

Ina Annerås, Martin A. Sarre. Kull 2011

*Veileder: Professor Hasse Melbye MD PhD, forskningsleder, Allmenntedisinsk
forskningsenhet, Institutt for samfunnsmedisin*

Endring av CRP i en populasjon – en kohortestudie

Rapport: MED-3950 Femteårsoppgaven Kull 2011

*Tromsø: Profesjonsstudiet Medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges
arktiske universitet 2016.*

Forord

Oppgaven ble påbegynt senhøsten 2014 da vi startet jakten på aktuelle tema å ta for oss. Vi landet på at noe innen allmenn eller samfunnsmedisin kunne være det mest interessante. Tidlig på nyåret 2015 forespurte vi Professor Melbye om han kunne ha noe egnet til tema for femteårsoppgave. Det viste seg at han hadde et godt alternativ der en kunne ta for seg sensitive målinger av C-reaktivt protein og et forholdsvis stort utvalg av variabler. Valget falt initialt på BMI, røyking og bruk av medikamentene Statiner og Inhalasjonssteroider.

Datasettet fikk vi fra Tromsøundersøkelsens runde 5 og 6. Tromsøundersøkelsen har tidligere vært finansiert i sin helhet av UiT, Helse Nord RHF, Universitetssykehuset Nord-Norge og ulike forskningsfond. I 2015 ble det i tillegg bevilget penger til Tromsøundersøkelsen over statsbudsjettet.

Arbeidsfordelingen har fått en naturlig todeling, der begge har vært involvert i alle momenter i prosessen. Når det kom til å produsere det skriftlige har vi delt opp hver sine delkapitler og deretter gått gjennom disse sammen for redigering og utbedring. Ina har hatt hovedansvaret for Metode og materiale med disse underkapitler. Martin har hatt hovedansvaret for Innledningen og dertilhørende underkapitler. Det øvrige har i stor grad blitt utarbeidet sammen, herunder også tabeller og den statistiske analysen.

Vi vil rette en stor takk til vår veileder Professor Hasse Melbye som har bistått oss med navigasjonen gjennom et forholdsvis nytt og uoversiktlig terreng, samt bidratt med gode tilbakemeldinger og vært tilgjengelig ved behov.

Dato: 30.05.16

Ina Annerås

Martin A. Sarre

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	III
Innledning.....	1
C-reaktivt protein	1
Innflammasjon	2
CRP, inflammasjon og atherogenese.....	3
CRP og statiner	4
CRP og røyking.....	5
CRP og inhalasjonskortikosteroider (ICS)	5
CRP, vekt og trening.....	6
CRP og kjønn	6
CRP og østrogentilskudd (Hormone replacement therapy, HRT).....	7
Metode og materiale.....	8
Tromsøundersøkelsen.....	8
Deltakere og undersøkelser	9
Statistisk analyse.....	10
Arbeidsprosess	11
Resultat	12
Karakteristika.....	12
Normalfordeling.....	14
CRP og kjønn, alder, selvrapportert sykdom	16
CRP og BMI, røyking, medikamenter.....	16
Multivariabel analyse.....	19
Diskusjon.....	21
Styrker og svakheter	22
Konklusjon.....	23
Referanser.....	24
Figurer	
Figur 1.....	2
Figur 2.1.....	15
Figur 2.2.....	15
Tabeller	
Tabell 1 Karakteristika.....	13
Tabell 2 Gjennomsnitt og geometrisk gjennomsnitt hs-CRP.....	17
Tabell 3 CRP og CRP-endring BMI, røykevaner og medisinbruk.....	18
Tabell 4 CRP og CRP-endring kjønn, alder og sykdom.....	19
Tabell 5 Multivariabel analyse.....	20

Sammendrag

Bakgrunn

Tidligere studier har funnet en assosiasjon mellom kronisk forhøyet high sensitive C-reaktivt protein (hs-CRP) og økt risiko for hjerte-karsykdom (CVD) og dødelighet, ischemisk slag og dødelighet fra flere typer kreft og lungesykdommer. Det har også blitt observert at røyking, Hormon Replacement Therapy (HRT), økende BMI og alder er sterkt knyttet til forhøyede CRP verdier, samt at statinbruk kan assosieres til lavere habituell CRP. Studier på Inhalasjonkortikosteroider (ICS) og CRP viser sprikende resultater. Formålet med dette prosjektet var å videre undersøke hvordan endringer i statinbruk, BMI, røyking og ICS-bruk påvirker hs-CRP over tid i en voksen befolkning.

Metode og materiale

I en prospektiv kohortstudie med 3938 deltakere, med en gjennomsnittlig alder på 61.3 år, ble endringen i CRP over 6 år evaluert i forhold til alder, kjønn, BMI, endring i BMI, røykevaner, statinbruk og ICS-bruk. I tillegg er det gjort statistiske analyser som inkluderer HRT, astma/KOLS, CVD og symptomer på luftveisinfeksjoner for å ytterligere kunne belyse vårt forskningsspørsmål. Det er brukt data fra Tromsøundersøkelsen, en stor repetert befolkningsundersøkelse, og deltakere med CRP-verdier fra både den femte Tromsøundersøkelsen (Tromsø 5) og den sjettede Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6) er inkludert. Med 6 års intervall ble hs-CRP, vekt og høyde målt og informasjon om livstil, sykdommer og medikamentbruk innhentet ved bruk av spørreskjema.

Resultat

Median CRP i Tromsø 5 var for hele studiepopulasjonen 1.50 mg/L i Tromsø 5 og 1.49 mg/L i Tromsø 6. Gruppen som ikke brukte statiner hadde median CRP 1.48 mg/L i Tromsø 5 og 1.53 mg/L i Tromsø 6. Statinbrukere hadde median CRP 1.33 mg/L i Tromsø 5 og 1.32 mg/L i Tromsø 6, en ikke signifikant endring jamført med ikke-statinbrukere. Det ble funnet en median CRP på 1.76 mg/L i Tromsø 5 og 1.47 mg/L i Tromsø 6 i gruppen som startet på statiner. Denne reduksjonen var signifikant jamført med ikke-brukere. I gruppen som sluttet med statiner ble det funnet en signifikant økning i median CRP sammenholdt med ikke-brukere, fra 1.36 mg/L i Tromsø 5 til 1.60 mg/L i Tromsø 6. Deltakerne med BMI reduksjon ≥ 2 hadde median CRP 1.76 mg/L i Tromsø 5 og 2.18 mg/L i Tromsø 6. Gruppen med BMI økning ≥ 2 hadde median CRP 1.85 mg/L i Tromsø 5 og 1.47 mg/L i Tromsø 6. Begge disse gruppene hadde signifikant endring i CRP sammenliknet med gruppen uten endring i BMI. CRP-endringen hos de som startet med ICS, de som sluttet med ICS og ICS brukere i hele perioden var ikke signifikant sammenliknet med ikke-brukere. Det ble funnet en signifikant økning i CRP hos de som sluttet å røyke jamført med ikke-røykere. Det ble observert en signifikant reduksjon i CRP blant de som sluttet med HRT sammenliknet med de som ikke brukte HRT.

Konklusjon

Studien viser en tydelig assosiasjon mellom oppstart/seponering av statinbehandling og CRP endring samt en assosiasjon mellom BMI endring og CRP endring, men ingen assosiasjon mellom oppstart/seponering av ICS og CRP endring. Det ble funnet et assosiasjon mellom økning i CRP og røykeslutt, et overraskende funn som delvis kan forklares av at det tidligere har blitt observert økt forekomst av røykeslutt blant individer med nydiagnostisert koronarsykdom eller KOLS.

Innledning

I en metaanalyse som inkluderte 160 309 deltakere publisert i The Lancet i 2010, ble det funnet en assosiasjon mellom kronisk forhøyet hsCRP-nivå og økt risiko for hjertekarsykdom og dødelighet, ischemisk slag, og dødelighet fra flere typer kreft og lungesykdommer [1]. Data fra Tromsøundersøkelsene har tidligere blitt brukt for å se på sammenhengen mellom CRP og blant annet statinbruk, bronkial luftstrøm, BMI, røyking og inhalasjonskortikosteroider. [2, 3]. Det har blitt observert at lav bronkial luftstrøm, hormonbehandling og økende alder var sterkt knyttet til økt CRP, samt at statinbruk kunne assosieres til lavere CRP mens inhalasjonskortikosteroider ikke kunne knyttes til noen signifikant endring [3]. Målet med denne oppgaven var å videre undersøke hvordan Statinbruk, BMI, røyking og ICS-bruk påvirker hs-CRP over tid i en voksen befolkning.

C-reaktivt protein

C-reaktivt protein (CRP) er et plasmaprotein som finnes i ulike varianter i flere arter i dyreriket og deltar i den systemiske responsen på inflammasjon. Tradisjonelt har en trodd at CRP produseres kun i lever som respons på inflammasjon, men mye tyder på produksjon også i ikke-hepatiske vev som epitelceller i luftveier og epitelceller i nyre [4, 5]. Oswald T. Avery (1877-1955) og medarbeidere ved *Hospital of Rockefeller institue of medical research* oppdaget CRP første gang da de forsøkte å finne behandling for pasienter med *Streptococcus pneumoniae*. Denne ble i 1930 beskrevet som fraksjon-C av Tillet og Francis Jr. som oppdaget et nytt antigen på *pneumococcus* og undersøkte reaksjonen mellom fraksjon-C (CRP) og sera fra pasienter med pneumoni [6]. De fant at dersom en kombinerte denne med sera fra pasienter tidlig i det akutte stadiet av sykdommen fikk man en sterkere reaksjon enn de som var kommet lengre i sykdomsforløpet og blitt friskere. I fatale tilfeller forble testen positiv frem til pasienten døde. Etter hvert ble det også oppdaget at denne reaksjonen ikke var spesifikk for bare *pneumococcus*, men var liknende også for andre mikrober. I en artikkel fra 1971 beskriver Volonakis og Kaplan liganden *phosphocholin* i celleveggen til *pneumococcus* som spesifikk for CRP [7] og etter den tid har en rekke andre ligander blitt beskrevet.

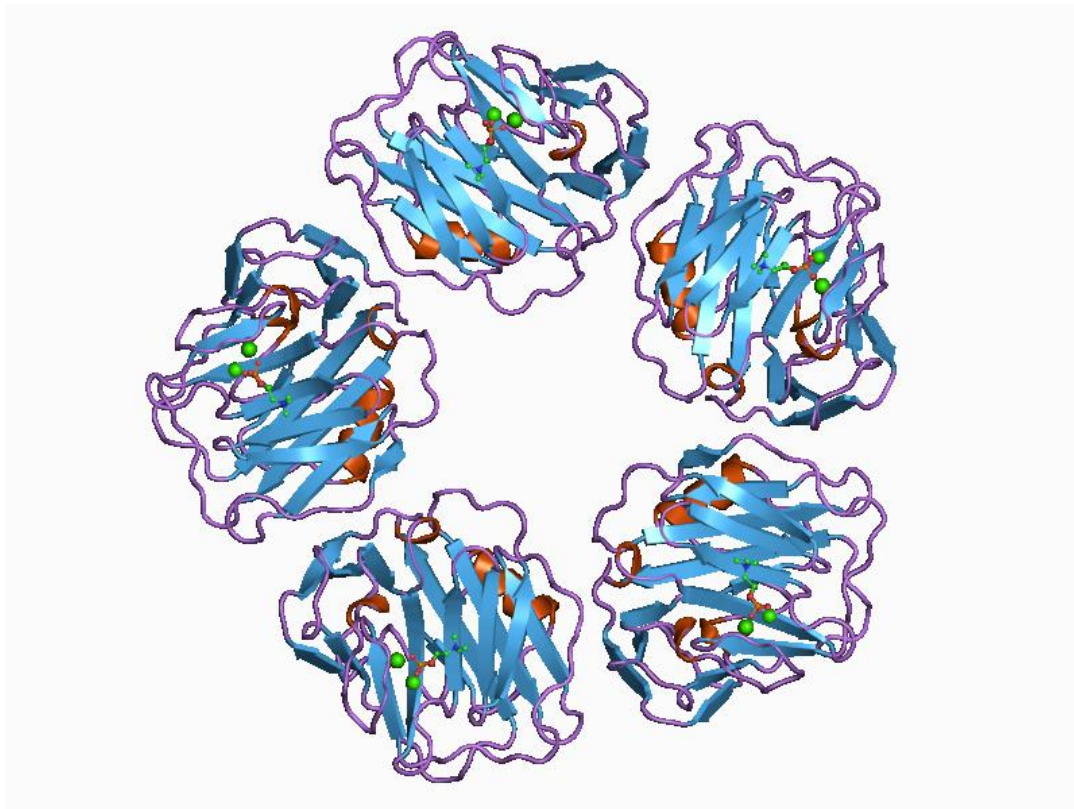


Figure 1 Den mest kjente formen av CRP tilhører proteinfamilien pentraxiner og består av 5 identiske protomerer som er ikke kovalent bundet i en symmetrisk pentamer rundt en pore i sentrum. Strukturen til CRP har blitt bestemt av røntgenkrystallografi ved 3 Å oppløsning[8]. Total diameter er omkring 102 Å, med sentral porediameter på 30 Å. Totalt består den av 206 aminosyrer som er brettet inn i to antiparallele β -sheets i en "jellyroll" form med en α -helix brettet opp mot den ene siden. Monomere formers eksistens er også nylig påvist. (Illustrasjon: Jawahar Swaminathan and MSD staff at the European Bioinformatics Institute.

Innflammasjon

Alle organismer er avhengig av å eliminere skadelige agens og å reparere ødelagt vev for å sikre overlevelse. Immunsystemet medierer disse prosessene og inflammasjon er en del av det medfødte immunsystemet. Inflammasjon er i utgangspunktet en del av beskyttelsesmekanismene som skal være med å fjerne årsakene til celledskade samt døde celler, men i enkelte tilfeller kan inflammasjonen i seg selv bli for voldsom og gjøre stor skade.

Cellene som inngår i immunforsvaret finnes tilgjengelig i sirkulasjonen og målet med inflammasjonsreaksjonen er å bringe disse ut i vevet der skaden eller infeksjonen finner sted. Hvilke deltakere som rekrutteres er til dels avhengig av hvor lenge inflammasjonen har pågått. Vi skiller mellom akutt og kronisk inflammasjon.

De første dagene av inflammasjonsprosessen omtales primært som en akutt inflammasjon. Denne kjennetegnes ved vasodilatasjon, økt permeabilitet, rekruttering og emigrasjon av leukocytter fra sirkulasjonen som fører til akkumulasjon av disse ved det affiserte området. Hoveddelen av rekrutterte leukocytter ved akutt inflammasjon består av neutrofile granulocytter. Disse adherer til endotelet ved hjelp av adhesjonsmolekyler for deretter å trekke ut til vevet. Ute av sirkulasjonen migrerer

leukocytene mot en kjemisk gradient ved kjemotakse. Både eksogene og endogene forbindelser kan fungere som kjemotaktiske agens som for eksempel bakterielle produkter, cytokiner spesielt av kjemokinfamilien, deler fra komplementsystemet - særlig C5a, leukotrien B4 og andre produkter av arakidonsyremetabolismen. Ute i vevet aktiveres leukocytene ved hjelp av flere mediatorer slik at de kan tilintetgjøre og bryte ned skadelige agens eller nekrotiske celler.

Kronisk inflammasjon kan ha varighet fra dager til år og kjennetegnes typisk ved influx av lymfocytter og makrofager med påfølgende vaskulær proliferasjon og fibrose. Disse to formene for inflammasjon opptrer ikke nødvendigvis atskilt og finnes både overlappende og i forskjellige varianter.

CRP, inflammasjon og atherogenese

CRP har vist seg å ikke bare være en markør, men også å ha både proinflammatoriske og antiinflammatoriske egenskaper, men virkningene er mange og komplekse slik at en kan forestille seg at nettoeffekten er avhengig av omstendighetene og miljøet reaksjonene opptrer i.

Et viktig enzym i endotelcellene er nitrogenoksid synthase (eNOS). Denne stimulerer produksjon av nitrogenoksid (NO) som bidrar til dilatasjon av arterier og en hemming av plateadhesjon –og aggregering, monocytt adhesjon, oksidering av LDL og glatt muskel proliferasjon. Dette er hovedtrekkene i atherogenesen, som viser seg å ikke bare bestå av lipidopphopning, men også en kronisk inflammatorisk tilstand. Venugopal et al fant en proinflammatorisk effekt ved at CRP oppregulerer uttrykket av adhesjonsmolekyler i endotelceller og hemmer NO-synthase i endotelceller i aorta [9]. Dette støtter hypotesen om rollen til CRP i atherogenesen, ikke bare som en markør men også som en aktiv deltaker. Flere studier viser en sammenheng mellom en pasients CRP baseline og risiko for fremtidig utvikling av hjerte kar sykdom, der en også har funnet CRP som en sterkere prediktor for hjerte kar sykdom enn LDL-kolesterol. En større studie av Ridker et al. med over 27000 deltakere viste en minimal korrelasjon mellom CRP-nivå og LDL-nivå ($r=0.08$). Tross denne manglende korrelasjonen viste begge grupper en lineær korrelasjon mellom baseline nivå av henholdsvis CRP og LDL og insidens av hjerte-kar lidelser. Disse to markørene identifiserte noe som fremstår som to forskjellige høyrisikogrupper og screening med kombinasjonen av både CRP og LDL ga bedre prognostisk verdi enn ved bruk av bare den ene [10].

Tumor nekrose faktor (TNF) og Interleukin-1 (IL-1) produseres av blant annet aktiverte makrofager, mastceller og endotelceller som i sin tur stimuleres av en rekke forbindelser som for eksempel endotoksin fra bakterier, immunkomplekser samt produkter fra aktiverte T-celler i immunresponsen. Både TNF og IL-1 har en rekke effekter både systemisk, på endotel, fibroblaster og leukocytter. En av hovedrollene under inflammasjon er å aktivere endotelet der de stimulerer til økt uttrykk av adhesjonsmolekyler som bidrar til økt rekruttering av leukocytter i tillegg til å gi økt produksjon av blant annet kjemokiner som videre bidrar til leukocytmmigrasjon i vevet.

I tillegg til dette gir TNF økt aggregasjon og aktivering av neutrofile i endotelet mens IL-1 aktiverer fibroblaster i vevet som gir en proliferasjon og økt i produksjon av ECM. Når TNF og IL-1 skilles ut i sirkulasjonen kan de indusere systemiske effekter en kan observere ved infeksjoner og inflammatorisk sykdom, for eksempel feber, tretthet, økt produksjon av akutfaseproteiner og utslipp av adrenokortikotropt hormon som videre gir økt kortikosteroidsyntese. Stanley et al undersøkte hvordan CRP påvirker utskillelsen av TNF- α , IL-1 β og IL-6 fra menneskelige monocytter og fant en sammenheng mellom CRP og økt produksjon av cytokinene. Denne sammenhengen var doseavhengig der en økt dose CRP ga ytterligere økning i cytokinutslippet inntil et gitt punkt for hhv TNF, IL-1 og IL-6. Disse funnene er i tråd med hypotesen som er fremstilt tidligere at det er en viktig interaksjon mellom CRP og mononukleære fagocytter i inflammasjonsreaksjonen[11].

I tillegg til ovennevnte funn har en sett at CRP har egenskaper som er med på å forkorte en inflammasjon. I studier gjort av Mold og medarbeidere har en sett at CRP kan være med på å beskytte mus mot endotoksiner fra bakterien *Escheriachia coli*. Det ble oppdaget bedret overlevelse i de individene som hadde fått injeksjon med CRP. Her så man et induert uttrykk av IL-1 receptor antagonist samt økning i utslipp av det antiinflammatoriske cytokinet IL-10 og samtidig undertrykket syntese av interferon- γ [12]. Interferon- γ produseres av Th1 celler som bidrar til å aktivere makrofager og å stimulere B-celler til å produsere antistoffer som aktiverer komplement og merker mikrober for fagocytose. I tillegg diskuterer Mold et al egenskapene til CRP ved aktivering av komplementkaskaden via den klassiske pathway. Normalt aktiveres C1-C4 der C3-komponenter er med på opsonisering og deretter aktiveres komponentene C5-C9 som er de mest inflammatorisk drivende og de som danner angrepsporer i cellemembranen til patogenet. Når den klassiske pathway aktiveres ved hjelp av CRP ble det observert en overvekt av komponentene C1-C4 med et betydelig redusert uttrykk av C5-C9 og kan på denne måten begrense inflammasjonen ved opsonisering samtidig som en har minimal produksjon av C5a og C5b-9 [13].

CRP og statiner

Statiner er inhibitorer av enzymet HMG-CoA reductase som er sentral i kolesterolproduksjonen. Flere studier har observert en reduksjon i CRP ved oppstart med statiner og flere hypoteser omkring statiners antiinflammatoriske effekt har blitt lagt fram. Ved inflammasjon i et vev er en avhengig av å rekruttere leukocytter, deriblant monocytter som for øvrig er en viktig komponent i utviklingen av atherosklerotiske plakk. Monocytten trekkes inntil endotelet til E-selektin, ruller og adherer til celleveggen ved hjelp av adhesjonsmolekylene ICAM-1 og VCAM-1. Deretter migrerer monocytten mellom endotelcellene mot kjemokinet monocytt chemoattractant-1 (MCP-1). Niwa et al så i 1996 på adhesjon mellom monocytter og endotelceller og hvordan dette påvirkes av statiner. De fant en reduksjon i ICAM-1 på endotelcellene som hadde blitt behandlet med Fluvastatin noe som resulterte i dårligere monocytt, -adhesjon og migrasjon ut i vevet[14]. Dette tilsvarer det Bustos et al fant ut 2

år senere, men der ble det i tillegg sett flere faktorer som bidro til redusert inflammasjon. NFκB er en transkripsjonsfaktor som blant annet deltar i –immun og inflammatoriske prosesser og er en viktig medspiller i reguleringen av celleresponsen. Det har blitt observert en kronisk aktivering av NFκB ved flere inflammatoriske sykdommer som IBD, atherosklerose, astma med flere. I forsøkene der Bustos og medarbeidere tilførte statiner ble det observert en lavere aktivitet av NF-κB og i tillegg mindre TNF-indusert aktivering av MCP-1 og NFκB[15]. Dermed kan i dette tilfellet atorvastatin bidra til å redusere inflammasjon i arterieveggen og på denne måten bidra til å stabilisere atherosklerotiske plakk og dermed redusere sjansen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter behandlet med statiner. Det har i tillegg i en systematisk review fra 2009 blitt funnet at statinbehandling kan bidra til reduksjon i KOLS-relatert dødelighet [16]. Man antar at statiner bidrar til denne reduksjonen indirekte ved reduksjon i CRP-nivå.

CRP og røyking

Flere studier slår fast at røyking ikke bare skader lungene, men også gir økt risiko for andre sykdommer som hjertesykdom og infarkt, hjerneslag, sykdom i pankreas, GI-tractus og nyre. Det har blitt estimert at røyking står for opptil halvparten av mannlige dødsfall i gruppene med lavest sosioøkonomisk status i Europa og USA [17]. Når Levitzky et al sammenliknet inflammatoriske markører hos røykere med ikke-røykere konkluderer de med at røyking medfører en kronisk økt inflammasjon i kroppen der en kan observere en økning i en rekke inflammatoriske markører deriblant CRP, noe som kan være med å forklare hvordan røyking bidrar til økt morbiditet og dødelighet via flere forskjellige sykdommer. Det eneste som var signifikant redusert i dette studiet var kofaktoren CD40L [18]. I en review fra 2004 der det ble sett på akutte effekter av røykeeksponering konkluderes det med en økt inflammatorisk prosess ved en økning i neutrofil og monocytt kjemotakse og aktivering. I tillegg ble det observert en supressiv effekt på eosinofile granulocytter og flere proinflammatoriske cytokiner, deriblant IL-6, IL-2, TNF-α og interferon-γ. Dette kan komme av de antiinflammatoriske egenskapene til karbonmonoksid [19].

CRP og inhalasjonskortikosteroider (ICS)

Mye tyder på at pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom KOLS, har økt risiko for å utvikle hjerte-karsykdom [20]. En hypotese omkring sammenhengen mellom disse to er en kronisk inflammasjon hos KOLS-pasienter som bidrar til økt risiko for atherosklerose. Denne sammenhengen kan utforskes ved å se på korrelasjon mellom CRP-baseline hos pasienter med KOLS sammenliknet med friske individer. Her observeres en klar sammenheng mellom KOLS og økt CRP [21]. Kortikosteroider har vist seg å ha en antiinflammatorisk effekt og brukes i dag ved ulike sykdommer blant annet ved inflammasjonstilstander. Ut fra dette kan en tenke seg at en ved hjelp av systemiske kortikosteroider og inhalasjonskortikosteroider kan redusere CRP og den generelle inflammasjonen og på denne måten også redusere risiko for kardiovaskulær sykdom og død. Sammenhengen mellom systemisk bruk av kortikosteroider og

reduksjonen i CRP er relativt godt utforsket til tross for at en ikke har gjort rede for alle mekanismene bak denne, mens en eventuell korrelasjon mellom inhalasjonskortikosteroider og CRP-nivå ikke er like godt kartlagt. En liten studie fra 2004 så på sammenhengen mellom CRP og bruken av steroider som inhalasjon og ved systemisk bruk. Der så man en reduksjon i CRP ved bruk av kortikosteroider både ved systemisk bruk og ved inhalasjon. Assosiasjonen var sterkest ved systemisk bruk og den beste indikasjonen på sammenheng mellom inhalasjonspreparatet og CRP fikk en ved seponering av dette hos pasienter som allerede hadde det i bruk. Det må understrekes at dette er en liten studie med 41 pasienter og det eneste det kunne konkluderes sikkert med, var at det trengtes større studier for å utforske denne sammenhengen videre [22].

CRP, vekt og trening

Overvekt og inaktivitet er et økende problem i flere deler av verden. Det er ikke nytt at fedme og inaktivitet har vist seg å ha negative innvirkninger på helse, men hvilken enkeltfaktor som isolert sett har størst betydning har vært gjenstand for flere undersøkelser. En studie fra 2001 fant at både det å være inaktiv og overvektig ga økt dødelighet hver for seg. De som var i god form, men fortsatt overvektig hadde redusert risiko selv om det ikke kunne kompensere fullstendig for overvekten når man sammenliknet med de som var normalvektig og samtidig aktive [23]. På bakgrunn av det en vet omkring livsstilssykdommer kan en tenke seg at det bør være sammenheng mellom CRP-nivå, fedme og fysisk aktivitet. Dette bekreftes gjennom flere studier som viser et inners forhold mellom CRP og overvekt samt CRP og aktivitet. Litteraturen er ikke entydig på om forholdet mellom aktivitet og CRP er uavhengig av fedme, men en review av Hamer fra 2006 fant at 2/3 av studiene som var inkludert viste et inners forhold mellom CRP og aktivitet der en hadde justert for overvekt [24]. Her understreker Hamer at enkelte resultater fra randomiserte studier ikke nødvendigvis støtter opp om dette, men at variasjonen kanskje kan tilskrives alder, sykdom og kjønn. En kan videre tenke seg at faktorer som sosioøkonomisk status og måten seleksjonen til studien foregår på også kan være med å spille inn på resultatene. Fysisk aktivitet er kanskje en av de aller beste måtene å forebygge sykdom på og viser seg å være en god måte også for å redusere CRP-nivå. En review fra universitetet i Auburn USA, konkluderte med at 40-80 min aktivitet daglig ved omkring 70-80% intensitet kunne redusere CRP iløpet av 2 måneder. Her later det til at trening kan være vel så bra som medikamentelle tiltak for å senke CRP, samt at enkelte studier observerte en dose respons reduksjon mellom 16-41% som kan være uavhengig av CRP baseline, BMI og vekttap [25].

CRP og kjønn

Forskningen på helse, sykdom og legemidler har siden 50-60-tallet hatt mest fokus på menn, noe som har gitt god kunnskap omkring symptomene ved for eksempel hjerteinfarkt hos menn. Denne kunnskapen har i mange år i stor grad blitt direkte overført til å gjelde også for kvinner. Det viser seg imidlertid at kvinner oftere enn menn har atypiske symptomer ved hjerteinfarkt og av den grunn blir det oftere oversett når

kvinner har ischemisk hjertesykdom. I tillegg ser det ut til at dødeligheten av akutte koronare hendelser er høyere blant kvinner sammenliknet med menn i nesten alle aldersgrupper [26]. I Hamers arbeid med CRP, aktivitet og overvekt fra 2006 kommenteres det at i enkelte studier var ikke resultatene like for menn og kvinner[24]. I noen tilfeller var ikke forholdet mellom CRP og aktivitet signifikant hos kvinnene når det ble justert for BMI. Mora og medarbeidere fant for eksempel blant 27.000 friske kvinner at både aktivitet og BMI var signifikant assosiert til CRP, men i motsetning til menn fant en sterkere assosiasjon mellom CRP og BMI, enn mellom CRP og fysisk aktivitet [27]. Mye tyder på at det fortsatt er behov for å ha fokus på de tilsynelatende fysiologiske variasjonene mellom kvinner og menn når nye studier gjennomføres og analyseres for å kunne gi best mulig retningslinjer og anbefalinger individuelt tilpasset begge kjønn.

CRP og østrogentilskudd (Hormone replacement therapy, HRT)

Under menopausen reduseres kroppens produksjon av østrogen og progesteron. Enkelte kvinner kan få besværlige symptomer og behandling med østrogentilskudd letter på disse plagene. Flere undersøkelser har funnet resultater som tyder på at det er en assosiasjon mellom behandling med HRT og økt CRP. Cushman et al gjorde en studie sent på 90-tallet som viste en sammenheng mellom varig bruk av HRT og forhøyede CRP-verdier [28]. Dette ble undersøkt videre av Ridker og medarbeidere som ytterligere bekreftet dette [29]. Det ser ut til at HRT bidrar til forhøyede CRP-nivåer uavhengig av røyking og BMI. Dette er en viktig observasjon mtp potensielt økt risiko for blant annet hjerte/kar-sykdommer blant HRT-brukere [30].

Metode og materiale

Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen er en repetert tvernsnittsstudie basert på populasjonen i Tromsø kommune. Universitetet i Tromsø (UiT) initierte studien 1974, da med bare menn som deltakere. I utgangspunktet var hensikten hovedsakelig å forske på årsaker til kardiovaskulær sykdom og død, samt å utvikle tiltak for at forebygge kardiovaskulære katastrofer. På dette tidspunkt hadde hjerte-karsykdom høy mortalitet i Norge, med særlig høy prevalens i Nord-Norge[31]. Undersøkelsen er blitt gjennomført totalt seks ganger med 6-7 års intervall, de refereres til som Tromsø 1-6. Nå pågår undersøkelse nummer 7. Data til Tromsøundersøkelsen samles inn ved spørreskjema, kliniske undersøkelser og biologiske prøver. Studien har gradvis ekspandert til å innebefatte mange typer helseproblem, symptom og kroniske sykdommer. Fra og med den fjerde Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4) i 1994-95 fikk et stort utvalg av deltakerne invitasjon til en utvidet undersøkelse; spesialundersøkelsen [32], også kalt fase 2. I vår studie brukes data fra Tromsø 5 (2001-02) og Tromsø 6 (2007-08) som ble gjennomført av Institutt for Samfunnsmedisin, UiT, i samarbeid med Folkhelseinstituttet og Tromsø Kommune. Til Tromsø 4 ble alle folkeregistrerte i Tromsø kommune som var 25 år eller eldre invitert og 77 % (n=27 159) møtte til fase 1. 4606 menn og 5936 kvinner mottok en invitasjon til fase 2, utvalget var som følger:

- alle menn i Tromsø i aldersgruppen 55-74
- alle kvinner i aldersgruppen 50-74
- et utvalg på 5-10% av de som var i alderen 25-54 år og 75-84 år

76% (n=7965) møtte til undersøkelsen. De som deltok i fase 2 i Tromsø 4 og som fortsatt bodde i kommunen i desember år 2000, totalt 6961 kvinner og menn i alderen 30-89, fikk en invitasjon til Tromsø 5. I tillegg ble alle menn og kvinner som var 30, 40, 45, 60 eller 75 år invitert. 89 % (n=8130) møtte til fase 1, Tromsø 5. Alle som deltok i spesialundersøkelsen i Tromsø 4 og som deltok i fase 1 i Tromsø 5 fikk en invitasjon til fase 2 i Tromsø 5. Av disse møtte 85% til undersøkelsen (n=5939) [33]. Til Tromsø 6 ble alle deltakere i spesialundersøkelsen i Tromsø 4 og som fortsatt bodde i kommunen invitert, i tillegg til befolkningen i aldersgruppene 40-42 år og 60-87 år samt et 10 % tilfeldig utvalg i aldergruppen 30-39 og et 40% tilfeldig utvalg blant befolkningen i alderen 43-59. Totalt møtte 65.7 %, det vil si 6930 kvinner og 6054 menn. Blant de som møtte til fase 1 fikk følgende 7958 Tromsøbeboere innbydelse til fase 2:

- alle som deltok i fase 2, Tromsø 4
- alle i aldersgruppene 50-62 og 75-84
- et tilfeldig utvalg på 20 % blant deltakerne i alderen 63-72 år

Av dette utvalget møtte 91.8 % (n=7307) til undersøkelse [32]. Herunder beskrives mer nøyaktig deltakere og undersøkelser som er relevante for denne studien.

Deltakere og undersøkelser

Dette er en prospektiv kohortstudie som bruker data fra Tromsø 5 og Tromsø 6. Studien inkluderer de deltakere fra Tromsøundersøkelsen som har CRP verdier fra både Tromsø 5 og Tromsø 6. Hs-CRP ble ikke målt i fase 1, men i fase 2 i Tromsø 5 hos 5824 deltakere. I Tromsø 6 ble hs-CRP målt hos 12829 deltakere ved besøk 1, og hos 7211 deltakere ved besøk 2. Vår studie inkluderer de 3938 deltakere, 2401 kvinner og 1537 menn, som hadde CRP verdier fra Tromsø 5, fase 2 og fra Tromsø 6 fase 1. Ved å bruke CRP verdier fra fase 1 i Tromsø 6 ble studiepopulasjonen større enn ved å bruke verdiene fra fase 2. I den multivariable analysen ble de 3095 deltakere med hs-CRP verdier fra Tromsø 5, fase 2 og Tromsø 6, fase 2 inkludert. Dette for å kunne korrigere for nylig luftveisinfeksjon i analysen ettersom luftveisinfeksjoner er vist å gi økte CRP-verdier [2]. Ved fase 2 i Tromsø 6 fikk deltakerne på samme dag som CRP ble målt spørsmålet om de hadde hatt symptomer på luftveisinfeksjon de siste 7 dagene. I Tromsø 5 ble spørsmålet om de hadde hatt symptomer på luftveisinfeksjon de siste 3 ukene stilt i det tildelte spørreskjemaet i fase 1. Mange deltakere hadde svart på spørsmålet dager til uker før CRP-måling i fase 2. CRP har hos hovedparten av de med luftveisinfeksjon normalisert seg etter 14 dager [34]. Derfor ble det ikke korrigert for "nylig luftveisinfeksjon før Tromsø 5" i analysen.

Både Tromsø 5 og Tromsø 6 bestod som tidligere nevnt av to besøk, fase 1 og fase 2. Deltakerne fikk tilsendt et spørreskjema sammen med innkallingen som de leverte inn på første undersøkelsen. Spørsmålene omhandlet blant annet generell helse, kosthold, alkoholbruk, fysisk aktivitet, røykevaner, tidligere og nåværende sykdommer og medikamentbruk. På første besøket fikk de tildelt et andre spørreskjema med mer detaljerte spørsmål som de leverte inn før de gikk hjem eller per post. Deltakerne rapporterte medikamentnavn på de medisiner som de hadde brukt i løpet av de siste 4 uker før undersøkelsen og disse registreres i nivå 5 av Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system, henholdsvis Versjon 2000 og 2007 i Tromsø 5 og Tromsø 6 [2, 3]. De deltakere som hadde rapportert et medikamentnavn som tilhører ATC gruppe C10AA definertes som statinbrukere. De deltakere som hadde rapportert et medikamentnavn som tilhører ATC gruppene R03BA eller R03AK ble klassifisert som brukere av ICS (inhalasjons kortikosteroider) og de kvinner som svarte at de brukte et medikament innen ATC gruppe G03C eller G03F, ble regnet som HRT (Hormon Replacement Therapi) brukere. Deltakerne ble delt i fire undergrupper ut ifra medikamentbruk: ikke-brukere, brukere, oppstart og seponering i observasjonsperioden.

Vedrørende røyking svarte deltakerne på spørsmålet "Har du røykt/røyker du daglig?" Fem undergrupper ble definert; De som svarte "Ja, nå" i både Tromsø 5 og 6 ble definert som "Dagligrøykere". De som svarte Nei, aldri i både Tromsø 5 og 6 ble klassifisert til gruppen "Aldri røykt". De som svarte Ja, tidligere i både Tromsø 5 og 6 ble definert som "Tidligere røykere". De som svarte Ja, nå i Tromsø 5 og Ja, tidligere i Tromsø 6 ble regnet til gruppen "Sluttet" og de som svarte nei, aldri eller ja, tidligere i Tromsø 5 og ja,

nå i Tromsø 6 ble klassifisert til gruppen "begynt". De som ikke hadde svart på spørsmålet eller som svarte inkonsekvent ble ekskludert fra analysen vedrørende røyk og CRP (n=151). De deltakere som svarte "Ja" på spørsmål om de har eller tidligere har hatt Astma, kronisk bronkitt, emfysem eller kronisk obstruktiv lungesykdom(KOLS) ble klassifisert til å ha "astma/KOLS". Til gruppen "kardiovaskulær sykdom" ble de som rapporterte å ha Angina Pectoris eller å ha gjennomgått hjerteinfarkt regnet. Sykdommer ble klassifisert i tre undergrupper; Ingen sykdom, Sykdom i Tromsø 5 og Tromsø 6 og Ny diagnose i observasjonsperioden. Deltakere som rapporterte sykdom i Tromsø 5 men ikke i Tromsø 6 ble ekskludert ved analyse av astma/KOLS og CRP (n=236) og ved analyse av kardiovaskulær sykdom og CRP (n=161)

Deltakernes vekt i kilogram og høyde i centimeter ble målt i lett påkledning og uten skotøy på første undersøkelsen (fase1) med en automatisk elektronisk vekt, Jenix DS 102 stadiometer (Dong Sahn Jenix, Seoul, Korea)[32]. Utfra høyde og vekt ble BMI beregnet med standard formel. CRP ble målt ved den andre undersøkelsen i Tromsø 5, og i både fase 1 og 2 i Tromsø 6 ved bruk av høy-sensitiv (ultra sensitiv) CRP metode (particle-enhanced immunoturbidimetric assay) i MODULAR P autoanalyser (Roche/Hitachi) med reagens fra Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Tyskland. Den analytiske sensitiviteten ved denne metode er 0.03 mg/L og målområdet er 0.1-0.20 mg/L. Den analytiske variasjonskoeffisienten er 3,6%. De prøver med CRP over 5 mg/L ble analysert med immunoturbidimetric metode i samme analysator og med reagens fra samme produsent. Den nedre deteksjonsgrensen på denne metoden er 3 mg/L, og den analytiske variasjonskoeffisienten er 4,0%. [2, 3]

Statistisk analyse

Baseline CRP og endringen i CRP-verdi fra Tromsø 5 til Tromsø 6 ble analysert i forhold til alder, kjønn, BMI, endring i BMI og røykevaner, endringer i statinbruk og ICS-bruk. HRT-bruk, astma/KOLS og kardiovaskulær sykdom er kjente faktorer som påvirker CRP og ble derfor tatt med i analysen. CRP verdi i Tromsø 5, fase 2, ble subtrahert fra CRP-verdi i Tromsø 6, fase 1 for å lage en kontinuerlig avhengig variabel kalt "CRP-endring". Negative verdier ble tolket som reduksjon i CRP, imens positive verdier ble tolket som økning i CRP. For å kontrollere om baseline CRP og CRP-endring var normalfordelte bruktes z-verdier for skjevhet og kurtose, samt visuell bedømming av histogram (figur 2.1). Disse viste at CRP ikke var normalfordelt. Logaritmisk transformering gav en tilnærmet normalfordeling av variabelen (figur 2.2).

Forskjeller i fordeling av kjønn mellom de tidligere beskrevne undergruppene innen de forskjellige variablene ble testet med Pearsons Chi-kvadrat-test. CRP- verdiene ble analysert på tre måter. Forskjell mellom undergrupper i log-CRP Tromsø 5 og log-CRP Tromsø 6 ble analysert med t-test. Gjennomsnitt presenteres med mean og geometric mean. Det ble brukt ikke-parametrisk metode; Wilcoxon-Mann-Whitney's test ved analyse av forskjell i CRP-endring fra Tromsø 6, fase 1 og Tromsø 5, fase 2 (ikke logaritmisk transformert) mellom grupper. Gjennomsnitt presenteres med medianverdier. For å analysere prediksjonsgrad hos de forskjellige uavhengige

variablene bruktes multivariabel lineær regresjonsanalyse med den logaritmisk transformerte CRP endringen mellom Tromsø 6, fase 2 og Tromsø 5, fase2 (log-CRP-endring) som utfallsvariabel. Det ble brukt CRP-verdier fra fase 2 i stedet for fase 1 i Tromsø 6 for å kunne inkludere "nylig luftveisinfeksjon før Tromsø 6" som en forklarende variabel. De øvrige forklarende variablene beskrives nærmere i resultat. Resultat fra regresjonsanalyse presenteres dels samlet men også kjønns spesifikt. Et p-verdi lavere enn 0,05 ble regnet som signifikant. Vi brukte IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) i den statistiske analysen.

Skriftlig informert samtykke er gitt av alle deltakere i Tromsøundersøkelsen. Studien er registrert REK godkjent og registrert i EUTRO som et av veileder Hasse Melbyes prosjekter

Arbeidsprosess

Vi startet arbeidet med denne oppgaven sent på høsten 2014. Vi ville gjerne skrive om noe innen allmennt medisin og kontaktet derfor Dr. Med. Hasse Melbye, professor og forskningsleder for Allmennt medisinsk forskningsenhet, Institutt for Samfunns Medisin, som hadde holdt flere forelesninger i allmennt medisin for vårt kull. Han kom med et forslag på et interessant prosjekt der vi kunne få lov å bruke data fra Tromsøundersøkelsen. Vi utformet en prosjektbeskrivelse, fikk innspill på denne fra vår veileder og skrev veilederkontrakt.

Januar 2015 deltok vi på et kurs i statistikkprogrammet SPSS, som dessverre var en kortversjon på 2 timer, og derfor krevdes det mye selvstudier for å forstå hvordan en bruker SPSS. Etter kurset mottok vi et integrert/kombinert datasett for Tromsø 5 og Tromsø 6 fra vår veileder. På dette møtet diskuterte vi hvilke analyser som skulle gjøres og Hasse viste oss flere eksempler i SPSS. Under våren innhentet vi kunnskap om temaet ved artikkelsøk i Pub Med og fra fagbøker.

I juni gjennomførte vi de statistiske analysene med SPSS, og det krevdes som tidligere nevnt mye tid på å lese seg opp på både litt mer avansert statistikk og på SPSS. Per e-post fikk vi tilbakemelding fra Hasse på analysene og forslag på flere analyser og hvordan vi skulle kontrollere eventuelle interaksjoner. Vi fordelte arbeidsoppgavene før praksisstart; Ina tok ansvar for Metode og Materiale inklusive arbeidsprosess, Martin skulle skrive introduksjon/bakgrunn. I august 2015 begynte vi med selve oppgaveskrivingen samt leste artikler og fagbøker om temaet, og dette fortsatte vi med fortløpende under høsten og tidlig vår samtidig som vi var i praksis. Det krevdes også noe tid til å lære seg å bruke referanseprogrammet Endnote.

Når praksisen var ferdig siste februar 2016 hadde vi et utkast til bakgrunn og til metode/materiale som vi per e-post fikk gode innspill på fra Hasse. Vi begynte så på resultat som vi skrev sammen. Vi hadde veiledermøte første uka i mars (uke 9) der vi diskuterte skriveprosessen videre og hvordan vi skulle utforme tabeller og figurer. Vi fortsatte med å lage tabeller og skrive resultat teksten. Vi hadde et nytt møte med vår

veileder i begynnelsen av uke 11, der vi gikk igjennom tabellene vi hadde lagd. Her fant vi ut at vi skulle inkludere noen flere variabler (astma/KOLS, Hjerter-kar sykdom, HRT og gjøre endel ytterligere statistiske analyser på materialet for å kunne belyse vårt forskningsspørsmål riktig. Vi leverte et utkast på resultatdelen inklusive de endelige tabellene før påske til Hasse. I midten av april var vi ferdig med et utkast til diskusjonsdelen. Den siste delen av arbeidsperioden ble brukt til å finjustere teksten, samt å sette sammen alle ulike deler til et dokument, ordne med referanselisten, skrive resymé og ordne med layout på oppgaven. Vi hadde et avsluttende møte med veileder uke 21.

Vi har under hele prosessen fått innspill og konstruktiv kritikk på det vi har skrevet fra vår veileder via e-post og på møtene. Vi anslår at vi har brukt minst 18 ukers arbeid hver når vi har planlagt, gjennomført og skrevet denne oppgaven.

Resultat

Karakteristika

Observasjonsperioden for denne studien var 6 år. Ved tidspunktet for Tromsø 5/ baseline varierte alder hos de 3938 deltakerne fra 32 til 81 år, med en gjennomsnittlig alder på 63.1 år (SD 9.20), respektive 62.7 år (SD 9.20) blant kvinner og 63.7 år (SD 8.83) blant menn. 45 % var 65 år eller eldre. 60.1 % var kvinner.

Middelverdi for BMI var noe lavere for kvinner, 26.9 (SD 4.4) og 27.1 hos menn (SD 3.8), men forskjellen var ikke signifikant ($p=0.114$). Den gjennomsnittlige kvinnen gikk ned i BMI og mannen gikk opp, henholdsvis med -0.037 (SD 2.12) og 0.002 (SD 1.78) enheter. Forskjellen i vektendringen var ikke signifikant. I gruppen BMI ≥ 30 startet 14.7 % med statiner sammenlignet 13.0 % i gruppen BMI < 30 .

24.7 % (936) av deltakerne røykte daglig ved undersøkelsens start. Det var noen kjønnsforskjeller i andel røykere, i gruppen kvinner røykte flere daglig i Tromsø 5 og Tromsø 6 enn i gruppen menn, samtidig som en noe større andel menn var tidligere røykere eller sluttet å røyke i observasjonsperioden (tabell 1).

tabell 1. karakteristika for 3938 deltakere fordelt på kjønn

	Alle	Kvinner	Menn	p-verdi **
		n % *	n %	
Alle	3938	2401 (61.0)	1537 (39.0)	
Alder i T5				
<65 år	2157	1406 (58.6)	751 (48.9)	
≥65 år	1781	995 (41.4)	786 (51.1)	<0.001
BMI i T5				
<30	3111	1866 (77.9)	1245 (81.3)	
≥30	814	528 (22.1)	286 (20.7)	0.011
Endring i BMI				
Ingen endring	3026	1772 (74.2)	1254 (82.1)	
Økning ≥ 2	421	286 (12.0)	135 (8.8)	
Reduksjon ≥ 2	469	330 (13.8)	139 (9.1)	<0.001
Røyking				
Aldri røykt i T5 og T6	3785			
Dagligrøyker i T5 og T6	1400	1046 (45.5)	354 (23.8)	
Sluttet i obs. perioden	571	367 (16.0)	204 (13.7)	
Begynt å røyke i obs. perioden	365	213 (9.3)	152 (10.2)	
Tidligere røyker i T5 og T6	42	24 (1.0)	18 (1.2)	
	1407	648 (28.2)	759 (51.0)	<0.001
Statiner				
Ikke bruker i T5 eller T6	2954	1889 (78.7)	1065 (69.3)	
Bruker i T5 og T6	380	185 (7.7)	195 (12.7)	
Oppstart i obs. perioden	527	284 (11.8)	243 (15.8)	
Sluttet i obs. perioden	77	43 (1.8)	34 (2.2)	<0.001
ICS				
Ikke bruker i T5 eller T6	3629	2206 (91.9)	1423 (92.6)	
Bruker i T5 og T6	98	68 (2.8)	30 (2.0)	
Oppstart i obs. perioden	158	99 (4.1)	59 (3.8)	
Sluttet i obs. perioden	53	28 (1.2)	25 (1.6)	NS (0.200)
HRT				
Ikke bruker i T5 eller T6	3066	1529 (63.7)		
Bruker i T5 og T6	107	107 (4.5)		
Oppstart i obs. perioden	72	72 (3.0)		
Sluttet i obs. perioden	693	693 (28.9)		
Astma eller KOLS				
Ingen sykdom	3173	1907 (85.4)	1266 (86.2)	
Rapportert i T5 og T6	332	220 (9.9)	112 (7.6)	
Ny diagnose i obs. perioden	197	106 (4.7)	91 (6.2)	0.015

Tabell 1 fortsetter

	Alle	Kvinner		Menn		p-verdi **
		n	% *	n	%	
Kardiovaskulær sykdom						
Ingen sykdom	3149	2009	(88.2)	1140	(83.4)	
Rapportert i T5 og T6	378	143	(6.3)	235	(15.7)	
Ny diagnose i obs. perioden	250	125	(5.5)	125	(8.3)	<0.001
Luftveisinfeksjon T6 fase 2						
Symptomer siste 7 dager	379	225	(11.6)	154	(12.3)	
Ingen symptomer	2812	1710	(88.4)	1102	(87.7)	NS (0.701)

* innen eget kjønn

** mellom kjønnen og undergrupper

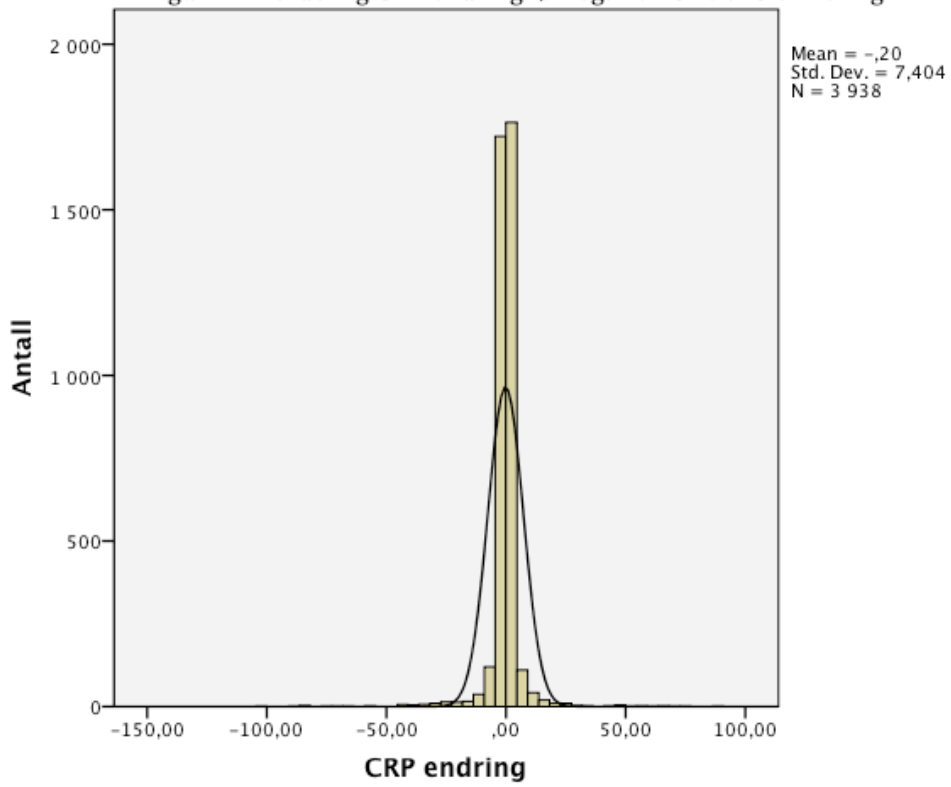
Ved baseline var 11.6 % behandlet med statiner med en økning til 23 % i Tromsø 6. Det var en større prosentandel blant mennene som brukte statiner. Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønn når det gjaldt ICS-bruk (tabell 1). Nesten ti ganger så mange sluttet med HRT (n=693) som de som begynte (n=72).

Kardiovaskulær sykdom ble rapportert nesten tre ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det var en høyere frekvens med astma/ KOLS blant kvinner enn menn ved baseline (tabell 1). En større andel av de som fikk diagnosen astma/KOLS i observasjonsperioden begynte på statiner, 18.3 %, i forhold til 13.1 % hos de øvrige. 11.9 % rapporterte symptom på luftveisinfeksjon i fase 2 Tromsø 6.

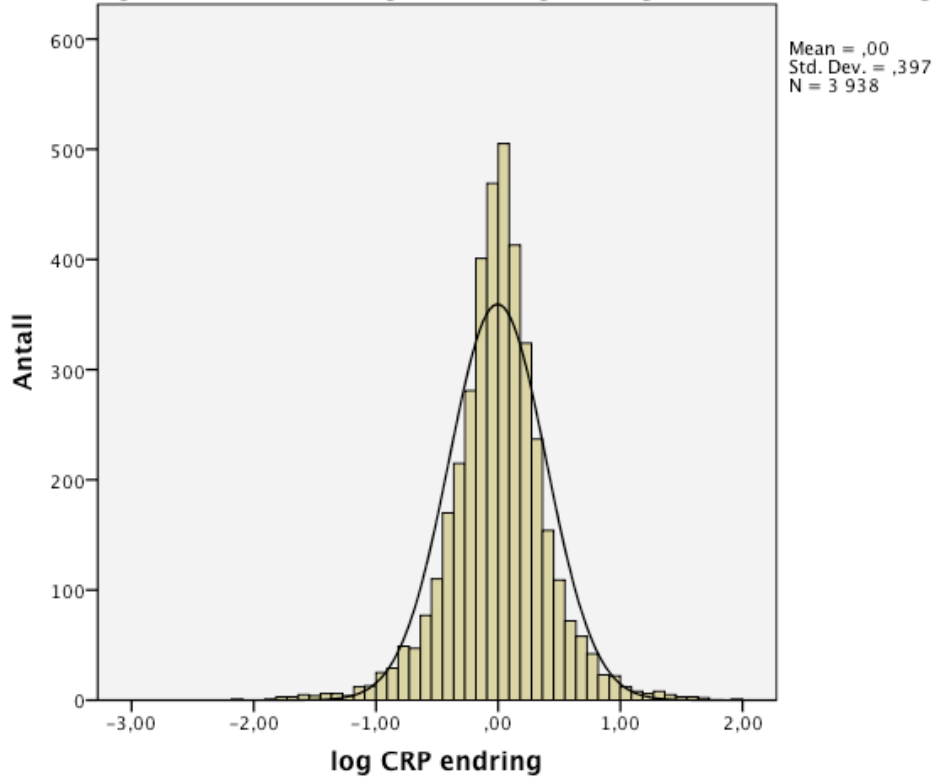
Normalfordeling

Den avhengige variabelen "CRP-endring" var ikke normalfordelt med skjevhet -1.59 og kurtose 57.0. Histogram viste samme resultat (figur 2.1). Ved logaritmisk transformering av "CRP-endring" fikk en tilnærmet normalfordeling av variabelen med skjevhet -0.19 og kurtose 2.54 (Figur 2.2). Tilsvarende fant en tilnærmet normalfordeling ved logaritmisk transformering av variablene CRP i Tromsø 5 (skjevhet 0.63, kurtose 0.60) og CRP i Tromsø 6 (skjevhet 0.70, kurtose 0.87).

Figur 2.1 Fordeling CRP-ending før logaritmisk transformering



Figur 2.2 Normalfordeling CRP-ending etter logaritmisk transformering



CRP og kjønn, alder, selvrapportert sykdom

Median CRP i Tromsø 5 var for hele studiepopulasjonen 1.50 mg/L i Tromsø 5 og 1.49 mg/L i Tromsø 6. Denne reduksjonen var ikke signifikant. Det ble ikke observert signifikant forskjell mellom grupper hos menn og kvinner (Tabell 2). CRP endringen mellom Tromsø 5 og Tromsø 6 var heller ikke signifikant forskjellig mellom menn og kvinner (Tabell 3)

Gjennomsnittlig CRP-verdi i aldersgruppene over og under 65 år var signifikant forskjellige både i Tromsø 5 og Tromsø 6 (tabell 2), mens en observerte ingen signifikant forskjell mellom aldersgruppene når det gjaldt endring i CRP (tabell 3).

Det var signifikant forskjell mellom lungefriske sammenliknet med gruppen kjent Astma/KOLS og gruppen nyoppstått Astma/KOLS, både i Tromsø 5 og Tromsø 6. Gruppene med lungesyke lå gjennomnittlig høyere i CRP. Gruppen med ny diagnose Astma/KOLS hadde en signifikant økning i CRP mellom Tromsø 5 og Tromsø 6. Det ble ikke observert signifikant endring i CRP hos de med kjent sykdom i Tromsø 5 og Tromsø 6 sammenliknet med lungefriske (Tabell 4).

Individer med ny kardiovaskulær sykdom i observasjonsperioden hadde en signifikant reduksjon i CRP mellom Tromsø 5 og Tromsø 6 sammenliknet med hjertefriske. Denne gruppen lå i tillegg signifikant høyere i baseline CRP i Tromsø 5 sammenliknet med hjertefriske (Tabell 4).

CRP og BMI, røyking, medikamenter

Gruppen med BMI<30 lå signifikant lavere i CRP både i målingene i Tromsø 5 og i Tromsø 6 sammenliknet med gruppen med BMI≥30. Det ble observert en signifikant endring i CRP mellom Tromsø 5 og Tromsø 6 når en sammenliknet gruppen BMI≥30 med de som hadde BMI <30. Gruppen med BMI≥30 hadde en liten reduksjon i CRP, mens gruppen med BMI <30 hadde en tilsvarende økning. Når en undersøkte endring i BMI mellom Tromsø 5 og Tromsø 6 ble de funnet en signifikant forskjell i CRP både for de som gikk opp med 2 enheter i BMI eller mer og de som gikk ned tilsvarende. Vektøkning var assosiert med en økt CRP og vektreduksjon med redusert CRP.

Det var signifikant forskjell i CRP-endring mellom grupper når en sammenlignet, daglige røykere, tidligere røykere og de som sluttet i observasjonsperioden med de som aldri hadde røykt. Det ble observert en signifikant reduksjon i CRP hos dagligrøykere samt for tidligere røykere. De som sluttet å røyke i observasjonsperioden hadde en signifikant økning i CRP (Tabell 3).

Tabell 2. Gjennomsnitt og geometrisk gjennomsnitt for hs-CRP i Tromsø 5 og Tromsø 6

	CRP T5		p-verdi*	CRP T6		p-verdi*
	Gjennomsnitt	Geom. Gjennomsnitt		Gjennomsnitt	Geom. Gjennomsnitt	
Kjønn						
Menn	3.07	1.62		2.96	1.63	
Kvinner	3.14	1.64	NS (0.683)	2.88	1.61	NS (0.711)
Alder						
<65 år	3.01	1.54		2.86	1.53	
≥65 år	3.23	1.75	<0.001	2.98	1.72	<0.001
BMI						
<30	2.76	1.44		2.66	1.45	
≥30	4.42	2.60	<0.001	3.88	2.40	<0.001
Endring BMI						
Ingen endring	3.02	1.56		2.71	1.53	
Økning ≥2	3.44	1.81	0.005	3.68	2.30	<0.001
Reduksjon ≤2	3.34	1.92	<0.001	3.49	1.60	NS (0.374)
Røyking						
Aldri røykt	2.72	1.46		2.46	1.47	
Dagligrøyker i T5 og T6	4.21	1.98	<0.001	3.62	1.87	<0.001
Sluttet i observasjonsperioden	2.91	1.69	0.008	4.15	1.94	<0.001
Tidligere røyker	3.10	1.66	<0.001	2.78	1.59	0.029
Begynt å røyke i observasjonsperioden	2.95	1.84	NS (0.133)	3.34	2.05	0.021
Statiner						
Ikke bruker i T5 eller T6	3.17	1.62		2.97	1.64	
Bruker i T5 og T6	2.64	1.44	0.032	2.58	1.42	0.006
Oppstart i observasjonsperioden	3.21	1.90	<0.001	2.81	1.58	NS (0.380)
Sluttet i observasjonsperioden	2.58	1.47	NS (0.416)	3.05	1.81	NS (0.382)
ICS						
Ikke bruker i T5 eller T6	3.04	1.59		2.81	1.57	
Bruker i T5 og T6	3.57	2.13	0.005	3.77	2.24	<0.001
Oppstart i observasjonsperioden	4.17	2.15	<0.001	4.73	2.32	<0.001
Sluttet i observasjonsperioden	3.93	2.29	0.009	3.16	2.18	0.014
HRT						
Ikke bruker i T5 eller T6	3.00	1.56		2.96	1.60	
Bruker i T5 og T6	3.65	1.96	0.022	2.99	1.89	NS (0.085)
Oppstart i observasjonsperioden	2.64	1.68	NS (0.537)	2.75	1.60	NS (0.996)
Sluttet i observasjonsperioden	3.59	1.93	<0.001	2.72	1.64	NS (0.597)
Astma eller KOLS						
Ingen sykdom	2.97	1.56		2.72	1.53	
Rapportert i T5 og T6	4.11	2.12	<0.001	3.98	2.15	<0.001
Ny diagnose i observasjonsperioden	3.54	1.99	0.001	4.15	2.17	<0.001
Kardiovaskulær sykdom*						
Ingen sykdom	3.09	1.60		2.88	1.60	
Rapportert i T6 og T6	3.05	1.69	NS (0.357)	2.92	1.67	NS (0.434)
Ny diagnose i observasjonsperioden	3.29	1.84	0.029	3.18	1.60	NS (0.996)
Luftveisinfeksjon T6						
Symptomer siste 7 dager				3.09	1.68	
Ingen symptomer				2.83	1.59	NS (0.315)

*alle grupper testet mot ingen sykdom/ikke bruker

Tabell 3. CRP og CRP-endring i mg/L fordelt etter BMI, røykevaner og medisinbruk.

	CRP T5	CRP T6	Endring CRP	
	Median	Median	Median	p-verdi *
BMI				
<30	1.30	1.34	0.04	
≥30	2.32	2.28	-0.04	0.016
Endring BMI				
Ingen endring	1.42	1.40	-0.02	
Økning ≥2	1.76	2.18	0.42	<0.001
Reduksjon ≤2	1.85	1.47	-0.38	<0.001
Røyking				
Aldri røykt	1.33	1.35	0.02	
Dagligrøyker i T5 og T6	1.88	1.70	-0.18	0.034
Sluttet i obs. perioden	1.55	1.78	0.23	0.036
Tidligere røyker	1.55	1.48	-0.07	0.039
Begynt å røyke i obs. perioden	1.98	1.71	-0.27	NS(0.864)
Statiner				
Ikke bruker i T5 eller T6	1.48	1.52	0.04	
Bruker i T5 og T6	1.33	1.32	-0.01	NS (0.622)
Oppstart i obs. perioden	1.76	1.47	-0.29	<0.001
Sluttet i obs. perioden	1.36	1.60	0.24	0.038
ICS				
Ikke bruker i T5 eller T6	1.47	1.45	-0.02	
Bruker i T5 og T6	2.41	2.25	-0.16	NS (0.312)
Oppstart i obs. perioden	1.84	2.08	0.24	NS (0.349)
Sluttet i obs. perioden	2.35	2.03	-0.32	NS (0.891)
Hormon Replacement Terapi				
Ikke bruker i T5 eller T6	1.42	1.48	0.06	
Bruker i T5 og T6	1.99	1.91	-0.08	NS (0.470)
Oppstart i obs. perioden	1.80	1.50	-0.30	NS (0.530)
Sluttet i obs. perioden	1.76	1.53	-0.23	<0.001

*Alle grupper testet mot ingen endring/ikke bruker.

Statinbrukere var undergruppen i materialet som hadde de laveste gjennomsnittsverdiene i både Tromsø 5 og Tromsø 6 og holdt seg stabilt på disse uten signifikant forskjell sammenlignet med de som ikke brukte statiner. De som begynte med statiner i observasjonsperioden var de i statergruppen i Tromsø 6 som hadde høyest CRP i med gjennomsnittlig 3,21 mg/L (Tabell 2). Denne gruppen hadde også størst reduksjon underveis i Tromsø 6, en signifikant endring mot ikke-brukere. De som sluttet med statiner underveis gikk signifikant opp i CRP sammenliknet med de som fortsatte statinbehandlingen.

Bruk av ICS var ikke assosiert med signifikant forskjell når man så på endringen i CRP mellom Tromsø 5 og Tromsø 6. De som begynte med ICS hadde for øvrig gjennomsnittlig baseline CRP i Tromsø 5 på 4,17 mg/L og var i tillegg de som hadde høyest gjennomsnittlig CRP i Tromsø 6 med 4,73 mg/L (Tabell 2).

Når en undersøkte kvinner under behandling med HRT så en signifikant forskjell i CRP mellom gruppen som brukte HRT i Tromsø 5 (mean 3.65 mg/L) og gruppen som aldri hadde brukt i Tromsø 5 (mean 3.00 mg/L) (Tabell 2). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i Tromsø 6. Undergruppen som sluttet med HRT i observasjonsperioden hadde signifikant endring i CRP. Her ble det funnet en median reduksjon på -0.23 (Tabell 3).

Tabell 4. CRP og CRP-endring i mg/L fordelt etter kjønn, alder og sykdom

	CRP T5	CRP T6	CRP-endring	p-verdi*
	Median	Median	Median	
Kjønn				
Menn	1.48	1.48	0.00	
Kvinner	1.51	1.50	-0.01	NS (0.385)
Alder				
<65 år	1.38	1.41	0.03	
≥65 år	1.66	1.57	-0.09	NS (0.680)
Astma eller KOLS				
Ingen sykdom	1.44	1.41	-0.03	
Rapportert i T5 og T6	2.00	2.00	0.00	NS (0.290)
Ny diagnose i obs. perioden	1.75	2.07	0.32	0.043
Kardiovaskulær sykdom**				
Ingen sykdom	1.46	1.48	0.02	
Rapportert i T5 og T6	1.61	1.56	-0.05	NS (0.512)
Ny diagnose i obs. Perioden	1.77	1.46	-0.31	0.016

*Alle grupper sammenliknes mot ingen sykdom/ikke bruker

**kardiovaskulær sykdom = Angina Pectoris eller hjerteinfarkt

Multivariabel analyse

Tabell 5 viser resultatet fra multivariabel lineær regresjon med log-CRP endring mellom CRP i Tromsø 6, fase 2 og Tromsø 5, fase 2 som utfallsvariabel og de forklarende variablene alder, kjønn, BMI-endring, røykslutt, kontinuerlig røyking, statinstart, kontinuerlig statinbruk, ICS-start, kontinuerlig ICS-bruk, HRT seponering, kontinuerlig HRT bruk og Luftveisinfeksjon siste uken før Tromsø 6, fase 2. Grunnen til at det ble brukt CRP-målinger fra fase 2 i Tromsø 6 istedenfor fra fase 1 som i de øvrige analysene er forklart i metode-avsnittet. Modellen (modell 1) gav en forklaringsgrad på 4.6% (justert $R^2 = 0.046$) og var statistisk signifikant med et p-verdi <0.001 . Resultatene viste at økning i BMI med ≥ 2 enheter, alder og nylig luftveisinfeksjon i Tromsø 6 var signifikante prediktorer for økning i CRP. Ved kjønnsdelt regresjonsanalyse var økning i BMI ikke en signifikant prediktor for CRP endring hos menn. En fant videre at reduksjon i BMI med ≥ 2 enheter, oppstart av statinbehandling og seponering av HRT var

signifikante prediktorer for reduksjon av CRP. Oppstart av ICS var en signifikant prediktor for økning av CRP hos menn, men ikke hos kvinner eller i hele studiepopulasjonen. ICS-behandling i hele observasjonsperioden viste hos hele gruppen en assosiasjon med CRP økning, men denne var ikke signifikant hos menn eller kvinner ved kjønnsdelt analyse.

Tabell 5. Uavhengige prediktorer for log CRP-endring i mg/L mellom fase 2 i T5 og T6 bestemt ved multivariabel linjær regresjon $R^2=0.050$, justert $R^2=0.046$. Kvinner $R^2=0.055$ justert $R^2=0.049$. Menn $R^2=0.059$, justert $R^2=0.051$.

	Alle, n=3095		Kvinner, n=1878		Menn, n=1208	
	Standardisert beta	p-verdi	Standardisert beta	p-verdi	Standardisert beta	p-verdi
Manlig kjønn	-0.020	NS (0.315)				
Alder	0.032	NS (0.086)	0.013	NS (0.586)	0.055	NS (0.052)
BMI						
økning ≥ 2 enheter	0.070	<0.001	0.107	<0.001	0.003	NS (0.911)
reduksjon ≥ 2 enheter	-0.073	<0.001	-0.076	0.001	-0.062	0.028
Røyking						
Daglig røyker i T5 og T6	-0.020	NS (0.252)	-0.012	NS (0.614)	-0.031	NS (0.282)
Sluttet i observasjonsperioden	0.010	NS (0.603)	0.023	NS (0.317)	-0.011	NS (0.696)
Statiner						
Oppstart i observasjonsperioder	-0.110	<0.001	-0.067	0.003	-0.168	<0.001
Bruker i T5 og T6	-0.017	NS (0.348)	-0.003	NS (0.888)	-0.033	NS (0.243)
Inhalasjons kortikosteroider						
Oppstart i observasjonsperioder	0.022	NS (0.218)	-0.006	NS (0.800)	0.068	0.017
Bruker i T5 og T6	0.040	0.023	0.030	NS (0.179)	0.048	NS (0.085)
Hormon Replacement Terapi						
Sluttet i observasjonsperioden	-0.092	<0.001	-0.105	<0.001		
Bruker i T5 og T6	-0.019	NS (0.277)	-0.020	NS (0.369)		
Luftveisinfeksjon						
Siste 7 dager før T6 fase 2	0.134	<0.001	0.135	<0.001	0.130	<0.001

NS= ikke signifikant

Multivariabel regresjon som også inkluderte astma/KOLS, kardiovaskulær sykdom og diabetes som forklarende variabler gav samme forklaringsgrad med lignende resultater. Ingen av sykdommene var signifikante prediktorer på CRP-endring. En lavere forklaringsgrad (justert $R^2=0.023$) ble funnet i en regresjonsmodell som ekskluderte symptomer på luftveisinfeksjon men i øvrig innholdt samme forklarende variabler som i modell 1, med CRP differanse mellom verdier fra Tromsø 6, fase 1 og Tromsø 5, fase 2 som utfallsvariabel. Modellen gav lignende resultat med unntak av at ICS-behandling ble en ikke signifikant prediktor og at i den kjønnsdelte analysen ble røykeslutt en signifikant prediktor for kvinner ($p=0.011$, standardisert beta 0.054), samtidig som BMI reduksjon ble en ikke signifikant prediktor for menn. Statistisk signifikante standardisert beta presenteres her med standardisert beta fra modell 1 (tabell 5) i

parentes: BMI økning 0.084 (0.070), BMI reduksjon -0.051 (-0.073), statinstart -0.087 (-0.110) og sluttet med HRT -0.084 (-0.092).

Diskusjon

Det ble funnet en tydelig assosiasjon mellom oppstart/seponering av statinbehandling og CRP endring samt en assosiasjon mellom BMI endring og CRP endring, men ingen assosiasjon mellom oppstart/seponering av ICS og CRP endring. Det ble observert en assosiasjon mellom HRT seponering og CRP endring.

I tråd med resultat fra tidligere studier [3, 35, 36] ble det funnet en assosiasjon mellom lavere baseline CRP og statinbruk i tillegg til en assosiasjon mellom CRP-reduksjon og oppstart av statiner. Det at CRP ikke endret seg signifikant over tid blant statinbrukere indikerer at oppstart av statiner gir en initial reduksjon i CRP som deretter stabiliserer seg på en lavere baseline enn hos ikke-brukere. Den observerte økningen i CRP ved seponering av statiner er noe som ytterligere styrker teorien om statiners suppressive effekt på CRP. I en liten studie fra 2009 ble det funnet en signifikant økning i CRP hos pasienter som sluttet med statiner i akutfasen av hjerteinfarkt sammenliknet med pasienter som fortsatte [37]. Vår studie viser en liknende assosiasjon i en større og bredere sammensatt studiepopulasjon.

Korrelasjonen mellom endring i BMI og CRP-endring bekrefter funn fra tidligere studier der en har konkludert med at BMI, i tillegg til fysisk aktivitet er viktig i påvirkningen av CRP-nivå [24]. Høy BMI var som forventet assosiert med høy baseline CRP. Reduksjonen i CRP i gruppen med BMI \geq 30 i Tromsø 5 kan være et resultat av den økte forekomsten av oppstart med statinbehandling i denne gruppen. Det kan i tillegg ha vært en større BMI-reduksjon innen denne gruppen sammenliknet med gruppen med BMI $<$ 30. BMI-økning var en signifikant prediktor for CRP-økning hos kvinner, men ikke hos menn i kjønnsdelt regresjonsanalyse. Dette er i tråd med tidligere undersøkelser der en har funnet en sterkere assosiasjon mellom CRP og BMI for kvinner enn for menn [24, 27].

Behandling eller oppstart med ICS ga ingen signifikant CRP-endring i forhold til ikke-brukere. Melbye og medarbeidere fant heller ingen assosiasjon mellom ICS og CRP i en tverrsnittstudie med data fra Tromsø 5 [3]. Den tidligere nevnte studien av Sin et al [22] fant derimot en signifikant reduksjon i CRP ved måling av CRP to uker etter oppstart med ICS, samt en økning i CRP ved seponering. En av årsakene til de sprikende resultatene kan være at observasjonstiden i denne undersøkelsen er så langt at individene får en naturlig økning i CRP på grunn av aldring og sykdomsprogresjon. Det kan også skyldes en CRP økning i etterkant Tromsø 5, men før oppstart av ICS. En eventuell reduksjon i CRP ville i vår studie da vises som ingen endring. Man får dermed ikke undersøkt de initiale effektene ved oppstart av et nytt medikament. Det finnes heller ikke informasjon om dosering og compliance. Utvalget til Sin et al var for øvrig lite, og inkluderte kun deltakere med kjent mild til moderat KOLS.

Analysen av røyking ga noe uventede resultater. Her ble det funnet en økning i CRP hos de som sluttet å røyke. Det er allment kjent at røyking er assosiert med forhøyede inflammasjonsmarkører, økt morbiditet og mortalitet. Det ble derfor forventet at røykeslutt skulle gi en reduksjon i CRP. Shiels og medarbeidere undersøkte effekten av røyking på inflammasjonsmarkører og fant en økning i CRP hos de som nylig hadde sluttet å røyke (0-5 år). Etter den initiale stigningen fant de en gradvis reduksjon i CRP som over en periode på 20 år nærmet seg nivået til aldri-røykere [38]. Da observasjonstiden mellom Tromsø 5 og Tromsø 6 er 6 år vil størsteparten av de som sluttet å røyke fortsatt være innenfor perioden med initial CRP-økning. Tidligere studier har vist at kronisk sykdom som KOLS og hjerte kar sykdom er assosiert med høyere baseline CRP [3, 39]. En foreløpig akseptert, men upublisert studie av Danielsen et al fant at forekomsten av røykeslutt var høyere blant individer med nylig diagnostisert koronarsykdom eller KOLS [40]. En kan se for seg at den observerte CRP-økningen blant de som sluttet å røyke er assosiert med høyere frekvens av nydiagnostisert hjerte kar sykdom eller astma/KOLS i denne gruppen. I tillegg til dette ga daglig røyking i Tromsø 5 og 6 en signifikant reduksjon i CRP i forhold til å aldri ha røyket. Disse resultatene er vanskelig å forklare og det kreves ytterligere undersøkelser for å utforske denne sammenhengen videre. Det er imidlertid verdt å notere at gruppen med daglig røykere har en signifikant høyere CRP både i Tromsø 5 og 6. Blant de som begynte å røyke i observasjonsperioden ble det funnet en økning i CRP, men denne var ikke statistisk signifikant. Røyking var ikke en signifikant prediktor for CRP-endring i multivariabel analyse.

Som forventet ga nydiagnostisert astma/KOLS en CRP-økning i forhold til ingen sykdom, noe som blant annet er forenelig med funn i en metaanalyse av Gan et al [41]. Selvrapportert astma/KOLS i hele observasjonsperioden var ikke assosiert med endring i CRP, men verdiene var forhøyede i begge målingene, noe som er assosiert med økt sykkelighet. Ny kardiovaskulær sykdom var noe overraskende forbundet med redusert CRP, men denne endring kan delvis tilskrives den større andelen av disse som startet med statinbehandling i forhold til ikke syke. Det er kjent at HRT bidrar til økt CRP og å slutte med HRT var ikke uventet assosiert med en reduksjon i CRP.

Styrker og svakheter

Mange av variablene fra Tromsøundersøkelsen er basert på selvrappotering både med tanke på sykdom, røyking og medikamentbruk. Dette kan bidra til skjevheter i hva som rapporteres i forhold til realiteten. Deltakelsen i Tromsøundersøkelsen er forholdsvis høy og en kan tenke seg at man får et representativt utvalg av den eldre befolkningen. Individer med høy CRP som indikerer akutte infeksjoner har ikke blitt ekskludert fra analysene, men en kan anta at disse er jevnt distribuert i de forskjellige gruppene og over tid i hovedanalysen basert på CRP i fase 2 av Tromsø 5 og fase 1 av Tromsø 6. Den multivariable analysen gav en lav forklaringsgrad på 4.6 %, også når vi prøvde å inkludere flere variabler som kan tenkes å påvirke CRP. Forsknings spørsmålet er bredt og det er inkludert mange variabler i studien, dette kan både ses som en svakhet men

også som en mulighet til å belyse hva som er assosiert med CRP-endring fra flere vinkler.

Konklusjon

Vår studie bekrefter en foreslått assosiasjon mellom CRP-endring og BMI-endring samt mellom CRP-endring og oppstart eller seponering av statinbehandling. Denne sammenhengen understreker viktigheten av fokus på vektnedgang som en risikoreduserende faktor hos overvektige i befolkningen og kanskje aller viktigst hos kronisk syke med overvekt. Det ble funnet en assosiasjon mellom røykeslutt og økning i CRP, et overraskende funn, men kan ha sammenheng med økt hyppighet av røykeslutt blant nydiagnostiserte koronarsykdom eller KOLS . Det er tidligere vist at statinbehandling kan bidra til reduksjon i KOLS-relatert dødelighet [16]. Det behøves videre undersøkelser for å utforske mekanismen til hvordan statiner påvirker hs-CRP, sykdomsprogresjon og letalitet hos pasienter med KOLS.

Referanser

1. Emerging Risk Factors, C., et al., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9709): p. 132-40.
2. Melbye, H., et al., *The association between self-reported symptoms of recent airway infection and CRP values in a general population*. Inflammation, 2012. **35**(3): p. 1015-22.
3. Melbye, H., et al., *Bronchial airflow limitation, smoking, body mass index, and statin use are strongly associated with the C-reactive protein level in the elderly. The Tromso Study 2001*. Respir Med, 2007. **101**(12): p. 2541-9.
4. Gould, J.M. and J.N. Weiser, *Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract*. Infect Immun, 2001. **69**(3): p. 1747-54.
5. Wolfram J. Jabs¹, B.A.L.g., Peter Gerke², Burkhard Kreft¹, Eva-Maria and M.H.F.K. Wolber³, Lutz Fricke¹ and Jürgen Steinhoff¹, *The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo*. Eur. J. Immunol, 2003. **2003**(33): p. 152-161.
6. Tillett, W.S. and T. Francis, *Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus*. J Exp Med, 1930. **52**(4): p. 561-71.
7. Volanakis, J.E. and M.H. Kaplan, *Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide*. Proc Soc Exp Biol Med, 1971. **136**(2): p. 612-4.
8. Lin, S., et al., *Measurement of dimensions of pentagonal doughnut-shaped C-reactive protein using an atomic force microscope and a dual polarisation interferometric biosensor*. Biosens Bioelectron, 2006. **22**(2): p. 323-7.
9. Venugopal, S.K., *Demonstration That C-Reactive Protein Decreases eNOS Expression and Bioactivity in Human Aortic Endothelial Cells*. Circulation, 2002. **106**(12): p. 1439-1441.
10. Ridker, P.M., 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): p. 1557-65.
11. Stanley P. Ballou, G.L., *Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein*. Cytokine, 1992. **4**(5): p. 361-368.
12. Mold, C., et al., *C-Reactive Protein Mediates Protection from Lipopolysaccharide Through Interactions With Fc R*. The Journal of Immunology, 2002. **169**(12): p. 7019-7025.
13. Mold, C., H. Gewurz, and T.W. Du Clos, *Regulation of complement activation by C-reactive protein*. Immunopharmacology, 1999. **42**(1-3): p. 23-30.
14. Niwa, S., T. Totsuka, and S. Hayashi, *Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line*. Int J Immunopharmacol, 1996. **18**(11): p. 669-75.
15. Bustos, C., et al., *HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(7): p. 2057-64.
16. Dobler, C.C., K.K. Wong, and G.B. Marks, *Associations between statins and COPD: a systematic review*. BMC Pulm Med, 2009. **9**: p. 32.
17. Jha, P., et al., *Social inequalities in male mortality, and in male mortality from smoking: indirect estimation from national death rates in England and Wales, Poland, and North America*. Lancet, 2006. **368**(9533): p. 367-70.

18. Levitzky, Y.S., et al., *Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring*. *Atherosclerosis*, 2008. **201**(1): p. 217-24.
19. van der Vaart, H., et al., *Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review*. *Thorax*, 2004. **59**(8): p. 713-21.
20. Jousilahti, P., et al., *Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease*. *Lancet*, 1996. **348**(9027): p. 567-72.
21. de Torres, J.P., et al., *C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients*. *Eur Respir J*, 2006. **27**(5): p. 902-7.
22. Sin, D.D., et al., *Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **170**(7): p. 760-5.
23. Stevens, J., et al., *Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study*. *Am J Epidemiol*, 2002. **156**(9): p. 832-41.
24. Hamer, M., *The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors*. *Prev Med*, 2007. **44**(1): p. 3-11.
25. Plaisance, E.P. and P.W. Grandjean, *Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein*. *Sports Med*, 2006. **36**(5): p. 443-58.
26. Lerner, D.J. and W.B. Kannel, *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population*. *Am Heart J*, 1986. **111**(2): p. 383-90.
27. Mora, S., et al., *Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women*. *JAMA*, 2006. **295**(12): p. 1412-9.
28. Cushman, M., et al., *Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(4): p. 893-9.
29. Ridker, P.M., et al., *Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein*. *Circulation*, 1999. **100**(7): p. 713-6.
30. Eilertsen, A.L., et al., *The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis*. *Maturitas*, 2005. **52**(2): p. 111-8.
31. Jacobsen, B.K., et al., *Cohort profile: the Tromso Study*. *Int J Epidemiol*, 2012. **41**(4): p. 961-7.
32. Eggen, A.E., et al., *The sixth survey of the Tromso Study (Tromso 6) in 2007-08: collaborative research in the interface between clinical medicine and epidemiology: study objectives, design, data collection procedures, and attendance in a multipurpose population-based health survey*. *Scand J Public Health*, 2013. **41**(1): p. 65-80.
33. Norges arktiske universitet, U.i.T., UiT. *Tromsøundersøkelsen [Internett]*. 2015 [Cited 03.08.2015]; Available from: http://uit.no/forskning/forskningsgrupper/gruppe?p_document_id=367276.
34. Melbye, H., et al., *The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection*. *Br J Gen Pract*, 2004. **54**(506): p. 653-8.
35. Riesen, W.F., et al., *Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(10): p. 794-9.
36. Chu, A.Y., et al., *Pharmacogenetic determinants of statin-induced reductions in C-reactive protein*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012. **5**(1): p. 58-65.
37. Sposito, A.C., et al., *Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal*. *Atherosclerosis*, 2009. **207**(1): p. 191-4.

38. Shiels, M.S., et al., *Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(11).
39. Ridker, P.M., *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 363-9.
40. Danielsen, L., Medbø, Vold, Melbye, *A new diagnosis of asthma or COPD predict smoking cessation - The Tromsø Study*. 2016.
41. Gan, W.Q., et al., *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis*. Thorax, 2004. **59**(7): p. 574-80.