

■ 원 저

## C-반응성단백과 심혈관질환 위험인자와의 관계

손중천, 한지혜, 김지선, 심재용, 이혜리, 오재준\*

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학과, 세브란스병원 건강증진센터\*

—요 약—

**연구배경:** C-반응성단백은 감염성 혹은 비감염성 염증질환, 세포 및 조직대사의 비특이적 반응으로 증가하는 급성기 반응 물질이다. 또한 C-반응성단백은 지질 및 포도당대사의 변화와 관련이 있는 것으로 알려졌으며, 최근의 연구에서는 심혈관 질환의 예후인자로서의 가능성 및 하나의 독립적인 위험인자로서의 가능성이 제시되고 있다. 그러나, 정상범주의 C-반응성단백과 건강한 성인에서 심혈관질환의 위험인자와의 관계는 별로 관심을 끌지 못하였다. 이에 본 연구는 건강한 성인에서 기존의 심혈관질환의 위험인자와 C-반응성단백과의 관계를 살펴보고자 하였다.

**방법:** 1998년 1월부터 6월까지 한 대학병원 건강증진센터에 내원한 무증상의 건강한 남녀 3,548명을 대상으로 신체검사 결과와 건강위험요인에 대한 설문지 및 일반화학검사 결과를 분석하였다. C-반응성단백은 nephelometry법으로 정량분석하였고 1 mg/dL을 넘어서는 123명의 자료는 본 연구서 제외하였다. 각 위험인자의 정상범주와 비정상범주의 C-반응성 단백질값을 비교하였으며, 유의한 차이가 있는 인자들을 다중회귀분석하였다.

**결과:** 각 위험인자의 정상범주와 비정상범주의 C-반응성단백값을 비교하였을 때, 연령 ( $p < 0.001$ ), 성별 ( $p < 0.001$ ), 체질량지수 ( $p < 0.001$ ), 백혈구 ( $p < 0.001$ ), 수축기혈압 ( $p < 0.001$ ), 이완기혈압 ( $p < 0.001$ ), 총콜레스테롤 ( $p < 0.01$ ), 고밀도지단백질 ( $p < 0.05$ ), 흡연력 ( $p < 0.01$ )에서 유의하였으며, 중성지방 ( $p = 0.064$ )은 C-반응성단백값의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 유의한 차이를 보인 인자들을 다중회귀분석한 결과 체질량지수 ( $p < 0.01$ ), 총콜레스테롤 ( $p < 0.01$ ), 백혈구 ( $p < 0.001$ )가 증가할수록, 고밀도지단백질 ( $p < 0.001$ )은 감소할수록 C-반응성단백이 유의하게 증가하였으며, 연령, 성별, 흡연력, 수축기혈압, 이완기혈압은 유의한 관계를 보여주지 못했다.

**결론:** C-반응성단백은 일반적으로 알려진 심혈관질환의 위험인자들인 나이, 흡연력, 혈압, 중성지방과는 관련이 없으며, 체질량지수, 총콜레스테롤, 고밀도지단백질, 백혈구와는 유의한 관계가 있다. 이러한 관계는 C-반응성단백이 정상범위일지라도 C-반응성단백이 높은 사람은 심혈관질환의 위험성에 대해 예의 주시할 필요성을 나타낸다. 향후 이에 대한 전향적인 연구가 더 필요하리라 생각된다. (가정의학회지 2002; 23: 365-373)

중심단어: C-반응성단백, 심혈관질환, 위험인자  
접수일: 1998. 11. 23      승인일: 2002. 2. 5.  
교신저자: 손중천 (e-mail: sonjch@hanmail.net)

서 론

C-반응성단백(C-reactive protein: 이하 CRP)은 감염성 혹은 비감염성 염증반응, 세포 및 조직대사의 비특이적 반응으로 증가하는 급성 반응상 물질(acute phase reactant)로 알려져 있으며<sup>1)</sup>, 이를 이용한 각종 염증반응 및 질병의 활성도를 측정하는 지표로 이용되어 왔다.<sup>2)</sup> 정상적으로 아무런 자극 및 염증반응이 없는 경우 CRP값은 보통 매우 낮은 값을 취하나, 급성자극을 받거나, 염증반응이 있을 경우에는 급격히 증가한다.<sup>2)</sup>

그런데 이런 급성 염증뿐 아니라 최근 몇몇의 연구에서 클라미디아성 폐렴(*Chlamydia pneumoniae*)이나 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염같은 만성감염, 치주염, 흡연, 노인그룹에서 CRP는 정상범위내이지만 비교적 높은 값을 유지하고 있었으며, 이런 경우 심혈관 질환의 빈도가 높다는 보고가 있었다.<sup>3-8)</sup>

또한 CRP는 허혈성 심질환에서도 증가하는 것으로 보고되고 있으며<sup>9-12)</sup>, 최근에는 협심증이나 심근경색 증시에 예후인자로서의 가능성이 보고되고 있고<sup>12-17)</sup>, 흉통의 감별진단에 있어서도 유용한 검사로 제시되고 있으며<sup>18,19)</sup> 심혈관질환에서의 독립적인 위험인자라는 보고도 있다.<sup>20, 21)</sup>

이러한 연구 결과들은 급성 손상과 급성 염증반응에서 CRP가 급격히 증가되고, 만성염증에서도 정상범주 일지라도 CRP가 증가되며, 또한 CRP와 심혈관질환과의 관계를 암시하고 있다. 그러나 아직까지 질병이 없는 성인에서의 CRP와 심혈관질환 위험인자와의 관계에 대한 연구는 별로 없었다. 이에 본 연구에서는 건강한 성인에서 정상범주의 CRP와 일반적인 심혈관질환 위험인자와의 관계를 살펴보고자 하였다.

방 법

1998년 1월부터 6월까지 한 대학병원 건강증진센터에 내원한 무증상의 남, 여 3,547명을 대상으로 CRP와 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백질, 백혈구 등을 혈액검사를 통하여 구하였고, 키, 체중, 혈압은 실제 측정을 통하여 구하였으며, 흡연력은 설문

Table 1. Age and sex distributions No (%)

Age	Male	Female	Total
- 30	116 ( 6.4)	148 ( 9.2)	264 ( 7.7)
31-40	438 ( 24.2)	341 ( 21.1)	779 ( 22.7)
41-50	545 ( 30.1)	402 ( 24.9)	947 ( 27.8)
51-60	493 ( 27.3)	505 ( 31.3)	998 ( 29.1)
61-70	188 ( 10.4)	190 ( 11.8)	378 ( 11.0)
71-	29 ( 1.6)	30 ( 1.9)	59 ( 1.7)
	1809 (100.0)	1616 (100.0)	3425 (100.0)

조사를 통하여 구했다. CRP는 nephelometry법으로 검사하였고, 정상값 0.8 mg/dL을 넘어선 1 mg/dL이하를 기준으로 하여 이 범주를 벗어나는 123명의 자료는 본 연구서 제외하였다. CRP가 경계형 값이 포함된 1 mg/dL까지만 연구대상에 포함시킨 것은 실제 심혈관질환과 관계없이 체내에서 염증반응, 혹은 조직손상이 진행됨으로 CRP가 올라갈 수 있어 이런 교란요인을 배제하면서도 연속선상의 반응을 살펴보고자 하였다. 연구대상자인 총3,425명중 남자 1,809명(52.8%), 여자 1,616명(47.2%)이었으며, 30대 779명(22.7%), 40대 947명(27.8%), 50대 998명(29.1%)으로 30대에서 50대에 걸쳐 가장 많은 분포를 이루고 있다(표 1).

각 위험인자는 정상값을 기준으로 정상군과 위험군으로 나누었으며, 이때 사용한 정상값은 혈액검사의 경우 검사실의 임상병리 참조값을 이용했다. 성별은 남녀로 구분하였고 흡연력은 흡연자와 비흡연자로 나누었다. 수축기 혈압은 140미만까지, 이완기 혈압은 90미만까지를 정상값으로 보았다. 체질량지수는 체중(kg)을 키의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나누어 구하였고 정상은 25미만으로 보았다. 연령은 심혈관질환의 위험인자로 알려져 있지만, 절단값(cut-off value)을 참고문헌에서 찾을 수가 없어서 저자의 개인적 경험에 근거하여 55세까지 정상군으로 하였다.

정상군과 위험군간의 CRP값의 평균은 t-검정으로 비교하였고, 교란변수의 영향을 배제하기 위하여 유의하는 위험인자들을 독립변수로 하고 CRP값을 종속변수로 하였고 성별을 더미변수화한 후 다중회귀분석을 시행하였으며 여기에서 CRP와 유의하게 관련된 변수를 구하였다.

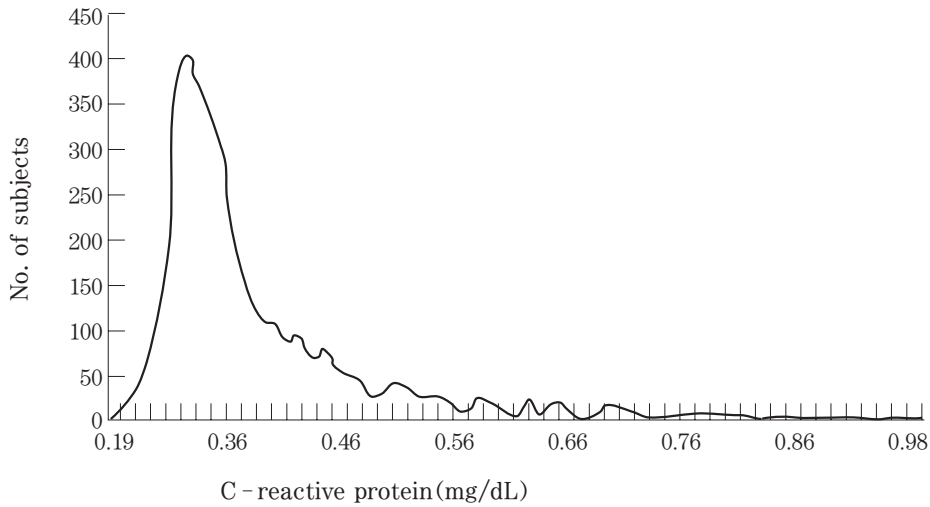


Figure 1. Distribution of C-reactive protein.

결 과

그림 1은 본 연구의 모집단의 CRP값의 분포를 나타낸 그림이며 평균값은 0.39 mg/dL이었다. 각 인자들을 두 군으로 나눈 후에 두 군의 CRP의 차이를 t-검정한 결과, 연령 ( $p < 0.001$ ), 성별 ( $p = 0.001$ ), 체질량지수 ( $p < 0.001$ ), 백혈구 ( $p < 0.001$ ), 수축기혈압 ( $p < 0.001$ ), 이완기혈압 ( $p < 0.001$ ), 총콜레스테롤 ( $p < 0.01$ ), 고밀도지단백질 ( $p < 0.05$ ), 흡연력 ( $p < 0.01$ )에서 유의하였으며, 중성지방은 CRP의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 ( $p > 0.05$ ) (표 2).

T-검정후에 유의 있는 변수들인 연령, 성별, 체질량지수, 백혈구, 수축기혈압, 이완기혈압, 총콜레스테롤, 고밀도지단백질, 흡연력 등을 독립변수로 하고 CRP를 종속변수로 하여 다중회귀분석한 결과(표 3), 연령과 성별, 수축기혈압, 이완기혈압, 흡연력은 유의 있는 관계를 보여주지 못하였으며, 체질량지수 ( $p < 0.01$ ), 총콜레스테롤 ( $p < 0.01$ ), 백혈구 ( $p < 0.001$ )가 증가할수록, 고밀도지단백질 ( $p < 0.001$ )이 감소할수록 CRP 값은 유의하게 증가하였다. 이 때,  $R^2 = 0.04$ 로서 심혈관질환 위험인자로서 CRP증가에 대한 설명력은 4%였다.

고 찰

최근 불안정성 협심증이나 급성 심근경색증시에 CRP는 예후인자로서 가능성이 보고되고 있으며<sup>12-17</sup>, 흉통의 감별진단에 있어서도 유용한 검사로 제시되고 있다.<sup>18, 19</sup>

일찍이 백혈구가 관상동맥질환, 특히 심근경색증의 예견인자로서 제기된 바 있으며<sup>22-25</sup>, Kouji 등은 관상동맥질환으로 사망한 환자의 관상동맥을 조직검사한 결과, 혈전 형성부위에 특히 폐색성 혈전 형성부위에 심한 염증세포 침윤이 관찰됨을 보고하였다.<sup>26</sup> 이는 관상동맥질환이 발생하기 전에 염증반응이 선행되었음을 암시한다. 그밖에도 많은 연구에서 동맥경화가 일어나는 부분에서 염증세포가 발견이 되었다고 하였다.<sup>27, 28</sup> 불안정형 협심증에서 관상동맥에서 동맥경화의 진행이 중요한 역할을 함이 제기되었고<sup>29</sup>, 동맥경화가 심할수록 외막(adventitia)에 염증의 정도가 심하다고 하였다.<sup>26</sup> Berk 등은 불안정형 협심증에서 CRP가 증가되어 있음을 통해 염증반응이 중요한 역할을 할 것이라고 제안하였으며<sup>11</sup>, 이런 사실들은 심혈관질환의 병태생리(pathogenesis)에 염증반응이 관여함을 나타낸다고 할 수 있다. Fuster 등은 문헌 고찰을 통해 염증반응 매개물들이 관상동맥의 경련 및 혈전형성을 쉽게 가져와 심혈관질환을 일으킬 가능성을 증가시킨다고 설명하였다.<sup>30</sup>

손중천 외: C-반응성단백과 심혈관질환 위험인자와의 관계

Table 2. C-reactive protein by cardiovascular risk factors

Variable	No. (%)	CRP (mg/dL)	t
Age (years)			
≥ 56	926 (27.0)	0.40 ± 0.10	4.303***
< 56	2499 (72.3)	0.38 ± 0.09	
Sex			
Male	1809 (52.8)	0.39 ± 0.11	3.424***
Female	1616 (47.2)	0.38 ± 0.09	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )			
≥ 25	1176 (34.3)	0.40 ± 0.11	5.449***
< 25	2249 (65.7)	0.38 ± 0.09	
WBC ( X 1000/ $\mu$ l)			
≥ 100	176 ( 5.1)	0.42 ± 0.14	3.546***
< 100	3249 (94.9)	0.38 ± 0.10	
Systolic blood pressure (mmHg)			
≥ 140	822 (24.0)	0.40 ± 0.11	3.641***
< 140	2603 (76.0)	0.38 ± 0.10	
Diastolic blood pressure (mmHg)			
≥ 90	857 (25.0)	0.40 ± 0.11	3.613***
< 90	2568 (75.0)	0.38 ± 0.10	
Total cholesterol (mg/dL)			
≥ 250	335 ( 9.8)	0.40 ± 0.11	2.604**
< 250	3090 (90.2)	0.38 ± 0.10	
Triglyceride (mg/dL)			
≥ 160	1201 (35.1)	0.39 ± 0.10	1.880
< 160	2224 (64.9)	0.38 ± 0.10	
High density lipoprotein - cholesterol (mg/dL)			
≥ 30	3323 (97.0)	0.38 ± 0.10	- 2.542*
< 30	102 ( 3.0)	0.42 ± 0.14	
Smoking			
smoker	1491 (43.5)	0.39 ± 0.10	2.947**
non - smoker	1934 (56.5)	0.38 ± 0.10	

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.01  
 \*\*\* p < 0.001

급성기 반응은 그 반응 유발인자가 무엇이든 조직 손상을 받은 부위에서 조직대식세포와 혈중단핵구로부터 시작된다. 활성화된 대식세포와 단핵구는 Interleukin (이하IL) -1, 종양괴사인자(Tumor necrosis factor, 이하 TNF)를 포함한 다양한 반응 매개물들을 분비한다. 반응부위에서 IL-1과 TNF는 섬유모세포와 내피세포 (endothelial cell)를 포함한 기질세포들 (stromal cell)에 작용하여 이차적인 사이토카인(IL-1, IL-6, TNF)들을 분비한다. 이렇게 분비된 많은 매개물들이 일련의 염증반응을 일으키면서, 간에서

CRP를 비롯한 급성 반응상 물질 (acute phase reactant)을 합성하게 한다.<sup>31, 32)</sup> CRP는 다른 급성 반응상 물질보다 빠르게 합성 및 분해되며, 조직손상과 염증이 계속되면 높은 값을 유지하므로 염증 활성도를 가장 잘 나타낸다.<sup>2)</sup>

염증이 일어나면서 생성된 IL-6는 간으로부터 응고인자의 합성을 촉진하고 간의 포도당신생 (hepatic gluconeogenesis) 및 중성지방의 합성을 촉진하며, TNF- $\alpha$ 는 지단백질 분해효소의 활성도를 억제하고 간의 지방질신생 (hepatic lipogenesis)을 자극한다고

**Table 3. Multiple regression analysis of cardiovascular risk factors and CRP**

Variable	Standardized coefficient ( $\beta$ )	t
Age	0.010	0.523
Sex	-0.020	-0.754
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.042	2.143*
WBC	0.126	6.872**
Systolic blood pressure	0.045	1.656
Diastolic blood pressure	-0.003	-0.126
Total cholesterol	0.041	2.182*
High density lipoprotein-cholesterol	-0.065	-3.426**
Smoking	-0.006	-0.217

\* p < 0.01  
 \*\* p < 0.001

알려졌다.<sup>32)</sup> IL-6, TNF는 또한 내피세포들을 활성화해서 강력한 혈관 수축물질을 생산하여 관상동맥에 혈전형성을 초래한다.<sup>33)</sup>

CRP는 클라미디아성 폐렴 (*Chlamydia pneumoniae*) 이나 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 감염, 기관지염 같은 염증질환이 있을 때 생성되어 지질대사에 변화를 주고<sup>32, 34, 35)</sup>, 혈전형성을 유발하는 단백질을 생성케하여<sup>36)</sup>, 독립적으로 심혈관질환과 관계를 가질 수도 있다.<sup>20, 21)</sup> 또는 CRP가 동맥경화의 진행에 따라 계속되는 만성적인 염증의 결과로 심혈관 질환과 연관되거나, 또 다른 가능성으로는 관상동맥과 다른 위치서 급성염증반응이 일어나 생성된 여러 사이토카인 및 매개물들이 관상동맥의 동맥경화진행에 영향을 주어 심혈관질환과 연관되는 것으로 생각된다.

즉, CRP와 심혈관질환은 첫째, 그 자체로 심혈관질환과 연관되거나, 둘째, 동맥경화 과정의 만성적인 염증의 결과로서 증가되어 연관되거나, 셋째, 간으로부터 CRP생성을 일으키는 IL-1, TNF 등과 같은 반응매개물들을 통해 간접적으로 연관되는 것으로 생각된다.

Mendall 등의 연구서 CRP는 심혈관질환의 위험인자와 관련성이 있는 것으로 처음 조사되었다.<sup>37)</sup> 본 연구는 우리나라 사람들을 대상으로 하여 성별과 관계없이 3,425명을 대상으로 진행하였다.

Mendall 등의 연구에서는 총콜레스테롤을 포함한 모든 심혈관질환 위험인자들이 CRP값과 관련되어 CRP값이 높은 군일수록 각 위험인들의 값이 증가되었다고 하였다.<sup>37)</sup> 3,425명을 대상으로한 본 연구에

서는 t-검정을 하였을 때, 비슷한 결과를 나타내었지만, 다중회귀분석을 하였을 때는 총콜레스테롤, 고밀도지단백질, 백혈구, 체질량지수만이 유의한 상관관계를 보여주고 있다. Grau등의 연구서도 고혈압, 흡연, 성별, 연령은 유의한 관계는 보이지 않았었다.<sup>38)</sup>

본 연구에서 총콜레스테롤과 고밀도지단백질과 유의한 관계를 보여주고 있는 것은 고지혈증에 의해 동맥경화가 진행되는 과정에서의 만성적인 염증반응으로 CRP값이 증가되고 있는 것으로 생각되어진다. 동맥경화를 혈액검사를 통해서 알 수는 없지만, 고밀도지단백질이 낮고, 총콜레스테롤이 높으면 동맥경화가 어느 정도 진행되었을 거라고 추측할 수 있다.

CRP자체가 염증반응의 한 결과이므로 염증세포인 백혈구가 증가하였을 때 CRP가 높게 나오는 것은 쉽게 설명될 수 있다.

비만한 환자의 지방세포는 TNF- $\alpha$ 의 전령RNA (mRNA)를 많이 만들어내며 이때 생성되는 TNF- $\alpha$ 가 CRP생성 및 지질 대사에 영향을 미친다.<sup>39)</sup> 본 연구에서 체질량지수가 높은 사람이 CRP값이 높게 나오는 이유는 이런 기전으로 설명될 수 있을 것이다.

CRP는 정상범위내에서도 총콜레스테롤, 백혈구, 체질량지수와 유의한 상관관계, 고밀도지단백질과는 유의한 역상관관계를 보여주고 있다. 이는 급성염증반응이 연속성의 반응, 즉 염증이 심하면 그 반응이 크게 나타나 CRP가 크게 증가하고, 경한 만성적인 염증일 때는 CRP가 정상범위에서 높은 값을 유지하는 양상의 반응이라는 개념을 뒷받침하면서<sup>37)</sup> 정상범위에서 CRP는 심혈관질환 위험인자중 총콜레스

테롤, 고밀도지단백질, 체질량지수, 백혈구와 유의한 관계를 보여주면서 체내 염증반응은 동맥경화의 발전에 영향을 미칠 수 있음을 보여주고 있다.

고혈압은 심혈관질환의 고위험요소로 알려져 있으며, Schmid와 Grau의 연구에서 고혈압은 증가된 염증반응의 한 단면임을 보여주었다.<sup>40, 41)</sup> 그러나, 본 연구에서 회귀분석시 유의하지 못한 결과를 보여주었다. Grau 등의 연구서도 고혈압은 유의한 결과를 보여주지는 않았었다.<sup>38)</sup> 또 본 연구서 측정된 혈압은 며칠간격의 외래방문을 통한 혈압측정이 아닌 일회적 측정이며 과거력이 고려되지 않은 점이 다른 연구의 결과와 추론과는 같지 않았으리라 생각되며 건강검진 자료를 이용한 이 연구의 제한점이라 할 수 있다.

연령은 t-검정에서 유의 있는 결과를 보여주었지만, 회귀분석에서는 유의 있는 결과를 나타내고 있지 않다. Ballou의 연구에서는 t-검정시 본 연구와 일치된 결과를 보여주었지만<sup>42)</sup>, 회귀분석은 하지 않았었다. 흡연력과 성별도 t-검정에서 유의 있는 결과를 보여주었지만, 회귀분석에서는 유의 있는 결과를 나타내고 있지 않다. 아마도 이 인자들은 교란변수로 작용하였을 것이라 생각된다.

심혈관질환 위험인자가 CRP의 상승을 설명해주는 설명력이 4%로 낮은 이유는 CRP의 상승에 관계되었을 가능성이 있는 다른 요인을 함께 분석하지 않았기 때문이기도 하며 또한 건강하다고 여기는 성인에서 정상범주로 간주되는 CRP를 분석하였기 때문이라 생각된다.

CRP는 정상인에서 총콜레스테롤과 고밀도지단백질이 심혈관질환에 미치는 위험요인에 부가적인 영향을 끼치며<sup>13, 20)</sup>, 또한 독립적으로도 영향을 미치고 있다는 연구도 발표되었다.<sup>20, 21)</sup> 이미 이전 연구에서도 심혈관질환을 가지고 있거나<sup>12-14)</sup>, 노인환자에게서<sup>43)</sup>, 고위험인자를 가진 환자에게서<sup>44)</sup>, 혹은 전혀 심혈관질환이 없더라도 CRP가 높은 군은 향후 심혈관질환 발생이 높았다고 보고하였다.<sup>20, 21)</sup>

기저반응(underlying mechanism)이 무엇이든지 간에, 본 연구의 건강한 성인의 심혈관질환 위험인자 일부와 CRP는 상호관련성이 있으며 CRP가 높은 군의 심혈관질환 위험인자 측정값들이 높게 나타나고 있다. 이상의 결과와 참고문헌들을 종합하면 CRP가 정상범주일지라도 CRP가 높은 사람은 심혈관질환의

위험성에 대해 예의 주시할 필요가 있다. 그러나 아직은 현재까지 알려진 참조값(정상값)의 어느 부분을 절단값(cut-point value)으로 할지는 연구되지 않았다. 향후 이 부분에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각되며, CRP 단독으로의 의미를 좀 더 명확히 해야 할 필요가 있다. 현재로서는 다른 위험인자와 전체적인 신체상태를 고려하여 판단하는 것이 바람직하리라 생각되며 전향적인 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;i:653-7.
2. Jane DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatrict dis J* 1997;16:735-47.
3. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Molineam N, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
4. Saikku P, Leiononen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman M, Maninen M, et al. Shronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-7.
5. Mendall MA, Goggin MG, Molineaux N, Joanna Levy, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br heart J* 1994;71:437-9.
6. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-82.
7. Palosuo T, Husman T, Koistinen J, Aho K. C-reactive protein in popualtion samples. *Acta Medica Scandinavica* 1986;220:175-9.
8. De Beer F, Pepys M. Solid-phase immunoradiometric assay for C-reactive protein using magnetisable cellulose particles. *J immunol methods* 1982;50:299-308.

9. Kushner I, Broder ML, and Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-42.
10. De Beer F, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;42:239-43.
11. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
12. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore J Rm et al. The prognostic value of c-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
13. Thompson S, Kienast J, Pyke S, Heverkarte F, Van de Loo J. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with the angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-41.
14. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N, Shimada K. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:857-60.
15. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty, Pastermack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial and its relationship to after myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:857-60.
16. Toshihira A, Tsutomu Y, Hiroto S, Yasushi A, Makoto A, Hideo M, Satoshi O. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
17. David AM, Nader R, Elliott MA, Debra LW, Carolyn HM, Christopher PC, Eugene B. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin-T in acute coronary syndrome: a TIMI 11A substudy. *JACC* 1998;31:1460-5.
18. Bolo-deoku J, Wilcox AH, Barron JL. The use of C-reactive protein in the evaluation of chest pain of cardiac origin. *Ann Clin Biocem* 1992;29:465-6.
19. Mach F, Lovis C, Gaspoz M, Unger PF, Boullie, Urban P, Rutishauser. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur heart J* 1997;18:1897-902.
20. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and risks cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
22. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-8.
23. Ernst E, hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, dormandy JA, Leukocyte and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-234.
24. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;304:465-8.
25. Kannel WB. Anderson K, Wilson PWF, White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham study. *JAMA* 1997;267:1253-6.
26. Kyoji Kohchi, Shigeo Takebayashi Tadayuki Hiroki, and Masakiyo Nobuyoshi. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results of autopsy. *Circulation* 1985;71:No.4:709-16.
27. Stratford N, Britten K, Gallagher P, Inflammatory Infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986;59:271-6.
28. Sato T, Takebayashi S, Kohchi K, Increased sub-endothelial infiltration of the coronary arteries

- with monocytes/macrophages on patients with unstable angina. *Atherosclerosis* 1987;68:191-7.
29. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Descoings B, Lesperance J, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1983;309:685-9.
  30. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50, 310-8.
  31. Heinz Baumann and Jack Gaudie: The acute phase response. *Immunology today* 1994;15:74-80.
  32. Feingold K, Grunfeld C. Role of cytokine in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41;(suppl2):97-101.
  33. Attilio M, Luigi MB, Giovanna L. Inflammation in ischemic hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41(suppl2):97-101.
  34. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins *Imt Rev Exp Pathol* 1985;27:83-111.
  35. Volanakis JE, Narkates AJ. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidyl- -choline bilayers and complement. *J Immunol* 1981;126:1820-5.
  36. 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* 1993;82:513-20.
  37. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-4.
  38. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular disease. *Thrombosis Research* 1996;82:245-55.
  39. Rose GA, Blackburn H, Gillium RF, Prineas RJ. *Cardiovascular survey methods*, 2nd ed. (WHO Monograph Series, No 56.) Geneva: WHO 1982: 123-43.
  40. Schmid-schonbein GW, Seiffge G, Delano FA, Shen K, Zweifach BW. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive hearts. *Hypertension* 1991;17:323-30.
  41. Grau AJ, Seitz R, Immel A, Steichen-wiehn C, Hacke W. Increased levels of leukocyte elastase in ischemic stroke and in subjects with vascular risk factors. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:50-4.
  42. Ballou SP, Lozanski GB, Hodder S, Rzewnicki DL, Mion LC, Sipe JD, Amasa BF, Kushner I. Quantitative and qualitative alterations of acute phase proteins in healthy elderly persons. *Age and Aging* 1996;25:224-30.
  43. Tracy RP, Lemitre RN, Pasty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 1997;17:1121-7.
  44. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFI Research Group. Relationship of C-reactive and coronary heart disease in the MRFI nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.

— Abstract —

**The relationship between C-reactive protein and cardiovascular risk factors**

Jung Cheon Son, M.D., Jee Hye Han, M.D., Ji Sun Kim, M.D., Jae Yong Shim, M.D.,  
Hye Ree Lee, M.D., Jai Joon Oh, M.D.\*

Department of Family Medicine, Yong Dong Severance Hospital,  
Yonsei University College of Medicine Severance Hospital Health Promotion Center\*

**Background:** C-reactive protein is an acute phase reactant, which can be increased by either (both) infectious or (and) non-infectious and non-specific reaction of cells and tissue metabolism. Also C-reactive protein is known to have a relationship between changes in lipid and glucose metabolism. In recent studies, the possibility of being a prognostic factor of cardiovascular risk factors and serum C-reactive protein concentration within conventional reference ranges in otherwise normal people has also received little attention. Therefore, in this study, we tried to look for the relationship between C-reactive protein and cardiovascular risk factors of a healthy adult.

**Methods:** We analyzed the results of the surveys and general chemistries given to 3,548 healthy men and women who have visited the health promotion center in a certain university hospital. We assayed the C-reactive protein by means of rate nephelometry. We omitted the case of 123 people who went over 1mg/dL. We compared C-reactive protein of normal and abnormal range of each risk factor and went through the multiple regression analysis for the factors with significant differences.

**Results:** When C-reactive protein concentration of normal and abnormal range of cardiovascular risk factors were compared by t-test, there were differences according to age ( $p < 0.001$ ), sex ( $p < 0.001$ ), body mass index ( $p < 0.001$ ), WBC ( $p < 0.001$ ), systolic blood pressure ( $p < 0.001$ ), diastolic pressure ( $p < 0.001$ ), total cholesterol ( $p < 0.01$ ), HDL-cholesterol ( $p < 0.05$ ) and smoking ( $p < 0.01$ ). We could not find any significant difference of triglycerides. After going through multiple regression analysis for the risk factors, which showed a significant difference by t-test, we found out that the C-reactive protein increased as cholesterol ( $p < 0.01$ ), body mass index ( $p < 0.01$ ) and WBC ( $p < 0.001$ ) increased. As for HDL-cholesterol ( $p < 0.001$ ), the C-reactive protein increased as it decreased. Age, sex, smoking history, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure did not show significant relationship we were looking for.

**Conclusion:** C-reactive protein was not related to age, smoking history, blood pressure, and triglycerides among cardiovascular risk factors, but was related to body mass index, cholesterol, HDL-cholesterol and WBC. This relationship indicated that even if the C-reactive protein was in normal range a person with C-reactive protein should be aware of the risk involved for cardiovascular diseases. (J Korean Acad Fam Med 2002;23 : 365-373)

---

Keywords: C-reactive protein, cardiovascular diseases, risk factors