

Högsensitivt CRP indikerar risk för att utveckla hypertoni

I tidigare studier har förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) visat sig associerat med förhöjd risk för kardiovaskulära händelser som hjärtinfarkt och stroke. Paul M Ridker vid Harvard Medical School sitter vid rodret även vid denna CRP-studie. Man använde blodprov från den sedan 1992 pågående Womens Health Study, som är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att studera effekten av lågdos ASA och vitamin E i primärpreventivt syfte mot kardiovaskulär sjukdom och cancer.

Inklusionskriterier var kvinnor över 45 år som arbetar inom sjukvården och som inte hade någon tidigare kardiovaskulär sjukdom eller cancer. Från en subpopulation av 27 939 personer där högsensitivt CRP hade analyserats utfördes studien på 20 525 kvinnor som hade initialt systoliskt blodtryck under 140 mm Hg och diastoliskt under 90 mm Hg. Under en uppföljningstid på 7,8 år i snitt utvecklade 5 365 personer hypertoni, definierat som antingen egenrapporterade blodtryck överstigande 140/90 mm Hg, påbörjad hypertoni med medicinering eller av läkare erhållen diagnos hypertoni.

Personerna delades in i grupper baserade på CRP-nivån vid inklusionstillfället. Statistiska analyser gjordes både på en indelning i fem olika CRP-nivåer och på en mer klinisk indelning i tre nivåer av CRP <1, 1–3 och >3 mg/l. I samtliga modeller fanns en signifikant linjär trend ($P < 0,001$) med ökande risk för hypertoni med stigande CRP. I tregruppsmodellen var relativa riskerna 1,00, 1,16 och 1,42 för att utveckla hypertoni efter det att man i Cox regressionsanalyser tagit hänsyn till andra riskfaktorer såsom ålder, BMI, diabetes, hyperkolesterolemi, rökning, motionsvanor, alkoholkonsumtion, hereditet för hjärtinfarkt före 60 års ål-

der, postmenopausal hormonterapi och tilldelad behandling i studien.

Olika modeller för analyser med såväl striktare kriterier för hypertoni som striktare urval av patienter (endast de utan vissa kända riskfaktorer eller med ännu lägre initiala blodtryck) användes med liknande slutresultat. I samtliga modeller kvarstod CRP som en oberoende riskfaktor för framtida hypertoni.

Författarna konkluderar att deras resultat stödjer att inflammation kan vara en orsak till att hypertoni utvecklas. CRP har rapporterats minska produktionen av kväveoxid i endotelceller och skulle indirekt kunna gynna vasokonstriktion, leukocyttaggregation, trombocytaktivering, oxidation och trombotisering. Uppreglering av angiotensin typ I-receptorer samt ökning av PAI-1 (plasminogen aktivator inhibitor 1) är tidigare rapporterade som möjliga mekanismer genom vilka CRP skulle kunna bidra till att utveckla hypertoni.

Artikeln väcker några viktiga frågor

- Har CRP en patogenetisk effekt i utvecklingen av arterioskleros och hypertoni?
- Vad orsakar denna lågradiga inflammation hos personer utan några tecken på infektion eller autoimmun sjukdom?
- Kan mediciner som reducerar CRP (t ex statiner eller ASA) hjälpa till att förhindra utveckling av hypertoni?

Den klassiska frågan om vad som kom först, hönan eller ägget, infinner sig även här. Är hypertoni respektive arterioskleros primärt immunologiska sjukdomar eller är de sekundärt immunologiskt medierade? Ovan har nämnts flera tänkbara vägar hur CRP skulle kunna verka, och

dessutom finns bevis för att CRP binder till oxiderat kolesterol men inte till normalt kolesterol. Hos till synes friska personer ligger CRP på 1,5 mg/l i genomsnitt. Dess relation till kardiovaskulär sjukdom har påvisats i flertalet studier, och vi vet från dessa att CRP >3 mg/l före PCI är associerat med en signifikant ökad risk för tidiga komplikationer och restenos, liksom CRP >3 mg/l före CABG (coronary artery bypass grafting) predicerar en femfaldigt ökad risk för nya ischemiska händelser de närmast efterföljande åren.

Övervikt och det metabola syndromet är bevisligen associerade med den lågradiga inflammatoriska processen, men långt från alla som utvecklar hypertoni och arterioskleros är överviktiga. Mediciner, som statiner, som sänker CRP har tidigare påvisats reducera risken för kardiovaskulära händelser även hos dem som har normala kolesterolvärden. Detta bevisar fortfarande inte att det är ett kausalt samband mellan CRP och händelserna. Bortom tvekan är dock att förhöjt CRP indikerar ökad risk för kardiovaskulära händelser.

Denna studie påvisar nu även ett samband mellan CRP och hypertoni, även då patienter med kardiovaskulära händelser exkluderas från analyserna. Inom det nationella registret för hjärtintensivvård, RIKS-HIA, har vi sedan januari 2003 inkluderat CRP bland de variabler som registreras just med tanke på dess prognostiska värde.

Ulf Stenestrand
ulf.stenestrand@lio.se

Sesso HD, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.

Ärver vi vår förväntade livslängd med X-kromosomen?

Ett flertal studier har de senaste åren visat ett samband mellan telomerlängd och biologiskt åldrande. Längden på telomererna har visats oberoende korrelera med överlevnad både hos individer och i cellkulturer.

Telomererna utgör ändarna av våra kromosomer. Vid födseln har kroppens alla celler ungefär lika långa telomerer, men sedan minskar de i längd under åldrandet. Vid celldelningen förkortas telomererna.

Telomerlängden har visats vara olika i olika familjer. I en studie nyligen publicerad i *Lancet* har författarna studerat hur telomerlängden ärvs. Studien omfattade 227 individer, 128 föräldrar, 83 sö-

ner och 116 döttrar. Sammanlagt kunde 34 far-son-par, 47 far-dotter-par, 51 mor-son-par och 71 mor-dotter-par studeras. Författarna fann en starkt signifikant minskning av telomerlängden med ökande ålder både hos män och hos kvinnor. Ålder förklarade 26,5 procent av variationen i telomerlängd. Kön och rökning var också signifikant korrelerade med telomerlängd men förklarade endast 1,2 och 1,7 procent av variansen.

Intressant nog var mödrarnas telomerlängd korrelerad med både deras söners och deras döttrars telomerlängd. Däremot korrelerade fädernas telomerlängd bara med döttrarnas telomerlängder men inte med deras söners.

Det fanns inte något statistiskt samband mellan makars telomerlängd. Syskons telomerlängder var starkt korrelerade till varandra.

Författarna konkluderar därför att deras data bäst förklaras med att vi sannolikt ärver vår telomerlängd via X-kromosomen och att åldrandet är en företeelse som delvis styrs via ett X-bundet arv.

Kjell Tullus
tulluk@gosh.nhs.uk

Nawrot TS, et al. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004;363(9408):507-10.