

지속성 외래 복막 투석 환자에서 C반응단백과 관상동맥 질환과 사망률

울산대학교 의과대학 내과학교실

김유미 · 박종하 · 장상필 · 이준승 · 정세라 · 유지숙 · 김순배 · 박정식 · 홍창기

(요 약)

목적: 관상 동맥 질환은 만성 신부전 환자에서 높은 사망률을 보이는 질환이며 이의 병태생리에 기여하는 위험인자로 만성감염이 근래에 새롭게 대두되었다. 감염의 지표로서 사용되는 C 반응단백은 심근경색과 뇌혈관 질환을 예견하는데 있어 임상적으로 유용할 것으로 보고되었다. 본 연구는 복막투석 환자에서 혈중 C반응단백 농도가 관상동맥 질환이나 사망률이 연관성이 있는지 알아보려고 시행되었다.

대상 및 방법: 복막투석을 시행하는 137명의 말기 신부전 환자를 대상으로 하였으며 모든 환자에서 투석 3개월 이내에 C반응단백의 기저 혈중 농도를 측정하였고 Stress thallium single photon emission computed tomography(SPECT)를 시행하였다. Thallium SPECT에서 양성 결과를 보인 32명중 16명의 환자에서 관상동맥 조영술을 시행하였다. 투석을 시작한 시점부터 1999년 6월까지 추적 관찰하여 생존여부와 사망원인을 분석하였다.

결과: 기저 혈중 C반응단백 농도(median)는 thallium SPECT 양성군에서 음성군보다 유의하게 높았다(1.05mg/dL vs 0.30mg/dL, $p<0.001$). 대상 환자들을 혈중 C반응단백치 1.0mg/dL를 기준으로 2군으로 분류하고 추적관찰한 결과 1.0mg/dL 이하인 집단의 평균 생존기간은 각각 35개월과 25개월이었으며 유의한 차이를 나타내었다($p<0.05$). 사망원인은 급성 심근경색 및 그 외 심장 질환이 45%로 가장 많았으며 폐혈증, 뇌혈관 질환, 투석 중단 등의 순이었다.

결론: 복막투석 환자에서 염증의 지표로서 측정된 C반응단백은 관상동맥 질환의 위험도와 사망률을 예견하는 지표로서 임상적으로 유용하다고 사료된다.

서 론

관상동맥 질환은 투석을 시행하는 말기 신부전 환자의 이환률과 사망률의 주요한 원인으로 알려져 왔다¹⁾. 이러한 관상동맥 질환의 위험인자로서 고지혈증, 고혈압, 흡연, 당뇨, 비활동성 같은 기존의 잘 알려진 전통적인 위험인자가 있으나 이러한 인자들은 심혈관 질환의 일부원인만 제공할 뿐 관상동맥 사고의 많은 부분을 예견하지 못한다²⁾. 병리학적 연구로부터 나온

실험적 증거와 소견은 국한되거나 전신적인 염증이 동맥경화의 시작과 진행에 중요한 역할을 한다는 사실을 암시하였고 수많은 임상적 연구의 결과는 염증과 심혈관 질환이 연관된다는 가능성을 제공해 주었다³⁻⁵⁾.

C반응단백은 전신적 염증에 대한 표지자로서 아주 민감한 급성기 반응물질이며 사이토카인 신호를 증폭시킨다. 이는 심근경색⁶⁾의 기왕력이 있거나 안정형 또는 불안정형 협심증^{7, 8)}이 있는 고위험군의 사람뿐만 아니라 건강한 사람⁹⁾에서도 심근경색, 뇌혈관 질환, 말초동맥 질환의 발생을 예측하는데 임상적으로 유용할 것으로 생각되어지고 있다. 또한 최근의 보고에 따르면 C반응단백은 혈액투석 뿐만 아니라 복막투석

책임저자: 김순배 서울서 송파구 풍납동 388-1
서울중앙병원 신장내과
Tel: 02)2224-3260, Fax: 02)2224-6963

을 시행하는 말기 신부전 환자에서 사망률을 예측할 수 있는 독립적인 지표임이 주장되었다¹⁰⁾. 따라서 본 연구의 목적은 복막 투석 환자에서 혈장 C반응단백 농도가 관상동맥 질환이나 관상동맥 사고로 인한 사망률과 관련이 있는지 알아보고 이러한 지표가 관상동맥 사고를 예측하는 지표로서 의미가 있는지 알아 보는 데 있다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 1999년 12월까지 서울중앙병원에 서 복막투석을 시작한 말기 신부전 환자 중 투석 3개월 이내에 thallium SPECT가 가능하였고 추적관찰이 이루어졌던 총 137명의 환자를 대상으로 하였다. 모두 임상적으로 안정되어 있었고 환자들은 연령과 성별에 제한이 없었다. 평균 연령은 56세였으며 남자 98명과 여자 39명이었다.

혈중 C반응단백을 측정하는 시점에서 2개월 내에 심근경색이 있었던 환자, 1년 이내에 사망할 수 있는 비심장성 질환을 가진 환자, 급성기 반응과 연관될 수 있는 병발된 염증이나 종양성 질환을 가진 환자들은 제외하였다. 모든 대상환자에서 복막투석을 시행한 후 3개월 이내에 Stress thallium single photon emission computed tomography(thallium SPECT)가 시행되었다. Thallium SPECT에서 양성 결과를 보인 32명의 환자의 일부에서 심혈관 조영술을 시행하였다. 고령이거나 전신상태가 불량하여 보호자와 환자가 동의하지 않거나 콜레스테롤 색전증의 위험성이 높았던 환자들은 심혈관 조영술을 시행하지 않았다.

모든 환자에서 흡연여부와 당뇨병, 고혈압 유무를 확인하였고 혈중 C반응단백, 크레아티닌, 알부민, 콜레스테롤, 중성 지방의 기저치를 측정하였다. 대상 환자들은 투석을 시행한 시점부터 이 연구의 종료시점인 1999년 6월까지 추적관찰이 시행되었으며 의무기록을 재검토하거나 외래 추적관찰이 이루어지지 않은 환자들은 전화를 통해 이루어졌다. 모든 환자에서 사망 시기와 사망원인을 조사하였고 평균 추적기간은 33개월이었다. 혈중 C반응단백치와 thallium SPECT의 결과에 따라 각각 두 군으로 나누고 생존률과 사망원인의 차이를 비교분석하였다. 대상 환자들은 복막투석을 시행한 시점부터 1999년 6월까지의 생존여부

와 생존기간을 조사하였으며 혈중 C반응단백은 1.0 mg/dL를 기준으로 하여 2군으로 분류하였다.

2. 방 법

C반응단백은 이에 대한 단클론성 항체가 부착된 polyethylene particle을 이용한 latex agglutination 방법(Behring NA latex CRP monoreagent; Behring diagnostics, Marbut, Germany)에 의해 측정하였고 측정 범위는 0.175-1.100mg/dL이었다.

모든 환자에서 공복 상태로 dypiridamol을 주입한 후 증상, 심전도, 심박수, 혈압 등을 지속적으로 감시하면서 Thallium SPECT를 시행하였다. 2mCi의 thallium을 최고 운동점에 주입하고 부하 영상을 찍은 후 환자에게 휴식을 취하게 하고 재분포 영상을 얻었다. 가역적이거나 비가역적인 병변 모두 양성으로 판정하였다. 동맥 조영술의 결과 적어도 하나 이상의 관상동맥이나 주요 분지동맥에서 60% 이상의 협착을 보인 경우 관상동맥 질환이 있다고 판정하였다.

3. 통계적 분석

모든 결과는 mean±SD나 median과 range로 표시하였다. Thallium SPECT 결과에 따라 두 집단으로 분류하고 기본적인 임상 특징과 위험인자에 대한 평균이나 분율을 구한 다음 Student's t test와 카이 스퀘어 검정으로 비교 검증하였다. Thallium SPECT 양성 집단과 음성 집단간의 혈청 C반응단백 농도의 차이에 대한 유의성은 Mann-Whitney U test로 검증하고 분석하였으며 Thallium SPECT 양성 결과와 연관된 인자로 다중적 회귀분석을 시행하여 독립적인 연관성이 있는지 검증하였다. 혈중 C반응단백치에 따라 두 군으로 분류하고 기본적인 인구학적 특성과 위험인자를 구하고 카이 스퀘어 검정으로 비교하였다. 혈중 C반응단백과 다른 위험인자의 연관성은 다중회귀 분석을 이용하여 분석하였다.

혈청 C반응단백 농도에 따른 사망률과 Thallium SPECT 양성여부에 따른 사망률은 Kaplan-Meier 생존곡선으로 비교하였으며 Cox regression analysis로 사망률과 다른 인자와의 연관성을 분석하였다. p value가 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 혈중 C반응단백과 임상적 특성

혈중 C반응단백치에 따라 2군으로 분류하고 인구학적 특성과 위험인자에 대해 비교하였을 때 혈중 C반응단백이 높은 군에서 평균 연령이 유의하게 높았고 혈중 콜레스테롤이 유의하게 낮았다(Table 1). 다중적 회귀분석을 시행했을 때 평균연령($p=0.004$)과 혈중 콜레스테롤($p=0.011$) 모두 혈중 C반응단백과 독립적으로 연관성이 있었다.

2. Stress thallium SPECT 결과

대상 환자 137명 중 32명의 환자에서 Thallium SPECT 양성을 나타내었다. 관상동맥 조영술은 Thallium SPECT에서 양성을 보인 16명의 환자에서 시행하였고 모두에서 관상동맥의 협착이 발견되었다. 혈중 C반응단백치가 높은 군의 39명 중 18명이 Thallium SPECT 양성이었으며 낮은 군 98명 중 14명이 양성으로 혈중 CRP치가 높은 군에서 심근 허혈의 발생도가 높았다($p<0.001$).

3. 혈청 C반응단백 농도와 심근 허혈과의 관계

Thallium SPECT 양성군에서 기저 혈중 C반응단

백의 중앙값은 1.05mg/dL이었고 음성군의 중앙값은 0.30mg/dL이었으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p<0.001$)(Fig. 1). 기저 혈중 C반응단백, 연령, 혈중 중성지방으로 다중회귀분석을 시행했을 때 혈중 C반응단백과 혈중 중성지방이 독립적으로 심근 허혈에 영향을 끼치고 있음을 알 수 있었다($p<0.001$, $p=0.008$).

4. 혈중 C-reactive protein와 사망률

기저 혈중 C반응단백에 따른 사망률을 관찰한 결과 C반응단백 값이 1.0mg/dL 이상인 집단의 평균 생존기간은 26개월이었으며 1.0mg/dL 이하인 집단은 44개월이었다($p=0.004$)(Fig. 2).

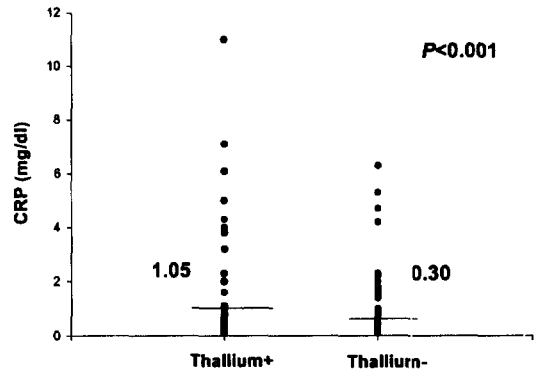


Fig. 1. Comparison of baseline CRP concentration between CAPD patients with positive thallium SPECT and those with negative result (thallium⁺: Group with positive results in thallium SPECT thallium⁻: group with negative results in thallium SPECT).

Table 1. Comparison of Baseline Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics according to CRP

	CRP \geq 1.0mg/dL (N=39)	CRP<1.0mg/dL (N=98)	p*
Age	60.2 \pm 10.9	54.4 \pm 11.1	0.006
Sex(male %)	77	62	0.1
Smoking(%)	72	68	0.4
Diabetes(%)	66	50	0.1
Body mass index	22.0 \pm 2.8	21.8 \pm 2.1	0.6
Hypertension(%)	91	92	0.9
Creatinine(mg/dL)	7.3 \pm 2.6	8.3 \pm 3.6	0.1
Cholesterol(mg/dL)	184 \pm 47	203 \pm 49	0.042
Triglycerides (mg/dL)	150 \pm 95	176 \pm 144	0.3
Hemoglobin(g/dL)	9.4 \pm 1.7	9.0 \pm 1.8	0.2
Albumin(g/dL)	3.1 \pm 0.7	3.2 \pm 0.6	0.6

Plus-minus values are means \pm SD

* $p\leq 0.05$ for differences among groups by the chi-square test for categorical variables and by the student's t test for the continuous variables

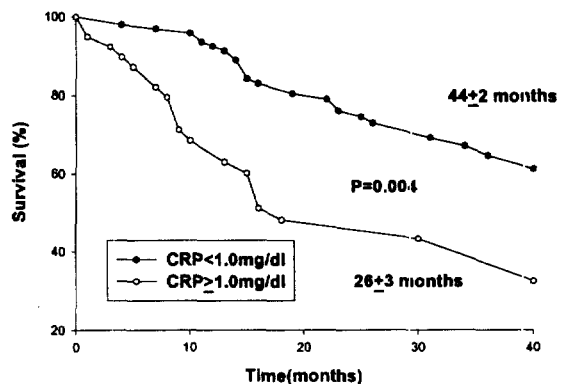


Fig. 2. Comparison of mean survival according to CRP level.

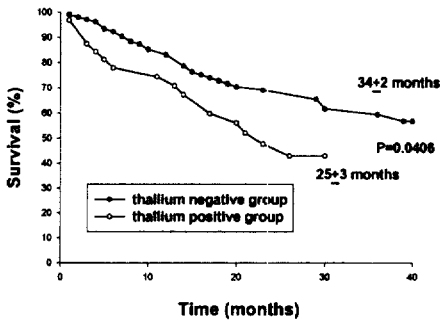


Fig. 3. Comparison of survival according to result of thallium SPECT.

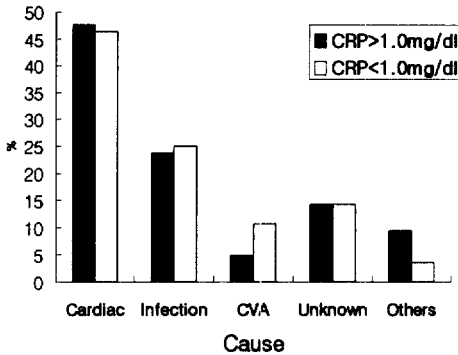


Fig. 4. Comparison of cause of death according to CRP level.

각각의 임상적 특성으로 Cox regression analysis를 시행하였을 때 C반응단백은 평균 연령, 알부민, 중성지방 등과 같이 사망을 예측할 수 있는 독립적인 인자임을 알 수 있었다.

5. Thallium SPECT 양성 여부와 사망률

Thallium SPECT 양성 집단과 음성 집단에서 평균 생존기간은 각각 25개월과 34개월로 음성군에서 생존기간이 길었다($p=0.0406$)(Fig. 3).

6. 혈청 C반응단백과 사망원인

대상 환자들을 추적 관찰한 결과 1999년 6월까지 137명의 환자 중 49명이 사망하였다. 이 중 급성 심근경색 및 그 외 심장 질환으로 사망한 경우가 47%로 가장 많았으며 패혈증이 25%, 뇌혈관 질환이 8%

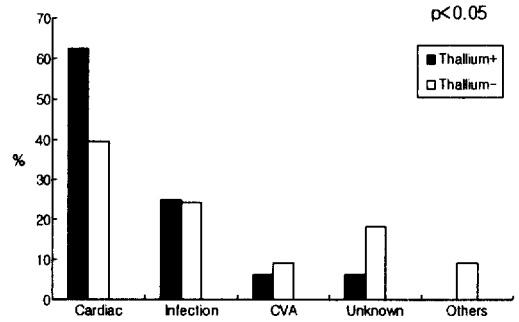


Fig. 5. Cause of death according to the result of thallium SPECT.

이었다. 혈중 C반응단백 값에 따라 사망원인을 비교했을 때 두 군에서 사망 원인의 차이는 없었다(Fig. 4).

7. Thallium SPECT 양성 여부와 사망원인

Thallium SPECT 양성 여부에 따라 생존 원인을 비교하였을 때 Thallium SPECT 양성군에서 심장 질환에 의한 사망이 유의하게 높았으나 다른 사망원인의 차이는 없었다($p=0.035$)(Fig. 5).

고 찰

본 연구에서는 복막투석 환자에서도 건강인이나 고위험도군과 마찬가지로 기저 혈중 C반응단백치는 심혈관 질환의 위험인자로서 간주될 수 있으며 또한 사망률과도 연관성이 있어 환자의 예후를 예측하는 지표로서 가치가 있음이 증명되었다. 1993년 Solomon 등이 만성적인 비발현성 감염이 경도의 전신적인 염증을 유도하고 이는 한창 심한 급성 염증과 비슷한 영향을 나타낸다는 가설¹¹⁾을 발표한 이후로 만성적인 경한 염증이 관상동맥 질환의 발병과 이에 의한 사망과 연관된다는 가능성에 대한 관심이 증가하고 있으며 이러한 염증을 나타내는 지표로 C반응단백이 유용하게 사용되었다. European Concerted Action on Thrombosis(ECAT) study를 포함한 몇 개의 연구에서 임상적으로 증상이 있는 관상동맥 질환을 가진 환자의 혈청 C반응단백 농도와 심혈관 사고의 위험도가 명백한 상관관계가 있음이 기술되었다^{12, 13)}. 그러나 C반응단백은 허혈에 반응하여 급성적으로 증가할 수 있으므로 ECAT의 결과에서 관찰된 상관 관계가 급

성 혈관 폐색의 원인일 수 있지만 결과임을 배제할 수 없었다. 그러나 이후의 전향적 연구들은 심혈관 질환이 없는 건강인에서 C반응단백의 기저 혈중 농도가 미래의 위험도의 강력한 예측인자임을 기술하였다¹⁴⁾. 최근에 또 다른 전향적 연구인 MONICA-Augsberg cohort는 관상동맥 질환이 없는 936명의 건강인에서 C반응단백이 각각의 표준편차 만큼 증가할 때 관상동맥 질환 발생의 위험도가 67%씩 증가하며 흡연을 보정하면 50%씩 증가함을 발표하여 앞의 사실을 확인하였다¹⁵⁾.

본 연구에서 심근 허혈과 관련이 있는 인자로 혈중 C반응단백을 포함하여 혈중 중성지방이 있었으며 이미 이전의 연구에서 Triglyceride-rich lipoproteins이 죽상경화의 형성에 중요한 역할을 한다는 사실^{16, 17)}이 발표된 바 있다. 혈중 C반응단백과 연관성이 있는 인자로 연령¹⁸⁾, 혈청 알부민¹⁹⁾, 섬유소원²⁰⁾, Lipoprotein (a)²⁰⁾ 등이 이미 보고되었으며 본 연구에서도 연령이 많아짐에 따라 혈중 C반응단백치가 높았다. 혈중 콜레스테롤이 낮을수록 혈중 C반응단백이 높았는데 이는 C반응단백이 영양상태를 반영하는 혈중 지표라고 볼 수 있는 알부민이 음의 상관관계가 있음이 보고되어 있는 사실^{21, 22)}을 미루어볼 때 역시 영양 상태를 반영하는 콜레스테롤도 알부민과 같이 상관관계가 있다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 연령, 혈중 C반응단백, 알부민, 중성지방이 독립적으로 복막 투석 환자의 생존 기간과 연관이 있었다. 이는 복막 투석 환자에서 혈중 C반응단백과 사망률이 연관성이 있다는 사실을 보고한 Noh 등¹⁰⁾의 연구결과와 일치하였다. Thallium SPECT 양성 여부는 단변수로 분석시는 사망률과 관련이 있었으나 다변수 분석시는 관련이 없었다.

환자들의 사망원인은 역시 지금까지 알려진 바대로 심장질환, 패혈증, 뇌혈관 질환 등이 많았다. Thallium SPECT의 결과에 따라 생존 원인을 분석시 양성군에서 예상대로 심장 질환에 의한 사망률이 높았으나 C반응단백과 심장 질환에 의한 사망률과는 연관성이 없어 C반응단백의 증가가 특징적으로 심장 질환에 의한 사망과 관련이 되어 있지는 않았다.

우리는 심근 허혈을 판단하는 검사로 민감도와 특이도가 높은 Thallium SPECT를 이용하였으며 심혈관 조영술이 시행된 16명 모두에서 양성의 소견을 나

타내었다. 본 연구의 결과는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫째로 C반응단백치는 단 1회의 기저치를 시행한 경우가 대부분이므로 장기간의 염증 상태를 정확히 반영하는 데 무리가 있을 수 있다는 사실이다. 두 번째로 C반응단백의 급성기 반응은 대부분의 염증, 감염, 조직 손상에 의해 촉진되어서 사이토카인에 의해 매개되어 간에서 합성되는 비특이적 현상이므로 병발하는 질환에 의해서 급성기 반응이 나타나는 가능성이 있다는 점이다. 하지만 본 연구에서는 급성기 반응과 관련될 수 있는 병발된 질환을 가진 환자를 배제하고 대상환자를 선택하였다.

혈중 C반응단백이 이러한 반응을 일으키는 데 관여하는 결정인자가 무엇인지와 CRP가 동맥경화의 병태에서 어떤 중요한 역할을 하는지는 알려져 있지 않지만 몇 가지 가설이 대두되고 있다. 첫째, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Herpes simplex virus, Cytomegalovirus 등에 의한 만성 비발현성 염증, 만성 기관지염, 만성 치아 패혈증이 정상 범위 안에서 높은 혈중 C반응단백의 농도와 관련이 있다는 사실이 밝혀졌으며 관상동맥 질환의 위험인자로서의 가능성이 있는 것으로 생각되어지고 있다²³⁾. 두 번째로 C반응단백이 tissue factor의 발현을 증폭시키는 능력과 연관된 procoagulant의 성질을 가진다는 것이다²⁴⁾. 실험적 연구에서 C반응단백이 혈관내피세포 안에서 발견되며²⁵⁾ 중성적혈구에 신속히 부착하고²⁶⁾ 보체 활성을 촉진한다는²⁷⁾ 결과는 이러한 사실을 뒷받침한다. 세 번째로 최근의 연구에서 초기 죽상경화반의 생성 과정 중 단핵구가 혈관내피세포 벽에 부착하는데 중요한 역할을 한다고 생각되는 의 농도와 C반응단백 농도가 상관관계가 있음이 보고되었다. 또한 이러한 세포 접착 분자로서 심근경색의 발생 위험도를 예측할 수 있음이 증명되었다²⁸⁾. 마지막으로 특수한 단백질 전달 물질인 IL-6이 백혈구 부착을 진행시키고 C반응단백 합성을 활성화함으로써 C반응단백과 죽상경화반의 관계를 부분적으로 조절한다는 가정이다²⁹⁾.

본 연구는 혈중 C반응단백의 측정에만 한정하였지만 향후 특수한 사이토카인, 세포 접착 분자나 만성 감염체 등을 이용하여 동맥경화성 심질환의 병태생리를 밝히는 전향적 연구들이 나올 것이며 죽상경화의 생성과 진행에서 감염이 어떤 역할을 하는지 증명하리라고 생각한다. 또한 기저 혈중 C반응단백이 높은

환자에서 항염증제인 아스피린을 사용하거나 감염체에 대한 항생제를 사용하여 관상동맥 질환의 발생이 감소하는지 살펴보는 연구도 앞으로 진행되리라고 생각되며 이러한 치료의 유용성이 밝혀진다면 일반 인구보다 심근 경색에 의한 사망률이 3배에서 5배 높은 말기 신부전 환자에서 상당한 도움이 되리라고 생각된다.

결론적으로 복막투석 환자에서 기저 혈중 C반응단백은 염증의 지표로서 관상동맥 질환 발생의 위험도와 복막 투석 환자의 사망을 예측하는 인자로서 가치가 있다고 사료된다.

= Abstract =

C-reactive Protein, Coronary Heart Disease, and Mortality in CAPD Patients

Yu Mi Kim, M.D., Jong Ha Park, M.D.
Chi Sook Yoo, M.D., Joon Seung Lee, M.D.
Sang Pil Jang, M.D., Sae Ra Jeong, M.D.
Soon Bae Kim, M.D., Jung Sik Park, M.D.
and Changgi D. Hong, M.D.

Department of Internal Medicine,
College of Medicine, University of Ulsan, Korea

Background : Atherosclerotic vascular disease is major cause of morbidity and mortality in dialysis patients. C-reactive protein(CRP) as a marker of inflammation appears to be clinically useful in prediction of coronary heart disease and mortality. This study is designed to test whether plasma concentration of CRP correlates with coronary heart disease and mortality in CAPD patients.

Methods : A total of 137 end-stage-renal disease patients undergoing CAPD were included. The measurement of baseline CRP and stress thallium SPECT were performed in all patients. Patients were followed prospectively from initiation of dialysis to June 1999 for analysis of survival rate and cause of death. Coronary angiography performed in 16 of 32 patients showed all positive results.

Results : 32 patients showed positive results in thallium SPECT. The baseline CRP concentration were higher among patients with positive results in thallium SPECT than those with negative results(1.05 g/L vs 1.30mg/dL, $p<0.001$). The survival rate was significantly lower in lower CRP group than higher CRP group (44months vs 26 months, $p<0.001$). However, There was no difference in cause of death according to serum CRP level. Death from cardiac

cause is significantly higher among patients with positive thallium SPECT than negative results. The most common cause of death are, in descending order of frequency, cardiac disease including acute MI, sepsis, cerebrovascular disease.

Conclusion : The baseline level of inflammation as assessed by the plasma concentration of CRP independently predicts the risk of coronary heart disease and survival in CAPD patients.

Key Words : C-reactive protein, Coronary heart disease, Mortality, CAPD

참 고 문 헌

- 1) Ma KW, Greene EL, Raij L : Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 19:505-513, 1992
- 2) Farmer J, Gotto A Jr : Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In : Braunwald E editor. Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1126-1160, 1997
- 3) Maseri A : Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events-exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 336:1014-1016, 1997
- 4) Alexander R : Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:468-469, 1994
- 5) Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK : Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89:36-44, 1994
- 6) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Investigators : Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 98:839-844, 1998
- 7) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A : The prognostic value of C-reactive protein and amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-424, 1994
- 8) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Disabilities Angina Pectoris Study Group : Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349:462-466, 1997

- 9) Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Tracey R, Hennekens C: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979, 1997
- 10) Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, Han DS: Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18: 387-394, 1998
- 11) Solomons N, Mazariegos M, Brown K, Klasing K: The underprivileged, developing country child: environmental contamination and growth failure revisited. *Nutr Rev* 51:327-332, 1993
- 12) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action and Disabilities Angina Pectoris Study Group: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349:462-466, 1997
- 13) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in active coronary disease. *Am J Cardiol* 65:168-172, 1990
- 14) Ridker PM, Glynn R, Hennekens C: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97:2007-2011, 1998
- 15) Koenig W, Froehlich M, Sund M, Doering A, Fischer HG, Lowel H, Hutchinson W, Pepys MB: C-reactive protein predicts risk of coronary heart disease in middle-aged men: Results from the MONICA Augsburg Cohort Study. *Circulation* 96:199, 1997
- 16) Krauss R: Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 81:13B-14B, 1998
- 17) Durrington P: Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis* 141(Suppl 1):S57-S62, 1998
- 18) Nilsson L: C-reactive protein in apparently healthy individual related to age. *Acta Pathol Microbiol Scand* 73:619-623, 1968
- 19) Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279: 1477-1482, 1998
- 20) Stenvinkel P, Heimburger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
- 21) Kaysen GA: Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 9:2368-2376, 1998
- 22) Yeun JY, Kaysen GA: Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:923-927, 1997
- 23) Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infection and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 350:430-436, 1997
- 24) Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 82:513-520, 1993
- 25) Reynolds GD, Vance RP: C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med* 111:265-269, 1987
- 26) Buchta R, Pontet M, Fiedkin M: Binding of C-reactive protein to human neutrophils. *FEBS Lett* 211:165-168, 1987
- 27) Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJM, Hack CE: C-reactive protein mediated activation of complement in vivo. Assessment by measuring circulation complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 157:473-479, 1996
- 28) Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351:88-92, 1998
- 29) Bataille R, Kelin B: C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 35:982-984, 1992