

Per Tornvall, docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm (*per.tornvall@ks.se*)
John Pernow, docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Lars-Olof Hansson, docent, verksamhetschef, klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

C-reaktivt protein möjlig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom

■ Mätning av C-reaktivt protein (CRP) är en av de vanligaste undersökningarna i modern svensk sjukvård och har till stor del ersatt »sänkan« som indikator på pågående inflammatorisk sjukdom. CRP tillhör en grupp proteiner, s k pentraxiner, och utgör en del av det akuta inflammationssvaret vid t ex akuta infektionssjukdomar. Andra kända pentraxiner är serumamyloidprotein, som återfinns i amyloida plack, och pentraxin 3, som bl a påvisats i aterosklerotiska plack.

Namnet C-reaktivt protein kommer av det faktum att CRP binder till fosforylkolin, som ingår i C-polysackariden på kapseln på pneumokocker. Efter bindning till fosforylkolin på bakteriekapslar eller till liknande strukturer på sönderfallande celler binder CRP komplement via den klassiska vägen (C1q). Alternativt kan CRP-komplexet också tas upp direkt av fagocyterande celler via en ospecifik Ig-receptor (CD32) (Figur 1). CRPs funktion kan därmed liknas vid en primitiv och ospecifik antikropp.

CRP produceras framför allt i levern via stimulering av cytokiner, där interleukin-6 (IL-6) synes vara mest betydelsefull. Även kvinnliga och manliga könshormoner kan modulera CRP-produktionen. Plasmakoncentrationen av CRP stiger 100–1 000 gånger vid t ex bakteriella infektioner. På senare tid har det blivit möjligt att mäta relativt låga CRP-nivåer och därmed även små förändringar av koncentrationen via högkänslig metodik (hsCRP) [1].

Denna artikel redogör för data som visar att CRP mätt med högkänslig metodik är en riskmarkör och en möjlig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Vidare diskuteras CRPs möjliga patofysiologiska betydelse, effekten av läkemedelsbehandling på CRP-nivåer samt om vi bör mäta hsCRP i praktiskt kliniskt arbete.

CRP som riskmarkör

Ett flertal prospektiva studier på friska personer har visat att en liten förhöjning av CRP, även klart under 10 mg/l, som är den lägre detektionsgränsen för många rutinundersökningsmetoder för CRP, är associerad med ökad risk för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos både kvinnor och män [2, 3].

Enligt dessa studier, som tagit hänsyn till rökning och flera andra riskfaktorer, ökar risken för framtida hjärt-kärlsjukdom successivt med stigande CRP-nivåer. Redan nivåer kring

SAMMANFATTAT

C-reaktivt protein (CRP) är associerat med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom hos friska personer och med återinsjuknande för patienter med dokumenterad kranskärlssjukdom.

Ett flertal experimentella studier har visat att CRP kan spela en aktiv roll vid uppkomsten av ateroskleros.

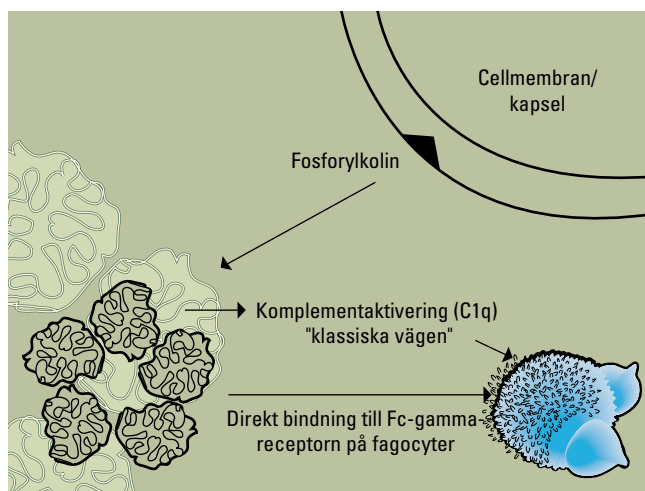
Kolesterolsänkande behandling med statiner sänker förhöjda CRP-nivåer.

Analys av högkänsligt CRP kan i framtiden komma att ingå i en riskfaktoranalys inför primärpreventiv behandling av hjärt-kärlsjukdom.

2 mg/l medför mer än en dubblerad risk jämfört med värden kring 1 mg/l.

Nyligen har en stor prospektiv studie visat att CRP har ett större prognostiskt värde än low-density-lipoprotein(LDL)-kolesterol hos friska kvinnor [4], vilket har rönt stor uppmärksamhet. När det gäller jämförelser mellan CRP och andra markörer för inflammation föreligger få studier. Ridker och medarbetare har i ovan nämnda studier visat att CRP är en oberoende riskfaktor för framtida hjärt-kärlsjukdom, även när man väger in plasmakoncentrationer av adhesionsmolekyler och IL-6 hos kvinnor [3] och fibrinogen hos män [2]. I en annan studie visade samma forskargrupp att CRP, men inte fibrinogen, kan prediktera framtida perifer arteriell kärlsjukdom hos män [5].

CRP har vidare visats ha ett prognostiskt värde hos patienter med akut koronart syndrom (instabil angina pectoris/icke-Q-vågshjärtinfarkt) samt vid koronar angioplastik [6, 7]. Av intresse är att förhöjda plasmakoncentrationer av CRP är associerat med död men inte med hjärtinfarkt vid akut koronart syndrom [6]. Däremot är CRPs prognostiska betydelse mer oklar efter hjärtinfarkter med ST-förhöjning [8]. Tabell I visar en översikt över dessa citerade studier; för ytterligare re-



Figur 1. Effekterna av C-reaktivt protein.

dogörelse för kliniska studier av CRP och andra markörer för inflammation se [9].

CRP som riskfaktor

Man har även börjat intressera sig för möjligheten att CRP inte bara är en markör utan att CRP aktivt bidrar till uppkomsten av hjärt-kärlsjukdom. Ett flertal studier har visat att CRP förekommer i aterosklerotisk men inte i normal kärlvägg [10]. Vidare har en studie påvisat RNA för CRP i aterosklerotisk kärlvägg, vilket skulle tala för lokal produktion [11]. Cellstudier har visat att CRP stimulerar endotelet till att producera adhesionsmolekyler, som binder monocyter till endotelet [12]. CRP hämmar också produktionen av kväveoxid (NO) i endotelceller genom en direkteffekt på det NO-bildande enzymet [13]. Denna effekt kan vara både proaterogen genom bortfall av hämning av monocytrekrytering och glatt muskelcellstillväxt samt prokoagulerande genom bortfall av NOs hämmande effekt på trombocyter. CRP tycks dessutom stimulera till frisättning av den vasokonstriktoriska och inflammatoriska peptiden endotelin-1 från endotelet. Denna effekt bidrar ytterligare till monocytrekrytering via ett ökat uttryck av adhesionsmolekyler [14]. CRP stimulerar även bildningen av monocytkemotaktiskt protein (MCP, monocyte chemotactic protein), som bidrar till att ta upp monocyter till kärlväggen [15].

Vidare har CRP förmåga att binda både nativt och oxiderat LDL och stimulera till upptag av CRP-LDL-komplexet via

receptorer på makrofager, varvid dessa ombildas till skumceller [16]. CRP stimulerar också monocytter till att producera vävnadsfaktor (tissue factor), som anses vara den viktigaste prokoagulerande substansen vid plackruptur [17].

Sammantaget talar dessa cellbiologiska studier för att CRP kan ha egenskaper som bidrar till utveckling av ateroskleros och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom.

Behandlingseffekter

I takt med den ökade kunskapen om CRP har intresset stigit för möjligheten att sänka CRP-nivåer genom behandling, för att om möjligt minska risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Livsstilsförändring i form av viktnedgång har hos kvinnor visats sänka CRP-nivåer, förmodligen via sänkta nivåer av IL-6 [18]. Acetylsalicylsyra (ASA) har ansetts sänka CRP-nivåer, men en dubbelblind randomiserad studie har nyligen visat att CRP inte påverkas av ASA [19]. Betablockare har i observationsstudier visat sig vara associerade med låga CRP-nivåer [20].

Ett flertal placebokontrollerade randomiserade studier har visat att statiner sänker CRP-nivåerna i plasma [21]. Det anses att denna effekt medieras av statinernas antiinflammatoriska effekt, som är oberoende av den kolesterolsänkande effekten. Ett observandum är dock att data från studier av patienter som genomgår LDL-afäres, där man extrakorporalt avlägsnar LDL, har visat att denna åtgärd långsiktigt sänker CRP-nivåerna med 50 procent, vilket möjligen talar för att kolesterolsänkningen i sig är av betydelse [22].

Hötkänsligt CRP i kliniskt bruk

Frånför allt i USA pågår en intensiv debatt om huruvida hsCRP ska ingå i en riskfaktorbedömning vid ställningstagande till primärpreventiv behandling av hjärt-kärlsjukdom. En bidragande orsak till detta torde vara en amerikansk studie där man sett att den gynnsamma effekten av statiner på insjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos friska personer med normala kolesterolvärden endast ses vid förhöjda CRP-värden [23]. Dessa resultat bör bekräftas i ytterligare studier, då de inte var det primära målet med studien.

Ett syfte med att analysera hsCRP skulle således kunna vara att selektera ut friska individer med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom för behandling med t ex statiner. En förutsättning för att undersöka hsCRP i en riskfaktoranalys är att det finns väldokumenterad CRP-sänkande behandling med morbiditets- och mortalitetssänkande effekter. Vidare torde hsCRP kunna användas vid inflammatoriska sjukdomar, som t ex reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom eller njur-

Tabell 1. Översikt över citerade studier. OR = oddskvot (95 procents konfidensintervall). ACS = akut koronart syndrom (instabil angina pectoris/icke-Q-hjärtinfarkt). PCI = perkutan koronar angioplastik.

Referens	OR	Statistisk korrektion	Mätvärde	Material	Uppföljning
[2]	2,9 (1,8–4,6)	Risikfaktorer inklusive lipider och fibrinogen	Hjärtinfarkt	Friska män	8 år
[3]	1,5 (1,1–2,1)	Risikfaktorer inklusive lipider och andra inflammationsmarkörer	Hjärtinfarkt, revaskularisering och död	Friska kvinnor	3 år
[4]	2,3 (1,6–3,4)	Risikfaktorer inklusive lipider	Hjärtinfarkt, slaganfall, revaskularisering och död	Friska kvinnor	8 år
[5]	2,8 (1,3–5,9)	Risikfaktorer inklusive lipider och fibrinogen	Claudicatio, revaskularisering	Friska män	9 år
[6]	1,19 (1,05–1,35) 0,94 (0,85–1,04)	Risikfaktorer inklusive aktuell medicinering	Död, hjärtinfarkt	Kranskärslssjuka med ACS	30 dagar
[7]	3,7 (1,5–9,0)	Risikfaktorer samt faktorer relaterade till proceduren	Hjärtinfarkt och död	Kranskärslssjuka som genomgått PCI	30 dagar

svikt, för att bättre monitorera effekten och optimera den antiinflammatoriska behandlingen. Ett annat tänkbart användningsområde är riskstratifiering på akutmottagningar för patienter med bröstsmärta med normalt EKG som ett komplement till mer traditionella hjärtmarkörer.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Molecular Immunology* 2001;38:189-97.
2. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
4. 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.
5. 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.
6. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al; GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV sub-study. *J Am Coll Cardiol* 2003;19:916-24.
7. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
8. Bennermo M, Held C, Hamsten A, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO, Tornvall P. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* [in press].
9. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
11. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Ceneration of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
12. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:1265.
13. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
16. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
17. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercelotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
18. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2000;105:564-9.
19. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269-74.
20. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.
21. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
22. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158:495-8.
23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM for the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

C-reactive protein potential risk-factor for cardiovascular disease

Per Tornvall, John Pernow, Lars-Olof Hansson

Läkartidningen 2003;100:2691-3

C-reactive protein (CRP) is a protein produced mainly in the liver upon stimulation by interleukin-6. CRP is part of the acute phase response to inflammation and plasma concentrations rise 100-1000 times in patients with for example bacterial infections. High sensitive methods have made it possible to measure and compare low CRP levels in plasma. Prospective studies have shown that increased but comparatively low plasma CRP concentrations are associated with future coronary heart disease (CHD) in healthy individuals and in patients with known CHD. Further support for an important role for CRP comes from in vitro studies that have suggested that the CRP protein is intimately and actively involved in the atherosclerotic process. This has stimulated the interest for clinical evaluation and treatment of increased plasma CRP levels.

Correspondence: Per Tornvall, Dept of Cardiology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (per.tornvall@ks.se)