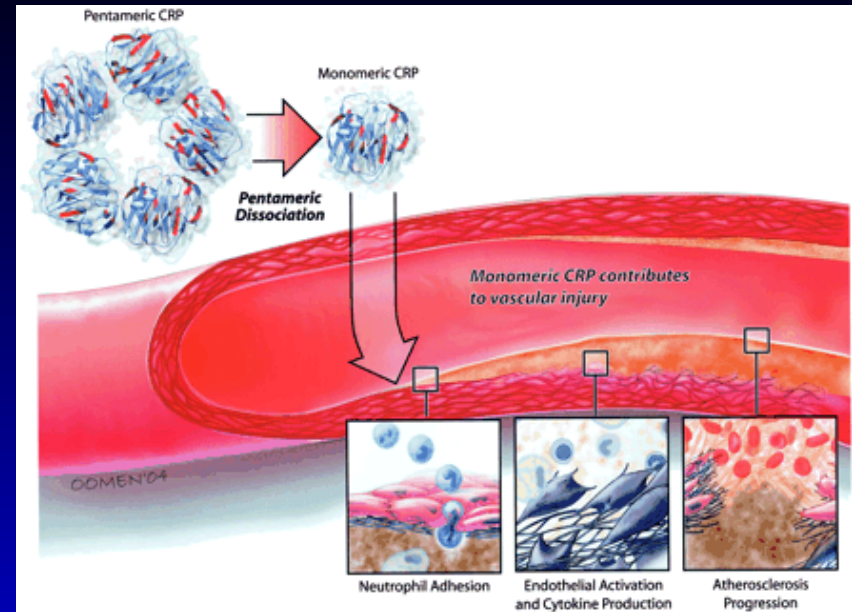


# CRP

*Νέος καρδιακός δείκτης*



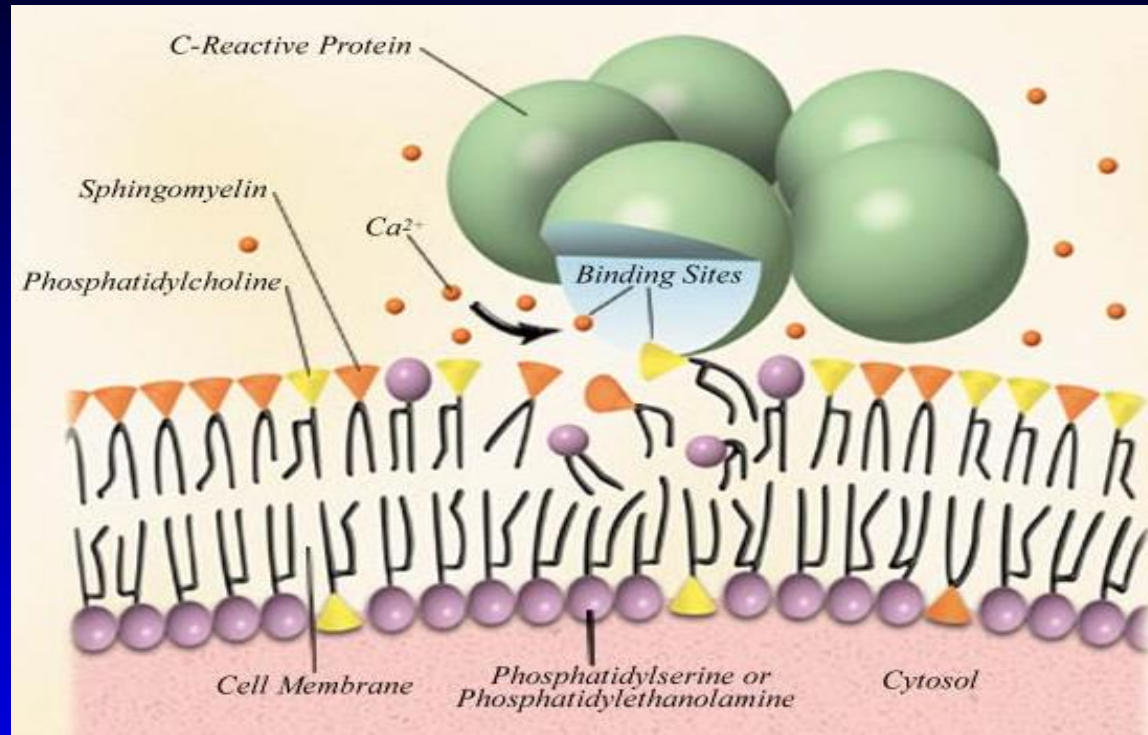
**Χρήστος Κρούπης**

**Βιοχημικός-Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD**

*Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Διαγνωστικής  
Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας,*

*Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Αττικόν Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο*

# Δομή CRP



Πενταμερές pentraxin family (συνολικό MB ~115 kDa)

C-polysaccharide *Streptococcus pneumoniae* (Tillet and Francis, 1930)

**C-reactive protein:** παρουσία  $Ca^{2+}$  δέσμευση σε φωσφοχολίνη εξωτ. μεμβράνης-  
Ενεργοποίηση συμπληρώματος

(Παραγωγή από ήπαρ μετά από επαγωγή με IL-6)

Επίπεδα εξαρτώμενα από πολυμορφισμούς στο CRP γονίδιο (π.χ. C1444T)

# Αξία CRP

- ❖ Συσχέτιση CRP ορού με ποσοστό δημιουργίας αλλά και με πιθανότητα ρήξης της αθηρωματικής πλάκας
- ❖ CRP επίπεδα αυξάνουν κατά τον ίδιο τρόπο όπως και άλλοι φλεγμονώδεις παράγοντες στην αθηρωμάτωση (surrogate marker)
- ❖ Αύξηση CRP στα οξέα στεφανιαία επεισόδια (ακόμα και με απουσία νέκρωσης του μυοκαρδιακού ιστού)
- ❖ Προβλεπτική αξία για οξέα καρδιαγγειακά επεισόδια σε καρδιαγγειακούς ασθενείς π.χ. με ασταθή στηθάγχη και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη, υπέρταση
- ❖ Προγνωστική αξία για επαναστένωση σε ασθενείς μετά από PTCA
- ❖ *Αξία και στο screening φυσιολογικού πληθυσμού για κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων?*

## Γιατί CRP και όχι άλλοι δείκτες?

- Αξιόπιστη εργαστηριακή μέτρηση πλέον
  - Για μετρήσεις  $<0,3$  mg/L
  - Μικρή βιολογική διακύμανση – μικρή αύξηση με ηλικία
  - Προτυποποίηση με CRM 470
- Εύρεση ορίων αναφοράς και σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου
  - Διάμεσος τιμή στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό **1,65 mg/L**
- Δυνατότητα θεραπευτικής φαρμακευτικής παρέμβασης

# Μεθοδολογίες μέτρησης CRP

- ❖ Παλιότερες μέθοδοι με εύρος 3-8 mg/L
- ❖ Dade Behring's ανοσονεφελομετρική μέθοδος (μονοκλωνικά αντισώματα έναντι ανθρώπινης CRP)
  - ❖ Εγκριθέν από FDA το 1998 ως βοήθημα στην αξιολόγηση κινδύνου
  - ❖ και το 2004 *CardioPhase™ hsCRP* ως «independent risk factor»
- ❖ Αναλυτική ευαισθησία: 0,18 mg/L **hs-CRP (CRP υψηλής ευαισθησίας)**
- ❖ Τιμές αναφοράς <3 mg/L (για λοίμωξη)

# Λήψη ιστορικού πριν την αιμοληψία

**Έλεγχος στο διάστημα των προηγούμενων δύο εβδομάδων:**

**A)** Ύπαρξης λοίμωξης, γρίπης, πυρετού, εμβολιασμού, τρυπήματος στο δέρμα οποιασδήποτε μορφής, πόνου στη μέση, πονοκεφάλου, ιατρικής ή οδοντιατρικής θεραπείας

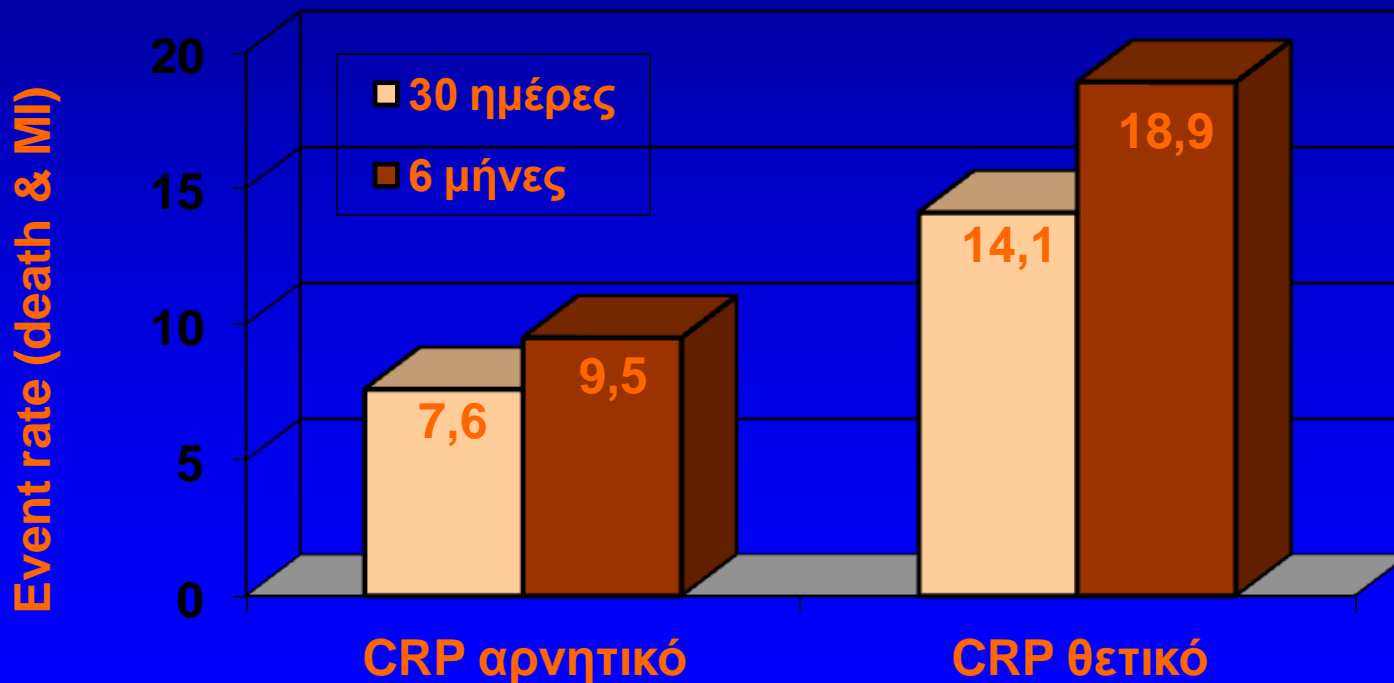
**B)** Ύπαρξης αλλαγών σε: διαιτητικές συνήθειες, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εντατική εργασία οποιασδήποτε μορφής, χρήση πολυβιταμινών, θεραπεία με ασπιρίνη, στατίνες, αντιβιοτικά, θεραπεία αναπνευστικού

# Οδηγίες Μέτρησης

- ♥ Μέτρηση hs-CRP σε δύο αιμοληψίες (χρήση ΜΟ, 2 weeks apart)
- ♥ Αξιολόγηση αποτελεσμάτων hs-CRP (πάντα σε mg/l)
  - Χαμηλού Κινδύνου < 1 mg/l
  - Μέσου Κινδύνου 1- 3 mg/l
  - Υψηλού Κινδύνου > 3 mg/l
- ♥ Εάν hs-CRP > 10 mg/l υποψία εστία πιθανής λοίμωξης ή άλλης φλεγμονής. Εάν συνεχώς αυξημένα επίπεδα hs-CRP (>10 mg/l) μετά από 3 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις → πιθανώς καρδιοαγγειακής αιτιολογίας
- ♥ Αξιολόγηση χρήσιμη σε ασθενείς με γνωστή ασθένεια των στεφανιαίων ή με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, εμφραγμάτων, επαναστενώσεων (σε ασθενείς από αγγειοπλαστικές) → κινητοποίηση και αλλαγή συνηθειών
- ♥ Δεν ενδείκνυνται οι εν σειρά μετρήσεις της hs-CRP
- ♥ Όχι screening hs-CRP ή άλλων κυτταροκινών στον γενικό πληθυσμό (?)

# Προγνωστική αξία της hs-CRP σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη

Κατηγοριοποίηση του κινδύνου με την hsCRP σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη στην CAPTURE μελέτη



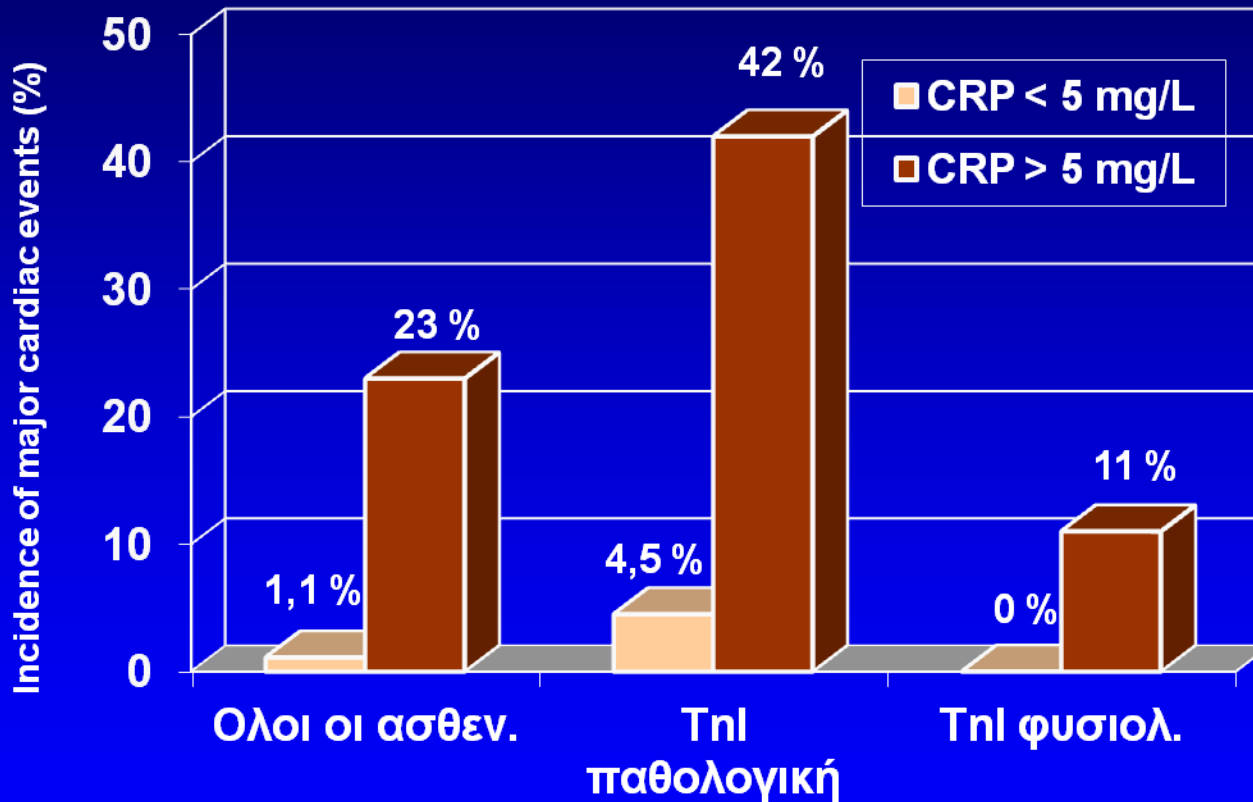
CRP θετικό:  
> 5 mg/L

Heeschen C, *J Am Coll Cardiol* (2000);35:1535-42



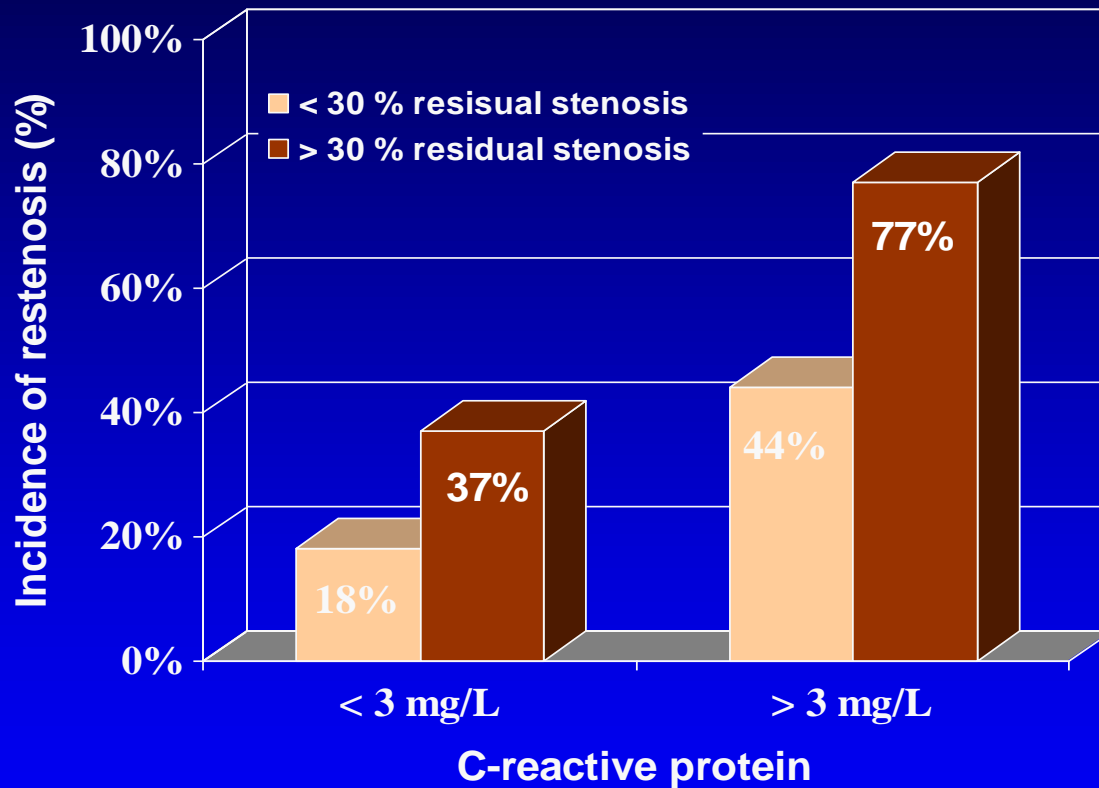
# hs-CRP προγνωστική αξία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή NQMI

(ανεξάρτητη και αθροιστική από TnI)



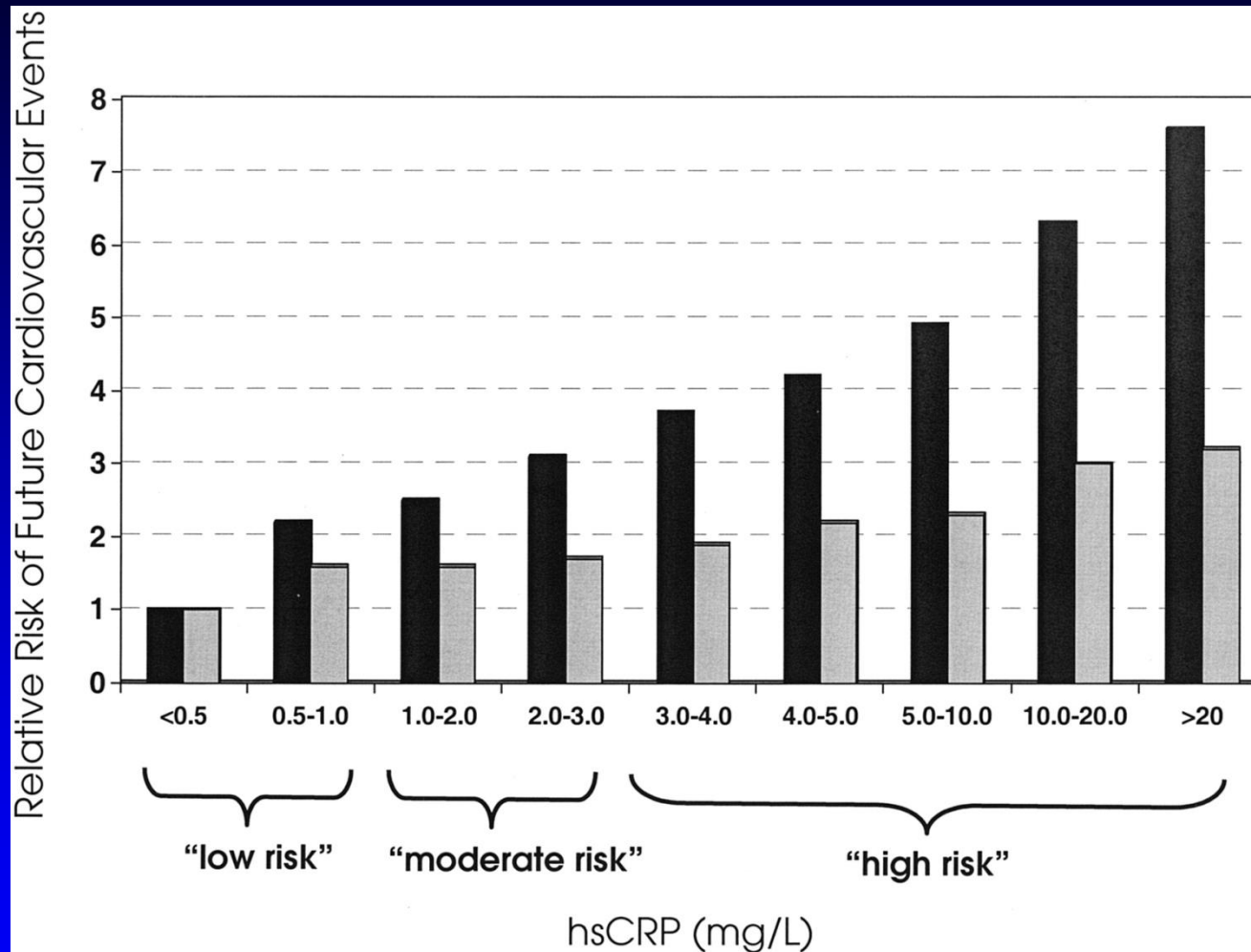
Συμβάματα εντός 6 μηνών (θάνατος, MI, σοβαρή ασταθή στηθάγχη)

# Επαναστένωση μετά από ΡΤCΑ



*Τιμές CRP πριν την επέμβαση*

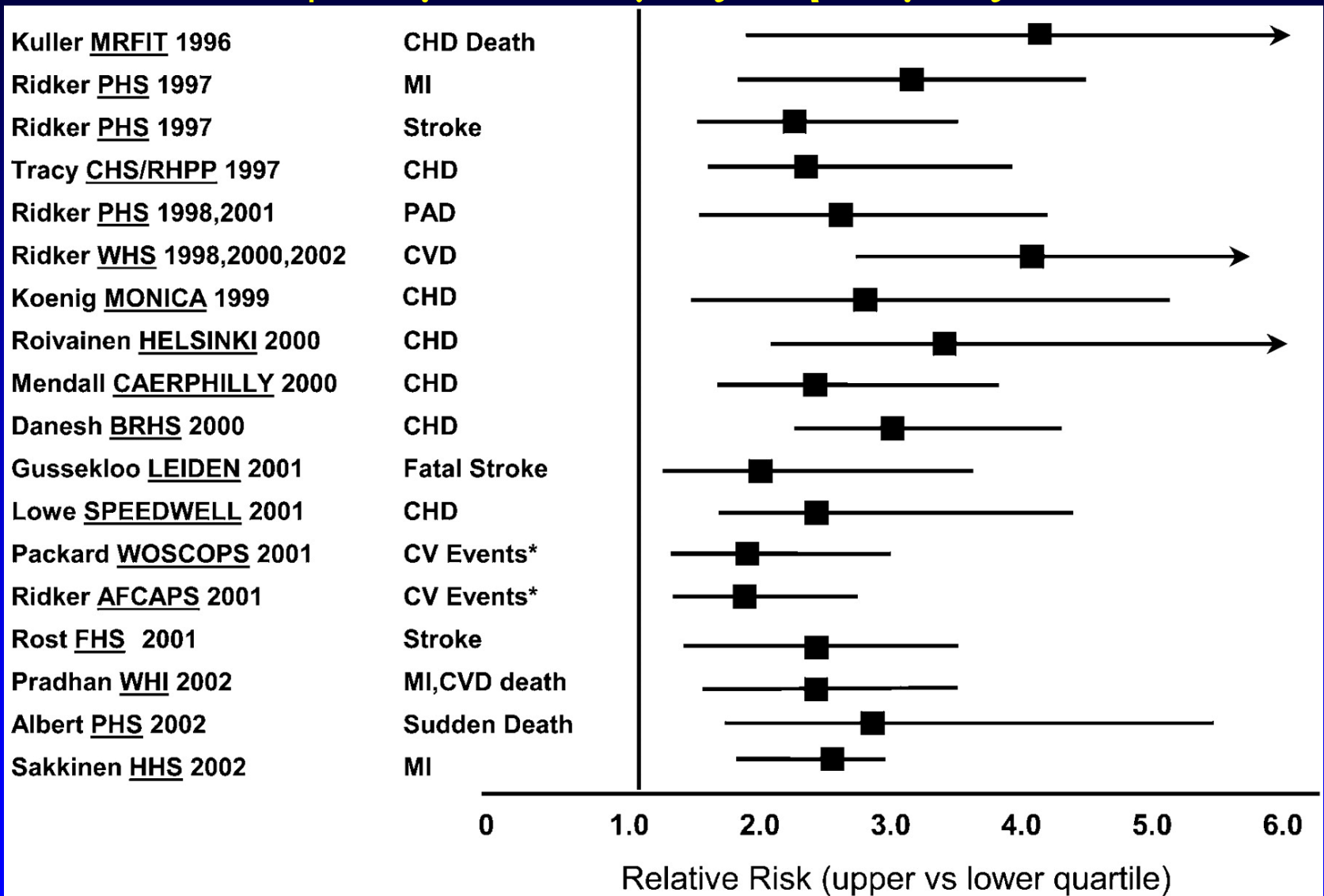
# CRP & Καρδιοαγγειακή νόσος



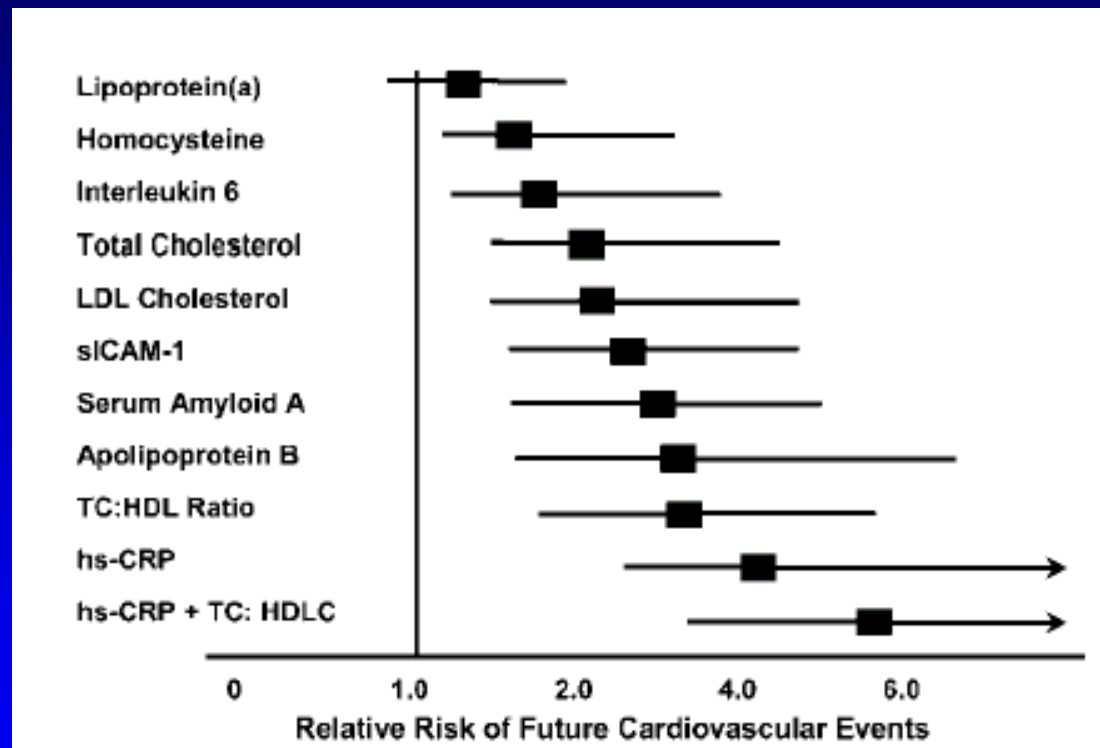
Γραμμική συσχέτιση καρδιαγγειακού κινδύνου με όλο το φάσμα των συγκεντρώσεων της hs-CRP στον γενικό πληθυσμό

*Ridker PM, Cook N, Circulation (2004); 109:1955-1959*

# CRP ως παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια σε «φαινομενικά» υγιείς πληθυσμούς

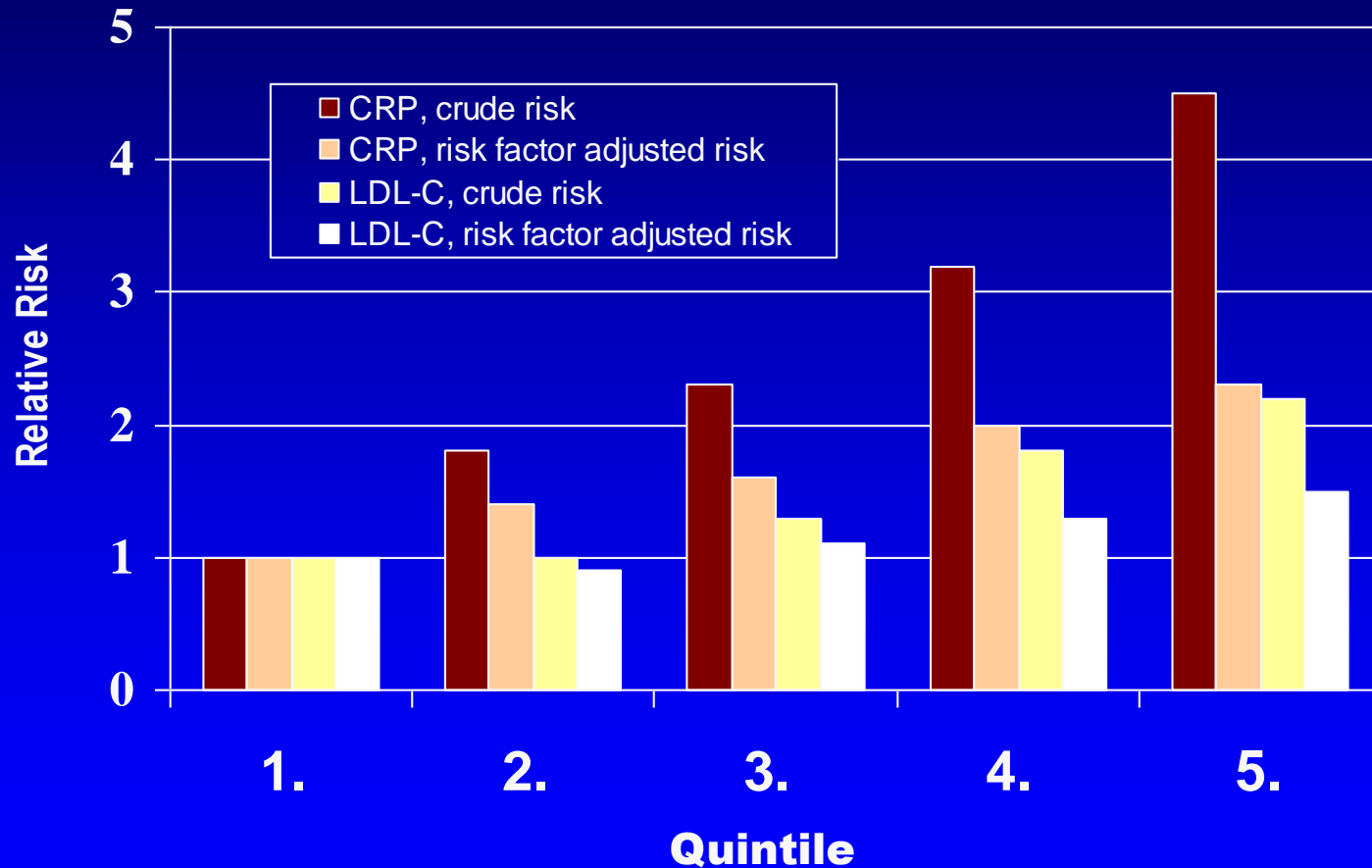


# CRP ως παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια σε «φαινομενικά» υγιείς γυναίκες (WHS μελέτη)



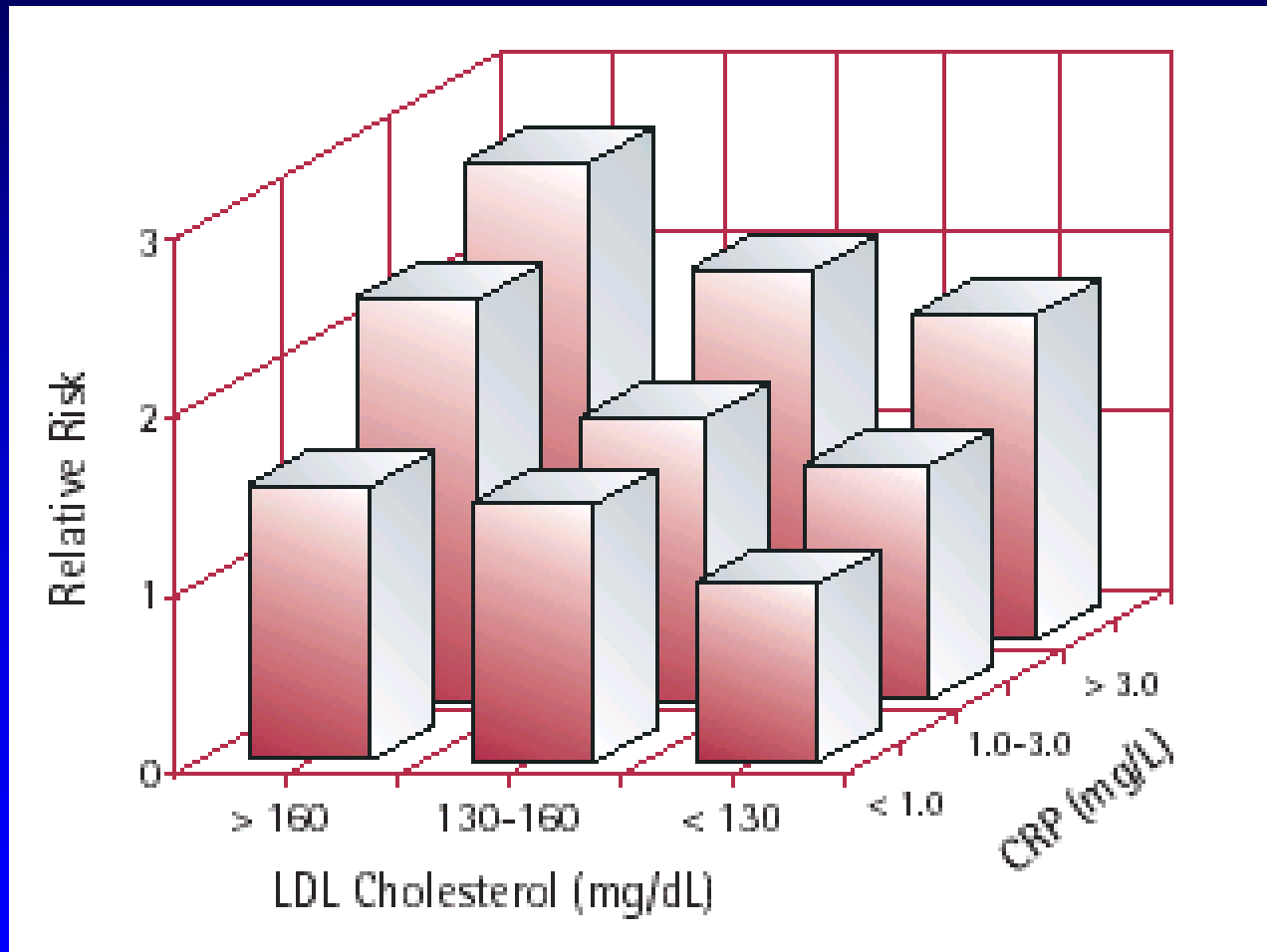
# CRP ισχυρότερος προβλεπτικός δείκτης από LDL σε φαινομενικά «υγιή» πληθυσμό

(total  $n=27.939$  - cardiovascular events  $n=571$ )



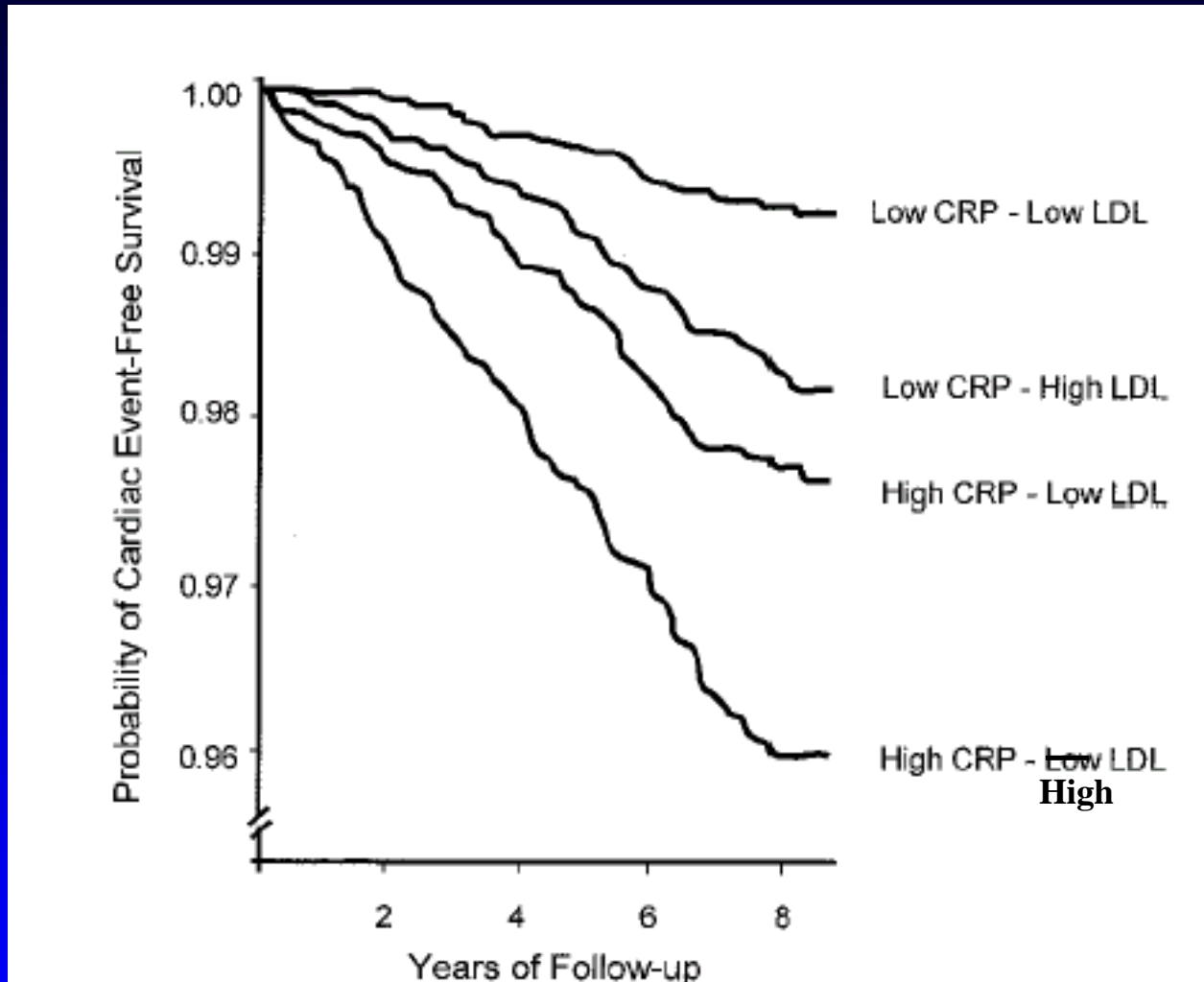
# Αλγόριθμος CRP με LDL-Chol σε φαινομενικά «υγιή πληθυσμό»

(total n=27.939 - cardiovascular events n=571)



*CRP*  
ανεξάρτητος  
και  
αθροιστικός  
δείκτης

# CRP-LDL σε φαινομενικά «υγιή πληθυσμό» (n=27.939)



Ridker PM, *Circulation* (2003); 107:363-369

**Αναγνώριση ύπαρξης κινδύνου στον πληθυσμό με high-CRP –low LDL!!!**

**High LDL**



# Συσχέτιση με θεραπευτική αγωγή

Φαινότυπος **high CRP-low LDL** στο 25% του γενικού πληθυσμού (Jupiter μελέτη)

Αλλαγή συνηθειών (δίαιτα, βάρος, κάπνισμα, φυσική άσκηση)

Θεραπεία με **στατίνες** μείωσε τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα κατά 42% στους ασθενείς με τον παραπάνω φαινότυπο

Συνδυασμός με **ασπιρίνη**

Μείωση επιπέδων CRP κατά 15-25% μόλις 6 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας με στατίνη