značí již bakteriální infekci. Jako v medicí-

ně prakticky nikdy, ani tady není vždy vše stoprocentní. Někdy může způsobit elevaci CRP i mykotické onemocnění, typicky bývá i vysoká hodnota CRP u adenovirové infekce. V dětském věku se nikoli výjimečně setkáváme s tzv. syndromem PFAPA, jednotkou, jejíž příčina není známa. Přestože není prokazatelná bakteriální infekce, dochází často při akutní atace i k poměrně vysoké elevaci CRP. Diagnóza je založena na klinickém průběhu a antibiotika indikována nejsou.

K elevaci CRP dochází i u imunosuprimovaných pacientů, i když u nich chybí jiné známky infekce jako neutrofilie a horečka.

Významně vysoké hodnoty CRP (i ve stovkách) vídáme u septických stavů. Ale zde je třeba myslet na to, že u septických pacientů je interpretace hodnot CRP obtížnější pro nízkou specifitu pro systémový infekční zánět, neinformuje o orgánovém postižení a má pomalejší dynamiku než například prokalcitonin. Při normálních hodnotách CRP je sepse vysoce nepravděpodobná, ale zde je třeba počítat s časovým oknem na počátku infekce.

Pooperační infekce

Hladina CRP bývá zvýšena po operačním výkonu – neinfekční elevace je způsobena poškozením tkání. Sledováním její dynamiky lze např. odhalit riziko pooperační infekce. CRP by měl rychle klesat k normě tři dny po operaci. Pokud přetrvává zvýšená hladina, klesá pouze částečně a následně dochází k dalšímu zvýšení hodnoty CRP, vyvolává to podezření na přítomnost infekce nebo jiné zánětlivé komplikace.

CRP a těhotenství

U těhotných žen je sledován CRP jako zástupce markerů zánětu asi nejčastěji. Vyšetřuje se jednak při podezření na infekci, ale i z důvodu prognostických, kde je spíše využíváno vyšetření vysoce senzitivního CRP (hsCRP), jehož hladina stoupá v průběhu těhotenství a po porodu klesá; hsCRP vykazuje pozitivní korelaci s BMI, udává se, že hodnota hsCRP nad 25 mg/l ve třetím trimestru může signalizovat nižší porodní hmotnost novorozence. Vzestup hodnot CRP (dokonce již nad 7 mg/l) společně s elevací PCT může upozornit i na infekční komplikaci při porodu – chorioamnionitidu.

CRP a obstrukční spánková apnoe (OSA)

CRP koreluje pozitivně s apnoe-hypopnoe indexem, který udává tíži obstrukční spánkové apnoe, stejně tak pacienti s denní únavou a OSA mají CRP vyšší než ti bez denní únavy. Nelíší se ale hodnota CRP u obézních dětí bez OSA, nebo s OSA (studie u 195 dětí – Kučerová, Kvaššayová, Šutvajová, Remiš, Dvoran, ČS pediatrie, 2020).

CRP a ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění

Vznik aterosklerózy je vlastně chronicky probíhající neinfekční zánět v cévní stěně. Hlavní roli v něm velmi pravděpodobně hrají částice LDL-cholesterolu, jehož zvýšená hladina rozvíjí a udržuje proces aterosklerózy. Mírně zvýšená hladina CRP (do 10 mg/l) pak může být jednou ze známek rizika rozvoje komplikací aterosklerózy.

Studie prokázaly, že se zvyšující se hladinou CRP v rozmezí asi 4–10 mg/l se u osob s aterosklerózou zvyšuje riziko cévních komplikací (především riziko srdečního infarktu) a zařazení CRP k ostatním rizikovým faktorům tak může zpřesnit odhad rizika těchto komplikací.

V průběhu života ale může docházet k různým změnám a např. při snížení LDL-cholesterolu zánět ustupuje a hladina CRP klesá.

Chronický neinfekční zánět je shledáván podkladem i **kardiovaskulárních (KV) chorob** – tak dochází ke zvýšení hodnot CRP u infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční. Dynamika vyšetření CRP, resp. hsCRP, je prediktorem KV onemocnění, jeho hodnoty u osob s akutním koronárním syndromem ukazují na koronární komplikace a mortalitu.

CRP a obezita

Hodnoty CRP obezita jasně ovlivňuje, což dokládá i nález opakovaných vyšších hodnot CRP u obézních při vyloučení jiných příčin. Obezita je faktorem pro udržování systémového chronického zánětu v organismu.

CRP a diabetes mellitus a metabolický syndrom

CRP je považován za citlivý marker zánětu. Jeho hodnota se zvyšuje u jedinců s diabetem a metabolickým syndromem v souvislosti s rozvojem subklinického zánětu, který představuje pravděpodobný patofyziologický mechanismus pro rozvoj součástí metabolického syndromu, především se ukazuje souvislost mezi hypertenzí a aterosklerózou. Vyšetření hodnoty CRP může dávat možnost využití jako indikátoru potenciálního rizika onemocnění metabolickým syndromem na podkladě rozvoje inzulinové rezistence.

Za hlavní rizikový faktor je považována androidní obezita s kumulací viscerálního tuku, jež vede ke zvýšení koncentrací CRP s následným rizikem rozvoje metabolického syndromu a diabetu 2. typu.

Závěr

Dostupná literatura a studie ukazuje další mnohé korelace elevace CRP s onemocněními vykazujícími akutní či chronický, infekční či neinfekční zánět.

Můžeme se například dočíst o americké studii u žen s karcinomem prsu, kde byla zkoumána souvislost spokojeného vztahu těchto žen a prozánětlivých markerů včetně CRP, přičemž spokojenost ve vztahu a méně stresu vedlo u těchto žen k nižším hladinám CRP.

Elevace CRP má souvislost i s cévní mozkovou příhodou, nádorovým onemocněním (např. prsu, plic, GIT), revmatoidní artritidou (kde je markerem aktivity onemocnění), akutní pankreatitidou, hormonální léčbou či dysbalancí, juvenilní idiopatickou artritidou, chronickým střevním zánětem, apendicitidou a mnohými dalšími patologickými jednotkami, dokonce i s kuřáctvím.

Důležité je si uvědomit, že hodnoty CRP je nutné v rámci různých klinických jednotek hodnotit v celém kontextu stavu pacienta, je třeba si uvědomit i individuální rozdíly či reakce organismu (například při jaterních onemocněních může docházet k poruše syntézy CRP a zkreslení koncentrace CRP v krvi).

Bezesporu je ale tento marker důležitou součástí vyšetřovacích metod a v rámci POCT metod významným pomocníkem praktických lékařů pro děti, dorost i dospělé.

Literatura

Lahoda Brodská H., Kohout P., Laboratorní vyšetření v klinické praxi, Grada, 2021

Šebková A., Zíma Z., Praktické dětské lékařství, Grada 2020

<https://www.blw.cz/z-lekarskeho-pohledu/kardiovaskularni-onemocneni/crp.html>

Test k článku

CRP nejen pro rozhodování o ATB terapii

MUDr. Alena Šebková

Praktický lékař pro děti a dorost, Plzeň, Předsedkyně OSPDL ČLS JEP

Správná může být více než jedna odpověď.

1. CRP je

- a) pouze marker zánětu produkovaný v játrech
- b) protein akutní fáze
- c) protein a marker zánětu v dýchacích cestách
- d) marker zánětu i některých jiných chorob

2. Na procesu vzniku CRP se podílí

- a) vyvolávající agens
- b) cytokiny
- c) receptory identifikující patologické agens
- d) sedimentace erytrocytů

3. Plazmatická koncentrace CRP

- a) začíná stoupat za 3–5 hodin, vrcholu dosáhne ve 24–30 hodinách, referenční rozmezí se udává 0–5mg/l
- b) začíná stoupat za 10–12 hodin, vrcholu dosáhne ve 36–48 hodinách, referenční rozmezí se udává 0–30mg/l
- c) začíná stoupat za 4–6 hodin, vrcholu dosáhne ve 36–48 hodinách, referenční rozmezí se udává 0–5mg/l
- d) začíná stoupat za 2 hodiny, vrcholu dosáhne za 12 hodin, referenční rozmezí se udává 10–50mg/l

4. POCT metody jsou

- a) metody tzv. rychlé diagnostiky
- b) metody měření analytů přímo v místě péče o pacienta
- c) metody použitelné ve zdravotnictví, ale i v jiných nezdravotnických profesích
- d) metody označené jako bed-side testing

5. Obvyklé hodnoty CRP pro rozhodnutí o bakteriální či virové infekci (v mg/l) a následné léčbě antibiotiky jsou

- a) virová infekce do 30, 30–50 „přechodná fáze“, bakteriální infekce nad 50
- b) nejsou vždy pravidlem, je třeba přihlídnout k vyvolávajícímu agens a klinickým příznakům
- c) virová infekce do 50, 50–80 „přechodná fáze“, bakteriální infekce nad 80
- d) u adenovirové infekce mohou být i kolem 100

6. K elevaci CRP

- a) nedochází, pokud pacient není febrilní
- b) dochází u imunosuprimovaných pacientů i bez přítomnosti jiných známek infekce
- c) dochází vždy u bakteriálních onemocnění
- d) u sepse může dojít až s prodlevou, na počátku může být hodnota naopak nízká

7. K elevaci CRP dochází

- a) v těhotenství
- b) u obézních
- c) po operačním výkonu
- d) u kardiovaskulárních onemocnění

8. Po operačním výkonu

- a) nedochází k elevaci CRP
- b) mírný pokles a následný vzestup může značit pooperační komplikace
- c) CRP klesá obvykle po třech dnech
- d) elevace CRP je způsobena poškozením tkání

9. V těhotenství

- a) elevace CRP vždy znamená infekci
- b) vysoce senzitivní CRP (hsCRP) nemá korelaci s BMI
- c) elevace CRP má korelaci s poškozením plodu
- d) elevace CRP může korelovat s nízkou hmotností plodu

10. Ateroskleróza a KV onemocnění

- a) zvýšení CRP je odrazem chronicky probíhajícího neinfekčního zánětu v cévní stěně
- b) i mírné zvýšení CRP může být rizikovým faktorem infarktu myokardu u osob s aterosklerózou
- c) zvýšená hodnota CRP zůstává u osob s aterosklerózou neměnná
- d) hodnota CRP u osob s aterosklerózou se může měnit, např. v důsledku poklesu LDL-cholesterolu

11. Které tvrzení je pravdivé?

- a) obezita je faktor pro udržování chronického systémového zánětu v organismu
- b) onemocnění jater neovlivní syntézu CRP, neboť tato je pak vedena náhradními mechanismy organismu
- c) elevaci CRP může způsobit stres, případně i kuřáctví
- d) hodnota CRP není v korelaci s rizikem vzniku diabetu mellitu a metabolického syndromu

Správné odpovědi: 1b, 2b, 3c, 4abc, 5c, 6bcd, 7bcd, 8bcd, 9d, 10abd, 11ac

CRP a obezita? Jasná souvislost!

MUDr. Jozef Čupka, MPH

všeobecný praktický lékař Praha

Souhrn: Obezita je narůstající globální zdravotní problém, který je spojen s mnoha chronickými nemocemi, jako je diabetes mellitus typu 2, kardiovaskulární choroby a některá nádorová onemocnění (1). Obezita se v posledních desetiletích rozšířila do pandemických rozměrů a postihuje miliony lidí po celém světě (2). Zvláštní pozornost přitahuje zánětlivá povaha obezity, která upozorňuje na důležitou roli zánětlivých markerů, jako je C-reaktivní protein (CRP) (3).

Klíčová slova: obezita, zánětlivý proces, CRP

C-reaktivní protein: co to je a jak se měří

CRP je protein produkovaný játry jako součást akutní fáze zánětu, který je reakcí na infekci nebo tkáňové poškození. Jeho hladiny v krvi rychle stoupají v závislosti na intenzitě vyvolávajícího podnětu a následného zánětu. Je tedy užitečným markerem průběhu zánětlivé reakce (4).

CRP je oligoprotein, který se skládá z pěti polypeptidových řetězců. Důležitým aspektem funkce CRP je jeho schopnost vázat se na fosfocholin, který je součástí buněčných a bakteriálních membrán. Tato interakce zprostředkovává aktivaci komplementového systému a facilituje fagocytózu patogenních mikroorganismů a poškozených buněk (5,6).

Vyšetření CRP je běžné zejména v terénní praxi a využívá se hlavně v rámci rychlé diagnostiky k odlišení bakteriální a virové infekce. Uplatňuje se ale i v jiných oborech medicíny. Hladina CRP v krvi se obvykle měří standardním krevním testem, který je založen na enzymové imunoanalýze.

Existují dva hlavní typy testů CRP: standardní CRP test a vysoce citlivý (high sensitivity) CRP test (hs-CRP nebo wrCRP/wide range). Standardní CRP test se používá k diagnostice a sledování akutních zánětlivých a infekčních stavů, zatímco hs-CRP test (wrCRP) se využívá k hodnocení rizika chronických onemocnění, zejména kardiovaskulárních chorob (7). Výsledky se obvykle vyjadřují v miligramech CRP na litr séra (mg/l). **Hladiny CRP nad 10 mg/l jsou považovány za signál systémového zánětu nebo infekce.** Avšak mírně zvýšené hladiny CRP

mohou také indikovat chronický subklinický zánět, jaký je často přítomný u obezity (8). Hodnota CRP do 5 mg/l se považuje za normální stav.

Praktický lékař pro dospělé nebo pro děti a dorost, případně lékař jiné specializace má dnes možnost změřit hladinu CRP přímo v ordinaci během pár minut s využitím POCT analyzátoru. Některé přístroje využívají metodu imunoturbidimetrie, jenž je shodná s metodou měření na velkých laboratorních analyzátoch. Hodnotu CRP, se kterou dále pracujeme při diagnostice, tak můžeme získat snadným a rychlým testem již během návštěvy pacienta, a to z malého množství kapilární krve.

Obezita a zánětlivý proces

Obezita je komplexní metabolický stav, který je charakterizován akumulací nadměrného množství tělesného tuku. Přes různé patofyziologické mechanismy je obezita spojena s chronickým zánětem nízkého stupně (chronic low grade inflammation). Tento zánětlivý stav se někdy také označuje jako „meta-inflammation“ (chronický metabolický zánět) a může hrát kritickou roli nejen v patogenezi obezity, ale také u souvisejících metabolických komplikací včetně inzulinové rezistence a kardiovaskulárních onemocnění (9).

Souvislost mezi obezitou a zánětlivými reakcemi

Jedním z hlavních mechanismů, kterými obezita podněcuje zánětlivý proces, je dysfunkce adipocytů. Adipocyty u obézních jedinců podléhají

hypertrofii a vylučují zvýšené množství prozánětlivých cytokinů, jako je tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF-alfa) a interleukin-6 (IL-6). Tyto cytokiny mohou podporovat zánětlivý stav a inzulinovou rezistenci (10).

Kromě toho je tuková tkáň při obezitě také infiltrována imunitními buňkami jako jsou makrofágy. Ty produkují další prozánětlivé cytokiny, které mohou zhoršovat zánět, inzulinovou rezistenci s následnou hyperglykemií a nakonec s rozvojem diabetu typu 2.

Studie zkoumající souvislost mezi CRP a obezitou

Korelace mezi CRP a obezitou již byla v minulosti zkoumána. Studie „Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults“ se zabývala korelací chronického zánětu nízkého stupně s nadváhou a obezitou (11). Studie se zúčastnilo 16 616 mužů a negravidních žen ve věku od 17 let. V rámci výsledků výzkumníci zaznamenali zvýšené hladiny CRP i u mladých dospělých ve věku 17–39 let v souvislosti s nadváhou a obezitou. Toto svědčí pro trvalý stav systémového chronického zánětu nízkého stupně u jedinců s nadváhou a obezitou (11).

Další studie „Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women“ zkoumala korelaci celkové obezity a břišní obezity s hladinami CRP a IL-6. U 733 žen byla hodnocena celková obezita podle BMI a břišní obezita podle obvodu pasu a poměru obvodu pasu k obvodu boků. Laboratorní vyšetření sledovalo hodnoty CRP a IL-6. Výsledky studie ukázaly silnou korelaci celkové i břišní obezi-

ty s významně zvýšenými hladinami CRP a IL-6, a to napříč celým spektrem úrovní BMI (12).

Mechanismy spojující zvýšené hladiny CRP s obezitou

Existuje několik mechanismů, které mohou vysvětlit spojení mezi zvýšenými hladinami CRP a obezitou. Jedním z hlavních mechanismů je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, u obezních jedinců. IL-6 stimuluje produkci CRP v játrech. Také zánětlivá infiltrace tukové tkáně, která je charakteristická pro obezitu, může vést ke zvýšené produkci CRP (10,13).

Potenciální terapeutické přístupy a prevence

Obezita je chronické onemocnění s vazbou na další metabolické poruchy a choroby, které spojuje tzv. systémový chronický zánět nízkého stupně (systemic low grade inflammation). Potvrzují jej zvýšené hodnoty CRP a dalších zánětlivých parametrů.

Cílená prevence a léčba obezity má tedy význam nejen pro zdraví jednotlivého pacienta, ale může snížit celkové výdaje ze zdravotního pojištění na léčbu závažných komorbidit obezity.

Pro úspěšnou léčbu obezity je základním předpokladem edukace a motivace pacienta ke změně životního stylu, diety a zejména zvýšení pohybové aktivity s cílem redukce hmotnosti a zvýšení zdatnosti (14).

U pacientů, kde nelze plně využít režimová opatření (z důvodu jiného onemocnění) nebo tam, kde se nesečkala s efektem, lze využít podpůrnou farmakoterapii (15), případně zákroky bariatrické chirurgie (16). Studie potvrdily, že všechny tyto cesty vedoucí k snížení hmotnosti, redukuje i hodnoty CRP a dalších zánětlivých parametrů (14,15,16).

CRP je tedy jedním z ukazatelů, který může monitorovat úspěšnost léčby zánětlivého stavu spojeného s obezitou.

Období intenzivní pandemie COVID19 s původní variantou viru v roce 2020–21 přinesla významné společenské restriktce a omezování pohybu oby-

vatel. Došlo ke snížení energetického výdeje v populaci a současně k nárůstu konzumace potravin – často za účelem snížení stresu. Metaanalýza 75 studií (17) realizovaná na podzim 2020 skupinou prof. Popkina v USA zahrnovala cca 400 000 pacientů z 10 zemí EU, USA i Asie a jasně ukázala na závažný vztah jedinců s obezitou k riziku onemocnění a průběhu COVID19.

Obezní pacienti měli o 46 % vyšší riziko nakažení virem COVID19 a až o 113 % vyšší riziko hospitalizace v nemocnici. Pokud byli již hospitalizováni, tak byl komplikovanější průběh onemocnění s 74% vyšším rizikem přijetí na JIP a nárůstem úmrtí o 48 %.

Kazuistika

35letá pacientka, matka 2 dětí, nekuřačka s BMI 25,3 v roce 2019, kde při prevenci 9/2019 bez závažnějších onemocnění a bez farmakoterapie kromě hormonální antikoncepce. V laboratoři bez patologických hodnot metabolických parametrů i krevního obrazu. CRP bylo v normě – 2,4 mg/l. V následujících 3 letech překonala 1x COVID19 v prosinci 2021 a byla 2x očkována vakcínou Comirnaty v roce 2021. Jinak byla zdravá, ale došlo k nárůstu hmotnosti cca o 11 kg od 9/2019 do 10/2022, kdy přišla na další preventivní prohlídku a měla BMI 30,6. Obávala se hypothyreosy, jelikož se poslední rok cítila i více unavena. Při kontrolních laboratorních testech 10/2022 opět nebyl nález patologických hodnot metabolických parametrů ani krevního obrazu. CRP 9,8 mg/l však bylo o něco vyšší než v roce 2019 i když stále ještě v normě. V únoru 2023 překonala po delší cestě autem neúrazovou flebotrombózu pravého lýtku. Následně byly vyloučeny genetické trombofilní faktory, ale CRP stoupl na 15,7 mg/l. Hormonální antikoncepce byla po flebotrombóze vysazena a pacientka se rozhodla ke změně životního stylu a snižování hmotnosti.

Závěr

Výzkumy jasně ukázaly korelaci mezi obezitou a zvýšenými hladinami CRP, což podtrhuje zánětlivou podstatu obe-

zity. Systémový chronický zánět nízkého stupně a prekoagulační parametry obezity byly pravděpodobně důvodem vysokého rizika onemocnění a průběhu infekcí virem COVID19 u obezních lidí. Rozšiřování pochopení tohoto vztahu ovšem vyžaduje další výzkum, který by měl pomoci k vývoji dalších účinných terapeutických a preventivních strategií zaměřených na zvládání obezity a jejích metabolických důsledků.

Literatura

1. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine*. 2006 Feb; 29 (1): 109–17.
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011 Aug 27; 378 (9793): 804–14.
3. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep; 92 (3): 347–55.
4. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov 19; 279 (47): 48487–90.
5. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug; 38 (2–3): 189–97.
6. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999 Feb 15; 7 (2): 169–77.
7. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med*. 2011 Jan; 123 (1): 114–9.
8. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 415–45.
9. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug; 105 (2): 141–50.
10. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec; 112 (12): 1796–808.
11. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8; 282 (22): 2131–5.

12. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003 Nov; 13 (10): 674–82.
13. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 May; 280 (5): E745–51.
14. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 8; 167 (1): 31–9.
15. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb; 100 (2): 342–62.
16. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23; 351 (26): 2683–93.
17. Popkin BM et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews* 8/2020; 1–17.

Test k článku

CRP a obezita? Jasná souvislost!

MUDr. Jozef Čupka, MPH

všeobecný praktický lékař Praha

Správná může být více než jedna odpověď.

1. Jaký typ zánětu je často spojen s obezitou?

- a) akutní zánět
- b) chronický zánět vysokého stupně
- c) chronický zánět nízkého stupně (chronic low grade inflammation)

2. Které z následujících onemocnění může být spojeno s chronickým metabolickým zánětem?

- a) inzulinová rezistence
- b) kardiovaskulární onemocnění
- c) osteoporóza

3. CRP (C-reaktivní protein) je:

- a) oligoprotein
- b) nukleotid
- c) fosfolipid

4. Které z těchto funkcí plní CRP v těle?

- a) facilitaci fagocytózy patogenních mikroorganismů
- b) vazbu na fosfocholin bakteriálních membrán
- c) podílí se na aktivaci komplementu

5. Co je hlavním producentem C-reaktivního proteinu (CRP) v těle?

- a) ledviny
- b) játra
- c) srdce

6. Existují tyto hlavní typy testů CRP:

- a) standardní CRP test a vysoce citlivý (high sensitivity) CRP test (hs-CRP/wr-CRP)
- b) nestandardní CRP test a vysoce citlivý CRP test
- c) povrchní CRP test a citlivý CRP test

7. K čemu se využívá hs-CRP test (wr-CRP)?

- a) k hodnocení rizika akutních onemocnění
- b) k hodnocení rizika chronických onemocnění, zejména kardiovaskulárních chorob
- c) k hodnocení rizika onemocnění pohybového aparátu

8. Co spojuje zvýšenou hladinu CRP a obezitu?

- a) zvýšená konzumace tuků
- b) zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6
- c) nedostatek fyzické aktivity

9. Co stimuluje produkci CRP v játrech?

- a) zvýšená konzumace cukrů
- b) IL-6
- c) zvýšený příjem sodíku

10. Která tkáň je spojena se zvýšenou produkcí CRP v kontextu obezity?

- a) svalová tkáň
- b) tuková tkáň
- c) kostní tkáň

11. Co spojuje obezitu se zánětlivým stavem?

- a) dysfunkce adipocytů
- b) produkce prozánětlivých cytokinů tukovou tkání
- c) infiltrace tukové tkáně imunitními buňkami

*Správné odpovědi:
1c 2ab 3a 4b 5b 6a 7b 8b 9b 10b 11abc*

CRP – marker prozánětlivého stavu a kardiovaskulárního rizika

MUDr. PhDr. Marcel Nesvadba, Ph.D., MBA

Ordinace praktického lékaře, Turnov, Kabinet VPL 3. LF UK v Praze, Externí konzultant katedry VPL IPVZ v Praze

Souhrn: Význam zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) měřené vysoce senzitivní metodou v oblasti nízkých (normálních) koncentrací (hsCRP) je znám několik let. Zvýšená koncentrace hsCRP ale souvisí s většinou klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí. To značně komplikuje interpretaci zvýšených koncentrací. Koncentrace hsCRP jsou částečně geneticky determinovány a lze je pozitivně ovlivnit změnou životního stylu.

Klíčová slova: kardiovaskulární nemoci, rizikové faktory, proinflamační stav, CRP

Úvod

Význam proinflamačního stavu v rozvoji aterosogeneze a následných klinických komplikací a zejména jeho individuální odhad se zvýraznil v devadesátých letech minulého století nálezem vztahu rizika infarktu myokardu a koncentrace hsCRP (1). Po prvním důkazu, že zvýšená koncentrace hsCRP je spojena se signifikantně zvýšeným rizikem infarktu myokardu (IM) u mužů, byla snesena řada dalších informací potvrzující tento nález (2). Zvýšená koncentrace hsCRP také ale ukazuje na zvýšené riziko periferní aterosklerózy a restenózy po intervenčních zákrocích na poškozeném koronárním řečišti. Nejvyšší rizika jsou spojena s koncentrací nad 3 mg/l, což je arbitrárně uznaná hranice pro výrazně zvýšené riziko klinických komplikací aterosklerózy. Hodnoty nižší než 1 mg/l jsou naopak považovány za znak nižšího rizika s intermitentní oblastí koncentrací 1–3 mg/l (3).

CRP je znám jako reaktant akutní fáze sloužící k odhalení zánětlivých onemocnění, ale také jako parametr vztahující se k rozsahu ischemického ložiska u infarktu myokardu. K těmto účelům se koncentrace CRP pod 5 mg/l považují za hodnoty normální a stanovuje se koncentrace v oblasti desítek mg/l jako hodnocení stavu a rozsahu onemocnění. Přesné stanovení koncentrací CRP v rozmezí 0–5 mg/l lze realizovat pouze pomocí speciálního vysoce citlivého testu hsCRP (high sensitivity CRP nebo wide-range CRP) několika různými metodickými

přístupy. Hlavním zdrojem CRP jako reaktantu akutní fáze jsou játra a produkce tohoto proteinu je regulována především IL-6. CRP je ale současně produkován v tukové tkáni a v monocytech. Bylo prokázáno, že CRP je produkován také přímo v arteriální stěně, což se předpokládalo vzhledem k jeho zvýšené koncentraci u pacientů s poškozením různých částí cévního řečiště (4).

Vztah koncentrace CRP a klasických rizikových faktorů

Produkce CRP v monocytech a makrofázích vyvíjejících se aterosklerotických lézí logicky vysvětluje souvislost mezi jeho koncentrací a pravděpodobností vzniku klinické komplikace následující po ruptuře plátu (5). Koncentrace hsCRP souvisí s celou řadou rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí a zároveň vzrůstá s věkem a pravděpodobně v závislosti na pohlaví. U české populace koncentrace hsCRP roste se vzrůstající hodnotou BMI jak u mužů, tak u žen. To odpovídá skutečnosti, že část CRP se tvoří v tukové tkáni. Je velmi pravděpodobné, že významnou rolí k produkci CRP přispívá zejména viscerální tuk, což je patrné ze vztahu koncentrace hsCRP k poměru pas-boky. Při snižování objemu viscerálního tuku, po hmotnostní redukci, koncentrace hsCRP klesá. Muži-kuřáci mají v průměru téměř 2krát vyšší koncentraci hsCRP v porovnání s nekuřáky. U žen je tento vliv minimální, ale ženy užívající antikoncepci mají také téměř

dvojnásobně vyšší koncentraci hsCRP. Je tedy zřejmé, že koncentrace hsCRP vzrůstá s řadou dobře známých klasických rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční (6).

CRP jako suspektní marker předčasné aterosklerózy

Zvýšená koncentrace hsCRP je velmi dobrým markerem rizika kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Tato molekula tedy slouží mnohem pravděpodobněji jako marker rizika než vlastní aterosenní agens (7). HsCRP jako biomarker systémového zánětu není v současné době přístupný všem osobám v primární prevenci aterosklerotických vaskulárních nemocí; je to jednak z důvodu ekonomického a také vzhledem k velkému výskytu i klinicky relativně němých chronických zánětlivých procesů (autoimunitní záněty horních cest dýchacích, bronchitidy, artritidy, vertebroalgické syndromy aj.) (8). Vyšší hodnoty hsCRP bez zjevného chronického zánětu jsou v přímé asociaci s vyšším kardiovaskulárním rizikem; osoby a nemocní s vyšší koncentrací hsCRP by proto zasluhovali intenzivní přístup v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí. Není však zatím jednoznačně prokázáno, že by určitá koncentrace hsCRP představovala významnou prediktivní hodnotu pro akutní koronární nebo jiné vaskulární příhody, a to i za předpokladu, že se nevyskytuje v organismu žádný jiný zánětlivý proces (9).

Současný pohled na koncentraci hsCRP jako na vhodný marker zvýšeného rizika KVO

HsCRP je nezávislý prognostický marker pro kardiovaskulární riziko nebo různé kardiovaskulární příhody a je významem srovnatelný s měřeními hodnotami krevního tlaku a hladinami cholesterolu. V roce 2002 Ridker a spol. prokázali, že CRP je dokonce silnějším prediktorem kardiovaskulárních událostí než LDL-cholesterol (10).

Screening kardiovaskulárního rizika se v klinické praxi provádí pomocí klinických kalkulaček a modelů hodnocení rizika. Tato klinická skóre zahrnují hodnocení několika rizikových faktorů, jako je vyšší věk, vysoký krevní tlak, kouření, abnormální hladiny cholesterolu, obezita, diabetes mellitus a další. V závislosti na modelu rizika mohou být tyto faktory kombinovány několika způsoby, aby bylo možné klasifikovat absolutní riziko jednotlivce. Měření hsCRP může být jedním z kroků tohoto procesu a je zahrnuto v Reynolds Risk Score, ale může být také dodatečně měřeno k lepšímu hodnocení rizika (11).

Závěr

Evropská kardiologická společnost (ESC) ve svých doporučeních z roku 2016 uznává, že hsCRP prokázalo konzistenci v rozsáhlých prospektivních studiích jako faktor rizika kardiovaskulárních událostí, ale zvažuje, že jeho příspěvek k existujícím metodám hodnocení rizika může být malý. V důsledku toho směrnice nedoporučuje rutinní testování hsCRP při hodnocení rizika KVO, ale naznačuje, že CRP může být použito k upřesnění hodnocení rizika u skupiny pacientů s neobvyklým kardiovaskulárním rizikovým profilem. V nedávné aktualizaci potvrzuje doporučení ESC, že hsCRP má omezenou další hodnotu v stratifikaci rizika, ale neposkytuje žádné návrhy ohledně použití hsCRP (12).

Jak bylo prokázáno v rozsáhlé metaanalýze a dalších studiích, prognostická hodnota hsCRP v primární prevenci kardiovaskulárních událostí je srovnatelná s krevním tlakem, celko-

vou hodnotou cholesterolu a hladinou cholesterolu s vysokou denzitou lipoproteinu (HDL).

Podle nejnovějších výzkumů ale hsCRP může zpřesnit odhad rizika zejména v situacích, kdy jsou všechny rizikové faktory KVO pod kontrolou a zajímá nás reziduální zánětlivé riziko, které by teoreticky mohlo vést k použití kolchicinu – recentně schváleného FDA právě v této indikaci, nebo k intenzifikaci statinové terapie (13).

Literatura

1. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99 (2): 237–242.
2. Rosolová H. Význam C-reaktivního proteinu v prevenci kardiovaskulárních nemocí *Cor Vasa* 2009; 51 (6): 389–391.
3. De Ferranti SD, Rifai N C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovascular Pathology* 2007; 16: 14–21.
4. Savarese G, Rosano GM, Parente A et al. Reduction of C-reactive protein is not associated with reduced cardiovascular risk and mortality in patients treated with statins. A meta-analysis of 22 randomized trials. *Int J Cardiol* 2014; 177 (1): 152–160.
5. Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin Chem* 2009; 55(2): 305–312.
6. Staněk V, Cífková R, Gebauerová M et al. The changing spectrum of risk factors for coronary heart disease. *Cor Vasa*, 2009; 51: 685–690.
7. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 20–28.
8. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2008; 52: 1800–7.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381.

10. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. 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): 1557–1565.

11. Buckley DI, Fu R, Freeman M et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): 483–495.

12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337.

13. www.hcplive.com/view/fda-approves-colchicine-tablets-for-reducing-cardiovascular-risk [cit. 12-12-2023]

Jsou koncentrace C-reaktivního proteinu ovlivněny kouřením a úrovní fyzické aktivity?

Kouření vyvolává řadu škodlivých zdravotních důsledků včetně „zánětu nízkého stupně“ (low-grade inflammation), který je charakterizován zvýšenou hladinou vysoce senzitivního CRP (high sensitivity, hsCRP). Zvýšené hladiny hsCRP jsou spojovány se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a vyšší úmrtností.

Nejlepší strategií pro snížení kardiovaskulárního rizika u kuřáků by mělo být odvykání kouření. Vzhledem k tomu, že přibližně 50 % dospělých kuřáků je závislých na nikotinu, nejsou odvykací procedury vždy úspěšné. Je tedy otázkou, co dalšího by mohlo přispět k omezení kardiovaskulárního rizika u kuřáků. Studie prokázaly, že fyzická aktivita je spojena se snižováním hsCRP u nekuřáků. Je tedy otázkou, zda by mohla mít podobné účinky také u kuřáků.

Odpověď se snažila podat prezentovaná studie, jejímž cílem bylo porovnat hladiny hsCRP u kuřáků a nekuřáků a ověřit vliv fyzické aktivity na tento marker rizika kardiovaskulární morbidity.

Studie byla realizována v Brazílii od ledna 2007 do prosince 2013. Sledovanou a statisticky hodnocenou populací tvořilo 6028 účastníků ve věku 18–60 let, kteří podstoupili dobrovolná rutinní vyšetření sponzorovaná zaměstnavatelem v Centru preventivní medicíny. Byla porovnána data shromážděná při zahájení studie a při kontrole zhruba po dvou letech.

Informace o kuřáctví byly získávány při osobním pohovoru a účastníci odpovídali na otázku: Kouřil jste v posledních třiceti dnech? Následně byli rozděleni do tří kategorií: a) nekuřáci, b) ti, kteří kuřáctví uvedli pouze jednou (buď při vstupu do studie, nebo při ukončení sledování – „jednorázoví“ kuřáci) a c) stálí kuřáci.

Úroveň fyzické aktivity byla hodnocena na začátku a při následné kontrole pomocí Mezinárodního dotazníku fyzické aktivity (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ), který je validován pro dospělou populaci. Tento dotazník zohledňuje provozování pohybové aktivity při cestě do zaměstnání

a ve volném čase a hodnotí ji s ohledem na týdenní frekvenci a její intenzitu (střední až vysoká). Účastníci byli klasifikováni jako dostatečně aktivní, pokud se praktikování fyzické aktivity střední až vysoké intenzity rovnalo více než 150 minutám týdně, a jako neaktivní, pokud byly hodnoty nižší než 150 minut. Následně byly vytvořeny čtyři podskupiny: a) trvale neaktivní účastníci (neaktivní po celou dobu sledování; b) ti, kteří se stali neaktivními (aktivní při zahájení sledování/neaktivní při kontrole); c) ti, kteří se stali aktivními (neaktivní při zahájení sledování/aktivní při kontrole) a trvale aktivní.

Měření hsCRP byla provedena na začátku studie a při následné kontrole, kdy byl proveden odběr krve po celonočním hladovění. Laboratorní analýza zahrnovala kromě stanovení hladiny hsCRP také vyšetření hemoglobinu, standardního lipidového panelu a glukózy nalačno. Zánět nízkého stupně byl definován jako koncentrace hsCRP > 3,0 mg/l při absenci infekčních a závažných onemocnění.

Průměrný věk vzorku byl 50,2 ± 9,0 let, zahrnoval 80,2 % mužů a průměrný BMI byl 26,4 ± 3,8 kg/m². Prevalence nekuřáků byla 72,5 % (n = 4369), jednorázových kuřáků bylo 19,3 % (n = 1162) a trvalých kuřáků 8,2 % (n = 497). Prevalence vysokého hsCRP (> 3,0 mg/l) se zvyšovala v závislosti na kuřáckém statusu a činila 16,5 % u nekuřáků, 17,9 % u jednorázových kuřáků a 21,9 % u stálých kuřáků a snižovala se v závislosti na fyzické aktivitě. Hodnota hsCRP > 3,0 mg/l byla tedy zjištěna u 21,6 % trvale neaktivních, u 19,9 % těch, kteří se stali neaktivními, u 15,0 % těch, kteří se stali aktivními, a u 11,5 % ve skupině trvale aktivních. Podíl trvale neaktivních účastníků činil 39,8 % (n = 2402), těch, kteří se stali aktivními,

bylo 20,4 % (n = 1229), těch, kteří se stali neaktivními, bylo 12,1 % (729) a podíl trvale aktivních účastníků byl 27,7 % (n = 1668).

Nekuřáci, kteří byli trvale aktivní měli nejnižší hodnoty hsCRP při srovnání s ostatními skupinami. Co se týká bývalých kuřáků, ti, kteří byli trvale aktivní, měli nižší hodnoty hsCRP než trvale neaktivní bývalí kuřáci (p = 0,001) a ti, kteří se stali neaktivními (p = 0,005). Ve skupině stálých kuřáků měli trvale fyzicky aktivní účastníci nižší hodnoty hsCRP než trvale neaktivní (p = 0,037).

Hlavním zjištěním této studie bylo, že účastníci, kteří se stali aktivními nebo byli trvale aktivní, měli nižší plazmatické hladiny hsCRP ve srovnání s neaktivními účastníky, a to bez ohledu na stav kouření.

Prioritním doporučením pro zlepšení zdravotního stavu kuřáků je nepochybně odvykání kouření. Dalším důležitým bodem pro úpravu životního stylu kuřáků, který vyplývá z této studie, je provozování fyzické aktivity, které může přispět ke snížení intenzity zánětu nízkého stupně, jak ukázalo sledování hladin hsCRP.

Připraveno podle:

Christofaro DGD, Ritti-Dias RM, Tebar WR, Werneck AO, Bittencourt MS, Cucato GG, Santos RD.

Are C-reactive protein concentrations affected by smoking status and physical activity levels? A longitudinal study.

PLoS One. 2023 Nov 9;18(11):e0293453. doi: 10.1371/journal.pone.0293453.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37943853/>

QuikRead go Plus

Váš **pomocník** při rozhodování o léčbě

Nový přístroj



Rychlý, multifunkční
plně automatizovaný
POCT analyzátor

Výsledky jako z laboratoře
(metoda imunoturbidimetrie)

do 2 min

Strep A / HbA1c / CRP
CRP+Hb / iFOBT

Uricult®

Diagnostika infekcí **močových cest**

Uricult® Trio & Uricult® Plus

Pro detekci **E. coli/enterokoků**

- Přes **50 let** používán po celém světě
- **Snadná** kultivace v ordinaci
- **Rychlé** výsledky za 16 až 24 hodin
- Cenově výhodné, **úhrada ZP**



Snadné použití!

1. Ponořit/polít
2. Inkubovat
3. Vyhodnotit

Kód
02222

AIDIAN

Váš pomocník při rozhodování o léčbě.
Váš spolehlivý partner v oblasti
diagnostiky více než 50 let.

aidian.cz
info@aidian.cz